



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 261 469**

51 Int. Cl.:  
**B01J 2/04** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01970064 .0**  
86 Fecha de presentación : **27.09.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1401563**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **31.03.2004**

54 Título: **Proceso para la producción de micropartículas y nanopartículas.**

30 Prioridad: **02.07.2001 CH 1209/01**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.11.2006**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.11.2006**

73 Titular/es: **Micro & Nano Materials SAGL**  
**Viale S. Franscini, 1**  
**6900 Lugano, CH**

72 Inventor/es: **Reverchon, Ernesto**

74 Agente: **Tomás Gil, Tesifonte-Enrique**

ES 2 261 469 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

Proceso para la producción de micropartículas y nanopartículas.

### Campo de la invención

Esta invención es particularmente adecuada para procesar sólidos que son solubles en solventes líquidos con temperaturas de ebullición inferiores a aproximadamente 120°C y no termolábiles a temperaturas en el proceso de hasta aproximadamente 80°C, para producir dichos sólidos en forma de micro y nanopartículas con dimensiones que varían entre 0.02 y 10 micras. Una lista no exhaustiva de los diferentes campos de aplicación industriales de sólidos en forma de polvos micrónicos es: Catalizadores, óxidos metálicos, revestimientos y películas, cosméticos, componentes electromagnéticos, dispositivos electrónicos, pigmentos, compuestos cerámicos, tóneres, productos para pulir, materiales retardantes de llamas, biopolímeros, compuestos poliméricos y fármacos.

### Estado de la técnica en el campo de la invención descrita

Durante los últimos quince años varias técnicas y aparatos han sido propuestos para producir polvos, basados en el uso de gases comprimidos y/o en condiciones supercríticas. En muchos casos el dióxido de carbono ha sido propuesto como el fluido del proceso. Las distintas técnicas descritas en la bibliografía técnica y de patentes pueden ser organizadas en tres áreas principales y esquematizadas de la siguiente manera:

Expansión Rápida de Soluciones Supercríticas (RESS). Este proceso se basa en la solubilización del sólido que se debe micronizar en un solvente supercrítico y la despresurización subsiguiente hasta que la presión atmosférica se aproxima a la de la solución formada y de la precipitación del soluto. Muchas variaciones de este proceso y aparatos relacionados han sido propuestas: DE 2943267, US 4582831, US 4734451, US 4970093. Su limitación más importante consiste en la solubilidad limitada de muchos sólidos en el solvente supercrítico. El control de la morfología y del tamaño de la partícula es también muy complejo.

La precipitación de una solución líquida inducida por un antisolvente supercrítico (se han usado varios acrónimos ASES, SEDS, GAS y SAS) nosotros haremos alusión a esta técnica como SAS (precipitación antisolvente supercrítica) en lo sucesivo. Esta técnica ha sido detalladamente descrita en "Supercritical antisolvent precipitation of micro and nano particles, Reverchon", 1999, J. Supercrit. Fluids, 15;1-21. Las precondiciones para la aplicación de este proceso son que el solvente líquido es completamente soluble en el antisolvente supercrítico, mientras que el sólido es completamente insoluble en este. No obstante, la procesabilidad de SAS de muchos sólidos es problemática. Pero, en los casos en los que la micronización ha sido realizada con éxito, se ha obtenido un control justo de la morfología y de los tamaños de las partículas (variando desde submicrónicas a partículas de cientos de micras). También en este caso la bibliografía de patentes contiene muchos procesos y variaciones de aplicación. Por ejemplo, es interesante la variación propuesta por Hanna y York que usaba algunos dispositivos diferentes de inyectores coaxiales para la mezcla simultánea y la atomización del antisolvente supercrítico y la solución líquida (actuando de esta

manera es posible obtener una aportación mecánica a la formación de partículas debido a la velocidad de los dos flujos en la salida del inyector). Las patentes presentadas en la bibliografía difieren por la aplicación o por los fluidos usados (como ejemplos, se propone el uso de un solvente orgánico y un antisolvente supercrítico, o de solvente y antisolvente ambos en las condiciones supercríticas, o una solución líquida un segundo solvente y un antisolvente supercrítico - US 6063138) o pequeñas variaciones del aparato están propuestas para optimizar su uso en la micronización de diferentes sustancias.

Generación de Partículas de Soluciones Saturadas de Gas (PGSS). En este campo se ubica explícitamente la patente depositada por Weidner y Knez (EP 744992, WO 9521688) que proponía el uso de dióxido de carbono supercrítico para ser solubilizado en polímeros fundidos en un recipiente calentado. El dióxido de carbono supercrítico solubiliza en grandes cantidades en muchos polímeros que inducen también su licuefacción (debido a la reducción de la temperatura de transición vítrea). La solución polimérica obtenida de esta manera es enviada a un inyector y pulverizada en un recipiente accionado a una presión inferior formándose gotitas de polímero que vuelven al estado sólido debido al enfriamiento inducido por el dióxido de carbono. El diámetro mínimo documentado de las partículas producidas por esta técnica es de 7.8 micras. Los procesos que tienen muchas similitudes con la PGSS son muchos procesos de revestimiento por pulverización propuestos en la bibliografía de patentes (US 5057342, US 5066522, US 5009367, US 5106650, US 5211342, US 5374305, US 5466490), aunque el objetivo de este proceso es diferente del de la presente invención y es el de producir gotitas muy pequeñas de materia colorante para mejorar el rendimiento de los revestimientos. El fluido supercrítico en este caso es usado para reducir la viscosidad de la solución por pulverizar. Otra característica que está reivindicada en estas patentes es la reducción o la eliminación de compuestos orgánicos volátiles (VOC). En algunas de estas patentes se propone el mismo proceso para producir polvos mediante pulverización. Otro proceso que en ciertos aspectos está relacionado con la PGSS es el propuesto por Sievers y colaboradores (EP 677332, US 5639441, US 6095134). Estos autores proponen un proceso donde una solución acuosa y un flujo de dióxido de carbono son puestos en contacto en un elemento en T de bajo volumen (con un volumen interno inferior a 1 microlitro). La mezcla inmiscible del líquido y del fluido supercrítico (definido por los autores una suspensión, una emulsión, un sistema micelar o una dispersión) es enviada a una boquilla capilar (un tubo fino largo con un diámetro interno de, por ejemplo, 125 micras), se forman unas gotitas muy pequeñas que se evaporan y producen un polvo. Los ejemplos propuestos en las patentes y los documentos científicos publicados por los autores están restringidos al uso de agua como solvente líquido. También el documento US-B-6 221 153 describe un proceso donde la solución conteniendo la sustancia meta es puesta en contacto con la corriente de CO<sub>2</sub> presurizada dentro del tubo antes de alcanzar la cámara de expansión. Ventosa *et al.* describieron (Crystal Growth or Design, 2001, Vol. 1, No. 4, páginas 299-303) un proceso para preparar nanopartículas que comprende la solubilización del sólido en un solvente orgánico, la solubilización del dióxido de carbono en

esta solución y la inyección de la solución en un recipiente de precipitación.

El nuevo proceso que está propuesto en la presente invención se refiere, en cambio, a la formación de soluciones formadas por dióxido de carbono y solventes líquidos donde el soluto es solubilizado y para su atomización posterior. La formación de la solución líquida conteniendo dióxido de carbono está regulada por la termodinámica de los fluidos presurizados y por los equilibrios de líquido vapor conectados, y no está relacionada con el calentamiento y fusión de los sólidos. Prácticamente, todos solventes líquidos pueden ser usados y se pueden producir partículas más pequeñas que las que se pueden obtener con los procesos patentados anteriores.

### Descripción de la invención

La invención consiste en un nuevo proceso y más eficaz y en un aparato para ejecutar la atomización asistida por dióxido de carbono para producir partículas nanométricas y micrométricas. Usando este proceso y el aparato propuesto es posible controlar el tamaño medio de las partículas y la distribución del tamaño de las partículas; con la posibilidad inesperada de obtener diámetros medios entre aproximadamente 0.02 (20 nanómetros) y 10 micras que nunca antes habían sido obtenidos usando procesos basados en el uso de fluidos supercríticos. Debido a la amplia gama de condiciones operativas y la posibilidad de producir partículas con un diámetro medio incluido en una amplia gama de dimensiones, usando esta invención será posible:

- sustituir muchos de los procesos de micronización existentes basados en el uso de solventes orgánicos;
- funcionar usando el mismo aparato bien usando solventes orgánicos bien usando agua, ampliando así la gama de aplicabilidad de técnicas previamente descritas en la bibliografía.

El dióxido de carbono es solubilizado en una solución líquida (formada por uno o más solventes conteniendo un soluto sólido) en un lecho fijo (saturador) formado por un recipiente capaz de funcionar bajo presión. El dióxido de carbono podría ser comprimido, líquido o supercrítico. Un requisito preferido es que en las condiciones del proceso el solvente líquido o la mezcla de solventes muestren una solubilidad baja en dióxido de carbono. El saturador está cargado con rellenos metálicos o cerámicos (por ejemplo, anillos Rashig o sillas perforadas) con el objetivo de obtener una gran superficie de contacto entre el líquido y el gas y, así, favorecer a la disolución de gas en el líquido. El objetivo es el de disolver dióxido de carbono en el líquido hasta concentraciones cercanas a las del equilibrio de la solubilidad, en las condiciones operativas de presión y temperatura. La cantidad de dióxido de carbono que pueden disolverse en el líquido, en las condiciones operativas, puede estar comprendida entre 0.01 y aproximadamente 0.50, preferiblemente entre 0.02 y 0.2, en cuanto a fracciones molares. No obstante, se puede añadir dióxido de carbono en cantidades ligeramente más grandes que los valores de equilibrio previstos debido a la incertidumbre en estos valores y para asegurar que la cantidad máxima de dióxido de carbono está disuelta en el líquido (así, maximizando el rendimiento del proceso). Se obtiene una solución, formada por una fase líquida que contiene el soluto sólido y dióxido de carbono. Esta solución está atomizada a través de un inyector de pa-

red que tiene uno o más agujeros y es despresurizada hasta condiciones atmosféricas cercanas. Funcionando así, se forman gotitas micrónicas y/o submicrónicas, que rápidamente vaporizan en el precipitador puesto debajo del inyector. Esta operación está secundada por el calentamiento del precipitador y por el uso de una corriente de gas inerte calentado (nitrógeno, argón, aire) añadida en la cámara de precipitación. Las partículas sólidas producidas por evaporación de las gotitas de líquido están forzadas a moverse a través del precipitador y son recogidas en el fondo; mientras que, gas inerte, vapores líquidos y dióxido de carbono son enviados a un separador para la recuperación del líquido y para emitir gases. Un sistema para recuperar y reciclar dióxido de carbono para ser realizado por enfriamiento y recompresión del CO<sub>2</sub> puede ser añadido (operación de bucle cerrado).

Las partes clave del aparato para un tratamiento exitoso y la producción de partículas como se reivindica en la presente invención son las partes en todas las combinaciones del proceso posibles:

- a) saturador que contiene rellenos que aseguran el contacto y el equilibrio entre las fases;
- b) un inyector de pared fina con diámetros de agujero entre 10 y 500 micras, preferiblemente entre 20 y 200 micras.

c) un transportador de flujo, puesto dentro del precipitador que imprime una dirección en espiral al gas + polvo en el precipitador y favorece la deposición de polvo en el fondo de la cámara de precipitación.

Los polvos obtenidos usando el método descrito pueden ser amorfos o cristalinos dependiendo de las características del soluto, del solvente usado y de las condiciones del proceso durante la precipitación.

### Descripción de las figuras

Figura 1: representación esquemática del aparato.

Figura 2: imagen del Microscopio electrónico de barrido (SEM) de Acetato de itrio micronizado.

Figura 3: Curva de distribución del tamaño de las partículas relacionada con la Figura 2.

Figura 4: imagen SEM de Prednisolona micronizada.

En la figura 1 tres conductos paralelos están dibujados e indicados con los números 1, 2 y 3 y relacionados con la entrega de gas inerte, dióxido de carbono y solución líquida, respectivamente.

En el conducto 1:

St1: Recipiente de almacenamiento de gas inerte; M1: Manómetro; S1: intercambios de calor, con sistema de regulación térmica, T1;

En el conducto 2:

St2: Recipiente de almacenamiento de dióxido de carbono; S2: Primer baño termostático para dióxido de carbono (refrigerador); P2: Bomba; S2-1: Segundo baño termostático para dióxido de carbono (calefactor).

En el conducto 3:

St3: Recipiente de almacenamiento de solución líquida; P3: Bomba; S3: baño Termostático (calefactor).

Otras partes del aparato son: Sat: Saturador, y el sistema de regulación térmica relacionado T; Lp(a): Inyector de tabique; Pr: Precipitador (cámara de recogida de polvo), y el sistema de regulación térmica relacionado T; sistema de regulación de la presión interna (M: Manómetro + válvula de retención), cf: Transportador de flujo; Sr: separador enfriado; C: medidor de prueba en seco.

La imagen SEM de la figura 2 ha sido tomada a una ampliación de 15000x.

De la imagen SEM (en la figura 2) es posible obtener la distribución del tamaño de las partículas (Figura 3) usando un software de análisis de imagen. Esta distribución está proporcionada como un histograma: % de partículas vs diámetro de las partículas. Diámetro mínimo 0.02 micras; diámetro máximo: 0.72 micras.

La imagen SEM de la figura 4 ha sido tomada a una ampliación de 10000x.

#### Descripción detallada del aparato y del esquema del proceso

El aparato usado en la presente invención contiene dos conductos de presión usados para entregar: la solución líquida Lq y el gas comprimido, líquido o supercrítico Lg. El tercer conducto funciona a presiones cercanas a la atmosférica y entrega un gas calentado para favorecer la evaporación de líquido en el precipitador. El conducto de líquido Lq está formado por un recipiente de almacenamiento St3 que contiene la solución (líquido + soluto) conectada a una bomba de dosificación de alta presión P3 que puede entregar un flujo constante de líquido hasta una presión operativa de 350 bar. El líquido es enviado a un intercambiador térmico S3 en el que es precalentado a temperaturas entre 50 y 90°C y luego al saturador Sat. El flujo de dióxido de carbono, comprimido, líquido o supercrítico, es obtenido entregando dióxido de carbono desde un tanque de almacenamiento hasta una bomba de dosificación de alta presión que ha sido modificada para permitir el uso de fluidos comprimibles y que pueden entregar flujos constantes de dióxido de carbono hasta una presión operativa de 350 bar. El dióxido de carbono pasa a través de un intercambiador térmico S2-1 para ser calentado a temperaturas entre 40 y 90°C, luego, es enviado al saturador Sat. Los dos flujos (solución líquida y dióxido de carbono) se mezclan en el saturador Sat, que está formado por un tanque termostatzado que puede funcionar hasta a 350 bar y se carga con los elementos de relleno adecuados, por ejemplo, anillos Rashig, sillas perforadas o rellenos organizados, cuyo objetivo es el de asegurar un contacto prolongado entre las dos fases (líquido y gas denso). El saturador garantiza una superficie grande y un tiempo de contacto suficiente para permitir la solubilización del dióxido de carbono en el líquido hasta que las condiciones de equilibrio se aproximen a la temperatura y presión de funcionamiento. No obstante, un ligero exceso de dióxido de carbono puede ser usado respecto del valor de equilibrio previsto para asegurar la obtención de condiciones de saturación. La solución formada en el saturador es enviada al inyector de pared fina que conecta el saturador y el precipitador (cámara de recogida de polvo) que funciona a presiones próximas a la atmosférica bajo presión reducida.

El inyector de pared fina Ip está formado por uno o más agujeros que tienen diámetros que varían entre 20 y 200 micras realizados en una pared de acero inoxidable fina. Esta especie de inyector concentra toda la caída de presión (diferencia de presión) entre el saturador y el precipitador en el punto de inyección para obtener una pulverización eficaz. La pulverización estará formada por gotitas muy pequeñas. El diámetro medio de las gotitas formadas será particularmente pequeño puesto que, pensamos que el dióxido de carbono durante la atomización elimina la fase líquida en la que fue disuelto (atomización descomprimible).

La cámara de precipitación Pr es un recipiente cilíndrico termostatzado donde además de dióxido de carbono y la solución líquida, el gas inerte caliente (nitrógeno, argón, aire) es entregado al mismo tiempo después del precalentamiento en un intercambiador térmico S1 hasta 100°C; el objetivo es acortar el proceso de evaporación de las gotitas. Las partículas sólidas que se forman como consecuencia del desplazamiento de la evaporación líquida junto con el gas en el precipitador y forman un flujo bifásico (por ejemplo: Polvo, dióxido de carbono, nitrógeno y vapores del solvente líquido) dirigiéndose al fondo del precipitador por el transportador de flujo helicoidal Cf insertado en la cámara. El transportador de flujo Cf está formado, por ejemplo, por un propulsor metálico que imprime un movimiento ordenado a los gases de la mezcla + sólido. Esto permite la salida de los gases del fondo del precipitador y la recogida del polvo en un material sinterizado de acero inoxidable, después en el fondo del precipitador. De forma alternativa, es posible la recogida electroestática de polvos. Los gases en la salida del precipitador son enviados a un separador enfriado Sr puesto debajo del precipitador, donde el solvente líquido es condensado y recuperado mientras que; la mezcla gaseosa restante: es descargada en la salida del aparato. Los caudalímetros, indicadores de temperatura y de presión y controladores de la temperatura completan el aparato.

#### Ejemplos

##### Ejemplo 1

Producción de nanopartículas de acetato de itrio (un precursor superconductor - Acy) por precipitación de una solución con Metanol con una concentración entre 2 y 50 mg de AcY/ml de Metanol (preferiblemente, que varía entre 15 y 25 mg de AcY/mg de Metanol) usando el proceso de atomización asistido por dióxido de carbono descrito en la presente invención; a presiones entre 80 y 140 bar (preferiblemente, entre 85 y 100 bar) y a temperaturas que varían entre 60 y 95°C (preferiblemente, entre 65 y 80°C). Usamos un inyector de pared fina con un diámetro entre 60 y 100 micras (preferiblemente, 80 micras) con un único agujero. El caudal de la solución líquida puede variar entre 1 y 7 g/min (preferiblemente, 3 g/min); el caudal de dióxido de carbono puede variar entre 3 y 12 g/min (preferiblemente, 6.5 g/min). Un ejemplo de las nanopartículas producidas está proporcionado en la figura 2, donde se propone una imagen SEM de partículas de AcY. Las partículas obtenidas son esféricas, amorfas y su diámetro medio y distribución del tamaño de las partículas están proporcionadas en la figura 3.

##### Ejemplo 2

Producción de partículas micrónicas de Difenilhidantoína por precipitación de una solución de Metanol para concentraciones entre 2 y 15 mg de Difenilhidantoína /ml de Metanol, usando el proceso de atomización asistido por dióxido de carbono descrito en la presente invención; a presiones entre 75 y 120 bar (preferiblemente entre 90 y 100 bar) y a temperaturas entre 60 y 95°C (preferiblemente, entre 65 y 75°C). Usamos un inyector de pared fina con un diámetro entre 60 y 100 micras (preferiblemente, 80 micras) con un único agujero. El caudal de la solución líquida puede variar entre 2 y 10 g/min (preferiblemente, 4 g/min); el caudal de dióxido de carbono puede variar entre 3 y 10 g/min (preferiblemente, 7 g/min). Las partículas resultantes son esféricas y su diámetro medio varía entre 0.8 y 2.5 micras.

## Ejemplo 3

Producción de microcristales de Nifedipina por precipitación de una solución con Acetona para concentraciones entre 2 y 150 mg de Nifedipina/ml de Acetona, usando el proceso de atomización asistido por dióxido de carbono descrito en la presente invención; a presiones entre 60 y 80 bar (preferiblemente entre 60 y 70 bar) y a temperaturas entre 70 y 100°C (preferiblemente, entre 70 y 80°C). Usamos un inyector de pared fina con un diámetro entre 60 y 100 micras (preferiblemente, 80 micras) con un único agujero. El caudal de la solución líquida puede variar entre 2 y 9 g/min (preferiblemente, 5 g/min); el caudal de dióxido de carbono puede variar entre 4 y 14 g/min (preferiblemente, 9 g/min). Su diámetro medio varía entre 1 y 5 micras.

## Ejemplo 4

Producción de Micropartículas de rifampicina por precipitación de una solución con Alcohol para concentraciones entre 2 y 30 mg de Rifampicina/ml de Alcohol, usando el proceso de atomización asistido por dióxido de carbono descrito en la presente invención; a presiones entre 80 y 130 bar (preferiblemente entre 90 y 105 bar) y a temperaturas entre 50 y 80°C (preferiblemente, entre 50 y 60°C). Usamos un inyector de pared fina con un diámetro entre 60 y 100 micras (preferiblemente, 80 micras) con un único agujero.

ro. El caudal de la solución líquida puede variar entre 2 y 9 g/min (preferiblemente, 5 g/min); el caudal de dióxido de carbono puede variar entre 4 y 14 g/min (preferiblemente, 8 g/min). Las partículas resultantes son amorfas, esféricas y su diámetro medio varía entre 0.5 y 2.0 micras.

## Ejemplo 5

Producción de micropartículas de Prednisolona por precipitación de una solución con Metanol para concentraciones entre 1 y 65 mg de Prednisolona/ml de Metanol, (preferiblemente, entre 3 y 50 mg/ml de Metanol) usando el proceso de atomización asistido por dióxido de carbono descrito en la presente invención; a presiones entre 80 y 120 y a temperaturas entre 60 y 85°C. Usamos un inyector de pared fina con un diámetro entre 60 y 100 micras (preferiblemente, 80 micras) con un único agujero. El caudal de la solución líquida puede variar entre 5 y 15 g/min (preferiblemente, 8 g/min); el caudal de dióxido de carbono puede variar entre 2 y 8 g/min (preferiblemente, 3 g/min). Un ejemplo de micropartículas obtenido usando el proceso descrito está proporcionado en la figura 4, donde una imagen SEM de partículas de prednisolona está mostrada. Estas partículas han sido obtenidas funcionando a 98 bar, 71°C y 45 mg/ml de Metanol; éstas son esféricas, amorfas y su diámetro medio es 1.1 micras.

30

35

40

45

50

55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Proceso para producir micro y/o nano partículas de sólidos con un diámetro medio entre 0.01 y 100 micrómetros, el proceso incluyendo las etapas de:

- solubilización del sólido en un solvente líquido o una mezcla de solventes líquidos, el solvente líquido o la mezcla de solventes líquidos con una solubilidad muy baja o nula en dióxido de carbono bajo condiciones con una temperatura entre 30 y 100°C y una presión entre 50 y 240 bar;

- solubilización de dióxido de carbono denso en el solvente líquido o la mezcla de solventes líquidos, el dióxido de carbono siendo comprimido, líquido o supercrítico, donde la solubilización se desarrolla en una cámara de saturación (Sat) cargada con grandes rellenos de superficie a condiciones del proceso con un valor de temperatura entre 30 y 100°C y un valor de presión entre 50 y 240 bar;

- inyección de la solución así obtenida a través de un inyector de pared fina (Ip) en un recipiente de precipitación (Pr) accionado a un valor de presión próximo a la presión atmosférica; y

- recuperación de los polvos producidos.

2. Proceso según la reivindicación 1, donde las condiciones del proceso están entre 40 y 90°C y 60 y 150 bar, dando partículas con un diámetro medio entre 0.02 y 10 micrómetros.

3. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde se usa un soluto sólido formado por más de un compuesto, con el objetivo de obtener un coprecipitado extremadamente uniforme.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el solvente líquido es elegido del grupo compuesto por Metanol, alcohol etílico, alcohol propílico, acetona, diclorometano, cloroformo y agua, o es una mezcla de dos o más elementos de dicho grupo en cualquier proporción.

5. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el sólido es elegido del grupo compuesto por categorías de compuestos sólidos, por ejemplo, principios activos para el uso farmacológico, principios activos para el uso veterinario, precursores de superconductores y precursores de catalizadores.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el sólido es elegido del grupo que consiste en polvos que son utilizables en suspensiones inyectables, polvos atomizables, formulaciones transdérmicas y formulaciones de liberación controlada, con referencia particular a antibióticos, enzimas, fármacos para el control del asma, preferiblemente, corticosteroides, quimioterápicos y anti-inflamatorios.

7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el sólido es elegido del grupo compuesto por cerámica, fósforos, tóneres, cosméticos, pastas conductoras, explosivos, propulsores, retardantes de llamas, compuestos poliméricos, pigmentos, polímeros y óxidos metálicos.

8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que incluye las etapas de:

- solubilización de dióxido de carbono denso en

una solución líquida conteniendo un soluto o solutos para ser micronizados, dicha solubilización siendo obtenida en un saturador cargado con grandes rellenos de superficie, donde la solución líquida y el dióxido de carbono denso están en contacto a una presión de funcionamiento y una temperatura de funcionamiento durante un tiempo suficiente para favorecer dicha solubilización,

- inyección de la solución ternaria final que comprende dicho líquido, dicho soluto o solutos y dicho dióxido de carbono denso a través de un inyector de pared fina, donde se microniza en forma de gotitas, y  
- entrega de un flujo de gas inerte caliente para permitir que las nano y/o micro partículas sean formadas por un proceso de evaporación de gotitas.

9. Proceso según la reivindicación 8, que utiliza un caudal de solución líquida entre 2 y 15 g/min y/o un caudal de dióxido de carbono entre 2 y 14 g/min.

10. Proceso según la reivindicación 8 o 9, donde el dióxido de carbono denso es continuamente solubilizado en una solución líquida conteniendo el soluto o solutos por micronizar.

11. Aparato para realizar el proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende:

un saturador (Sat) cargado con elementos de relleno,

un precipitador (Pr),

un inyector de pared fina (Ip) que conecta el saturador (Sat) y el precipitador (Pr), para la formación de gotitas,

un primer conducto de presión (Lq) para entregar una solución líquida a un primer intercambiador térmico (S3) para el precalentamiento de la solución líquida a temperaturas entre 50 y 90°C, y posteriormente al saturador (Sat),

un segundo conducto de presión (Lg) para entregar dióxido de carbono denso a un segundo intercambiador térmico (S2-1) para el calentamiento del dióxido de carbono denso a temperaturas entre 40 y 90°C, y posteriormente al saturador (Sat), y

un tercer conducto de presión que funciona a presiones próximas al valor de la atmosférica para entregar un gas inerte a un tercer intercambiador térmico (S1) para el precalentamiento del gas inerte hasta 100°C, y posteriormente al precipitador (Pr).

12. Aparato según la reivindicación 11, donde el inyector de pared fina (Ip) tiene agujeros con diámetros entre 10 y 500 micrómetros.

13. Aparato según la reivindicación 11 o 12, donde dichos rellenos son metálicos o cerámicos tal como anillos Raschig o sillas perforadas.

14. El aparato según cualquiera de las reivindicaciones 11-13, que además comprende un transportador de flujo (Cf) para favorecer la recogida de los polvos producidos.

15. Polvo que contiene micro y/o nano partículas de sólidos producidas por el proceso según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, el polvo siendo amorfo o parcialmente amorfo y parcialmente cristalino.

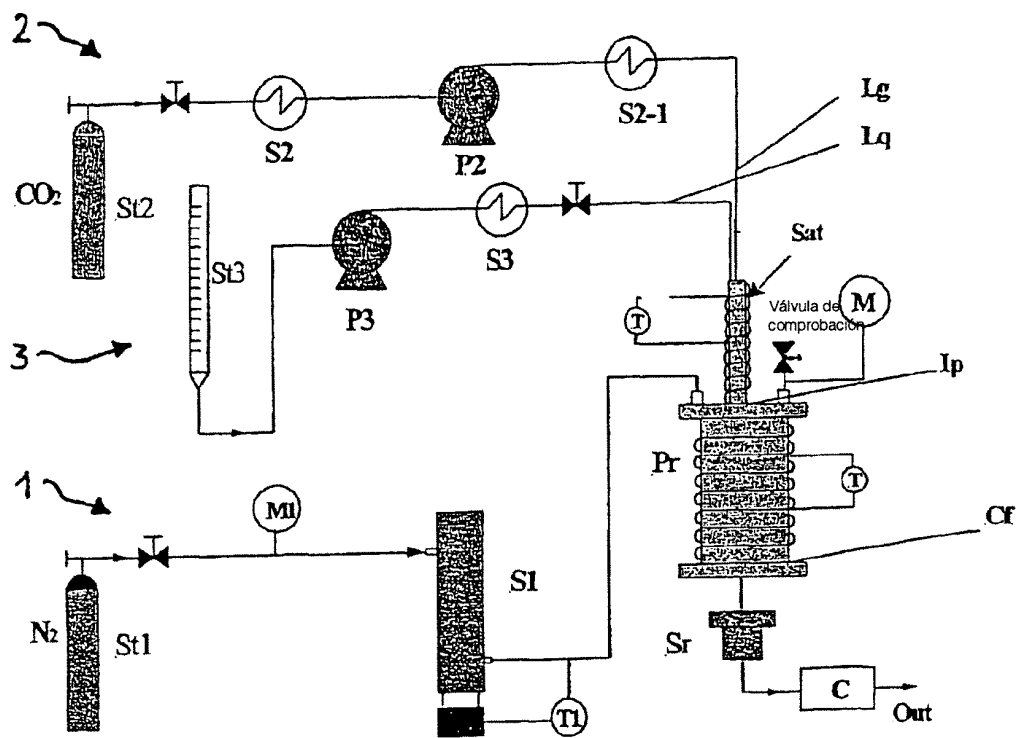


FIG. 1

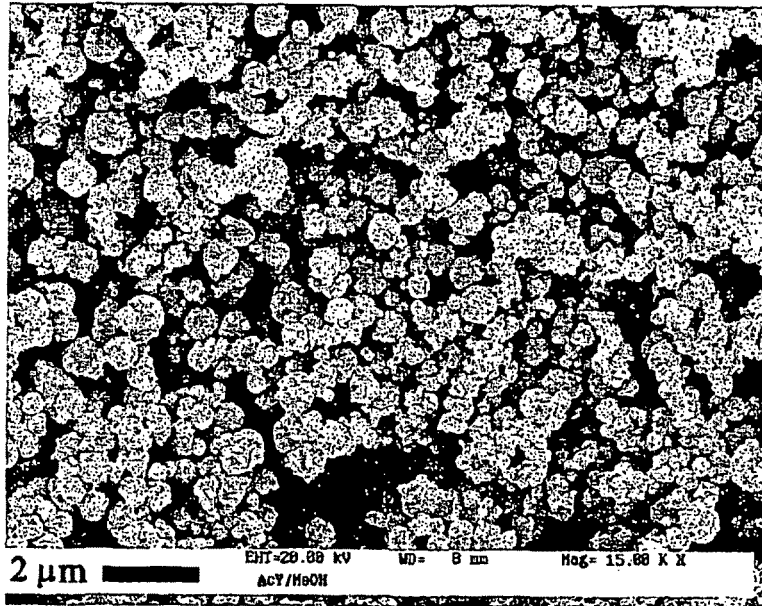


FIG. 2

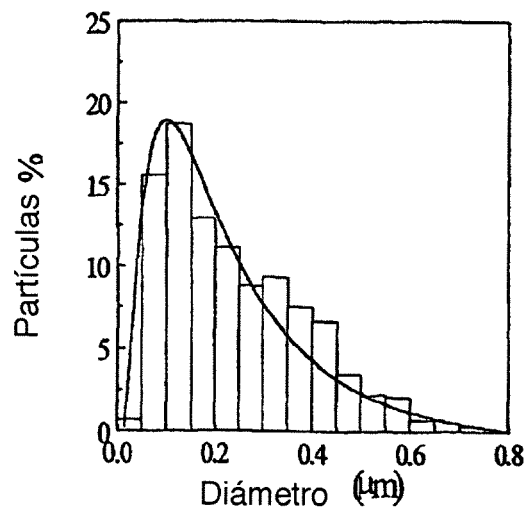


FIG. 3



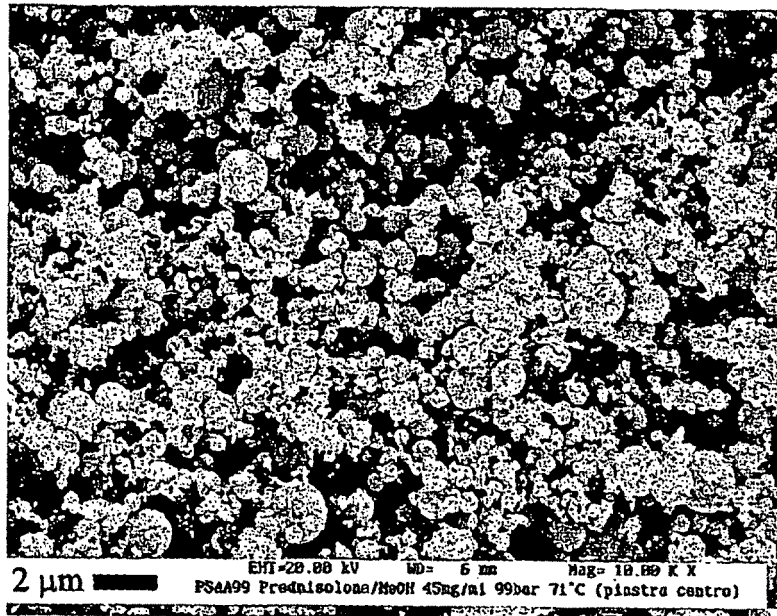


FIG. 4