



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 527**

51 Int. Cl.:  
**B02C 17/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01933229 .5**

86 Fecha de presentación : **10.05.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1280604**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **05.02.2003**

54 Título: **Procedimiento de molienda.**

30 Prioridad: **10.05.2000 US 203366 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.08.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.08.2008**

73 Titular/es: **Jagotec AG.**  
**Eptingerstrasse 51**  
**4132 Muttenz, CH**

72 Inventor/es: **Verhoff, Frank, H.;**  
**Snow, Robert, A. y**  
**Pace, Gary, W.**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 303 527 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento de molienda.

**5 Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un procedimiento de molienda y, en particular, a un procedimiento de molienda que utiliza dos granulometrías de los medios de molienda, para obtener pequeñas partículas de un material sólido, en donde los medios quedan retenidos en la cámara de molienda del molino y las partículas pequeñas quedan separadas de los medios de molienda.

**Antecedentes de la invención**

En diversas industrias se utiliza ahora ampliamente la reducción de tamaño de sólidos cristalinos y amorfos por medios mecánicos, empleando técnicas de molienda en seco o húmedo, tales como molienda a chorro, molienda con bolas, molienda con medios para tal fin u homogenización. Diversas aplicaciones industriales incluyen la producción de pinturas; pigmentos; materiales fotográficos; productos cosméticos; productos químicos; polvos metálicos útiles como catalizadores y soportes; partículas de fase estacionaria útiles en separaciones analíticas y cromatográficas preparativas de compuestos químicos y mezclas, por ejemplo, en medicina legal, estudios de alimentos, productos cosméticos, productos químicos y productos farmacéuticos; tóners en polvo, tanto negros como de color, útiles en aplicaciones xerográficas e impresión, incluyendo impresión por láser; y pequeñas partículas de agentes farmacéuticos sólidos, incluyendo agentes terapéuticos y de formación de imágenes para diagnóstico solubles en agua, insolubles en agua y pobremente solubles en agua, agentes medicinalmente activos, medicamentos, extractos vegetales y herbarios, fármacos, pro-fármacos, formulaciones de fármacos, agentes para la formación de imágenes en diagnóstico y similares. En aplicaciones farmacéuticas suele ser conveniente preparar partículas muy pequeñas de un sólido esencialmente insoluble en agua o pobremente soluble en agua debido a que la velocidad de disolución de una partícula y con frecuencia la biodisponibilidad de un fármaco esencialmente insoluble en agua o pobremente soluble en agua puede aumentar con el incremento del área superficial, es decir, con el descenso del tamaño de partícula.

Ejemplos de molinos usados para llevar a cabo la reducción del tamaño de partícula incluyen molinos coloidales, molinos oscilatorios, molinos de bolas, molinos con medios para tal fin, molinos atritores, molinos de chorro, molinos vibratorios y homogenizadores de alta presión. Métodos de reducción del tamaño se describen, por ejemplo, en las Patentes US Nos. 4.006.025, 4.294.916, 4.294.917, 4.940.654, 4.950.586 y 4.927.744 y UK 1.570.362.

En un procedimiento de trituración o molienda, las colisiones repetitivas de los medios de molienda con un material sólido que ha de ser molido, es decir, el sustrato molido, se traducen en una fractura repetitiva del sustrato y en la consecuente reducción del tamaño de partícula del sustrato. Cuando se emplea un procedimiento de molienda con medios para reducir el tamaño de las partículas de un sustrato, el procedimiento se efectúa normalmente en un molino que comprende una cámara de molienda conteniendo medios de molienda, un material o sustrato sólido que ha de ser molido o un portador fluido líquido o gaseoso en donde quedan suspendidos los medios y el sustrato. El contenido de la cámara de molienda se agita con un agitador que transfiere energía a los medios de molienda. Los medios colisionan con energía y de forma acelerada con el sustrato para triturar, trocear, fracturar o reducir de otro modo el tamaño del material de sustrato sólido y conducir a una reducción global del tamaño de partícula del sustrato y a una reducción global de la granulometría media de las partículas del sustrato.

Los medios de molienda se seleccionan generalmente entre una variedad de materiales densos y duros, tales como arena, acero, carburo de silicio, materiales cerámicos, silicato de zirconio, óxido de zirconio e itrio, vidrio, alúmina, titanio y ciertos polímeros tales como poliestireno reticulado y metacrilato de metilo. A veces se prefieren los medios poliméricos más que los medios inorgánicos convencionales debido a que aquellos no se degradan para depositar óxidos metálicos y sales solubles en el sustrato molido, y también debido a que las fluctuaciones del pH y cambios químicos se pueden reducir al mínimo durante la molienda. Dichos cambios pueden deteriorar la estabilidad de la dispersión, hidrolizar ciertos sólidos y alterar el rendimiento de la molienda. Las geometrías de los medios pueden variar dependiendo de la aplicación, aunque muy comúnmente se utilizan perlas esféricas o cilíndricas.

Los medios de molienda pueden ser de diversos tamaños y granulometrías, incluyendo partículas grandes y partículas más pequeñas. La granulometría de los medios de molienda puede ser estrecha, en cuyo caso los medios son de un tamaño sustancialmente uniforme o casi uniforme. Alternativamente, se puede utilizar más de una granulometría estrecha de los medios. Si se utilizan dos tamaños sustancialmente de los medios, en donde prácticamente todos los medios pueden ser clasificados como de un tamaño u otro, entonces la granulometría de los medios de molienda puede ser descrita como bimodal. Las granulometrías bimodales de los medios de molienda suelen utilizarse en una cámara de molienda que contiene un separador que presenta aberturas más pequeñas que el tamaño más pequeño de los medios utilizados. Dicho separador o tamiz no permitirá que salga de la cámara de molienda cualquier tamaño de medios utilizado en una distribución bimodal o amplia de tamaños de los medios. Alternativamente, los medios de molienda pueden ser suficientemente pequeños para que prácticamente la totalidad de los medios de molienda puedan pasar a través de las aberturas del separador o tamiz y salir así de la cámara de molienda. Alternativamente, el tamaño de las aberturas del separador puede ser lo suficientemente pequeño para prohibir el paso de una granulometría de los medios (es decir, un tamaño más grande) pero permitir el paso de otra granulometría de los medios (es decir, una granulometría más pequeña de los medios de molienda).

## ES 2 303 527 T3

Los molinos útiles para reducir el tamaño de partícula de un sustrato sólido pueden operar de modo discontinuo o de modo continuo o semi-continuo. Los molinos que operan en modo continuo suelen incorporar un dispositivo tal como un separador o tamiz para retener los medios de molienda junto con partículas relativamente grandes del sustrato sólido que está siendo molido en la zona o cámara de molienda del molino, al tiempo que las partículas más pequeñas del sustrato que está siendo molido, es decir, las partículas de sustrato producto, pueden salir de la cámara de molienda según un modo de paso en recirculación o separado. La recirculación suele ser en forma de una dispersión tal como una suspensión espesa, suspensión, dispersión o coloide del sustrato suspendido en una fase de portador fluido que se mueve desde la cámara de molienda al interior de un recipiente, en donde queda retenido con agitación, y desde aquí de nuevo a la cámara de molienda, frecuentemente con ayuda de una bomba. Un separador o tamiz está situado de un modo eficaz en el orificio de salida de la cámara de molienda. Dicho dispositivo para realizar simultáneamente la molienda y la separación de los medios de molienda es referido como “separación dinámica de los medios de molienda”.

En otro método de molienda continua de un sustrato, los molinos que operan en modo continuo pueden incorporar un dispositivo para retener partículas relativamente grandes del sustrato sólido que está siendo molido en la zona o cámara de molienda del molino, al tiempo que las partículas más pequeñas del sustrato que está siendo molido, es decir, las partículas del sustrato producto, así como los medios de molienda, pueden salir de la cámara de molienda en un modo de paso en recirculación o de paso separado. En el modo de recirculación, las partículas de sustrato producto y los medios suspendidos en un portador fluido se mueven desde la cámara de molienda a través del separado o también al interior de un recipiente, en donde quedan retenidos con agitación frecuentemente, y desde aquí de nuevo a la cámara de molienda, con frecuencia con ayuda de una bomba.

Según otro método de molienda continua de un sustrato, los molinos que operan en un modo continuo pueden incorporar un dispositivo para retener tanto partículas relativamente grandes del sustrato sólido que está siendo molido como los medios de molienda de tamaño grande en la cámara de molienda del molino, al tiempo que las partículas más pequeñas del sustrato que está siendo molido, es decir las partículas de sustrato producto, así como los medios de molienda de tamaño pequeño, pueden salir de la cámara de molienda en un modo de paso en recirculación o separado. En el modo de recirculación, las partículas de sustrato producto y los medios de molienda de tamaño pequeño suspendidos en un portador fluido, se mueven desde la cámara de molienda a través de un separador o tamiz al interior de un recipiente, en donde quedan retenidos frecuentemente con agitación, y desde aquí de nuevo a la cámara de molienda, con frecuencia con ayuda de una bomba.

En un procedimiento discontinuo, el portador fluido y el sustrato que está siendo molido permanecen en el recipiente hasta que las partículas de sustrato fracturadas se han reducido al tamaño deseado o a un tamaño mínimo alcanzable. El portador fluido y las partículas de sustrato producto se separan entonces de las partículas de medios de molienda con un separador o tamiz en el orificio de salida de la cámara de molienda.

Se han establecido varias técnicas para retener los medios de molienda en los molinos, incluyendo separadores de los medios tales como separadores rotativos con espacios de separación, cribas, tamices, cribas asistidas centrífugamente, y dispositivos similares para restringir físicamente el paso de los medios desde el molino. La retención de los medios surge como consecuencia de que las dimensiones de los medios de molienda son más grandes que las dimensiones de las aberturas a través de las cuales pueden pasar las partículas de sustrato de tamaño reducido.

En procedimientos discontinuos que utilizan molinos de bolas (por ejemplo, Abbe Ball Mills) o molinos de bolas agitados (por ejemplo, Union Process Attritor), la separación de la dispersión y de los medios de molienda se efectúa después de finalizada la molienda, normalmente a través de una criba o tamiz o filtro de tamaño más pequeño que los medios de molienda. Habitualmente, el tamiz se fija en el recipiente de molienda y la suspensión espesa se separa por evacuación por gravedad o se bombea fuera del recipiente para pasar a través del filtro. Alternativamente, la suspensión espesa puede ser forzada desde el recipiente cargando el recipiente con gas comprimido. Sin embargo, el uso de medios de molienda de un tamaño relativamente grande puede imponer una limitación práctica en cuanto al tamaño final de las partículas de sustrato producidas en el procedimiento de molienda.

En los últimos años se ha producido una transición al uso de medios de molienda pequeños en procedimientos de molienda convencionales de sustratos sólidos para la preparación de diversas pinturas, dispersiones de pigmentos, dispersiones fotográficas, farmacéuticas y similares. Las ventajas obtenidas con el uso de medios de tamaño más pequeño incluyen velocidades más rápidas de reducción del tamaño de partícula del sustrato y la consecución más rápida de granulometrías más pequeñas de las partículas de sustrato como productos del procedimiento de molienda, es decir, una trituración más eficiente. Ciertas mejoras en los diseños de molinos convencionales, tal como en los molinos Netzsch LMC y molinos Drais DCP, han incorporado dimensiones más pequeñas de las aberturas del tamiz que permiten la separación física de medios de molienda más grandes de las partículas de sustrato, tan pequeñas como de 250 a 300 micrómetros o menos. Sin embargo, incluso con los mejores diseños de máquinas disponibles, generalmente no es posible utilizar medios más pequeños de alrededor de 250 a 300 micrómetros debido a la obstrucción del tamiz del separador en posición próxima a la cámara de molienda y debido a la acumulación de presión inaceptable como consecuencia de la compactación hidráulica de los medios de molienda. Normalmente, para aplicaciones comerciales, se considera que un tamaño de los medios de molienda de 350 micrómetros es el límite inferior práctico para la retención de partículas de los medios de molienda debido a limitaciones del tamiz separador de dichos medios.

El uso de medios que son más pequeños que el tamaño de las aberturas del tamiz en molinos convencionales ha permitido la reducción de sustratos sólidos a tamaños de partícula del orden de alrededor de 50 micrómetros. Por

## ES 2 303 527 T3

ejemplo, Czekai *et al.*, en las Patentes US 5.513.803 y 5.718.399 describen el uso de medios de molienda ultrafinos para la preparación de partículas finas útiles en elementos formadores de imágenes y pigmentos. Sin embargo, los huecos del separador de los medios de molienda se seleccionaron para que fueran al menos dos a diez veces el tamaño de los medios más pequeños, de manera que tanto los medios más pequeños como las partículas de sustrato producto de tamaño reducido pudieran pasar a través de los huecos del separador del molino. Esto se tradujo en la necesidad de una adición continua de una mezcla de medios más pequeños y sustrato a la cámara de molienda y en la separación continua de la cámara de molienda de una mezcla de medios más pequeños y producto sustrato de tamaño reducido. Por otro lado, la separación del sustrato producto de los medios de molienda de tamaño más pequeño necesitaba una etapa de separación posterior. El uso simultáneo de una mezcla de medios de molienda de tamaño grande y pequeño, en donde los medios de tamaño grande quedaban retenidos en la cámara de molienda y los medios de tamaño más pequeño no quedaban retenidos dentro de la cámara de molienda, implicaba todavía una etapa posterior después de la molienda para separar los medios más pequeños del producto sustrato molido.

Liversidge *et al.* en la Patente US No. 5.145.684 y la Solicitud de Patente europea 498.492 describen partículas dispersables consistentes en una sustancia medicamentosa o un agente de contraste de rayos X que tienen un modificador de la superficie, adsorbido sobre su superficie, en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula medio eficaz menor de alrededor de 400 nm. Las partículas se preparan por dispersión de una sustancia medicamentosa o agente formador de imágenes en un medio de dispersión líquido y molienda en húmedo en presencia de medios de molienda rígidos. Liversidge *et al.* no sugieren un procedimiento de molienda continuo que utilice al menos dos granulometrías de los medios de molienda en donde una de las granulometrías es más pequeña que las aberturas existentes en un dispositivo separador de los medios en la cámara de molienda de un molino y en donde los medios de molienda están separados del agente farmacéutico dentro de la cámara de molienda y los medios de molienda quedan retenidos en la cámara de molienda.

Un aparato de separación para evitar que los materiales de molienda salgan de la cámara operativa de una máquina de separación, se describe en la Solicitud de Patente alemana 3837412, reducción de tamaño o mezcla de sustancias, cuya cámara operativa está provista de una entrada de suministro y un espacio de separación de salida anular entre paredes rotativas y fijas, con lo que el espacio de separación de salida tiene una cámara anular ampliada entre su extremo de salida y extremo de entrada, cuyo volumen se llena con un relleno de partículas rotativas, cuyas partículas rotativas tienen un diámetro más grande que el de las partículas de molienda. Las partículas rotativas son de configuración esférica, mientras que el relleno de partículas rotativas en la cámara anular consiste en varias capas de partículas rotativas. El sistema de separación se puede aplicar a molinos esféricos y tubulares. La separación de partículas de molienda se optimiza en frente del espacio de separación de salida y también es totalmente eficaz cuando se muelen sustancias altamente viscosas y pastosas.

Bruno *et al.* en la solicitud de patente US No. de serie 07/981.639 presentada el 25 de noviembre de 1992, titulada "Method for Grinding Pharmaceutical Substances", describe medios de molienda poliméricos para moler composiciones farmacéuticas.

La Patente US 5.662.279 describe la molienda de una suspensión espesa de un compuesto empleando medios de molienda rígidos para reducir el tamaño de partícula del compuesto. Sin embargo, la separación del producto de los medios de molienda se efectuó en una etapa posterior mediante filtración en vacío a través de una sonda de filtración separable unida a un conducto sumergido en la suspensión espesa.

Las Patentes US 5.470.583 y 5.336.507 describen métodos para la preparación de nanopartículas empleando un fosfolípido cargado como un modificador del punto de turbidez.

La Patente US 5.302.401 describen composiciones y métodos para formar nanopartículas con un modificador de la superficie y un crioprotector adsorbido en las mismas.

La Patente US 5.478.705 describe un procedimiento para la preparación de partículas sólidas de un compuesto útil en elementos fotográficos, electrofotográficos o de formación de imágenes por transferencia térmica que tienen un tamaño medio de partícula menor de 1 micrómetro y que comprende moler el compuesto en presencia de medios de molienda que comprenden una resina polimérica.

La Patente US 5.500.331 describe un método de preparación de partículas submicrométricas de un material, tal como un pigmento útil en pinturas o un compuesto útil en elementos formadores de imágenes, que comprende moler el agente en presencia de medios de molienda que tienen un tamaño de partícula medio menor de alrededor de 100 micrómetros. En una modalidad preferida, el medio de molienda es una resina polimérica.

La Patente US 5.518.187 describe un método de preparación de partículas de una sustancia medicamentosa o de un agente formador de imágenes para diagnóstico, que comprende moler la sustancia medicamentosa o el agente formador de imágenes en presencia de un medio de molienda que comprende una resina polimérica. También se describe un método de preparación de partículas de una sustancia medicamentosa o de un agente formador de imágenes para diagnóstico mediante molienda con un medio de molienda rígido para reducir dichas partículas a un tamaño submicrométrico, en donde dicho medio de molienda tiene una forma sustancialmente esférica, tiene un tamaño de partícula de 0,1 a 3 mm y comprende una resina polimérica.

## ES 2 303 527 T3

La Patente US 5.534.270 describe un método de preparación de partículas medicamentosas cristalinas en nanopartículas, esterilizadas, que comprende las etapas de proporcionar una sustancia medicamentosa que tiene una solubilidad en agua menor de 10 mg/ml; despirogenar un medio de molienda rígido que tiene un tamaño de partícula menor de 3 mm; mezclar y autoclavar la sustancia medicamentosa y el medio de molienda rígido; y añadir un modificador de la superficie a la sustancia medicamentosa y medio de molienda rígido, que se han autoclaveado, a un medio de dispersión tal como agua, y moler en húmedo la sustancia medicamentosa de manera suficiente para mantener un tamaño de partícula medio eficaz menor de 400 nm. El medio de molienda rígido se elige del grupo consistente en perlas de silicato de zirconio, óxido de zirconio estabilizado con magnesia y perlas de vidrio.

La Patente US 5.657.931 describe un procedimiento para la preparación de una dispersión acuosa de partículas sólidas finas de un compuesto orgánico no polimérico sustancialmente insoluble en agua, útil en la formación de imágenes, cuyo procedimiento comprende formar una suspensión acuosa basta de partículas sólidas de dicho compuesto y un dispersante polimérico en bloque, anfipático, soluble o dispersable en agua, que tiene un índice HLB de al menos 8, y moler entonces dicha suspensión espesa durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar partículas del tamaño de partícula deseado menor de 0,5 micrómetros.

La Patente US 5.704.556 describe un procedimiento para la producción rápida de partículas coloidales, cuyo procedimiento comprende proporcionar una suspensión espesa de alimentación que tiene un tamaño de partícula medio menor de 1 micrómetro en un molino agitado, incluyendo la suspensión espesa de 5 a 10% en peso aproximadamente de un dispersante; y un total de sólidos menor de alrededor de 50% en peso en un fluido de baja viscosidad; proporcionar perlas cerámicas seleccionadas entre zircón, vidrio y óxido de zirconio fortalecido con itrio de un diámetro menor de 100 micrómetros en el molino; llenar el molino a un volumen mayor del 90%; operar el volumen a velocidades punta de al menos 20 m/seg; y limitar el tiempo de residencia a menos de 2 minutos aproximadamente, con lo que se obtienen partículas que tienen un tamaño de medio de partícula menor de alrededor de 0,1 micrómetros a partir de la alimentación. Según un aspecto, el diámetro de las perlas cerámicas no es mayor de cien veces aproximadamente el tamaño medio de partícula de las partículas de la alimentación.

La Patente US 5.862.999 describe un método de molienda de partículas de un agente terapéutico o de diagnóstico, en donde el agente es molido en presencia de un medio de molienda rígido que tiene un tamaño medio de partícula menor de alrededor de 100 micrómetros. Las partículas de agente terapéutico o de diagnóstico producidas por el procedimiento de molienda tienen un tamaño medio de partícula menor de alrededor de 500 nm.

La Patente US 5.902.711 describe un procedimiento para formar partículas sólidas molidas de un pigmento de tónor electrofotográfico que comprende partículas sólidas de molienda del compuesto en un medio líquido orgánico en fase continua, en presencia de un medio de molienda polimérico, para reducir el tamaño medio de las partículas del compuesto. La fase líquida continua, tal como un monómero polimerizable etilénicamente insaturado, comprende un disolvente para el polímero del medio de molienda en una forma no reticulada, y el medio de molienda se reticula de manera suficiente para impedir un hinchamiento del 50% en volumen del medio de molienda polimérico en la fase líquida continua en el plazo de 4 horas a 25°C. El medio de molienda polimérico puede tener un tamaño medio de partícula menor de alrededor de 100 micrómetros en estado no hinchado antes de la adición a la fase líquida orgánica continua. Las partículas del compuesto son molidas a un tamaño medio de partícula menor de 100 nm. El polímero del medio de molienda comprende monómeros polimerizados de estireno y divinilbenceno.

La Solicitud de Patente internacional WO 99/39700 describe la preparación de nanopartículas submicrométricas a partir de un principio farmacológicamente activo y de un material compuesto que consiste en al menos una sustancia lipídica y al menos una sustancia anfífila, empleando una homogenización a elevada presión, para formar una microemulsión del material compuesto a una temperatura mayor que la temperatura de fusión de al menos uno de los materiales que constituyen el material compuesto, y en presencia de uno o más surfactantes acuosos como sustancias de superficie activa, y posterior enfriamiento de la microemulsión para formar una dispersión de partículas sólidas.

La Patente US 5.922.355 describe un método para la preparación de micropartículas de tamaño submicrométrico mediante métodos de reducción del tamaño de partícula, en donde un material sólido se reduce de tamaño durante un periodo de tiempo mientras se encuentra de forma continua por debajo del punto de fusión del material o por precipitación mientras las partículas se estabilizan con fosfolípidos como sustancias de superficie activa en combinación con otros modificadores de la superficie, para controlar el crecimiento del tamaño de partícula y mejorar la estabilidad en almacenamiento. El uso de uno o más modificadores de la superficie, en adición a un fosfolípido, proporciona valores de tamaño medio de partícula ponderados en volumen que son mucho más pequeños que aquellos que pueden ser conseguidos empleando solo fosfolípido sin el uso de otra sustancia de superficie activa (surfactante) con la misma entrada de energía, proporcionando al mismo tiempo composiciones resistentes al crecimiento del tamaño de partícula en almacenamiento. El fosfolípido y el surfactante están ambos presentes en el momento de la reducción del tamaño de partícula.

La Patente US 5.700.471 describe un procedimiento para la micronización de compuestos que tienen baja solubilidad en agua, mediante exposición breve de tales compuestos a una temperatura por encima de sus respectivos puntos de fusión, dispersión de los mismos con turbulencia en una fase acuosa u orgánica, y posterior enfriamiento de la fase para formar una dispersión de partículas finas.

## ES 2 303 527 T3

La Patente US 4.880.634 describe un método de producción de un sistema excipiente que contiene una sustancia farmacológicamente activa para administración peroral, constituido por nano-pellets lípidos en una suspensión coloidal acuosa. El método comprende formar una masa fundida de una mezcla de al menos un surfactante, una sustancia farmacológicamente activa y al menos un lípido, dispersar la mezcla fundida dentro de una solución acuosa a una temperatura por encima del punto de fusión del lípido para formar nano-pellets de lípidos, y enfriar la suspensión por debajo del punto de fusión del lípido. En el procedimiento, una sustancia farmacológicamente eficaz se disuelve a fondo en el lípido o mezcla de lípidos durante la preparación de los nano-pellets de los lípidos.

Las Patentes US 5.091.187 y 5.091.188 describen fármacos insolubles en agua que se pueden inyectar como dispersiones acuosas de microcristales revestidos con fosfolípidos. El fármaco cristalino se reduce a 50 nm-10 micrómetros por sonicación u otros procesos que inducen un alto esfuerzo cortante en presencia de fosfolípido u otro lípido anfipático formador de membrana.

La WO 97/14407 describe partículas de compuestos biológicamente activos insolubles en agua que incluyen fármacos con tamaño medio de 100 nm a 300 nm que se preparan disolviendo el compuesto en una solución y pulverizando entonces la solución en gas comprimido, líquido o fluido supercrítico, en presencia de modificadores adecuados de la superficie.

Las ventajas de la administración de fármacos insolubles en agua formulados como pequeñas partículas han sido descritas en Pace *et al.*, "Novel injectable formulations of insoluble drugs", in *Pharmaceutical Technology*, Marzo 1999, cuyo contenido se incorpora aquí solo con fines de referencia.

Sería deseable proporcionar un procedimiento mejorado de molienda y de separación del medio de molienda, particularmente para su uso con medios de molienda de un tamaño menor de 350 micrómetros, en donde los medios de molienda quedan retenidos en la cámara de molienda y las partículas de sustrato molidas en un fluido portador son separadas de los medios de molienda.

Un objeto de la invención consiste en proporcionar un procedimiento de molienda capaz de producir dispersiones de partículas ultra-finas con tamaños medios de partículas en peso menores de 100 micrómetros.

Otro objeto consiste en proporcionar un procedimiento de molienda que permite el uso de medios de molienda con un tamaño medio en peso menor de 100 micrómetros, en donde dichos medios se separan de las dispersiones de partículas ultra-finas sin que se obstruya el separador de tales medios.

Un objeto más consiste en proporcionar un procedimiento de molienda en donde el medio de molienda no se separa del recipiente de molienda para efectuar la separación medio/dispersión.

### Breve resumen de la invención

Con el fin de conseguir los objetos anteriores, la invención queda definida por la combinación de características establecida en la reivindicación 1.

La entidad solicitante ha descubierto un procedimiento de molienda para moler un sustrato sólido en la cámara de molienda de un molino en presencia de un separador del medio o tamiz que tiene aberturas de tamaño  $S_0$  en donde se consiguen los objetivos anteriores. En esta invención, los medios de molienda comprenden una mezcla de medios de tamaño grande y medios de tamaño pequeño. Los medios de tamaño grande tienen un tamaño  $S_1$  que es en su totalidad mayor que  $S_0$ ; los mismos no pasarán a través del separador y de este modo permanecerán en la cámara de molienda. Los medios de tamaño pequeño tienen un tamaño  $S_2$  que en su totalidad es más pequeño que  $S_1$  y preferentemente es más pequeño que  $S_0$ . En esta invención, se añaden a la cámara de molienda medios de tamaño grande opcionalmente en presencia de un portador fluido. Los medios de tamaño grande forman un filtro espeso que comprende una disposición de medios de molienda en contacto y vacíos, canales y espacios entre las partículas del medio de molienda distribuidas, apiladas o estratificadas sobre el tamiz de salida de la cámara de molienda. Los medios de tamaño pequeño son más grandes que los vacíos, canales y espacios del filtro espeso y de este modo no pasarán a través del filtro espeso incluso aunque sean más pequeños que las aberturas del separador. A continuación, un conglomerado que comprende un sólido que ha de ser molido, portador fluido, medios de tamaño pequeño y opcionalmente medios de tamaño grande, se añade a la cámara de molienda bien directamente o bien bombeándose desde un depósito o tanque de contención que opcionalmente está agitado, y el sólido es molido para producir partículas muy pequeñas del sustrato sólido. Las partículas muy pequeñas son más pequeñas que el tamaño más pequeño del medio presente en la cámara de molienda. Durante el procedimiento de molienda, al menos una porción del filtro espeso próxima al tamiz de salida no se agita. Las partículas grandes del medio y las partículas pequeñas del medio no pasarán a través del filtro espeso y permanecerán en la cámara de molienda durante y después del procedimiento de molienda. El portador fluido y las partículas muy pequeñas del sustrato producto molido que son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de los espacios, vacíos y canales del filtro espeso, pueden salir de la cámara de molienda y separarse del medio de molienda. Las partículas muy finas se obtienen libres de medio de molienda como una dispersión en el portador fluido.

En otra modalidad del procedimiento de molienda de esta invención, se añade a la cámara de molienda del molino un medio de tamaño grande  $S_1$  mayor que  $S_0$  o una distribución de medios de tamaño grande que tienen un tamaño medio  $S_1$  más grande que  $S_0$ . Se deja que los medios de tamaño grande formen un filtro espeso en un tamiz de salida

## ES 2 303 527 T3

de la cámara de molienda del molino. El filtro espeso comprende una a varias capas de medio de tamaño grande en el tamiz de salida que tiene aberturas de tamaño  $S_0$ . A la cámara de molienda se añade un aglomerado que comprende un sustrato sólido a moler y medio de molienda de tamaño pequeño  $S_2$  más pequeño que  $S_0$  o una distribución de medios de tamaño pequeño que tienen un tamaño medio  $S_2$  más pequeño que  $S_0$  o una mezcla de dichos medios de tamaño pequeño y de medio adicional de tamaño grande. El sustrato sólido es molido mecánicamente por los medios para producir partículas muy pequeñas del sustrato producto. Las partículas muy pequeñas de sustrato producto molido se separan continuamente de la cámara de molienda como una dispersión en el portador fluido y se separan de los medios tanto pequeños como grandes mediante su paso a través del filtro espeso junto con el portador fluido. Durante el procedimiento de molienda, al menos una de las capas de medios grandes del filtro espeso permanece prácticamente sin agitar o sin perturbar por el movimiento de cualquier otro medio de molienda o partículas de sustrato o portador fluido en la cámara de molienda. Ni el medio de medio de molienda de tamaño grande ni el medio de molienda de tamaño pequeño se separan de la cámara de molienda mediante paso a través de las aberturas del separador. El portador fluido que ha pasado a través del filtro espeso puede ser sustituido por más portador fluido o se puede recircular de nuevo al interior del molido opcionalmente en forma de una dispersión de portador de fluido de partículas muy pequeñas de sustrato molido.

De acuerdo con una modalidad de la invención, la entidad solicitante ha descubierto un procedimiento para la preparación de una dispersión de partículas sólidas de un sustrato molido en un portador fluido, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar en la cámara de molienda de un molino una pluralidad de medios de molienda de tamaño grande y formar un filtro espeso a partir de los mismos en un tamiz o separador de salida de la cámara de molienda;
- (b) añadir a dicha cámara de molienda una pluralidad de medios de molienda de tamaño pequeño que contienen opcionalmente más medios de molienda de tamaño grande, un conglomerado de una sustancia sólida que comprende un sustrato que ha de ser molido y opcionalmente una o más sustancias de superficie activa y un portador fluido;
- (c) moler dicho conglomerado en dicha cámara de molienda para producir partículas muy pequeñas de producto de sustrato molido; y
- (d) separar dichas partículas molidas de sustrato suspendidas en dicho portador de fluido de los medios de molienda a través de dicho filtro espeso;

en donde:

- dicho tamiz de salida comprende aberturas de tamaño  $S_0$ ;
- los medios de tamaño grande tienen una granulometría  $S_1$  que es en su totalidad más grande que  $S_0$ ;
- los medios de tamaño pequeño tienen una granulometría  $S_2$  que es más pequeña que  $S_0$ ;
- las partículas muy pequeñas del sustrato molido tienen una granulometría  $S_3$  y son más pequeñas que la totalidad de los medios pequeños; y
- los medios de tamaño grande y los medios de tamaño pequeños son retenidos en la cámara de molienda.

En otro aspecto de esta invención, los medios de molienda comprenden una mezcla de medios de tamaño grande y medios de tamaño pequeño. Los medios de tamaño grande tienen un tamaño  $S_1$  que en su totalidad es más grande que  $S_0$ ; los mismos no pasarán a través del separador y de este modo permanecerán en la cámara de molienda. Los medios de tamaño pequeño tienen un tamaño  $S_2$  que en su totalidad es más pequeño que  $S_1$  y preferentemente es más pequeño que  $S_0$ . En esta invención, se añaden a la cámara de molienda medios de tamaño grande opcionalmente en presencia de un portador fluido. Los medios de tamaño grande forman un filtro espeso que comprende una disposición de medios de molienda en contacto y vacíos, canales y espacios entre las partículas del medio de molienda distribuidas, apiladas o estratificadas sobre el tamiz de salida de la cámara de molienda. Los medios de tamaño pequeño son más grandes que los vacíos, canales y espacios del filtro espeso y de este modo no pasarán a través del filtro espeso incluso aunque sean más pequeños que las aberturas del separador. A continuación, un conglomerado que comprende un sólido que ha de ser molido, portador fluido, medios de tamaño pequeño y opcionalmente medios de tamaño grande, se añaden a la cámara de molienda, y el sólido es molido para producir partículas muy pequeñas de sustrato sólido. Las partículas muy pequeñas son más pequeñas que el tamaño más pequeño del medio presente en la cámara de molienda. Durante el procedimiento de molienda, al menos una porción del filtro espeso próxima al tamiz de salida no se agita. Las partículas grandes del medio y las partículas pequeñas del medio no pasarán a través del filtro espeso y permanecerán en la cámara de molienda durante y después del procedimiento de molienda. El portador fluido y las partículas muy pequeñas del sustrato producto molido que son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de los espacios, vacíos y canales del filtro espeso, pueden salir de la cámara de molienda y separarse del medio de molienda. Las partículas muy finas se obtienen sustancialmente libres de medio de molienda como una dispersión en el portador fluido.

## ES 2 303 527 T3

En otra modalidad del procedimiento de molienda de esta invención, se añade a la cámara de molienda del molino un medio de tamaño grande  $S_1$  mayor que  $S_0$  o una distribución de medios de tamaño grande que tienen un tamaño medio  $S_1$  más grande que  $S_0$ . Se deja que los medios de tamaño grande formen un filtro espeso en un tamiz de salida de la cámara de molienda del molino. El filtro espeso comprende una a varias capas de medio de tamaño grande en el tamiz de salida que tiene aberturas de tamaño  $S_0$ . A la cámara de molienda se añade un aglomerado que comprende un sustrato sólido a moler y medio de molienda de tamaño pequeño  $S_2$  más pequeño que  $S_0$  o una distribución de medios de tamaño pequeño que tienen un tamaño medio  $S_2$  más pequeño que  $S_0$  o una mezcla de dichos medios de tamaño pequeño y de medio adicional de tamaño grande. El sustrato sólido es molido mecánicamente por los medios para producir partículas muy pequeñas del sustrato producto. Las partículas muy pequeñas de sustrato producto molido se separan continuamente de la cámara de molienda como una dispersión en el portador fluido y se separan de los medios tanto pequeños como grandes mediante su paso a través del filtro espeso junto con el portador fluido. Durante el procedimiento de molienda, al menos una de las capas de medios grandes del filtro espeso permanece prácticamente sin agitar o sin perturbar por el movimiento de cualquier otro medio de molienda o partículas de sustrato o portador fluido en la cámara de molienda. Esencialmente, ni el medio de medio de molienda de tamaño grande ni el medio de molienda de tamaño pequeño se separan de la cámara de molienda mediante paso a través de las aberturas del separador. El portador fluido que ha pasado a través del filtro espeso puede ser sustituido por más portador fluido o se puede recircular de nuevo al interior del molido opcionalmente en forma de una dispersión de portador de fluido de partículas muy pequeñas de sustrato molido.

De acuerdo con esta modalidad de la invención, la entidad solicitante ha descubierto un procedimiento para la preparación de una dispersión de partículas sólidas de un sustrato molido en un portador fluido, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar en la cámara de molienda de un molino una pluralidad de medios de molienda de tamaño grande y formar un filtro espeso a partir de los mismos en un tamiz o separador de salida de la cámara de molienda;
- (b) añadir a dicha cámara de molienda una pluralidad de medios de molienda de tamaño pequeño que contienen opcionalmente más medios de molienda de tamaño grande, un conglomerado de una sustancia sólida que comprende un sustrato que ha de ser molido y opcionalmente una o más sustancias de superficie activa y un portador fluido;
- (c) moler dicho conglomerado en dicha cámara de molienda para producir partículas muy pequeñas de producto de sustrato molido; y
- (d) separar sustancialmente dichas partículas molidas de sustrato suspendidas en dicho portador de fluido de los medios de molienda a través de dicho filtro espeso;

en donde:

dicho tamiz de salida comprende aberturas de tamaño  $S_0$ ;

los medios de tamaño grande tienen una granulometría  $S_1$  que es en su totalidad más grande que  $S_0$ ;

los medios de tamaño pequeño tienen una granulometría  $S_2$  que es más pequeña que  $S_0$ ;

las partículas muy pequeñas del sustrato molido tienen una granulometría  $S_3$  y son más pequeñas que la totalidad de los medios pequeños; y

los medios de tamaño grande y los medios de tamaño pequeños son retenidos esencialmente en la cámara de molienda.

En modalidades preferidas de la invención, la molienda se efectúa mezclando a elevada velocidad el conglomerado sólido como una dispersión en el portador fluido con los medios en la cámara de molienda.

Mediante este procedimiento, se combinan la molienda de sustrato sólido y la separación de sustrato sólido de los medios de molienda ya que los medios se utilizan en ambas etapas de molienda y separación. Se elimina la obstrucción del separador o tamiz de los medios durante o después de la molienda. Al contrario que en los procedimientos de separación de medios convencionales, existe una pérdida mínima de dispersión asociada con el uso de un filtro espeso constituido por medios de tamaño grande. El filtro espeso y el tamiz pueden estar dimensionados para efectuar tanto la separación de los medios como la purificación de la dispersión en una sola etapa.

Aunque el procedimiento es aplicable a una amplia variedad de tamaños de medios comercialmente disponibles y es de utilidad en la molienda de una amplia variedad de materiales de sustrato, incluyendo aquellos mencionados hasta ahora, resulta particularmente útil para moler sustratos con medios extremadamente pequeños tales como medios con un tamaño menor de 350 micrómetros que se pueden separar de un modo eficaz de las partículas molidas de producto de sustrato empleando este procedimiento. Se pueden emplear medios de molienda de un tamaño mayor de 350

## ES 2 303 527 T3

micrómetros como medios de tamaño pequeño en presencia de medios de tamaño más grande que pueden formar un filtro espeso en el tamiz de salida de la cámara de molienda a través del cual no pasan los medios de molienda más pequeños.

5 Dependiendo del uso y aplicación contemplados, los medios de molienda de tamaño grande pueden oscilar de tamaño hasta los medios de tamaño más grande disponibles para utilizarse en un molino. Según un aspecto, los medios de tamaño grande se pueden seleccionar entre bolas de cañón, granalla de acero, cojinetes de bolas y similares. Los medios de tamaño grande pueden tener tamaños medios tales como 10 cm, 5 cm, 2 cm, 1 cm, 50 mm, 10 mm, 5 mm, 2 mm, 0,5 mm y 0,2 mm. Los medios de molienda de tamaño más pequeño se pueden seleccionar de manera que sean  
10 más pequeños que los medios de molienda de tamaño más grande en un factor de 0,5 veces, más preferentemente en un factor de 0,3 veces.

Los medios de molienda no necesitan ser separados de la cámara de molienda, reduciéndose con ello al mínimo la manipulación del sustrato molido y de los medios y reduciéndose al mínimo las posibilidades de contaminación.

15 En una modalidad preferida, el material de sustrato puede ser un compuesto farmacéutico tal como un fármaco o formulación de un fármaco útil en el tratamiento de una enfermedad o como un agente de diagnóstico. El compuesto farmacéutico o formulación se puede moler según un procedimiento discontinuo o continuo empleando una mezcla de medios de molienda de partículas pequeñas y grandes para obtener partículas sub-micrométricas de sustrato dispersadas en un portador fluido.

Otra característica ventajosa de esta invención es que proporciona un método de molienda que permite el uso de medios de molienda ultra-finos, por ejemplo, de un tamaño de partícula menor de 350 micrómetros, en un procedimiento de molienda continuo o discontinuo.

25 Es una ventaja que el filtro espeso limite la salida de granulometrías de los medios más grandes y más pequeñas durante la molienda, pero permite el paso de las partículas muy pequeñas de sustrato molido, facilitando con ello tanto la molienda de un sustrato sólido como la separación de las partículas muy pequeñas de producto de sustrato de ambas granulometrías grande y pequeña de los medios de molienda, así como de las partículas grandes residuales de sustrato que no pasarán a través del filtro espeso.

Una característica particularmente ventajosa de esta invención es que se proporciona un método de preparación de partículas extremadamente finas de agentes farmacéuticos, en particular de agentes terapéuticos y de diagnóstico pobremente solubles en agua o insolubles en agua.

35 Otra característica ventajosa de esta invención es que se proporciona un método de molienda que permite el uso de medios de molienda ultra-finos, por ejemplo, de un tamaño de partícula menor de 350 micrómetros, en un procedimiento de molienda.

40 Otras características ventajosas llegarán a ser fácilmente evidentes con referencia a la siguiente descripción de modalidades preferidas considerada a la luz de los dibujos adjuntos.

### Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 es un dibujo esquemático de un molino de utilidad en la molienda de un sustrato según un procedimiento discontinuo en presencia de un filtro espeso constituido por medios de molienda de tamaño grande.

50 La figura 2 es un diagrama esquemático de un molino de utilidad en la molienda de un sustrato según un procedimiento continuo en presencia de un filtro espeso constituido por medios de molienda de tamaño grande.

La figura 3 es un gráfico que representa granulometrías relativas de medios de molienda de tamaño pequeño, medios de molienda de tamaño grande, y aberturas en un separador o tamiz en la cámara de molienda de un molino.

55 La figura 4 es un diagrama esquemático de un filtro espeso de esta invención que comprende medios de molienda de tamaño grande y que restringe el paso de medios de molienda de tamaño pequeño a través de las aberturas del separador o tamiz, pero permite el paso de partículas muy pequeñas de producto de sustrato molido en el portador fluido a través del tamiz separador.

### 60 Descripción detallada de la invención

De acuerdo con esta invención, se describe un procedimiento para preparar una dispersión de partículas sólidas de un sustrato molido en un portador fluido, que comprende las etapas de:

65 (a) proporcionar en la cámara de molienda de un molino una pluralidad de medios de molienda de tamaño grande y formar un filtro espeso a partir de los mismos en un tamiz o separador de salida de la cámara de molienda;

## ES 2 303 527 T3

- (b) añadir a dicha cámara de molienda una pluralidad de medios de molienda de tamaño pequeño que contienen opcionalmente más medios de molienda de tamaño grande, un conglomerado de una sustancia sólida que comprende un sustrato que ha de ser molido y opcionalmente una o más sustancias de superficie activa y un portador fluido;
- (c) moler dicho conglomerado en dicha cámara de molienda para producir partículas muy pequeñas de producto de sustrato molido; y
- (d) separar dichas partículas molidas de sustrato suspendidas en dicho portador de fluido de los medios de molienda a través de dicho filtro espeso;

en donde:

dicho tamiz de salida comprende aberturas de tamaño  $S_0$ ;

los medios de tamaño grande tienen una granulometría  $S_1$  que es en su totalidad más grande que  $S_0$ ;

los medios de tamaño pequeño tienen una granulometría  $S_2$  que es más pequeña que  $S_0$ ;

las partículas muy pequeñas del sustrato molido tienen una granulometría  $S_3$  y son más pequeñas que la totalidad de los medios pequeños; y

los medios de tamaño grande y los medios de tamaño pequeños son retenidos en la cámara de molienda.

La entidad solicitante ha descubierto un procedimiento de molienda para moler un sustrato sólido en la cámara de molienda de un molino en presencia de un separador del medio o tamiz que tiene aberturas de tamaño  $S_0$  en donde se consiguen los objetivos anteriores. En esta invención, los medios de molienda comprenden una mezcla de medios de tamaño grande y medios de tamaño pequeño. Los medios de tamaño grande tienen un tamaño  $S_1$  que es en su totalidad mayor que  $S_0$ ; los mismos no pasarán a través del separador y de este modo permanecerán en la cámara de molienda. Los medios de tamaño pequeño tienen un tamaño  $S_2$  que en su totalidad es más pequeño que  $S_1$  y preferentemente es más pequeño que  $S_0$ . En esta invención, se añaden a la cámara de molienda medios de tamaño grande opcionalmente en presencia de un portador fluido. Parte (por ejemplo, de 1% a 99% aproximadamente del número total, con preferencia de 1% a 50% aproximadamente del número total) de los medios de tamaño grande forman un filtro espeso que comprende una disposición de medios de molienda en contacto y vacíos, canales y espacios entre las partículas del medio de molienda distribuidas, apiladas o estratificadas sobre el tamiz de salida de la cámara de molienda. Los medios de tamaño pequeño son más grandes que los vacíos, canales y espacios del filtro espeso y de este modo son atrapados por el filtro espeso incluso aunque sean más pequeños que las aberturas del separador. En un aspecto preferido, los medios de tamaño pequeño no pasarán a través del filtro espeso. A continuación, un conglomerado que comprende un sólido que ha de ser molido, portador fluido, medios de tamaño pequeño y opcionalmente más medios de tamaño grande, se añaden a la cámara de molienda, y el sólido es molido para producir partículas muy pequeñas de sustrato sólido. Las partículas muy pequeñas son más pequeñas que el tamaño más pequeño del medio presente en la cámara de molienda. Durante el procedimiento de molienda, al menos una porción del filtro espeso próxima al tamiz de salida no se agita. Las partículas grandes del medio y las partículas pequeñas del medio son restringidas por el filtro espeso y sustancialmente retenidas en la cámara de molienda durante y después del procedimiento de molienda. El portador fluido y las partículas muy pequeñas del sustrato producto molido que son lo suficientemente pequeñas para pasar a través de los espacios, vacíos y canales del filtro espeso, pueden salir de la cámara de molienda y separarse del medio de molienda. Las partículas muy finas se obtienen libres de medio de molienda como una dispersión en el portador fluido.

En un aspecto preferido, el tamiz de salida de la cámara de molienda comprende aberturas de menos de 1 mm.

Cuando se producen partículas micrométricas y submicrométricas en las diversas modalidades del procedimiento de esta invención, preferentemente se añade un agente de superficie activa o modificador de la superficie para estabilizar las partículas muy pequeñas. El agente de superficie activa se puede añadir antes de iniciar el procedimiento de molienda, durante el procedimiento de molienda o una vez finalizado el procedimiento de molienda. Con preferencia, el agente de superficie activa está presente durante el procedimiento de molienda de reducción del tamaño. El agente de superficie activa puede ser total o parcialmente soluble en el fluido o puede estar presente como una fase separada tal como un líquido o un sólido durante el procedimiento de molienda.

En un aspecto preferido, las partículas grandes del medio de molienda y las partículas pequeñas del medio de molienda no pasarán a través del filtro espeso y permanecen retenidas en la cámara de molienda durante y después del procedimiento de molienda, y las partículas muy finas se obtienen libres de medio de molienda como una dispersión en el portador fluido.

En otra modalidad del procedimiento de molienda de esta invención, se añade a la cámara de molienda del molino un medio de tamaño grande  $S_1$  mayor que  $S_0$  o una distribución de medios de tamaño grande que tienen un tamaño medio  $S_1$  más grande que  $S_0$ . Un número de estos medios de tamaño grande, por ejemplo, de 1% a 50% aproximadamente del número de los medios de tamaño grande, se dejan que formen un filtro espeso en un tamiz de salida de

## ES 2 303 527 T3

la cámara de molienda del molino. El filtro espeso comprende una a varias capas (preferentemente de 2 a 100 capas aproximadamente y más preferentemente de 3 a 25 capas aproximadamente) de medios de tamaño grande en el tamiz de salida que tiene aberturas de tamaño  $S_0$ . A la cámara de molienda se añade un aglomerado que comprende un sustrato sólido a moler y medio de molienda de tamaño pequeño  $S_2$  más pequeño que  $S_0$  o una distribución de medios de tamaño pequeño que tienen un tamaño medio  $S_2$  más pequeño que  $S_0$  o una mezcla de dichos medios de tamaño pequeño y de medio adicional de tamaño grande. El sustrato sólido es molido mecánicamente por los medios para producir partículas muy pequeñas del sustrato producto. Las partículas muy pequeñas de sustrato producto molido se separan continuamente de la cámara de molienda como una dispersión en el portador fluido y se separan de los medios tanto pequeños como grandes mediante su paso a través del filtro espeso junto con el portador fluido. Durante el procedimiento de molienda, al menos una de las capas de medios grandes del filtro espeso permanece prácticamente sin agitar o sin perturbar por el movimiento de cualquier otro medio de molienda o partículas de sustrato o portador fluido en la cámara de molienda. En un aspecto preferido, ni el medio de medio de molienda de tamaño grande ni el medio de molienda de tamaño pequeño se separan de la cámara de molienda mediante paso a través de las aberturas del separador. El portador fluido que ha pasado a través del filtro espeso puede ser sustituido por más portador fluido o se puede recircular de nuevo al interior del molido opcionalmente en forma de una dispersión de portador de fluido de partículas muy pequeñas de sustrato molido.

En modalidades preferidas,  $S_1$  es al menos 1,2 veces más grande que  $S_0$ , preferentemente  $S_1$  es al menos 1,5 veces más grande que  $S_0$  y más preferentemente  $S_1$  es al menos 3,0 veces más grande que  $S_0$ . En modalidades preferidas,  $S_2$  es como máximo 0,99 veces el tamaño de  $S_0$ , preferentemente  $S_2$  es como máximo 0,95 veces el tamaño de  $S_0$  y más preferentemente  $S_2$  es como máximo 0,85 veces el tamaño de  $S_0$ .

En modalidades preferidas de la invención, la molienda se efectúa mezclando a elevada velocidad el conglomerado sólido como una dispersión en el portador fluido con los medios en la cámara de molienda.

El procedimiento de molienda y separación de los medios de molienda de esta invención comprende moler un sustrato sólido para producir una dispersión de partículas muy pequeñas de producto de sustrato en un portador fluido y la separación de las partículas muy pequeñas de producto de sustrato y portador fluido de los medios de molienda. El procedimiento puede ser un procedimiento discontinuo o un procedimiento continuo.

Con referencia a la figura 1, una modalidad del procedimiento de esta invención se puede efectuar como sigue. La figura 1 muestra un molino útil en esta invención configurado para un procedimiento discontinuo de molienda y separación. En la figura 1, los medios de molienda de tamaño grande (no mostrados) y el portador fluido se añaden a la cámara de molienda 16 del molino 15 a través de un orificio de entrada 12 y forman un filtro espeso en la región 18 proximal al tamiz de salida 19. Durante esta carga del molino, el agitador 14 se puede poner en marcha opcionalmente y el orificio de salida se puede abrir para que el portador fluido pueda salir del molino o bien se puede cerrar para contener el portador fluido. Opcionalmente, puede estar presente en el molino un tamiz secundario más grande 17 que comprende aberturas a través de las cuales pueden pasar los medios de tamaño grande. La cámara de molienda se carga entonces con un conglomerado que comprende un sustrato sólido a moler, medios de molienda de tamaño pequeño y opcionalmente más portador fluido. El orificio de salida 20 de la cámara de molienda se cierra y el molino se carga hasta un nivel 13. El contenido del molino se agita, preferentemente a elevada velocidad o con alta aceleración y deceleración, mediante el agitador 14 que es accionado por el motor 10. Cuando el sustrato sólido se muele a un tamaño de partícula muy fino que pasará a través del filtro espeso, se abre el orificio de salida 20 y se separan las partículas muy finas de producto de sustrato sólido molido como una dispersión en el portador fluido, opcionalmente bajo presión o por medio de una bomba, de la cámara de molienda mediante su paso a través del filtro espeso. Los medios de molienda permanecen en la cámara de molienda y se aíslan las partículas muy finas de producto de sustrato sustancialmente libres de medios de molienda como una dispersión en el portador fluido. Opcionalmente, se puede añadir portador fluido al molino para separar mediante lavado el resto de la dispersión.

En un aspecto preferido, los medios de molienda permanecen en la cámara de molienda y las partículas muy finas de sustrato producto se aíslan libres de medios de molienda como una dispersión en el portador fluido.

Con referencia a la figura 2, otra modalidad del procedimiento de esta invención se puede efectuar como sigue. La figura 2 muestra un molino de utilidad en esta invención, configurado para un procedimiento continuo de molienda y separación. En la figura 2, los medios de molienda de tamaño grande (no mostrados) y el portador fluido se añaden a la cámara de molienda 16 del molino 15 a través del orificio de entrada 12, y un número de los medios grandes forman un filtro espeso en la región 18 proximal al tamiz de salida 19. Durante esta carga del molino, el agitador 14 puede ponerse en marcha opcionalmente, y el orificio de salida 20 se puede abrir para que el portador fluido pueda salir del molino, o bien se puede cerrar para contener el portador fluido. Opcionalmente, en el molino puede estar presente un tamiz secundario más grande 17 que comprende aberturas a través de las cuales pueden pasar los medios de molienda de tamaño grande. La cámara de molienda se carga entonces con un conglomerado que comprende un sustrato sólido a moler, medios de molienda de tamaño pequeño y opcionalmente más portador fluido. Se puede añadir más medios de molienda de tamaño grande con el conglomerado o por separado. El orificio de salida 20 de la cámara de molienda no está cerrado y el molino se carga hasta un nivel 13. El fluido portador es transferido por medio de un sistema de tubería 35 con ayuda de una bomba 34 a un tanque de retención 32 por vía del orificio de entrada 31. El portador fluido es bombeado desde el tanque de retención por vía del sistema de tubería 33 de nuevo al orificio de entrada 12 del molino. El contenido del molino se agita, preferentemente a elevada velocidad o con una alta aceleración y deceleración, por medio del agitador 14 que es accionado por el motor 10. El portador fluido se hace recircular de manera continua

## ES 2 303 527 T3

desde la cámara de molienda a través del filtro espeso hasta el tanque de retención. A medida que el sustrato sólido se muele a un tamaño de partícula muy fino que pasará a través del filtro espeso, la dispersión de las partículas producto se transfiere de manera continua al tanque de retención. Esta recirculación se puede continuar hasta obtener un tamaño de partícula de sustrato mínimo o deseado. Opcionalmente, la dispersión de las partículas finas de producto se puede separar del tanque de retención, se pueden aislar las partículas o la dispersión se puede concentrar separando el fluido y retornando el fluido a la cámara de molienda (no mostrada) para recoger más partículas de producto muy finas para transferirlas como una dispersión al tanque de retención. Al término del procedimiento, las partículas muy finas de productos residuales del sustrato sólido molido que permanecen en los medios, pueden ser transferidas al tanque de retención como una dispersión en el portador fluido, opcionalmente bajo presión o por medio de una bomba desde la cámara de molienda mediante su paso a través del filtro espeso. Esencialmente, la totalidad de los medios de molienda permanecen en la cámara de molienda y las partículas muy finas del sustrato producto son aisladas sustancialmente libres de medios de molienda como una dispersión en el portador fluido.

En un aspecto preferido, todos los medios de molienda permanecen en la cámara de molienda y las partículas muy finas del sustrato producto son aisladas libres de medios de molienda como una dispersión en el portador fluido.

El procedimiento de molienda utiliza un separador o tamiz en el orificio de salida de la cámara de molienda para mantener las partículas del medio de molienda en el recipiente de molienda, al tiempo que se permite que las partículas muy pequeñas de producto (tales como partículas muy pequeñas de producto estabilizadas con agente de superficie activa) y el portador fluido salgan del recipiente de molienda. A la cámara de molienda se añaden partículas grandes de medios de molienda y forman un filtro espeso de varias (por ejemplo, 1 a 25 o más) capas de partículas en el tamiz de salida. El filtro espeso contiene espacios, vacíos y canales que restringen el paso de los medios de molienda de tamaño grande y pequeño, así como el sustrato sólido que no ha sido molido al tamaño muy pequeño deseado. Sin embargo, los espacios, vacíos y canales permitirán el paso de portador fluido y de partículas molidas de sustrato producto de tamaño muy pequeño dispersadas en el portador fluido.

Con referencia a la figura 3, se ejemplifica una modalidad de las relaciones de granulometría entre las aberturas del separador, los medios de molienda de tamaño grande, los medios de molienda de tamaño pequeño y las partículas muy finas del sustrato producto molido de esta invención. En la figura 3, las granulometrías relativas representativas para las partículas muy pequeñas de sustrato producto molido  $S_3$ , para medios de molienda de tamaño pequeño  $S_2$ , para las aberturas  $S_0$  y para medios de molienda de tamaño grande  $S_1$ , se representan en el eje 36, en donde el tamaño relativo aumenta de izquierda a derecha. Las alturas representativas de las granulometrías están cada una de ellas normalizadas y no representan la frecuencia absoluta de su aparición en el procedimiento de esta invención. La granulometría de los medios de molienda grandes se muestra como una granulometría bimodal representativa que comprende una mezcla de una granulometría grande 34 y una granulometría más grande 35. Sin embargo, la granulometría de los medios de molienda de tamaño grande puede consistir en una mezcla de medios de molienda de cualquier tamaño que son más grandes que la granulometría 33, siempre que la mezcla de medios grandes forme un filtro espeso de acuerdo con esta invención. En la distribución normal representada por la figura, tanto 34 como 35 son más grandes de tamaño que cualquier porción de la granulometría 33 de aberturas del tamiz separador. La granulometría 32 de los medios de molienda de tamaño pequeño se muestra como una granulometría aproximadamente normal, pero puede comprender cualquier mezcla de tamaños en la región de tamaños más pequeña que la granulometría 33 de las aberturas del separador, para que sea más grande que la granulometría 31 de la granulometría de partículas muy finas. La granulometría de las aberturas del tamiz separador viene representada por la granulometría 32. Todos los miembros de la granulometría son más pequeños que todos los miembros de la granulometría de los medios de molienda grandes que comprenden el filtro espeso, y en esta modalidad son más grandes que todos los miembros de la granulometría de los medios de molienda pequeños. La granulometría de las partículas muy pequeñas de sustrato producto viene representada por 31. Todos los miembros de la granulometría 31 de las partículas muy pequeñas de sustrato producto son más pequeños que todos los miembros de la granulometría 32 de los medios de molienda pequeños. La granulometría 31 dependerá del tamaño de los canales y espacios vacíos del filtro espeso, el cual dependerá en gran parte de la granulometría de los medios de molienda de tamaño grande y del tamaño del filtro espeso, es decir, del número de capas del filtro espeso.

El tamiz o separador del molino comprende una disposición de aberturas de tamaño  $S_0$ . Las aberturas pueden estar en forma de huecos de un separador. La disposición puede consistir en una serie de rendijas paralelas; una malla o tamiz o una serie de aberturas geométricas separadas tales como cuadrados, rectángulos, triángulos, romboedros u otras formas cuadrilaterales, círculos, ovals, y aberturas de configuración irregular. Las aberturas pueden ser de una configuración sustancialmente uniforme, o bien pueden consistir en una combinación de configuraciones, tales como rendijas y disposiciones de cuadrados para formar una malla. En el caso de que las aberturas del separador sean rendijas, la distancia entre los bordes largos paralelos de la rendija se considera una medida de  $S_0$ . En este caso, cuando los medios de molienda comprenden perlas esféricas de diámetro más grande que  $S_0$ , dichas perlas no pasarán a través de la abertura de las rendijas, pero las perlas de molienda esféricas de diámetro más pequeño que  $S_0$  podrán pasar a través de la abertura de las rendijas en ausencia de un filtro denso. En el caso de medios de molienda cilíndricos en donde la altura del cilindro es más corta que el diámetro, la dimensión de altura determina si los medios pasarán a través de la rendija del separador; los medios cilíndricos con alturas mayores que  $S_0$  no pasarán a través del separador, mientras que los medios cilíndricos con alturas más pequeñas que  $S_0$  pasarán a través del separador. Por el contrario, en el caso de medios de molienda cilíndricos en donde la altura del cilindro es más larga que el diámetro, al igual que en los medios esféricos, la dimensión de diámetro determina si los medios pasarán a través de la rendija del separador. En el caso de un separador constituido por una disposición de configuraciones geométricas, tal como una malla o

## ES 2 303 527 T3

tamiz de cuadrados, rectángulos, círculos y similares, o una placa tal como una placa de acero inoxidable que contiene agujeros de tamaño  $S_0$ , se formará un filtro denso de acuerdo con esta invención en el caso de que los medios de tamaño grande no pasen a través de las aberturas de la disposición.

5 Las aberturas pueden ser de un tamaño  $S_0$  sustancialmente uniforme o pueden comprender una distribución de aberturas de tamaño medio  $S_0$ . En una modalidad preferida de esta invención, los medios de molienda de tamaño grande no pasarán a través de la abertura más grande de una disposición de tamaños medios  $S_0$ .

10 Los medios de molienda de tamaño grande pueden ser sustancialmente uniformes o pueden consistir en una mezcla de tamaños y configuraciones para formar una distribución de tamaños. El tamaño medio se define aquí como  $S_1$ . En una modalidad preferida, todos los miembros de la distribución o granulometría de los medios de molienda de tamaño grande son de un tamaño más grande que la abertura más grande de la distribución de aberturas definida aquí como  $S_0$  y ninguna partícula de los medios de molienda grande pasará a través de cualquier abertura del separador o tamiz una vez establecido el filtro espeso.

15 Se requieren números suficientes de medios de molienda de tamaño grande, de manera que se forme un filtro espeso sobre todas las porciones del tamiz separador que contienen aberturas. Se requiere el uso de medios de molienda de tamaño suficientemente grande para formar al menos una capa del filtro espeso. Se prefiere el uso de más medios de molienda de tamaño grande del requerido para formar una sola capa.

20 En un contexto, el filtro espeso se puede formar añadiendo una mezcla de medios de molienda de tamaño pequeño y medios de molienda de tamaño grande y portador fluido a un molino y operando el molino de un modo continuo o en recirculación. En este procedimiento, los medios de tamaño pequeño pueden pasar a través de las aberturas del separador, mientras que los medios de molienda de tamaño grande no pasarán a través de las aberturas. Después de un tiempo, los medios pequeños que están situados próximos a las aberturas se trasladarán a través de las aberturas y eventualmente serán reemplazados en proximidad a las aberturas del separador por medios de tamaño grande que no pasarán a través de las aberturas. Así, al menos una capa, es decir una primera capa, de medios de molienda de tamaño grande se formará o acumulará o llegará a establecerse en posición adyacente al tamiz separador. Sobre la primera capa se formarán entonces, para formar un filtro espeso, capas adicionales que comprenden mezclas de medios de molienda de tamaño grande y tamaño pequeño. Preferentemente, la fracción en volumen de medios pequeños a este respecto es menor de 50% de la fracción en volumen total de los medios grandes y pequeños. La presencia de medios pequeños en las capas inferiores del filtro espeso alterarán los espacios vacíos y canales del filtro espeso y, dependiendo de los tamaños relativos de los medios pequeños y grandes y del porcentaje en volumen de cada uno de ellos, se pueden proporcionar mayores o menores velocidades de flujo a través del filtro espeso.

35 Los medios de molienda de tamaño pequeño pueden ser sustancialmente uniformes o pueden consistir en una mezcla de tamaños y configuraciones para formar una distribución de tamaños o granulometría. El tamaño medio se define aquí como  $S_2$ . Todos los miembros de la granulometría de medios de molienda de tamaño pequeño son de un tamaño tal que los mismos pasarán a través de las aberturas del separador en ausencia del filtro espeso.

40 En una modalidad de esta invención, el filtro espeso puede comprender por todo el medios de molienda de tamaño grande, es decir, todos los medios del filtro espeso son medios de tamaño grande. En otra modalidad de esta invención, el filtro espeso puede comprender medios de molienda de tamaño grande en posición próxima al tamiz separador para formar de 1 a 25 capas aproximadamente y una mezcla (hasta 50% en volumen) de medios de molienda de tamaño grande y medios de molienda de tamaño pequeño. En un aspecto preferido, hasta la mitad de la profundidad del filtro espeso que no está constituida por medios grandes, de 1 a 25 capas aproximadamente proximales al tamiz de salida pueden consistir en una mezcla de medios de tamaño grande y pequeño. En esta modalidad, todos los medios del filtro espeso próximos al tamiz son medios de tamaño grande (por ejemplo, 1 a 25 capas aproximadamente) y la composición del filtro espeso transita a una mezcla de 90% de medios grandes y 1% de medios pequeños a 20% aproximadamente de medios grandes a 80% aproximadamente de medios pequeños, en dirección hacia el interior de la cámara de molienda. En esta modalidad, los medios quedan sustancial o totalmente restringidos para que no pasen a través del separador.

55 Un espesor preferido del filtro espeso es de al menos 4 capas de medios de molienda de tamaño grande.

60 Con referencia a la figura 4, se explicará adicionalmente el procedimiento de esta invención que incorpora la formación y acción del filtro espeso que comprende medios de molienda de tamaño grande. La figura 4 es un diagrama esquemático que representa una porción del filtro espeso de esta invención en posición próxima a un tamiz separador 54 que tiene aberturas 55 y que se encuentra en posición adyacente a una pared 53 del recipiente de molienda con la cual se une a tope el separador o con la cual se acopla. No se muestra el resto del filtro espeso y separador que se extienden hacia el lado opuesto del recipiente de molienda. El filtro espeso en esta figura está constituido por perlas grandes sustancialmente esféricas 52 en contacto con perlas grandes adyacentes. Entre y alrededor de las perlas grandes se encuentran espacios, vacíos y canales. Los medios de molienda de tamaño pequeño 50 así como otros medios de molienda de tamaño grande, tal como 51, se pueden depositar sobre la parte superior del filtro espeso y de este modo no pasan a través de los canales, vacíos y espacios. Las partículas molidas de sustrato producto (no mostradas) son más pequeñas que la totalidad de los medios de tamaño pequeño y son suficientemente pequeñas para pasar a través de los espacios, canales y vacíos como una dispersión en el portador fluido. El portador fluido puede pasar a través del filtro espeso con o sin las partículas muy finas de producto.

## ES 2 303 527 T3

En el procedimiento de esta invención, los medios de molienda de tamaño grande son retenidos en posición próxima al tamiz de salida del filtro espeso, y los medios de molienda de tamaño pequeño se depositan por encima de los medios de molienda de tamaño grande del filtro espeso. La transferencia de energía cinética desde el agitador del molino y las colisiones entre los elementos presentes en la molienda causadas por la transferencia de energía del agitador, pueden hacer que los medios de molienda más pequeños así como el sustrato sólido sin moler o parcialmente molido se depositen sobre el filtro espeso. Los elementos depositados pueden llegar a resuspenderse posteriormente en el portador fluido como resultado, por ejemplo, de la transferencia de energía cinética entre los elementos móviles y estacionarios del molino.

Con el fin de mantener las partículas de los medios de molienda grandes en la cámara de molienda, las partículas grandes deben ser de un tamaño menor que las aberturas del separador o tamiz. Si las partículas de molienda grandes son del mismo tamaño que las aberturas del tamiz, el tamiz puede obstruirse. Si el tamaño de las partículas de los medios de molienda grandes es indeseablemente más pequeño que las aberturas del tamiz, las partículas pueden salir del recipiente de molienda con el portador fluido. Además, las partículas de molienda de tamaño pequeño posteriormente añadidas pasarán a través del tamiz en ausencia del filtro espeso. Con preferencia, los tamaños de las partículas de molienda grandes son 2 a 3 veces aproximadamente más grandes que las aberturas del tamiz.

Esta invención implica el uso simultáneo de partículas de molienda de tamaño grande que son más grandes que las aberturas del separador o tamiz y de partículas de molienda de tamaño pequeño que son más pequeñas que las aberturas. Preferentemente, no se incluyen partículas de molienda del intervalo de tamaños de las aberturas del tamiz en las partículas de molienda que constituyen la capa del filtro espeso proximal a las aberturas del tamiz. La granulometría de las partículas de molienda será al menos bimodal consistiendo en algunas partículas que son más grandes que las aberturas del tamiz y algunas partículas que son más pequeñas que las aberturas del tamiz. Las partículas muy pequeñas del sustrato producto molido son todas ellas más pequeñas que la totalidad de los medios de molienda de tamaño pequeño.

El uso de más de dos granulometrías de los medios de molienda, tal como tres o más granulometrías de los medios de molienda, es decir, se contempla el uso de granulometrías polimodales de los medios de molienda. Un ejemplo de una granulometría polimodal de medios de molienda incluyen una granulometría pequeña que es más pequeñas que  $S_0$ , junto con una primera granulometría grande y una segunda granulometría grande en donde la segunda granulometría grande es mayor que la primera granulometría grande, siendo ambas mayores de  $S_0$ . Las partículas muy pequeñas de sustrato producto molido son todas ellas más pequeñas que la totalidad de los medios de molienda de tamaño pequeño. Otro ejemplo incluye una granulometría grande de los medios de molienda que es mayor que  $S_0$ , junto con una primera granulometría pequeña y una segunda granulometría pequeña en donde la segunda granulometría pequeña es más pequeña que la primera granulometría pequeña, siendo ambas menores que  $S_0$ . Las partículas muy pequeñas de sustrato producto son todas ellas más pequeñas que la totalidad de los segundos medios de molienda de tamaño más pequeño, siendo también más pequeñas que todas las partículas de los primeros medios de molienda de tamaño pequeño.

La granulometría media de las partículas grandes se elige de manera que las partículas grandes formarán un filtro espeso sobre el tamiz y restringe a los medios de partículas pequeñas para que no salgan del recipiente de molienda. Como se muestra en la figura 4, la cual ilustra un concepto de filtro espeso que comprende medios de perlas esféricas de tamaño grande sustancialmente uniformes, una disposición que comprende una o más capas de medios de partículas grandes se acumula sobre la superficie del tamiz en posición próxima a la cámara de molienda. La acumulación de partículas puede ser uniforme, por ejemplo comprendiendo medios de perlas de molienda esféricas de un tamaño sustancialmente uniforme y espacios vacíos entre las perlas que forman canales alrededor de las perlas en el filtro espeso. Si las partículas grandes no son partículas esféricas de un tamaño sustancialmente uniforme, el filtro espeso puede comprender una disposición no uniforme de partículas que contienen espacios vacíos y canales de tamaño irregular. Esto puede ser el caso cuando se emplean medios de molienda no esféricos, tales como medios de molienda toroidales o cilíndricos, o cuando se emplean una granulometría de tamaño no uniforme, empacada de forma aleatoria, de medios de molienda esféricos, o cuando se emplean mezclas de medios de molienda esféricos y no esféricos, y así sucesivamente. Estas capas de medios de partículas grandes forman el filtro espeso que impide que los medios de partículas pequeñas salgan del recipiente de molienda. El portador fluido y las partículas muy pequeñas de sustrato producto molido pueden pasar a través de los canales del filtro espeso. De este modo, las partículas muy pequeñas han de ser más pequeñas que aquellos espacios vacíos y canales. Como corolario, el tamaño límite inferior de los medios de molienda de partículas pequeñas es tal que las mismas no pasarán totalmente a través de los espacios vacíos y canales del filtro espeso.

En la aplicación de este concepto al procedimiento de molienda, la granulometría de medios de partículas grandes y la fracción en volumen de medios de molienda grandes se pueden optimizar con respecto a la granulometría de los medios de partículas pequeñas y fracción en volumen mediante experimentación para conseguir un filtro espeso con espacios vacíos y canales aplicable al uso con los medios de partículas pequeñas, para conseguir el tamaño de partícula deseado del sustrato molido en el procedimiento de molienda. Para la mayoría de las aplicaciones es conveniente reducir al mínimo la fracción en volumen de partículas grandes puesto que una fracción en volumen más grande de medios de partículas pequeñas puede contribuir a una molienda más rápida y a tamaños finales más pequeños de las partículas producto. Las partículas pequeñas se eligen de manera que tengan una granulometría que sea lo suficientemente pequeña para pasar a través del tamiz en ausencia de un filtro espeso que comprende partículas grandes, pero suficientemente grande para poderse filtrar por el filtro espeso constituido por partículas grandes sobre el tamiz. El

tamaño de las partículas pequeñas se puede elegir, por ejemplo, mediante comparación con un procedimiento de molienda que no contiene partículas grandes, para proporcionar una velocidad óptima de molienda y para conseguir el tamaño pequeño final deseado de las partículas producto.

5 La selección de combinaciones del tamaño de las aberturas del tamiz separador  $S_0$ , del tamaño  $S_2$  de los medios de molienda de tamaño pequeño y del tamaño  $S_1$  de los medios de molienda de tamaño grande, en donde los medios de tamaño grande o una mezcla de medios de tamaños grande y pequeño pueden formar un filtro espeso que tiene canales (es decir, vacíos y espacios) que comprende una distribución de tamaños de los canales igual a o mayor que el tamaño  $S_3$  de las partículas muy pequeñas de sustrato molido producidas en esta invención, pero con canales que son más  
10 pequeños que  $S_2$ , puede ser realizada por parte del experto en la materia para conseguir el paso del portador fluido y solo de las partículas muy pequeñas del sustrato molido del tamaño deseado a través del filtro espeso. Por ejemplo, los tamaños de los medios de molienda y de las aberturas se pueden ajustar para proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de un tamaño menor de 2 micrómetros en el portador fluido; otras combinaciones pueden proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de un tamaño menor de 1 micrómetro en el portador fluido; todavía otras  
15 combinaciones pueden proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de tamaño menor de 0,5 micrómetros en el portador fluido; aún otras combinaciones pueden proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de un tamaño menor de 0,4 micrómetros en el portador fluido; todavía otras combinaciones pueden proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de un tamaño menor de 0,3 micrómetros en el portador fluido; aún otras combinaciones pueden proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de un tamaño menor de 0,2 micrómetros en el portador fluido; todavía otras combinaciones pueden proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de un tamaño menor de 0,1 micrómetros en el portador fluido; aún otras combinaciones pueden proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de un tamaño menor de 0,05 micrómetros en el portador fluido; y todavía otras combinaciones pueden proporcionar el paso de solo partículas muy pequeñas de un tamaño menor de 0,01 micrómetros en el portador fluido.

25 Los medios de molienda adecuados para utilizarse en esta invención pueden comprender una amplia variedad de medios de molienda conocidos y comercialmente disponibles. En una modalidad, los medios grandes y pequeños pueden ser preferentemente de una configuración sustancialmente esférica, tal como perlas. Los medios pueden estar constituidos por diversos materiales bien conocidos en la técnica, incluyendo materiales densos y duros tales como  
30 arena, acero, carburo de silicio, materiales cerámicos, silicato de zirconio, óxido de zirconio e itrio, vidrio, alúmina, titanio, ciertas resinas poliméricas tales como poliestireno reticulado y metacrilato de metilo, y polímeros biodegradables. También son útiles los materiales compuestos de medios inorgánicos recubiertos con polímeros orgánicos reticulados. La composición de los medios grandes puede ser la misma o diferente de la composición de los medios pequeños. La composición de los medios grandes puede ser uniforme o puede ser una mezcla de composiciones de medios de molienda, tal como acero y silicato de zirconio de granulometría  $S_1$ . La composición de los medios pequeños puede ser uniforme o puede ser una mezcla de composiciones de medios de molienda tal como poliestireno reticulado y silicato de zirconio de granulometría  $S_2$ .

40 En otra modalidad, cabe esperar que los medios de molienda en forma de otras configuraciones no esféricas sean de utilidad en la práctica de esta invención. Dichas configuraciones incluyen configuraciones cilíndricas y toroidales. También se contempla como ventajoso el uso de combinaciones de medios de molienda con diferentes configuraciones. Por ejemplo, un filtro espeso de medios de molienda de tamaño grande puede comprender medios de molienda toroidales grandes y perlas o cilindros esféricos grandes y se puede utilizar en combinación con medios de molienda esféricos, cilíndricos, cúbicos o toroidales de tamaño pequeño o combinaciones de medios pequeños de  
45 diferentes configuraciones. Con preferencia, los medios pequeños pueden ser esféricos y los medios grandes pueden ser de configuración esférica o toroidal.

Dependiendo de la dureza y tenacidad relativas de los medios y de la dureza y tenacidad relativas del sustrato a moler, las superficies de los medios grandes puede ser uniforme o puede presentar asperezas o estrías cuando sean más  
50 duros y tenaces que los medios pequeños y sustrato a moler. Según un aspecto, el uso de medios grandes que presentan asperezas o estrías en el filtro espeso puede proporcionar canales y espacios vacíos más grandes en el filtro espeso que cuando se emplean superficies uniformes y lisas y permitir velocidades de flujo más rápidas a través del filtro espeso del portador fluido y de la dispersión de partículas muy pequeñas de sustrato producto molido.

55 Los medios de molienda que comprenden resinas poliméricas son adecuados para utilizarse en esta invención. Dichas resinas pueden ser química y físicamente inertes, sustancialmente libres de metales, disolventes y monómeros y de dureza y friabilidad suficientes para impedir que las mismas resulten troceadas o trituradas durante la molienda. Resinas poliméricas adecuadas incluyen poliestirenos reticulados, tal como poliestireno reticulado con divinilbenceno, copolímeros de estireno, poliacrilatos tal como metilacrilato de polimetilo, policarbonatos, poliacetales, tal como  
60 Delrin™, polímeros y copolímeros de cloruro de vinilo, poliuretanos, poliamidas, poli(tetrafluoretilenos), por ejemplo Teflón™, y otros fluoropolímeros, polietilenos de alta densidad, polipropilenos, éteres y ésteres de celulosa tal como acetato de celulosa, polihidroximetacrilato, polihidroxietilacrilato, polímeros conteniendo silicio, tal como polisiloxanos, y similares.

65 En otro aspecto, el material polimérico del cual están constituidos los medios de molienda puede ser biodegradable. Ejemplos de polímeros biodegradables incluyen poli(lactidas), copolímeros de poli(glicolida) de lactidas y glicolida, polianhídridos, poli(hidroxietilmetacrilato), poli(iminocarbonatos), poli(N-actilhidroxiprolin)ésteres, poli(N-palmitoilhidroxiprolin)ésteres, copolímeros de etileno/acetato de vinilo, poli(ortoésteres), poli(caprolac-

## ES 2 303 527 T3

tonas) y poli(fosfacenos). En el caso de polímeros biodegradables. La contaminación de los propios medios de puede metabolizar convenientemente *in vivo* a productos biológicamente aceptables que pueden ser eliminados del cuerpo.

5 La resina polimérica puede tener una densidad de 0,8 a 3 g/cm<sup>3</sup> aproximadamente. Se prefieren las resinas de densidad más alta debido a que pueden proporcionar una reducción del tamaño de partícula más eficiente. El uso de resinas poliméricas permite también un control mejorado del pH.

10 Varios medios de molienda inorgánicos, preparados con el tamaño de partícula adecuado, son apropiados para utilizarse en esta invención. Dichos medios incluyen óxido de zirconio, tal como 95% de ZrO estabilizado con magnesia, silicato de zirconio, vidrio, acero inoxidable, titanita, alúmina y 95% de ZrO estabilizado con itrio.

15 Según un aspecto, los medios pequeños de esta invención pueden oscilar de tamaño hasta 1.000 micrómetros aproximadamente. Sin embargo, resulta particularmente ventajoso que la invención permite el uso de medios de molienda que tienen un tamaño de partícula menor de 350 micrómetros aproximadamente. Más preferentemente, los medios tienen un tamaño menor de 100 micrómetros aproximadamente y con suma preferencia menor de 75 micrómetros aproximadamente.

20 Los medios de molienda pequeños pueden comprender partículas, preferentemente de configuración sustancialmente esférica, por ejemplo, perlas, que consisten esencialmente en una resina polimérica. Alternativamente, los medios de molienda pequeños pueden comprender partículas que comprenden un núcleo que tiene un revestimiento de una resina polimérica adherido al mismo.

25 Las composiciones de los medios pueden incluir vidrio, materiales cerámicos, materiales plásticos, aceros, etc. En una modalidad preferida, el material de los medios de molienda puede comprender partículas, con preferencia de configuración sustancialmente esférica, por ejemplo, perlas, que consisten esencialmente en una resina polimérica. Se pueden preferir los medios poliméricos debido a su baja densidad y buena estabilidad química y física.

30 Un método preferido de producción de perlas poliméricas y medios de molienda toroidales, en especial medios de molienda toroidales de tamaño grande, es por polimerización de monómeros acrílicos y de vinilbenceno, tales como estireno, divinilbenceno y trivinilbenceno. El metacrilato de metilo y el estireno son monómeros preferidos debido a que los mismos son materiales económicos comercialmente disponibles que producen medios de molienda poliméricos aceptables. También se ha demostrado que otros monómeros acrílicos y estirénicos se comportan bien en medios de molienda. Se prefiere el estireno. Sin embargo, la polimerización por adición de radicales libres en general, y la polimerización en suspensión en particular, no pueden realizarse hasta un 100% de su término. Pueden permanecer 35 monómeros residuales en las perlas y toroides que pueden salir por lixiviación durante el procedimiento de molienda y contaminar la dispersión de producto, salvo que sean eliminados.

40 La separación de los monómeros residuales se puede efectuar por cualquiera de diversos métodos comunes en la síntesis de polímeros, tales como secado térmico, agotamiento por gases inertes tal como aire o nitrógeno, extracción con disolvente o similares. Los procedimientos de secado y agotamiento quedan limitados por la baja presión de vapor de los monómeros residuales y los tamaños grandes de las perlas dan lugar a largos recorridos de difusión. Por tanto, se prefiere la extracción con disolvente. Disolventes útiles incluyen acetona, tolueno, alcoholes tal como metanol, alcanos tal como hexano, dióxido de carbono supercrítico y similares. Se prefiere la acetona para perlas de estireno reticulado. Los disolventes que son eficaces para separar monómeros residuales disuelven generalmente el polímero no reticulado 45 preparado a partir del monómero o, de otro modo, hacen que el polímero sea pegajoso y difícil de manipular. Por tanto, es preferible reticular el polímero para hacerlo insoluble en el disolvente que tiene afinidad por el monómero. Los métodos de reticulación de polímeros son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen el uso de monómeros multifuncionales en la polimerización por radicales, uso de agentes reticulantes di- y tri-funcionales que pueden reaccionar con un grupo funcional del polímero después de la polimerización, agentes sensibles a los ultravioletas y otros agentes foto-sensibles que pueden reaccionar fotoquímicamente, agentes vulcanizantes, endurecedores y 50 similares.

55 Se requiere una cantidad suficiente de reticulante para hacer insoluble el polímero, generalmente un pequeño porcentaje, pero se puede emplear cualquier cantidad en tanto en cuanto que la perla se comporte adecuadamente como medio de molienda. Se sabe que el divinilbenceno puro, comercialmente disponible (que contiene normalmente alrededor de 55% de divinilbenceno) produce perlas que se disgregan y contaminan el producto en un procedimiento de molienda. Se puede emplear cualquier monómero como más de un grupo etilénicamente insaturado, tal como divinilbenceno y dimetacrilato de etilenglicol. Se prefiere el divinilbenceno y en especial se prefiere un copolímero de 20% de estireno, 80% de divinilbenceno comercial (análisis 55%).

60 Para producir perlas esféricas, se prefiere la polimerización en suspensión. Para producir medios de molienda toroidales grandes, las partículas de perlas grandes se pueden moler o perforar individualmente a la configuración de un toroide. Alternativamente, una varilla de revestimiento de un polímero que es sólido a las temperaturas de uso en la molienda y preparada por extrusión de un polímero en bruto a través de un orificio o agujero de una matriz, se puede 65 reblandecer por calentamiento y formación de un bucle o un toroide, y enfriarse posteriormente. Opcionalmente, el polímero del bucle puede contener sitios reticulables tales como sitios olefínicos residuales que pueden ser irradiados con luz para reticular y endurecer adicionalmente los medios de molienda toroidales o en perlas, grandes. Además, el toroide se puede hinchar con un monómero reticulable tal como divinilbenceno y trivinilbenceno y luego irradiarse o

## ES 2 303 527 T3

calentarse para activar una reacción de reticulación que fijará esencialmente la configuración del toroide y evitará que el mismo cambie su forma sustancialmente.

Otro método útil para producir medios de molienda toroidales consiste en extruir térmicamente un polímero caliente tal como poliestireno a partir de una boquilla, para formar un polímero extruido en forma de un tubo y luego cortar o rebanar el tubo a la forma de un toroide que se puede enfriar para proporcionar medios de molienda toroidales. Estos tubos de poliestireno pueden ser entonces tratados adicionalmente con, por ejemplo, más monómeros, tal como estireno y monómeros reticulantes que pueden revestir las superficies del toroide y luego ser polimerizados y reticulados para proporcionar toroides que resultan adecuados para su uso como medios de molienda.

El tamaño del toroide puede depender del método de su producción. Por ejemplo, si se deriva de un polímero en forma de un tubo que es rebanado para formar toroides, el espesor de la pared del tubo, el ancho de la rebanada del tubo y los diámetros externos e internos establecerán las dimensiones del toroide. Para producir toroides se puede utilizar un tubo con un diámetro externo de 1,1 a 100 veces aproximadamente el diámetro interno. El espesor de los cortes o rebanadas puede ser de 0,1 a 20 veces aproximadamente el diámetro externo del tubo para formar un toroide útil. Se puede emplear un corte del tubo mayor de 20 veces aproximadamente del diámetro externo, pero tales configuraciones pueden ser consideradas entonces como cilindros huecos. Estas configuraciones también serán útiles como medios de molienda en esta invención.

Opcionalmente, el tubo puede ser estirado o distorsionado de forma asimétrica para formar una configuración distinta a la circular recta, toroidal o cilíndrica, por ejemplo, por calentamiento para reblandecer el toroide y luego estiramiento de las paredes del toroide en dos direcciones opuestas para proporcionar una distorsión ovalada. El toroide distorsionado puede ser entonces enfriado y reticulado adicionalmente como se ha indicado con anterioridad, para proporcionar medios de molienda de tamaño grande útiles en esta invención.

La invención se puede poner en práctica en combinación con varios medios de molienda inorgánicos preparados con el tamaño de partícula adecuado. Dichos medios incluyen óxido de zirconio, tal como 95% de óxido de zirconio estabilizado con magnesia, silicato de zirconio, vidrio, acero inoxidable, titanio, alúmina y 95% de óxido de zirconio estabilizado con itrio. Los medios de molienda inorgánicos pueden servir como un material de núcleo y conformarse a configuraciones tales como esferas y toroides, y se pueden revestir con polímero tal como poliestireno reticulado o metacrilato de polimetilo reticulado.

El material de núcleo se puede seleccionar preferentemente entre materiales conocidos por ser útiles como medios de molienda cuando se fabrican como esferas o partículas. Los materiales de núcleo adecuados incluyen óxidos de zirconio (tal como 95% de óxido de zirconio estabilizado con magnesia o itrio), silicato de zirconio, vidrio, acero inoxidable, titanio, alúmina, ferrita y similares. Los materiales de núcleo preferidos tienen una densidad mayor de 2,5 g/cm<sup>3</sup> aproximadamente. Se cree que la selección de materiales de núcleo de alta densidad facilita una reducción eficiente del tamaño de partícula.

Se cree que los espesores útiles del revestimiento polimérico sobre el material de núcleo es de 1 a 500 micrómetros aproximadamente, aunque, en ciertas aplicaciones, pueden ser útiles otros espesores fuera de este intervalo. El espesor del revestimiento polimérico es preferentemente menor que el diámetro del núcleo.

Los núcleos pueden ser revestidos con la resina polimérica por técnicas ya bien conocidas. Técnicas adecuadas incluyen el revestimiento por aspersión, revestimiento en lecho fluidificado y revestimiento en estado fundido. Opcionalmente, se pueden proporcionar capas promotoras de la adherencia o de unión, para mejorar la adherencia entre el material de núcleo y el revestimiento de resina. La adherencia del revestimiento polimérico al material de núcleo se puede acentuar por tratamiento del material de núcleo por procedimientos promotores de la adherencia tales como embastecimiento de la superficie del núcleo, tratamiento por descarga en corona y similares.

Se pueden preparar partículas pequeñas por métodos conocidos incluyendo la polimerización de perlas en suspensión, polimerización de látex, hinchamiento de partículas poliméricas de látex con monómeros adicionales de estireno o metacrilato, incluyendo opcionalmente monómeros reticulantes, seguido por polimerización, secado por aspersión de soluciones de polímeros, opcionalmente seguido por reticulación, y otros métodos conocidos usados para preparar medios de molienda de partículas pequeñas. Los medios de molienda de partículas pequeñas pueden comprender también materiales inorgánicos en su totalidad o en parte, comprendiendo también estos últimos revestimientos de polímero orgánico preparados según métodos bien conocidos. Los medios de molienda pequeños son preferentemente medios de configuración esférica o en perlas.

El procedimiento de molienda puede ser un procedimiento de molienda en seco en donde el portador fluido es un gas que incluye gases inertes o no reactivos y gases reactivos. Los gases reactivos reaccionarán con iones o radicales formados en la molienda de sustratos. Los gases reactivos incluyen oxígeno como gas oxidante, aire que contiene oxígeno, aire enriquecido con más oxígeno, hidrógeno como gas reductor, gases olefínicos e insaturados tales como etileno y propileno, y dióxido de carbono que puede reaccionar en agua para formar ácido carbónico y con una base para formar bicarbonato y carbonato, un gas clorofluorcarbonado tal como clorotrifluorometano, que puede reaccionar para transferir cloro al sustrato, y dimetiléter que puede reaccionar para transferir hidrógeno al sustrato. Los gases reactivos preferidos como portadores fluidos incluyen aire y dióxido de carbono. Los gases no reactivos son gases que no reaccionarán fácilmente como agentes oxidantes o reductores en presencia de iones o radicales formados en la

## ES 2 303 527 T3

molienda de sustratos. Los gases no reactivos incluyen aire agotado en oxígeno, nitrógeno, argón que es un gas inerte (tal como helio y neón), un gas fluorcarbonado tal como perfluorpropano, un gas hidrocarbonado saturado tal como propano, y mezclas de estos gases. Los gases no reactivos preferidos son nitrógeno y aire agotado en oxígeno. Un gas inerte preferido es argón.

Según un aspecto, el portador fluido se puede seleccionar del grupo consistente en un gas como aquí se describe, un gas comprimido licuado tal como propano o butano licuado, un fluido supercrítico tal como dióxido de carbono supercrítico, etano supercrítico, propano supercrítico, dimetiléter supercrítico, un fluido supercrítico que contiene uno o más excipientes disueltos como aquí se describe, y un fluido supercrítico que contiene uno o más agentes de superficie activa como aquí se describe. Cuando se emplean estos gases o gases licuados o fluidos supercríticos, el molino deberá ser configurado para contener los gases o gases o fluidos a presión.

Según otro aspecto, el portador fluido puede ser un gas comprimido o a presión, tal como nitrógeno o argón comprimido, o el portador fluido puede ser un gas mantenido bajo presión en forma de un fluido supercrítico. Ejemplos de fluidos supercríticos incluyen dióxido de carbono supercrítico, dimetiléter supercrítico, hidrocarburos supercríticos tal como metano supercrítico, etano supercrítico y propano supercrítico y mezclas de fluidos supercríticos. El portador fluido puede comprender también un fluido supercrítico que contiene uno o más materiales disueltos tales como uno o más excipientes, uno o más agentes de superficie activa y similares. El portador fluido puede comprender también una solución de un disolvente en un fluido supercrítico o una solución de un fluido supercrítico en un disolvente. Las soluciones de dichos materiales y soluciones de mezclas de dichos materiales pueden ascender desde alrededor de 0,01% en peso de fluido hasta el punto de saturación de la solubilidad de los materiales en un fluido supercrítico que se utiliza de acuerdo con esta invención. Las concentraciones preferidas de material de agente de superficie activa en un fluido supercrítico van desde 0,01 a 10% aproximadamente cuando se puedan conseguir dichas solubilidades.

El procedimiento de molienda puede ser un procedimiento de molienda en húmedo, referido también a veces como un procedimiento de molienda en húmedo en donde el portador fluido es un líquido. Portadores fluidos líquidos útiles incluyen agua, agua estéril, agua para inyección, soluciones acuosas de sal tal como PBS, salina acuosa tamponada con fosfato, soluciones acuosas tamponadas, agua conteniendo azúcar, una solución acuosa que comprende de 1% a 25% (y hasta niveles de saturación) de un carbohidrato, una solución acuosa de una sustancia de superficie activa, una solución acuosa de una sustancia de superficie activa mezclada con una sustancia de superficie activa sin disolver, etanol, metanol, butanol, hexano, hidrocarburos, queroseno, agua conteniendo PEG, glicol, tolueno, glicina, disolventes a base de petróleo, ligroína, mezclas de disolventes aromáticos tales como xilenos y tolueno, heptano, mezclas de disolventes miscibles en agua y agua, DMSO, DMF, y similares. Según un aspecto, en donde los sustratos de la invención son agentes farmacéuticos, los portadores fluidos líquidos preferidos incluyen agua, agua estéril, agua para inyección, soluciones acuosas de sal de una o más sales tal como PBS, soluciones de tampones acuosos, salina acuosa tamponada con fosfato, agua conteniendo azúcar, soluciones acuosas de uno o más excipientes farmacéuticos, solución acuosa que comprende de 1% a 25% aproximadamente (y hasta niveles de saturación) de un carbohidrato, soluciones acuosas de una o más sustancias de superficie activa mezcladas con una o más sustancias de superficie activa líquida sin disolver, agua conteniendo PEG, etanol y mezclas de estos portadores líquidos.

La molienda en húmedo se puede efectuar en combinación con un portador fluido líquido y una o más sustancias de superficie activa, especialmente cuando las partículas muy pequeñas son menores de 10 micrómetros aproximadamente. Estos fluidos portadores pueden también contener materiales disueltos tales como excipientes farmacéuticos, por ejemplo carbohidratos. Portadores fluidos líquidos útiles incluyen agua, soluciones acuosas de sal y/o tampones, etanol, butanol, hexano, glicol y similares. La sustancia de superficie activa se puede elegir entre excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos que tienen propiedades modificadoras de la superficie y que pueden estar presentes en una cantidad de 0,1-90%, con preferencia 1-80% en peso basado en el peso total del sustrato seco. Las sustancias de superficie activa preferidas son fosfolípidos.

El conglomerado de sustrato sólido usado en esta invención puede comprender cualquier material sólido cristalino o amorfo que pueda ser molido en un molino. El conglomerado consiste en general en un sustrato sólido a moler en forma de un polvo, vidrio, una distribución de partículas que puede oscilar de tamaño entre  $S_2$  y el tamaño del orificio de entrada del molino. Con respecto al procedimiento de molienda de esta invención, el conglomerado es en general un sólido que puede consistir en una sola forma cristalina, una mezcla de formas cristalinas, un sólido amorfo o una mezcla de sólidos a moler. El tamaño de al menos algunos de los componentes del sólido es en general más grande que el tamaño de las partículas muy pequeñas producidas en esta invención, aunque el conglomerado puede contener una variedad de tamaños incluyendo algunas partículas muy pequeñas que pueden formar una dispersión en el portador fluido y pasar a través del filtro espeso. Sin embargo, dichas partículas se producen generalmente en el procedimiento de la invención mediante molienda y reducción del tamaño del sustrato sólido del conglomerado. El sustrato sólido puede presentar cualquier configuración que resulte adecuada para la molienda y reducción de tamaño para formar partículas muy pequeñas. El conglomerado puede contener un sólido precipitado, un sólido recristalizado, un sólido parcialmente molido tal como un sólido previamente molido, un sólido molido a chorro, un sólido parcialmente molido, un sólido micronizado, un sólido pulverizado, un sólido molido con bolas, un sólido triturado, un sólido sublimado, un residuo procedente de una evaporación, un sólido derivado de un proceso de síntesis, un sólido derivado de un extracto tal como de una extracción con disolvente orgánico o extracción con fluido supercrítico de una mezcla tal como un producto de reacción, o un extracto vegetal o de tejido. El sólido es con preferencia pobremente soluble en agua o esencialmente insoluble en agua.

## ES 2 303 527 T3

Ejemplos de materiales sólidos que pueden ser molidos de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen pigmentos sólidos; materiales fotográficos sólidos tales como colorantes; ingredientes cosméticos sólidos; productos químicos sólidos; polvos metálicos sólidos; materiales catalíticos sólidos; material de soporte sólido para catalizadores; partículas sólidas o materiales de soporte de fase estacionaria útiles en analítica y cromatografía preparativa; materiales de tóner sólidos tales como materiales de tóner negros y materiales de tóner de color que son útiles en aplicaciones xerográficas y de impresión, incluyendo impresión por láser; y agentes farmacéuticos sólidos incluyendo agentes terapéuticos y para la formación de imágenes de diagnóstico solubles en agua, insolubles en agua, esencialmente insolubles en agua o pobremente solubles en agua, agentes medicinalmente activos, medicamentos, extractos de plantas y herbarios, fármacos, pro-fármacos, formulaciones de fármacos, imágenes para la formación de imágenes de diagnóstico y similares. Los materiales sólidos preferidos son agentes farmacéuticos y con suma preferencia son agentes farmacéuticos pobremente solubles en agua, insolubles en agua y esencialmente insolubles en agua.

El conglomerado de sustrato sólido puede comprender opcionalmente una sustancia de superficie activa. Las sustancias de superficie activa son conocidas por aportar estabilidad a partículas pequeñas preparadas en procedimientos de molienda y en otros procedimientos de reducción de tamaños.

En un aspecto preferido, el sustrato en el aglomerado de partida puede comprender una sustancia farmacéutica tal como un agente terapéutico o de diagnóstico. Cuando el sustrato es molido o reducido de tamaño suficientemente para pasar a través del filtro espeso, las partículas de sustrato producto se pueden separar de forma continua de la cámara de molienda mediante su paso a través del filtro espeso, en donde los medios de molienda pequeños y grandes quedan retenidos junto con sustrato sin moler o parcialmente molido, es decir, demasiado grandes para pasar a través del filtro espeso. Las partículas de sustrato producto no son retenidas mientras que los medios y partículas de sustrato sin moler o parcialmente molidas no pueden salir de la cámara de molienda del molino.

La invención se puede poner en práctica con una amplia variedad de sustancias incluyendo agentes terapéuticos y de diagnóstico. En el caso de la molienda en seco, en donde el portador fluido es un gas, los sustratos han de ser capaces de conformarse en partículas sólidas. En el caso de la molienda en húmedo en donde el portador fluido es un líquido, los sustratos deben ser pobremente solubles y dispersables en al menos un medio líquido. Por el término "pobremente solubles" se quiere dar a entender que el sustrato tiene una solubilidad en el medio de dispersión líquido, por ejemplo agua, menor de alrededor de 10 mg/ml, y preferentemente menor de alrededor de 1 mg/ml. Un medio de dispersión líquido o portador fluido preferido es agua y soluciones en agua tales como soluciones de sales y conteniendo opcionalmente agentes tampón tal como tampón fosfato y conteniendo opcionalmente carbohidratos y/o agentes de superficie activa. Además, la invención se puede poner en práctica con otros medios líquidos. Los sustratos pueden ser materiales sólidos orgánicos, tanto cristalinos como amorfos, o bien pueden ser sólidos inorgánicos en tanto en cuanto los mismos puedan ser reducidos de tamaño en el procedimiento de molienda. Los sólidos orgánicos pueden ser compuestos individuales o mezclas de compuestos, enantiómeros, isómeros ópticos, mezclas racémicas, diastereómeros, isómeros, mezclas, vidrios, formas cristalinas separadas de una sola sustancia, mezclas eutécticas o formulaciones de diferentes compuestos, tal como una sustancia medicamentosa y una sustancia de superficie activa.

Los agentes para la formación de imágenes de diagnóstico adecuados incluyen agentes de contraste de rayos X y agentes de contraste formadores de imágenes por resonancia magnética (MRI). Los agentes de contraste para rayos X útiles son, por ejemplo derivados yodados de ácidos aromáticos tales como etil-3,5-bis(acetamido)-2,4,5-triiodobenzoato, etil-(3,5-bis(acetilamino)-2,4,6-triiodobenzoiloxi)-acetato, etil-2-(bis(acetilamino)-2,4,6-triiodobenzoiloxi)butirato, 6-etoxi-6-oxihexil-3,5-bis(acetilamino)-2,4,6-triiodobenzoato. Los agentes de contraste MRI útiles incluyen partículas de óxido de hierro.

En una modalidad, los sustratos molidos se pueden preparar en un tamaño de partícula submicrométrico o de nanopartículas, por ejemplo, un tamaño menor de alrededor de 500 nm. De acuerdo con la presente invención, se pueden preparar partículas que tienen un tamaño medio de partícula de 100 nm y normalmente se requiere la presencia de agentes de superficie activa para estabilizar las partículas contra el crecimiento por maduración Ostwald o contra la aglomeración y/o agregación.

En modalidades preferidas, se pueden preparar partículas muy pequeñas de un agente terapéutico o de diagnóstico con un tamaño de partícula submicrométrico o de nanopartículas, por ejemplo con un tamaño menor de alrededor de 500 nm. Se pueden preparar partículas que tienen un tamaño medio de partícula menor de alrededor de 300 nm. En ciertas modalidades, se pueden preparar, de acuerdo con la presente invención, partículas que tienen un tamaño medio de partícula menor de 100 nm. Se necesitan agentes de superficie activa para estabilizar dichas partículas contra el crecimiento.

Las proporciones preferidas de los medios de molienda, sustrato tal como un agente terapéutico o de diagnóstico, portador fluido y sustancia de superficie activa, presentes en la cámara de molienda del molino, pueden variar dentro de amplios límites y dependen, por ejemplo, del sustrato particular tal como del tipo de agente terapéutico o de diagnóstico seleccionado, y de los tamaños y densidades de los medios de molienda. Las concentraciones totales de los medios de molienda pueden ser de alrededor de 10-95%, con preferencia 20-90% en volumen, dependiendo de la aplicación, y se pueden optimizar en base a los factores anteriores, requisitos de rendimiento de la molienda y características de flujo de los medios de molienda y dispersión de sustrato combinados. En molinos de alta energía, puede ser conveniente llenar el 70-90% del volumen de la cámara de molienda con los medios de molienda.

## ES 2 303 527 T3

El tiempo de atrición puede variar ampliamente y depende principalmente del sustrato particular tal como el agente terapéutico o de diagnóstico a moler, eficiencia en la transferencia de energía en el molino y condiciones de residencia seleccionadas en el molino, del tamaño de partícula inicial y final deseado, de las granulometrías relativas de los medios y factores similares. Empleando molinos de alta energía suelen ser necesarios tiempos de residencia menores de 10 horas aproximadamente.

El procedimiento se puede efectuar dentro de un amplio intervalo de temperaturas y presiones. El procedimiento se efectúa preferentemente a una temperatura por debajo de aquella que puede causar la degradación del sustrato o que puede causar la degradación del agente de superficie activa, si está presente. Para muchos sustratos, es adecuada la temperatura ambiente. Habitualmente se prefieren temperaturas menores de 30 a 40°C aproximadamente. La temperatura del molino se mantiene por debajo del punto de fusión del sustrato sólido a moler durante el procedimiento de esta invención. Se contempla el control de la temperatura, por ejemplo, mediante encamisado o inmersión de la cámara de molienda en agua fría, agua de hielo, un baño de aire caliente o frío y mediante calentamiento por resistencia eléctrica. Se contemplan presiones de trabajo de 1 hasta 50 psi aproximadamente. Son habituales las presiones de trabajo de 10 a 30 psi aproximadamente.

En una modalidad preferida, las partículas del sustrato que son molidas para que sean suficientemente pequeñas y pasen a través del filtro espeso, pueden ser recirculadas a través de la cámara de molienda. Ejemplos de medios adecuados para efectuar dicha recirculación incluyen bombas convencionales tales como bombas peristálticas, bombas de diafragma, bombas de pistón, bombas centrífugas y otras bombas de desplazamiento positivo. En general se prefieren las bombas peristálticas. Opcionalmente, durante la recirculación de la dispersión de portador fluido de las partículas de sustrato producto, las partículas de sustrato producto o una porción de las partículas de sustrato producto se pueden aislar, o bien la dispersión se puede concentrar para proporcionar las partículas producto para su aislamiento según se desee.

La molienda puede tener lugar en la cámara de molienda de un aparato de molienda con medios adecuados. Molinos adecuados son aquellos en donde se puede formar un filtro espeso a partir de medios de molienda de tamaño grande o a partir de una mezcla de medios de molienda de tamaño grande y pequeño. Los molinos adecuados incluyen molinos de alta energía los cuales son preferidos cuando los medios de molienda consisten en una resina polimérica. El molino puede contener un árbol rotativo. La invención también se puede poner en práctica en combinación con dispersores de alta velocidad, tal como un dispersor Cowles, mezcladores de rotor-estator u otros mezcladores convencionales que pueden suministrar una alta velocidad del portador fluido y un alto esfuerzo cortante y que contienen un separador o tamiz adecuado en el cual se puede formar un filtro espeso a partir de medios de molienda de tamaño grande de acuerdo con esta invención.

Las geometrías preferidas del recipiente incluyen relaciones de diámetro a profundidad de 1:1 a 1:10 aproximadamente. El volumen del recipiente puede ir desde menos de 1 cm<sup>3</sup> a más de 4.000 litros. Se puede emplear una cubierta en el recipiente para evitar la contaminación en la cámara de molienda y/o para permitir la presurización o aplicación de vacío. Es preferible utilizar recipientes encamisados para poder controlar la temperatura durante la molienda. Las temperaturas de trabajo pueden cubrir el intervalo que va entre las temperaturas de congelación y ebullición del vehículo líquido usado para suspender las partículas. Se pueden emplear presiones más elevadas para evitar la ebullición. En diseños comunes del agitador pueden incluir impulsores de flujo axial o radial, estaquillas, discos, dispersores de alta velocidad, etc. Se prefieren los mezcladores que utilizan flujo radial dado que proporcionan una alta velocidad de los medios y un alto esfuerzo cortante con una acción mínima de bombeo que puede ser perjudicial en el rendimiento de la molienda. Se pueden emplear velocidades punta del mezclador de 1 a 50 m/seg, aunque en diseños simples del recipiente se prefieren las velocidades de 10 a 40 m/seg. Los tiempos de molienda pueden ir desde 1 hora a 100 horas o más aproximadamente en dichos molinos de mezcla a elevada velocidad, dependiendo del tamaño de partícula deseado, formulaciones, instalación y condiciones de trabajo.

Las proporciones preferidas de los medios de molienda, sustrato a moler, medio de dispersión líquido y de cualquier sustancia de superficie activa, pueden variar dentro de amplios límites y pueden depender, por ejemplo, del material de sustrato particular seleccionado, del tamaño y densidad relativos y de la dureza y tenacidad de los medios de molienda pequeños y grandes, de la velocidad operativa del molino seleccionado, etc. Las concentraciones preferidas de medios de molienda dependen de la aplicación y se pueden optimizar en base a las necesidades de rendimiento de la molienda y características de flujo del sustrato a moler. Preferentemente, entre 30 y 100% aproximadamente de la suspensión espesa del sustrato a moler reside en los vacíos intersticiales entre perlas adyacentes de medios de molienda pequeños. Cuando el volumen de vacíos de esferas empacadas de forma aleatoria es de aproximadamente 40%, la correspondiente relación en volumen preferida de los medios de molienda pequeños a suspensión espesa de sustrato a moler en el recipiente de molienda oscila entre 0,5 y 1,6. Es preferible que entre 60 y 90% de la suspensión espesa se encuentre en vacíos de medios pequeños para maximizar la eficiencia de la molienda. Como es lógico, la uniformidad de los vacíos es distorsionada por la presencia de medios de molienda grandes en la cámara de molienda además de por el filtro espeso.

En un aspecto preferido, la presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de partículas muy pequeñas que contienen un fármaco pobremente soluble en agua y, en particular, a un procedimiento mejorado para la preparación de partículas muy pequeñas que contienen un fármaco pobremente soluble en agua como una dispersión en un portador acuoso y como partículas pequeñas secas que contienen un fármaco pobremente soluble

## ES 2 303 527 T3

en agua. Las partículas muy pequeñas se estabilizan preferentemente mediante un agente de superficie activa que está presente durante el proceso de molienda de reducción de tamaños de esta invención.

5 Tal y como aquí se emplea, la expresión “partícula muy pequeña” se refiere a una partícula o una distribución de partículas que tienen un diámetro o un diámetro medio, respectivamente, que va desde nanómetros a micrómetros. Las partículas muy pequeñas son micropartículas y nanopartículas, tal y como aquí se emplean, y también se refieren a partículas sólidas de configuraciones irregulares, no esféricas o esféricas.

10 Las formulaciones que contienen estas partículas pequeñas o micropartículas aportan ciertas ventajas específicas con respecto a las partículas de fármaco sin moler y sin formular. Estas ventajas incluyen una biodisponibilidad oral mejorada de los fármacos que son pobremente absorbidos a partir del tracto GI, desarrollo de formulaciones inyectables que actualmente solo se encuentran disponibles en forma de dosificación oral, formulaciones inyectables menos tóxicas que actualmente se preparan con disolventes orgánicos, liberación sostenida de fármacos inyectables por vía intramuscular que actualmente se administran a través de una inyección diaria o por infusión constante, y preparación de formulaciones de fármacos para inhalación y oftálmicos que de otro modo no se podrían formular para su uso nasal u ocular.

20 Los compuestos insolubles en agua, esencialmente insolubles en agua y pobremente solubles en agua son aquellos que tienen una pobre solubilidad en agua a o por debajo de las temperaturas fisiológicas normales, es decir <5 mg/ml a pH fisiológico (6,5-7,4). Preferentemente, su solubilidad en agua es <1 mg/ml y más preferentemente <0,1 mg/ml. Es conveniente que el fármaco sea estable en agua como una dispersión. De otro modo, o adicionalmente, puede ser conveniente una forma seca tal como una forma sólida liofilizada o secada por aspersion, por ejemplo para su uso en la formación de composiciones de administración de fármacos que incluyen cápsulas, comprimidos y formulaciones con otros excipientes y fármacos.

25 Ejemplos de algunos fármacos insolubles en agua preferidos incluyen agentes inmunosupresivos e inmunoactivos, agentes antivíricos y antifúngicos, agentes antineoplásicos, agentes analgésicos y antiinflamatorios, antibióticos, anti-epilépticos, anestésicos, hipnóticos, sedantes, agentes antipsicóticos, agentes neurolépticos, antidepresivos, ansiolíticos, agentes anticonvulsivos, antagonistas, agentes bloqueantes de neuronas, agentes anticolinérgicos y colinomiméticos, agentes antimuscarínicos y muscarínicos, antiadrenérgicos y antiarrítmicos, agentes antihipertensivos, agentes antineoplásicos, hormonas y nutrientes. Una descripción detallada de estos y otros fármacos adecuados se puede encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 1990, Mack Publishing Co. Philadelphia, Pennsylvania, cuyo documento se incorpora aquí solo con fines de referencia.

35 Los compuestos adecuados pueden tener eficacia farmacéutica en un número de campos terapéuticos y de formación de imágenes para diagnóstico. Clases no limitativas de compuestos y agentes a partir de los cuales se pueden seleccionar fármacos pobremente solubles en agua tales como aquellos que funden o se fracturan sin descomposición y son útiles en esta invención, incluyen agentes anestésicos, agentes inhibidores de ace, agentes antitrombóticos, agentes antialérgicos, agentes antibacterianos, agentes antibióticos, agentes anticoagulantes, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antihipertensivos, agentes antifúngicos, agentes antihipotensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicóticos, agentes antimigraña, agentes antiparquinsonianos, agentes antirreumáticos, antitrombinas, agentes antivíricos, agentes beta-bloqueantes, agentes broncoespasmolíticos, antagonistas de calcio, agentes cardiovascular, agentes glicosólicos cardiacos, carotenoides, cefalosporinas, agentes anticonceptivos, agentes citostáticos, agentes diuréticos, encefalinas, agentes fibrinolíticos, hormonas de crecimiento, inmunosupresores, insulinas, interferones, agentes inhibidores de la lactación, agentes para rebajar lípidos, linfocinas, agentes neurológicos, prostaciclina, prostaglandinas, agentes psico-farmacéuticos, inhibidores de proteasas, agentes para la formación de imágenes por resonancia magnética útiles en diagnóstico, hormonas de control de la reproducción, agentes sedantes, hormonas sexuales, somatostatinas, agentes hormonales esteroidales, vacunas, agentes vasodilatadores y vitaminas.

50 Ejemplos no limitativos de fármacos representativos pobremente solubles útiles en esta invención incluyen alben-  
dazole (p.f. 208-210°C), albendazole sulfoxide, alfaxalone (p.f. 172-174°C), acetyl digoxin, análogos de acyclovir que funden en o por debajo de 275°C, alprostadil, aminofostin, anipamil, antithrombin III, atenolol (p.f. 146-148°C), azidothymidine, beclobrate (p.f. 200-204°C), beclomethasone (p.f. 117-120°C), belomycin, benzocaine (p.f. 88-90°C) y derivados, beta carotene (p.f. 183°C), beta endorphin, beta interferon, bezafibrate (p.f. 186°C), binovum, biperiden (p.f. 112-116°C), bromazepam (p.f. 237-238°C), bromocryptine, bucindolol, buflomedil (p.f. 192-193°C), bupivacaine (p.f. 107-108°C), busulfan (p.f. 114-118°C), cadralazine (p.f. 160-162°C), camptothecin (p.f. 264-267 and 275°C), canthaxanthin (p.f. 217°C), captopril (p.f. 103-104°C), carbamazepine (p.f. 190-193°C), carboprost, cefalexin, cefalotin, cefamandole (p.f. 190°C), cefazedone, cefluoroxime, cefmenoxime, cefoperazone (p.f. 169-171°C), cefotaxime, cefoxitin (p.f. 149-150°C), cefsulodin (p.f. 175°C), ceftizoxime, chlorambucil (p.f. 64-66°C), chromoglycinic acid, ciclonicate (p.f. 127-128°C), ciglitazone, clonidine (p.f. 130°C), cortexolone, corticosterone (p.f. 180-182°C), cortisol (p.f. 212-220°C), cortisone (p.f. 220-224°C), cyclophosphamide (p.f. 41-45°C), cyclosporin A (p.f. 148-151°C) y otras ciclosporinas, cytarabine (p.f. 212-213°C), desocryptin, desogestrel (p.f. 109-110°C), ésteres de dexamethasone tal como el acetato (p.f. 238-240°C), dezocine, diazepam (p.f. 125-126°C), diclofenac, dideoxyadenosine (p.f. 160-163°C), dideoxyinosine, digitoxin (p.f. 256-257°C), digoxin, dihydroergotamine (p.f. 239°C), dihydroergotoxin, diltiazem (p.f. 207-212°C), antagonistas de dopamina, doxorubicin (p.f. 229-231°C), econazole (p.f. 87°C), endralazine (p.f. 185-188°C), enkephalin, enalapril (p.f. 143-145°C), epoprostenol, estradiol (p.f. 173-179°C), estramustine (p.f. 104-105°C), etofibrate (p.f. 100°C), etoposide (p.f. 236-251°C), factor ix, factor viii, felbamate (p.f. 151-152°C), fenbendazole (p.f. 233°C), fenofibrate (p.f. 79-82°C), flunarizin (p.f. 252°C), flurbiprofen (p.f. 110-111°C),

## ES 2 303 527 T3

5-fluorouracil (p.f. 282-283°C), flurazepam (p.f. 77-82°C), fosfomicin (p.f. ~94°C), fosmidomicin, furosemide (p.f. 206°C), gallopamil, gamma interferon, gentamicin (p.f. 102-108°C), gepefrine (p.f. 155-158°C), gliclazide (p.f. 180-182°C), glipizide (p.f. 208-209°C), griseofulvin (p.f. 220°C), haptoglobulin, vacuna de hepatitis B, hydralazine (p.f. 172-173°C), hydrochlorothiazide (p.f. 273-275°C), hydrocortisone (p.f. 212-220°C), ibuprofen (p.f. 75-77°C), ibupro-  
5 xam (p.f. 119-121°C), indinavir, indomethacin (p.f. 155°C), agentes de contraste para rayos x que funden por debajo de 275°C tal iodamide (p.f. 255-257°C), ipratropium bromide (p.f. 230-232°C), ketoconazole (p.f. 146°C), ketoprofen (p.f. 94°C), ketotifen (p.f. 152-153°C), ketotifen fumarate (p.f. 192°C), K-strophanthin (p.f. ~175°C), labetalol, lacto-  
10 bacillus vaccine, lidocaine (p.f. 68-69°C), lidoflazin (p.f. 159-161°C), lisuride (p.f. 186°C), lisuride hidrógeno maleato (p.f. 200°C), lorazepam (p.f. 166-168°C), lovastatin, mefenamic acid (p.f. 230-231°C), melphalan (p.f. 182-183°C), memantin, mesulergin, metergoline (p.f. 146-149°C), methotrexate (p.f. 185-204°C), methyl digoxin (p.f. 227-231°C), methylprednisolone (p.f. 228-237°C), metronidazole (p.f. 158-160°C), metisoprenol, metipranolol (p.f. 105-107°C), metkephamide, metolazone (p.f. 253-259°C), metoprolol, metoprolol tartrate, miconazole (p.f. 135°C), miconazole nitrate (p.f. 170 and 185°C), minoxidil (p.f. 248 °C), misonidazol, molsidomin, nadolol (p.f. 124-136°C), nafiverine (p.f. 220-221°C), nafazatrom, naproxen (p.f. 155°C), insulinas naturales, nesapidil, nicardipine (p.f. 168-170°C), ni-  
15 corandil (p.f. 92-93°C), nifedipine (p.f. 172-174°C), niludipin, nimodipine, nitrazepam (p.f. 224-226°C), nitrendipine, nitrocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, oxazepam (p.f. 205-206°C), oxprenolol (p.f. 78-80°C), oxytetracycline (p.f. 181-182 °C), penicilinas tales como as penicillin G benethamine (p.f. 147-147°C), penecillin O (p.f. 79-81°C), phenyl-  
20 butazone (p.f. 105°C), picotamide, pindolol (p.f. 171-173°C), piposulfan (p.f. 175-177°C), piretanide (p.f. 225-227°C), piribedil (p.f. 98°C), piroxicam (p.f. 198-200°C), pirprofen (p.f. 98-100°C), activados plasminogénico, prednisolone (p.f. 240-241°C), prednisona (p.f. 233-235°C), pregnenolone (p.f. 193°C), procarbacin, procateterol, progesterone (p.f. 121°C), proinsulin, propafenone, propranolol, propentofyllin, propranolol (p.f. 96°C), rifapentin, simvastatin, insulinas semi-sintéticas, sobrerol (p.f. 130°C), somatostatine and its derivatives, somatropin, stilamine, sulfinalol whose hydro-  
25 chloride melts at 175°C, sulfinpyrazone (p.f. 136-137°C), suloctidil (p.f. 62-63°C), suprofen (p.f. 124°C), sulproston, insulinas sintéticas, talinolol (p.f. 142-144°C), taxol, taxotere, testosterona (p.f. 155°C), testosterona propionato (p.f. 118-122°C), testosterona undecanoato, tetracane HI (p.f. ~150°C), tiaramide (HCl p.f. 159-161°C), tolmetin (p.f. 155-157°C), tranilast (p.f. 211-213°C), triquilar, tromantidine (HCl p.f. 157-158°C), urokinase, valium (p.f. 125-126°C), verapamil (p.f. 243-246°C), vidarabine, vidarabine phosphate sodium salt, vinblastine (p.f. 211-216°C), vinburin, vin-  
30 camine (p.f. 232-233°C), vincristine (p.f. 218-220°C), vindesine (p.f. 230-232°C), vinpocetine (p.f. 147-153°C), vitamina A (p.f. 62-64°C), vitamina E succinato (p.f. 76-78°C), y agentes de contraste para rayos X tales como derivados aromáticos que contienen yodo. Los fármacos pueden ser especies neutras o básicas o ácidas, así como sales como aquellas que existen en presencia de un tampón acuoso.

Ejemplos no limitativos de fármacos representativos pobremente solubles útiles en esta invención incluyen también acyclovir, alprazolam, altretamine, amiloride, amiodarone, benztropine mesylate, bupropion, cabergoline, candesartan, cerivastatin, chlorpromazine, ciprofloxacin, cisapride, clarithromycin, clonidine, clopidogrel, cyclobenzaprine, cypro-  
35 heptadine, delavirdine, desmopressin, diltiazem, dipyrindamole, dolasetron, enalapril maleate, enalaprilat, famotidine, felodipine, furazolidone, glipizide, irbesartan, ketoconazole, lansoprazole, loratadine, loxapine, mebendazole, mercaptopurine, milrinone lactate, minocycline, mitoxantrone, nelfinavir mesylate, nimodipine, norfloxacin, olanzapine, omeprazole, penciclovir, pimozone, tacolimus, quazepam, raloxifene, rifabutin, rifampin, risperidone, rizatriptan, sa-  
40 quinavir, sertraline, sildenafil, acetyl-sulfisoxazole, temazepam, thiabendazole, thioguanine, triandolapril, triamterene, trimetrexate, troglitazone, trovafloxacin, verapamil, vinblastine sulfate, mycophenolate, atovaquone, atovaquone, pro-  
guanil, ceftazidime, cefuroxime, etoposide, terbinafine, thalidomide, fluconazole, amsacrine, dacarbazine, teniposide y acetilsalicilato.

Ejemplos de algunas sustancias de superficie activa adecuadas que son útiles en esta invención incluyen: (a) surfactantes naturales tales como caseína, gelatina, tragacanto, ceras, resinas entéricas, parafinas, acacia, gelatina, ésteres de colesterol y triglicéridos, (b) surfactantes no iónicos tales como éteres de polioxietileno de ácidos grasos, ésteres de sorbitán de ácidos grasos, ésteres de polioxietileno de ácidos grasos, ésteres de sorbitán, monoestearato de glicerol, polietilenglicoles, alcohol cetílico, alcohol cetostearílico, alcohol estearílico, poloxámeros, polaxaminas, metilcelulosa, hidroxilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona y fosfolípidos sintéticos, (c) surfactantes aniónicos tales como laurato potásico, estearato de trietanolamina, laurilsulfatosódico, polioxietilensulfatos de alquilo, alginato sódico, dioctilsulfosuccinato sódico, fosfolípidos cargados negativamente (fosfatidilglicerol, fosfatidilinosita, fosfatidilserina, ácido fosfatídico y sus sales) y ésteres de glicerilo cargados negativamente, carboximetilcelulosa sódica y carboximetilcelulosa cálcica, (d) surfactantes catiónicos tales como compuestos de amonio cuaternario, cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio, quitosanos y cloruro de laurildimetilbenzilamonio, (e) arcillas coloidales tales como bentonita y veegum. Una descripción detallada de estos surfactantes puede encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, and Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Lachman *et al*, 1986.

Más concretamente, ejemplos de sustancias de superficie activa adecuadas incluyen uno o combinaciones de los siguientes polaxómeros, tales como Pluronic™ F68, F108 y F127, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno suministrados por BASF, y poloxaminas, tal como Tetronic™ 908 (T908), que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de etileno y óxido de propileno a etilendiamina y suministrado por BASF, Triton™ X-200, que es un alquilariilpoliéter sulfonato suministrado por Rohm and Haas, Tween 20, 40, 60 y 80, que son ésteres de polioxietilensorbitán de ácidos grasos suministrados por ICI Speciality Chemicals, Carbowax™ 3550 y 934, que son polietilenglicoles suministrados por Union Carbide, hidroxipropilmetilcelulosa, sal sódica de dimiristoilfosfatidilglicerol, dodecilsulfato sódico, deoxicolato sódico y bromuro de cetiltrimetilamonio.

## ES 2 303 527 T3

Sustancias de superficie activa preferidas son los fosfolípidos y mezclas que comprenden sustancias de superficie activa a base de fosfolípidos. Fosfolípidos adecuados incluyen fosfolípidos animales y vegetales; fosfolípidos de huevo; fosfolípidos de soja, fosfolípidos de maíz; germen de trigo, lino, algodón y fosfolípidos de girasol; fosfolípidos grasos de leche; glicerosfosfolípidos; esfingofosfolípidos; fosfatidas; fosfolípidos que contienen ésteres de ácidos grasos incluyendo palmitato, estearato, oleato, linoleato y araquidonato cuyos ésteres pueden ser mezclas, y mezclas de isómeros en los fosfolípidos; fosfolípidos constituidos por ácidos grasos que contienen uno o más dobles enlaces tal como dioleilfosfatidilcolina y fosfatidilcolina de huevo que no son polvos estables en aire húmedo, pero son higroscópicos y pueden absorber humedad y llegar a tener una consistencia gomosa; fosfolípidos constituidos por ácidos grasos saturados que son estables como polvo en aire húmedo y son menos propensos a la absorción de humedad; fosfatidilcerinas; fosfatidilcolinas; fosfatidiletanolaminas; fosfatidilinositoles; fosfatidilgliceroles tal como dimiristoilfosfatidilglicerol, L-alfa-dimiristoilfosfatidilglicerol conocido también como 1,2-dimiristoil-sn-glicero-3-fosfo(rac-1-glicerol) y conocido también como DMPG; ácido fosfatídico; fosfolípidos naturales hidrogenados; y fosfolípidos comercialmente disponibles tal como aquellos suministrados por Avantí Polar Lipids, Inc. de Alabaster, Alabama, USA, y otros fabricantes. En ausencia de un contra-íon en el fosfolípido, un contra-íon preferido es un catión monovalente tal como el ión sodio. El fosfolípido puede estar salificado o desalificado, hidrogenado, parcialmente hidrogenado o insaturado, natural, sintético o semisintético.

Fosfolípidos preferidos incluyen Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, una fosfatidilcolina de soja hidrogenada, Phospholipon 90H, Lipoid SPC-3 y mezclas de los mismos. Un fosfolípido actualmente más preferido es Lipoid E80.

El conglomerado comprende preferentemente de 1 a 70% en peso del sustrato a moler. La relación de fluido portador a sustrato a moler oscila preferentemente desde menos de 0,01 a 10, más preferentemente desde 0,1 a 1. Los sustratos a moler son en general sólidos a las temperaturas de molienda y preferentemente cristalinos.

La concentración de sustancia de superficie activa que se puede añadir al sustrato a moler o formulaciones del sustrato a moler de acuerdo con la invención, pueden ser de 0,1 a 50% en peso, con preferencia de 0,2 a 20% en peso y más preferentemente de 0,5 a 10% en peso. El agente de superficie activa estabiliza las partículas muy pequeñas de sustrato molido formadas en el procedimiento de molienda de esta invención. El agente de superficie activa puede estar presente como una sola sustancia de superficie activa o como una mezcla de una o más sustancias de superficie activa.

La concentración total de una o más sustancias de superficie activa (o agente de superficie activa) añadida a una formulación preparada según esta invención, puede ser del orden de 0,1 a 50% en peso, con preferencia de 0,2 a 20% en peso y más preferentemente de 0,5 a 10% en peso.

Por la expresión “partículas muy pequeñas que contienen un fármaco pobremente soluble en agua” se quiere dar a entender partículas del orden de 0,05 micrómetros a 20 micrómetros de diámetro medio y que contienen un fármaco pobremente soluble en agua, preferentemente del orden de 0,05 a 5 micrómetros y que contienen un fármaco pobremente soluble en agua, y con suma preferencia del orden de 0,05 a 2 micrómetros y que contienen un fármaco pobremente soluble en agua.

Tal y como aquí se emplea, el término “pobremente soluble en agua” incluye el significado de “insoluble en agua” y “esencialmente insoluble en agua”.

En un aspecto preferido, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una dispersión que comprende partículas muy pequeñas de un compuesto farmacéutico pobremente soluble en agua en un portador fluido, opcionalmente en presencia de una sustancia de superficie activa, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar en la cámara de molienda de un molino una pluralidad de medios de molienda de tamaño grande y formar un filtro espeso a partir de los mismos en un tamiz o separador de salida de la cámara de molienda;
- (b) añadir a dicha cámara de molienda una pluralidad de medios de molienda de tamaño pequeño que contienen opcionalmente más medios de molienda de tamaño grande, un conglomerado de una sustancia sólida que comprende un compuesto farmacéutico pobremente soluble en agua que ha de ser molido y opcionalmente una o más sustancias de superficie activa y un portador fluido;
- (c) moler dicho conglomerado en dicha cámara de molienda para producir partículas muy pequeñas de producto que comprenden un compuesto farmacéutico pobremente soluble en agua; y
- (d) separar dichas partículas molidas de sustrato suspendidas en dicho portador de fluido de los medios de molienda a través de dicho filtro espeso;

en donde:

dicho tamiz de salida comprende aberturas de tamaño  $S_0$ ;

los medios de tamaño grande tienen una granulometría  $S_1$  que es en su totalidad más grande que  $S_0$ ;

## ES 2 303 527 T3

los medios de tamaño pequeño tienen una granulometría  $S_2$  que es más pequeña que  $S_0$ ;

las partículas muy pequeñas del sustrato molido que comprenden un compuesto farmacéutico pobremente soluble en agua tienen una granulometría  $S_3$  y son más pequeñas que la totalidad de los medios pequeños;

y  
los medios de tamaño grande y los medios de tamaño pequeños son retenidos en la cámara de molienda.

Los medios pequeños pueden oscilar de tamaño desde 0,030 a 3 mm aproximadamente. Para la molienda, las partículas pequeñas del medio de molienda tienen un tamaño preferentemente de 0,03 a 0,5 mm, más preferentemente de 0,03 a 0,3 mm.

En otro aspecto preferido, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de una dispersión que comprende partículas muy pequeñas de un compuesto farmacéutico pobremente soluble en agua en un portador fluido, opcionalmente en presencia de una sustancia de superficie activa, que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar en la cámara de molienda de un molino una pluralidad de medios de molienda de tamaño grande y formar un filtro espeso a partir de los mismos en un tamiz o separador de salida de la cámara de molienda;
- (b) añadir a dicha cámara de molienda una pluralidad de medios de molienda de tamaño pequeño que contienen opcionalmente más medios de molienda de tamaño grande, un conglomerado de una sustancia sólida que comprende un compuesto farmacéutico pobremente soluble en agua que ha de ser molido y opcionalmente una o más sustancias de superficie activa y un portador fluido;
- (c) moler dicho conglomerado en dicha cámara de molienda para producir partículas muy pequeñas de producto que comprenden un compuesto farmacéutico pobremente soluble en agua; y
- (d) separar continuamente dichas partículas molidas de sustrato suspendidas en dicho portador de fluido de los medios de molienda a través de dicho filtro espeso;

en donde:

dicho tamiz de salida comprende aberturas de tamaño  $S_0$ ;

los medios de tamaño grande tienen una granulometría  $S_1$  que es en su totalidad más grande que  $S_0$ ;

los medios de tamaño pequeño tienen una granulometría  $S_2$  que es más pequeña que  $S_0$ ;

las partículas muy pequeñas del sustrato molido que comprenden un compuesto farmacéutico pobremente soluble en agua tienen una granulometría  $S_3$  y son más pequeñas que la totalidad de los medios pequeños;

y  
los medios de tamaño grande y los medios de tamaño pequeños son retenidos en la cámara de molienda.

En el procedimiento de esta invención, el volumen de los medios de molienda grandes puede constituir de 1% a 95% del volumen total de medios de molienda y el volumen de los medios de molienda pequeños puede constituir de 99% a 5% del volumen total de medios de molienda en la cámara de molienda. Más preferentemente, el volumen de los medios de molienda grandes puede constituir de 10% a 85% del volumen total de medios de molienda y el volumen de los medios de molienda pequeños puede constituir de 90% a 15% del volumen total de medios de molienda en la cámara de molienda. Incluso más preferentemente, el volumen de los medios de molienda grandes puede constituir de 35% a 70% del volumen total de medios de molienda y el volumen de los medios de molienda pequeños puede constituir de 75% a 30% del volumen total de medios de molienda en la cámara de molienda. Un hecho esencial en el procedimiento de esta invención es que exista un número suficiente de medios de molienda de tamaño grande presentes para formar un filtro espeso en el tamiz de salida o separador de salida del molino. El filtro espeso puede consistir en medios de molienda de tamaño grande y en medios de molienda de tamaño pequeño.

La invención se ilustra adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitativos.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

En la cámara de molienda de un molino Netzsch Labstar LS 1, purgado con nitrógeno y que tiene una bomba para recircular el flujo y un tamiz de salida con tamaños de aberturas de 100 micrómetros, se colocan 240 g de perlas de silicato de zirconio (Torayceram) de 300 micrómetros de diámetro y una cantidad suficiente de tampón de fosfato acuoso pH 8,0 para cubrir las perlas. Se pone en marcha el agitador y se deja que las perlas de tamaño grande formen un filtro espeso sobre el tamiz de salida. El molino se carga entonces con 240 g de perlas reticuladas de estireno-divinilbenceno de malla 200 a 400 (75 a 38 micrómetros) y un conglomerado que comprende 10% p/v de fenofibrato

## ES 2 303 527 T3

(Sigma Chemical) y 3% p/v del fosfolípido Lipoid E80 (Avanti Polar Lipids, Inc.) y tampón acuoso de fosfato ajustado a pH 8,0. Se ponen en marcha el molino y la bomba para iniciar el procedimiento de molienda y el flujo de portador fluido de tampón fosfato. La granulometría de las partículas producto en el portador fluido en el tanque de retención es más pequeña que las perlas de tamaño pequeño. No se encontraron medios de molienda estirénicos en la dispersión producto suspendida en el portador fluido.

### Ejemplo 2

Se configuró un molino Draiswerke Perl Mill PML-H/V para la formación de un filtro espeso para retener los medios de molienda pequeños en el recipiente de molienda. El molino tenía un volumen de 0,75 litros aproximadamente y un agitador de discos perforados de poliuretano convencional, provisto de 4 discos. El disco extremo del agitador fue controlado para que estuviera próximo al tamiz de salida, de manera que pudiera romper el filtro espeso durante las condiciones de molienda con energía muy elevada, cuando así fuese necesario. El recipiente se hizo trabajar en una posición vertical con el tamiz y orificio de salida en el fondo para facilitar la formación del filtro espeso. El tamiz de salida de la cámara de molienda estaba constituido por separadores cerámicos apilados con un espacio de separación determinado por el tamaño de una arandela situada entre los separadores. En este ejemplo, el espacio de separación se estableció en 0,6 mm. El número de espacios de separación podría variarse y, en este ejemplo, el número se estableció en 10 espacios de separación. El flujo de entrada de dispersión se configuró para que se encontrara en la parte superior del recipiente. El recipiente se configuró para trabajar en un modo continuo con el flujo de salida del recipiente dirigiéndose, por una tubería, a un tanque agitado que tiene un volumen total de 5 litros aproximadamente. El tanque fue enfriado mediante una camisa de agua a la cual se suministraba agua de refrigeración enfriada a 11°C aproximadamente. Una bomba peristáltica situada en el orificio de salida del tanque agitado podía bombear el portador fluido y producir posteriormente dispersión conteniendo partículas de sustrato muy pequeñas de nuevo a la parte superior del recipiente de molienda, para ir desde aquí, a través del recipiente de molienda, a través del filtro espeso y de nuevo hacia el tanque agitado. El recipiente de molienda se cargó con 900 g de ZrO como una pluralidad de medios de molienda grandes (0,9-1,1 mm) y 900 g de medios de molienda pequeños de ZrO (0,3-0,4 mm) y se colocó agua (2.800 ml) en el tanque agitado. La bomba se puso en marcha a 30 kg/hora aproximadamente para bombear el agua al interior del recipiente de molienda. Cuando el agua salió del recipiente de molienda, se puso en marcha el agitador del recipiente de molienda a 2.830 rpm. Inicialmente, se observó que parte de las partículas pequeñas del medio de molienda eran bombeadas desde el recipiente de molienda al interior del tanque agitado. Después de 3 minutos aproximadamente, las partículas pequeñas se detuvieron en su camino desde el recipiente de molienda, indicando ello que se había formado el filtro espeso sobre el tamiz para restringir el flujo de partículas pequeñas desde el recipiente de molienda.

### Ejemplo 3

Se repitió el procedimiento del ejemplo 2 empleando un tamiz con 20 espacios de separación cada uno de ellos de 4 mm. Los medios de molienda grandes consistían en 834 g de ZrO con un tamaño de partícula casi uniforme en 0,65 mm. Los medios de molienda pequeños consistían en 280 g de perlas de poliestireno con un diámetro de 0,15-0,25 mm. Se pusieron en marcha la bomba y el agitador trabajando la bomba a 20 kg/h aproximadamente. Cuando se inició el flujo de agua, parte de las partículas pequeñas del medio de molienda salieron inicialmente de la cámara de molienda del molino, pero después de alrededor de 2 a 3 minutos, el número de partículas pequeñas que dejaban el recipiente de molienda era esencialmente nulo, indicando ello la presencia del filtro espeso que restringía el flujo de partículas pequeñas desde el recipiente de molienda.

### Ejemplo 4

Se repitió el ejemplo 3 excepto que solo se colocaron perlas de medios de molienda pequeños (410 g) en la cámara de molienda del molino. Cuando se pusieron en marcha la bomba y el agitador, los medios de molienda pequeños salieron del recipiente de molienda junto con el agua de recirculación. Cuando se detuvieron la bomba y el agitador, la concentración de medios de molienda de tamaño pequeño en el tanque agitado resultó ser de aproximadamente 27% en volumen. Esto estaba de acuerdo con el cálculo de balance de masas que proporcionó una concentración similar para los medios pequeños como si se hubiesen distribuido por todo el volumen de agua. De este modo, no se presentó restricción del flujo de medios de molienda pequeños desde el recipiente de molienda en ausencia de medios de molienda de tamaño grande y se formó un filtro espeso a partir de los mismos, sin que el tamiz causara restricción alguna del flujo de medios de molienda.

### Ejemplo 5

Se repitió el método del ejemplo 2 empleando un tamiz que tiene 10 espacios de separación de 0,6 mm, 900 g de medios grandes de ZrO (0,9-1,1 mm) y 900 g de medios pequeños de ZrO (0,3-0,4 mm). El tanque agitado se llenó con 2.800 ml de conglomerado conteniendo líquido que tenía la siguiente composición en peso: 2,0 partes de agua desionizada como portador fluido, 0,260 partes de fenofibrato como un fármaco pobremente soluble en agua, 0,078 partes de Lipoid E-80 como agente de superficie activa y 0,260 partes de sucrosa como excipiente de carbohidrato. La dispersión inicial del conglomerado en agua tenía un tamaño medio de partícula en volumen de alrededor de 10 micrómetros. La bomba se hizo trabajar a 30 kg/h. Inicialmente, estuvieron presentes algunos medios pequeños en la salida del recipiente de molienda hasta formarse el filtro espeso. Después de alrededor de 5 minutos, el flujo de salida del recipiente de molienda esencialmente no contenía medios pequeños, indicando ello que el filtro espeso sobre el

## ES 2 303 527 T3

tamiz del recipiente de molienda estaba restringiendo el flujo de salida de medios pequeños del recipiente. Se pusieron en marcha el molino y la bomba hasta que el tamaño medio de partícula ponderado en volumen de la dispersión en recirculación de partículas muy pequeñas de fenofibrate estabilizada con Lipoid E-80 producida en el procedimiento fue de 0,84 micrómetros.

### 5 Ejemplo 6

Un molino configurado como en el ejemplo 5 se cargó con 834 g de ZrO (diámetro 0,65 mm) como medios de molienda de tamaño grande y 280 g de poliestireno como perlas de tamaño medio (0,15-0,25 mm). El tamiz fue configurado con 20 espacios de separación de 0,4 mm y la velocidad de alimentación de la bomba se estableció en 20 kg/h aproximadamente. El tanque de agua agitado se cargó con 2 kg de agua y el molino y la bomba se pusieron en marcha como en el ejemplo 2. A medida que el agua se bombeaba a través del recipiente de molienda, se añadieron sucesivamente los siguientes componentes de un conglomerado en las proporciones usadas en el ejemplo 5: sucrosa, luego Lipoid E-80 y entonces fenofibrate. Después de 5 minutos aproximadamente de bombeo del agua a través del tamiz de salida del molino, esencialmente se restringió que la totalidad de los medios de molienda pequeños salieran del recipiente de molienda por el filtro espeso que se estableció en el tamiz de salida. La molienda se continuó hasta que la granulometría de las partículas de la dispersión en recirculación de partículas muy pequeñas de fenofibrate estabilizadas con Lipoid E-80, producida en el procedimiento, tenía un tamaño medio de partícula ponderado en volumen de 0,73 micrómetros.

### 20 Ejemplo 7

Se repitió el ejemplo 6 empleando un tamiz con 10 espacios de separación de 0,3 mm, 1.010 g de ZrO con un tamaño de 0,4-0,6 mm como el medio de molienda de tamaño grande y 216 g de perlas de poliestireno con un tamaño de 0,15-0,25 mm como el medio de molienda de tamaño pequeño. La velocidad de flujo de la bomba fue de 30 kg/h. El tanque agitado se cargó con 2 kg de agua y se añadieron los componentes del conglomerado en las mismas cantidades y del mismo modo que en el ejemplo 6. Inicialmente, salieron partículas del medio de molienda de tamaño pequeño del recipiente de molienda hasta que se estableció un filtro espeso, tras lo cual descendió sustancialmente la cantidad de partículas de molienda pequeñas que salían del recipiente de molienda, a medida que el filtro espeso restringía el flujo de medios de molienda de tamaño pequeño que salían del recipiente de molienda. Sin embargo, a la velocidad de agitación empleada durante todo este experimento de molienda, continuó fluyendo una pequeña cantidad del medio de molienda de tamaño pequeño del recipiente de molienda, indicando ello que el filtro espeso estaba siendo perturbado de manera repetida por el agitador de discos situado próximo al mismo en la cámara de molienda. La molienda se continuó hasta que el diámetro medio ponderado en volumen de las partículas muy pequeñas de fenofibrate en la dispersión en recirculación fue de 0,84 micrómetros. La dispersión de partículas muy pequeñas de fenofibrate, estabilizada por Lipoid E-80, se separó por filtración de una pequeña cantidad de medio de molienda de tamaño pequeño que pudo pasar a través del filtro espeso perturbado.

### 35 Ejemplo 8

Un molino Draiswerke Perl Mill PML-H/V con un volumen de la cámara de molienda de alrededor de 0,75 litros y con un agitador de discos perforados de poliuretano convencional, provisto de cuatro discos, se configuró para la formación de un filtro espeso para retener medios de molienda de tamaño pequeño en la cámara de molienda. El disco extremo del agitador estaba separado de la posición próxima al tamiz de salida, de manera que no perturbara la formación de un filtro espeso durante las condiciones de molienda. El recipiente se hizo trabajar en una posición vertical con el tamiz y el orificio de salida en el fondo, para facilitar la formación del filtro espeso. El tamiz de salida de la cámara de molienda estaba constituido por separadores cerámicos apilados con un espacio de separación determinado por el tamaño de una arandela situada entre los separadores. Habitualmente, el espacio de separación se estableció en 0,6 mm como un ejemplo de una abertura de tamaño  $S_0$ . El número de espacios de separación se puede variar y, generalmente, el número se establece en 10 espacios de separación. El flujo de entrada del portador fluido líquido y de la posterior dispersión en recirculación se configura para que se encuentre en la parte superior del recipiente. El recipiente se configura para que trabaje del modo continuo con el flujo de salida del recipiente dirigiéndose, mediante una tubería, a un tanque agitado que tiene un volumen total de 5 litros aproximadamente. El flujo de salida puede ser configurado con válvulas y tuberías para que fluya directamente de nuevo a la entrada del molino y desviándose del tanque que puede ser cargado con componentes de un conglomerado. El tanque se enfría mediante una camisa de agua a la cual se suministra agua de refrigeración enfriada a 11°C aproximadamente. Una bomba peristáltica situada en el orificio de salida del tanque agitado puede bombear el portador fluido y cualquier dispersión conteniendo partículas muy pequeñas de sustrato, posteriormente producida, de nuevo a la parte superior del recipiente de molienda, para dirigirse desde aquí a través del recipiente de molienda, a través del filtro espeso y de nuevo al tanque agitado, todo ello de un modo continuo. Para crear el filtro espeso, la cámara de molienda del molino se carga con 900 g de ZrO de 0,9-1,1 mm como una pluralidad de medios de molienda de tamaño grande, con una granulometría  $S_1$  de la cual la totalidad son más grandes que  $S_0$ , así como 900 g de ZrO de 0,3-0,4 mm como medios de molienda de tamaño pequeño con una granulometría  $S_2$  que es más pequeña que  $S_0$ . Se introduce agua (2.800 ml) en el tanque agitado y la bomba se pone en marcha a 30 kg/h aproximadamente para bombear el agua al interior del recipiente de molienda. Cuando el agua sale del recipiente de molienda, el agitador del recipiente de molienda se pone en marcha a 2.830 rpm. Inicialmente, el flujo de salida es enviado por una tubería directamente de nuevo al orificio de entrada del molino, desviándose del tanque de retención. Algunas de las partículas pequeñas del medio de molienda pueden ser bombeadas desde el recipiente de molienda hacia el orificio de entrada. Después de 5 minutos aproximadamente, las

## ES 2 303 527 T3

partículas pequeñas del medio de molienda dejan de salir del recipiente de molienda, indicando ello que se ha formado el filtro espeso sobre el tamiz, para restringir así el flujo de partículas pequeñas del medio de molienda del recipiente de molienda. El flujo de salida de agua libre de medios de molienda de tamaño pequeño, se desvía entonces hacia el tanque de retención. El tanque de retención agitado se carga entonces con un conglomerado que comprende el volumen restante de los 2.800 ml que representa 2,0 partes en peso de agua desionizada en recirculación como el portador fluido, 0,260 partes de fenofibrate como un fármaco pobremente soluble en agua y sustrato molido, 0,078 partes de Lipoid E-80 como agente de superficie activa y 0,260 partes de sucrosa como excipiente farmacéutico de carbohidrato. Este conglomerado es bombeado al orificio de entrada del molino y se ponen en marcha el molino y la bomba hasta que el tamaño de partícula de las partículas muy pequeñas en recirculación en el molino a través del filtro espeso al interior del tanque es menor de 1 micrómetro, es decir, las partículas de sustrato molidas muy pequeñas tienen una granulometría  $S_3$  y son más pequeñas que la totalidad de los medios pequeños. Los medios de tamaño grande y los medios de tamaño pequeño quedan retenidos en la cámara de molienda y las partículas de sustrato molido suspendidas en el portador fluido son separadas continuamente de la cámara de molienda a través del filtro espeso.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

# ES 2 303 527 T3

## REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la preparación de una dispersión de partículas sólidas de un sustrato molido en un portador fluido, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar en la cámara de molienda (16) de un molino (15) una pluralidad de medios de molienda de tamaño grande y formar un filtro espeso a partir de los mismos en un tamiz o separador de salida (19) de la cámara de molienda (16);

10 (b) añadir a dicha cámara de molienda (16) una pluralidad de medios de molienda de tamaño pequeño que contienen opcionalmente más medios de molienda de tamaño grande, un conglomerado de una sustancia sólida que comprende un sustrato que ha de ser molido y opcionalmente una o más sustancias de superficie activa y un portador fluido;

15 (c) moler dicho conglomerado en dicha cámara de molienda (16) para producir partículas muy pequeñas de producto de sustrato molido; y

20 (d) separar continuamente dichas partículas molidas de sustrato suspendidas en dicho portador de fluido de los medios de molienda a través de dicho filtro espeso;

en donde:

dicho tamiz o separador de salida (19) comprende aberturas de tamaño  $S_0$ ;

25 los medios de tamaño grande tienen una granulometría  $S_1$  que es en su totalidad más grande que  $S_0$ ;

los medios de tamaño pequeño tienen una granulometría  $S_2$  que es más pequeña que  $S_0$ ;

30 las partículas muy pequeñas del sustrato molido tienen una granulometría  $S_3$  y son más pequeñas que la totalidad de los medios pequeños;

los medios de tamaño grande y los medios de tamaño pequeños son retenidos en la cámara de molienda (16);

35 la composición de los medios grandes es diferente de la composición de los medios pequeños;

los medios grandes son más duros y tenaces que los medios pequeños; y

40 los medios pequeños están constituidos por un polímero biodegradable.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el portador fluido es un líquido.

45 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el portador fluido se elige del grupo consistente en agua, agua estéril, agua para inyección, soluciones acuosas de una o más sales, soluciones acuosas de tampones, salina acuosa tamponada con fosfato, agua conteniendo azúcar, soluciones acuosas de uno o más excipientes farmacéuticos, soluciones acuosas de uno o más carbohidratos, soluciones acuosas de uno o más polímeros, soluciones acuosas de una o más sustancias de superficie activa, soluciones acuosas de uno o más sustancias de superficie activa mezcladas con una o más sustancias de superficie activa sin disolver, agua conteniendo PEG, etanol, metanol, butanol, hexano, hidrocarburos, queroseno, glicol, tolueno, glima, disolventes a base de petróleo, ligroína, mezclas de disolventes aromáticos, xilenos y tolueno, heptano, mezclas de disolventes miscibles en agua y agua, DMSO, DMF, y mezclas de estos portadores acuosos.

55 4. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el portador fluido es estéril.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde la sustancia de superficie activa se elige del grupo consistente en un fosfolípido, surfactantes naturales, surfactantes no iónicos, surfactantes aniónicos, surfactantes catiónicos y arcillas coloidales.

60 6. Procedimiento según la reivindicación 5, en donde el fosfolípido se elige del grupo consistente en Lipoid E80, Lipoid EPC, Lipoid SPC, DMPG, Phospholipon 100H, una fosfatidilcolina de soja hidrogenada, Phospholipon 90H, Lipoid SPC-3 y mezclas de los anteriores.

65 7. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde las sustancias sólidas se eligen del grupo consistente en un pigmento sólido, un material fotográfico sólido, un ingrediente cosmético sólido, un material de soporte sólido, un material de tóner sólido y un agente farmacéutico sólido.

## ES 2 303 527 T3

8. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el agente farmacéutico se elige del grupo consistente en un agente terapéutico y un agente para la formación de imágenes de diagnóstico.

9. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el agente farmacéutico es un fármaco pobremente soluble en agua, un fármaco esencialmente insoluble en agua o un fármaco insoluble.

10. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el agente farmacéutico se elige del grupo consistente en agentes anestésicos, agentes inhibidores de ace, agentes antitrombóticos, agentes antialérgicos, agentes antibacterianos, agentes antibióticos, agentes anticoagulantes, agentes anticancerígenos, agentes antidiabéticos, agentes antihipertensivos, agentes antifúngicos, agentes antihipotensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antimicóticos, agentes antimigraña, agentes antiparquinsonianos, agentes antirreumáticos, antitrombinas, agentes antivíricos, agentes beta-bloqueantes, agentes broncoespasmodiolíticos, antagonistas de calcio, agentes cardiovasculares, agentes glicosólicos cardiacos, carotenoides, cefalosporinas, agentes anticonceptivos, agentes citostáticos, agentes diuréticos, encefalinas, agentes fibrinolíticos, hormonas de crecimiento, inmunosupresores, insulinas, interferones, agentes inhibidores de la lactación, agentes para rebajar lípidos, linfocinas, agentes neurológicos, prostaciclina, prostaglandinas, agentes psico-farmacéuticos, inhibidores de proteasas, agentes para la formación de imágenes por resonancia magnética útiles en diagnóstico, hormonas de control de la reproducción, agentes sedantes, hormonas sexuales, somatostatinas, agentes hormonales esteroidales, vacunas, agentes vasodilatadores y vitaminas.

11. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el agente farmacéutico se elige del grupo consistente en albendazole, albendazole sulfoxide, alfaxalone, acetyl digoxin, acyclovir, análogos de acyclovir, alprostadil, aminofostin, anipamil, antithrombin in, atenolol, azidothymidine, beclobrate, beclomethasone, belomycin, benzocaina, derivados de benzocaina, beta caroteno, beta endorfina, beta interferon, bezafibrate, binovum, biperiden, bromazepam, bromocryptine, bucindolol, buflomedil, bupivacaine, busulfan, cadralazine, camptothecin, canthaxanthin, captopril, carbamazepine, carboprost, cefalexin, cefalotin, cefamandole, cefazedone, cefluoroxime, cefmenoxime, cefoperazone, cefotaxime, cefoxitin, cefsulodin, ceftizoxime, chlorambucil, chromoglycinic acid, ciclonicate, ciglitazone, clonidine, cortexolone, corticosterona, cortisol, cortisona, cyclophosphamide, cyclosporin A, cyclosporins, cytarabine, desocryptin, desogestrel, ésteres de dexametasona, dezocine, diazepam, diclofenac, dideoxyadenosine, dideoxyinosine, digitoxin, digoxin, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, antagonistas de dopamina, doxorubicin, econazole, endralazine, enkephalin, enalapril, epoprostenol, estradiol, estramustine, etofibrate, etoposide, factor ix, factor viii, felbamate, fenbendazole, fenofibrate, flunarizin, flurbiprofen, 5-fluorouracil, flurazepam, fosfomicin, fosmidomycin, furosemide, gallopamil, gamma interferon, gentamicin, gepefrine, gliclazide, glipizide, griseofulvin, haptoglobulin, vacuna de hepatitis B, hydralazine, hydrochlorothiazide, hidrocortisona, ibuprofen, ibuproxam, indinavir, indomethacin, agentes de contraste para rayos x yodados, iodamide, ipratropium bromide, ketoconazole, ketoprofen, ketotifen, ketotifen fumarato, K-strophanthin, labetalol, vacuna de lactobacillus, lidoflazin, lisuride, lisuride hidrógeno maleato, lorazepam, lovastatin, mefenamic acid, melphalan, memantin, mesulergin, metergoline, methotrexate, methyl digoxin, methylprednisolone, metronidazole, metisoprenol, metipranolol, metkephamide, metolazone, metoprolol, metoprolol tartrate, miconazole, miconazole nitrate, minoxidil, misonidazol, molsidomin, nadolol, nafiverine, nafazatom, naproxen, insulinas naturales, nesapidil, nicardipine, nicorandil, nifedipine, niludipin, nimodipine, nitrazepam, nitrendipine, nitrocamptothecin, 9-nitrocamptothecin, oxazepam, oxprenolol, oxytetracycline, penicilinas, penicillin G benethamine, penecillin O, phenylbutazone, picotamide, pindolol, pipsulfan, piretanide, piribedil, piroxicam, pirprofen, activador plasminogénico, prednisolona, prednisona, pregnenolona, procarbacin, procateterol, progesterone, proinsulin, propafenone, propranolol, propentofyllin, propranolol, rifapentin, simvastatin, insulinas semisintéticas, sobrerol, somastatina, somatropina, stilamine, sulfinalol hidrocloreuro, sulfapyrazone, suloctidil, suprofen, sulproston, insulina sintética, talinolol, taxol, taxotere, testosterona, testosterona propionato, testosterona undecanoato, tetracane HI, tiaramide HCl, tolmetin, tranilast, triquilar, tromantadine HCl, uroquinasa, valium, verapamil, vidarabine, vidarabine sal sódica fosfato, vinblastine, vinburin, vincamine, vincristine, vindesine, vinpocetine, vitamina A y vitamina E succinato.

12. Procedimiento según la reivindicación 7, en donde el agente farmacéutico se elige del grupo consistente en acyclovir, alprazolam, altretamine, amiloride, amiodarone, benzotropine mesylate, bupropion, cabergoline, candesartan, cerivastatin, chlorpromazine, ciprofloxacin, cisapride, clarithromycin, clonidine, clopidogrel, cyclobenzaprine, cyproheptadine, delavirdine, desmopressin, diltiazem, dipyrindazole, dolasetron, enalapril maleate, enalaprilat, famotidine, felodipine, furazolidone, glipizide, irbesartan, ketoconazole, lansoprazole, loratadine, loxapine, mebendazole, mercaptopurine, milrinone lactate, minocycline, mitoxantrone, nelfinavir mesylate, nimodipine, norfloxacin, olanzapine, omeprazole, penciclovir, pimozone, tacolimus, quazepam, raloxifene, rifabutin, rifampin, risperidone, rizatriptan, saquinavir, sertraline, sildenafil, acetyl-sulfisoxazole, temazepam, thiabendazole, thioguanine, trandolapril, triamterene, trimetrexate, troglitazone, trovafloxacin, verapamil, vinblastine sulfate, mycophenolate, atovaquone, atovaquone, proguanil, ceftazidime, cefuroxime, etoposide, terbinafine, thalidomide, fluconazole, amsacrine, dacarbazine, teniposide y acetilsalicilato.

13. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el portador fluido se elige del grupo consistente en un gas, un gas comprimido licuado, un fluido supercrítico, un fluido supercrítico que contiene uno o más excipientes disueltos y un fluido supercrítico que contiene uno o más agentes de superficie activa.

14. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el tamiz de salida (19) comprende aberturas menores de 1 mm.

## ES 2 303 527 T3

15. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde  $S_1$  es al menos 1,2 veces más grande que  $S_0$ .

16. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde  $S_1$  es al menos 1,5 veces más grande que  $S_0$ .

5 17. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde  $S_1$  es al menos 3,0 veces más grande que  $S_0$ .

18. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde  $S_2$  es a lo sumo 0,99 veces el tamaño de  $S_0$ .

19. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde  $S_2$  es a lo sumo 0,95 veces el tamaño de  $S_0$ .

10 20. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde  $S_2$  es a lo sumo 0,85 veces el tamaño de  $S_0$ .

21. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el volumen de medios de molienda grandes comprende de 1% a 95% del volumen total de medios de molienda y el volumen de medios de molienda pequeños comprende de 99% a 5% del volumen total de medios de molienda en la cámara de molienda (16).

22. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el volumen de medios de molienda grandes comprende de 10% a 85% del volumen total de medios de molienda y el volumen de medios de molienda pequeños comprende de 90% a 15% del volumen total de medios de molienda en la cámara de molienda (16).

20 23. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde el volumen de medios de molienda grandes comprende de 35% a 70% del volumen total de medios de molienda y el volumen de medios de molienda pequeños comprende de 65% a 30% del volumen total de medios de molienda en la cámara de molienda (16).

25 24. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde las partículas muy pequeñas tienen un tamaño menor de 2 micrómetros.

25. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde las partículas muy pequeñas tienen un tamaño menor de 1 micrómetro.

30 26. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde las partículas muy pequeñas tienen un tamaño menor de 0,5 micrómetros.

35 27. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde las partículas muy pequeñas tienen un tamaño menor de 0,4 micrómetros.

28. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde las partículas muy pequeñas tienen un tamaño menor de 0,2 micrómetros.

40 29. Procedimiento según la reivindicación 1, en donde los medios de molienda de tamaño grande se eligen del grupo consistente en esferas, cilindros y toroides.

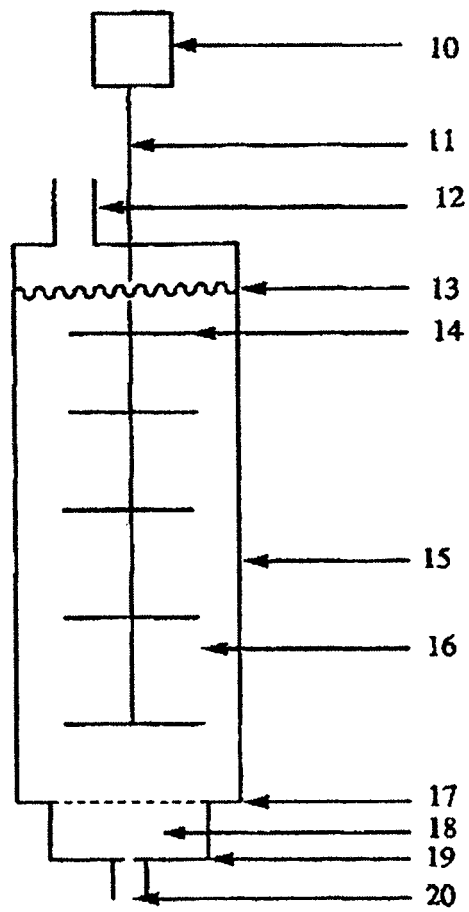
45

50

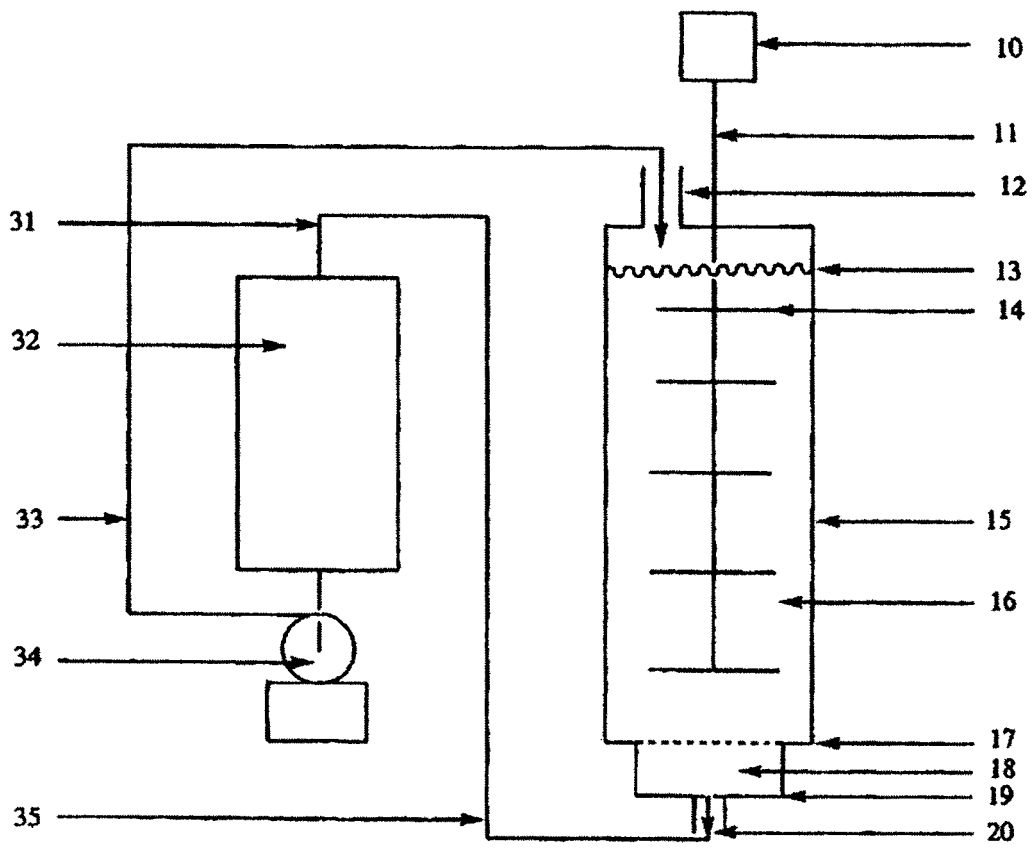
55

60

65



**Figura 1**



**Figura 2**

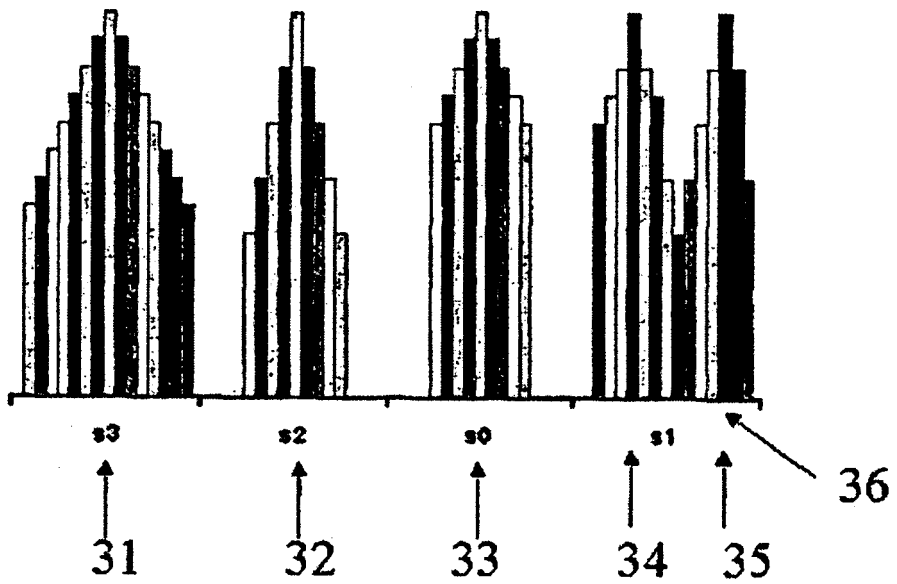


Figura 3

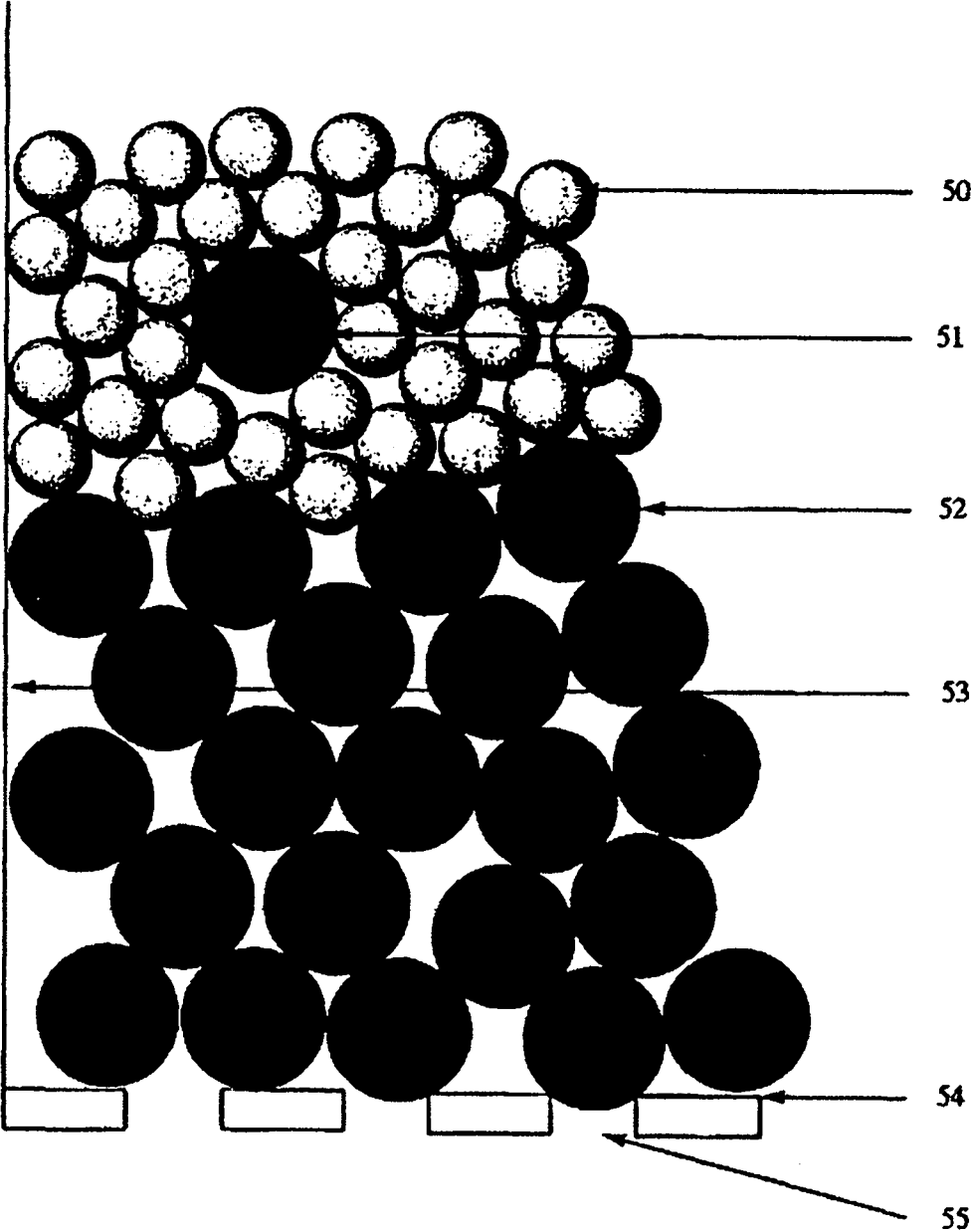


Figura 4