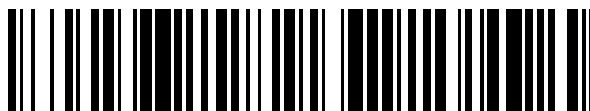


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 718**

51 Int. Cl.:

A61K 33/06	(2006.01) A23L 3/00	(2006.01)
A61K 33/00	(2006.01) B02C 13/00	(2006.01)
A61P 39/00	(2006.01) B02C 13/22	(2006.01)
A61P 31/00	(2006.01) A61K 8/26	(2006.01)
A61P 39/02	(2006.01) A61Q 19/00	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)	
A61P 1/02	(2006.01)	
A61P 17/00	(2006.01)	
A61P 27/00	(2006.01)	
A61K 8/00	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2016** **E 16202000 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2019** **EP 3329926**

54 Título: **Composiciones de zeolita y procedimiento de producción de las mismas**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.02.2020

73 Titular/es:
HRASCHAN, JAKOB (100.0%)
Egger-Seeufer-Str. 40/30
9580 Drobollach am Faakersee, AT

72 Inventor/es:
HRASCHAN, JAKOB

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 744 718 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

Composiciones de zeolita y procedimiento de producción de las mismas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de composiciones de zeolita y a un aparato para producir composiciones de zeolita mediante el procedimiento.

Antecedentes de la invención

10 Las zeolitas son silicatos de aluminio hidratados naturales y, normalmente, sodio o calcio o ambos. Las zeolitas tienen una estructura cristalina única de cavidades en cuyo interior pueden quedar atrapadas moléculas y células de tamaño pequeño a mediano. Existen en formas naturales y sintéticas y se usan ampliamente como catalizadores y adsorbentes en muchas aplicaciones industriales. Las zeolitas naturales incluyen heulandita y clinoptilolita.

15 Las zeolitas se han usado en la alimentación animal para mejorar la salud y el estado de los animales, tal como se describe por ejemplo en C. Colella, *Mineral Deposita* 31:554-562, 1996; M. Kithome, et al., *Commun Soil Sci Plant Anal* 30:1417-1430, 1999; C. Haidouti, *Sci Total Environ* 208:105-109, 1997; S.C. Ricke, et al., *Bioresource Technology* 53:1-6, 1995; H.D. Poulsen y N. Oksbjerg, *Animal Feed Science Technology* 53:297-303, 1995; J. Mojzis, et al., *Vet Human Toxicol* 36:533-535, 1994; M.D. Olver, *British Poultry Science* 38:220-222, 1997.

20 Además, las clinoptilolitas se usan como aditivos alimentarios para el consumo humano y como ayuda para la salud, después de ser tratadas con acción tribomecánica para aumentar su área superficial y desestabilizar su estructura para liberar su potencial químico, tal como se describe en el documento DE 19755921. Se cree que estos materiales son una defensa útil contra enfermedades causadas directa o indirectamente por endo- y exo-toxinas, metales pesados, radicales libres, dolor neuropático (tal como se describe en el documento WO 2013/098049 A1), virus o bacterias (tal como se describe en M. Grce y K. Pavelic, *Microporous Mesoporous Materials*, 79(1):165-169, 2005).

25 Los aluminosilicatos naturales y sintéticos son materiales con capacidad de adsorción y de intercambio iónico. Se han usado ampliamente como adsorbentes, catalizadores e intercambiadores de iones en diferentes campos técnicos, como suplementos en alimentos y bebidas para animales y seres humanos, como vehículos para transportar sustancias bioactivas de bajo peso molecular y macromoléculas tales como proteínas en células viables (tal como se describe en A. Dahm y H. Eriksson, *Journal of Biotechnology*, 111: 279-290, 2004), como ingredientes valiosos de composiciones terapéuticas en medicina humana y veterinaria para el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo cáncer, tal como se describe por ejemplo en, M. Tomasevic-Canovic, et al., *Acta Veterinaria* 46:227-234, 1996; H. Oguz, et al., *Res Vet Sci* 69:89-93, 2000; S.S. Parlat, et al., *British Poultry Science* 40:495-500, 1999; M. Tomašević-Canovic, et al., *Acta Veterinaria* 50:23-29, 2000; A. S. Tservenigousi, et al., *Archiv fur Geflügelkunde* 61:291-296, 1997; M.R. Dwyer, et al., *Poultry Science* 76:1141-1149, 1997; P. Mizik, et al., *Vet Med* 34:467-474, 1989; G. Vitorovic, et al., *Acta Veterinaria* 47:159-163, 1997; T. Akyüz, *J Inklus Phenom Mol Recognition Chem* 26:89-91, 1996; E. Malion, et al., *Wat Sci Tech* 25:133-138, 1992; T. Uchida, et al., *ASAIO Journal* 41:221-226, 1995; L. Mavilia, et al., *Mat Eng* 8:43-47, 1997; H. Nikawa, et al., *J Oral Rehabil* 24:350-357, 1997; M. Morishita, et al., *J Clin Dent* 9:94-96, 1998; T. Matsuura, et al., *J Dentistry* 25:373-377, 1997; J. Mojzis, et al., *Veterinari Medicina* 39:443-449, 1994; G. Rodriguez-Fuentes, et al., *Zeolites* 19: 441-448, 1997; J. Ravin, et al., *J Food Protection* 60:358-362, 1997; A. Rivera, et al., *Micropor Mesopor Mat* 24:51-58, 1998; B. Concepcion-Rosabal y G. Rodríguez-Fuentes, *Zeolitas* 19:47-50, 1997; B. Concepcion-Rosabal, et al., *Micropor Mesopor Mat* 38:161-166, 2000; Y. Lim, et al., *Environ Health Perspect*, 105 (supl. 5):1325-1327, 1997; K. Pavelic, et al., *J Mol Med* 78:708-720, 2001. Además, los aluminosilicatos se han usado para el tratamiento de efectos secundarios de enfermedades, tales como el dolor (tal como se describe en el documento WO 2011/007794 A1).

45 El término micronización se usa generalmente para describir una reducción del tamaño de partícula a menos de 10 micrómetros. La reducción de tamaño mediante micronización puede conseguirse, por ejemplo, mediante la aceleración de las partículas de manera que se produzca la molienda por impacto partícula-con-partícula o por impacto contra una superficie sólida. En los molinos de energía fluida (conocidos también como molinos de chorro), la micronización se consigue mediante una alta velocidad de impacto como resultado de la aceleración de las partículas en una corriente de gas rápida. En un molino de chorro, las velocidades de las partículas están comprendidas en el intervalo de 300-500 metros por segundo, en comparación con 50-150 metros por segundo en un molino de impacto mecánico. Una descripción de los diferentes procesos de micronización se proporciona, por ejemplo, en J. T. Joshi, *Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 3(7):651-681, 2011; y los documento EP 276 742; US 4.522.342; y HR P990263 A2.

50 El proceso de micronización proporciona ventajas principales, en particular para los materiales usados en el campo de la medicina, tales como un aumento de la biodisponibilidad, un aumento de del área superficial y de la bioequivalencia, tal como se describe por ejemplo en Z. Herceg et al., *Sadhana* 29(1):13-26, 2004.

55 El procesamiento mecánico se usa para una serie de composiciones de zeolita disponibles comercialmente (por ejemplo, Megamin®) y se conoce que causa una disminución del tamaño de partícula de las zeolitas, cambios en la distribución de tamaño de partícula y un aumento de su área superficial específica. A medida que disminuye el tamaño

de partícula, la estructura de la red cristalina puede cambiar. Esto modifica los niveles de energía de los electrones y la emisión de electrones, y pueden aparecer otros procesos. Durante el procesamiento mecánico, las partículas sólidas experimentan deformación elástica y plástica hasta que la presión se hace más grande de lo que el material puede tolerar. Esto causa que las partículas se dividan en partículas mucho más pequeñas y esas partículas más pequeñas experimentan una dispersión adicional a una velocidad determinada. La consecuencia es que la energía mecánica se distribuye en deformaciones elásticas y plásticas, mientras que aparecen nuevas superficies debido a la ruptura de los enlaces químicos y al movimiento de las partículas (D. Palubinskaitė y A. Kantautas, *Materials Science-Polonia*, 24(2/1), 2006; Y. D. Tretyakov, *Russ Chem Rev*, 2003, 72:651-679) Estos procedimientos de molienda fina y micronización de componentes de zeolita en bruto bajo condiciones de procesamiento dinámico que no causan cambios químicos en las materias primas se conocen bajo el nombre "micronización tribomecánica" y han sido divulgados por los inventores (documentos HR P990263 A2; US 2013/0119174 A1; WO 00/064586 A1; DE 10200688 A1).

Las zeolitas se han usado previamente para eliminar agentes tóxicos presentes en un cuerpo humano o animal, tal como se describe por ejemplo en J. R. Flowers, et al., *Nutrition and Dietary Supplements* 1:11-18, 2009; M. Vaca Mier, et al., *Waters Res* 35(2):373-378, 2001; L. C. Apostol y M. Gavrilescu, *Environmental Engineering and Management Journal*, 8(2):243-252, 2009; S. Yapar y M. Yilmaz, *Adsorption* 10:287-298, 2004; y A. Dakovic, et al., *Colloids Surf B Biointerfaces*, 46:20-25, 2005.

Ejemplos de agentes tóxicos son los radicales libres. Los radicales libres se definen como átomos o grupos de átomos con un número no apareado de electrones en el orbital exterior, que frecuentemente se forman durante la interacción de oxígeno con diversas moléculas. Los radicales son altamente reactivos químicamente y pueden dañar los tejidos y células en el interior del cuerpo, incluyendo el genoma (ADN). Las reacciones con radicales libres ocurren como una reacción en cadena y las células o tejidos afectados pueden perder su función y morir. Los radicales libres se están vinculando a diversas enfermedades, tales como enfermedad cardiovascular, cáncer y enfermedad neurodegenerativa, así como al envejecimiento (K. L. Schwertfeger, et al., *Front Immunol*, 6:236, 2015; A. C. Montezano, et al., *Can J Cardiol* 31(5):631-641, 2015; Y. Ikeda, et al., *Oxid Med Cell Longev* 2014:210934, 2014).

La efectividad y la velocidad de la acción biológica de los aluminosilicatos se describen, en general, con relación a las propiedades estructurales, tales como el área superficial y las características de intercambio de iones. Sin embargo, no se ha divulgado anteriormente una correlación clara entre el proceso de micronización, al que se hace referencia también como activación, y las propiedades del material que produce efectos biológicos. Se han descrito, en solicitudes de patente, muchos enfoques y procedimientos diferentes para la activación o modificación de partículas de zeolita mediante micronización que difieren en base a los procedimientos de producción (documentos US 2013/0119174 A1; WO 2000/064586 A1; DE 10 200 688 A1) o posibilidades de tratamiento (documento WO 2012/017402 A2), pero no se ha demostrado una relación estructura-actividad para los materiales producidos.

Sumario de la invención

Un objeto de la invención es proporcionar un procedimiento, así como un aparato, para producir composiciones de partículas de zeolita que tengan características optimizadas.

La invención proporciona un procedimiento para la producción de una composición de partículas de zeolita, que comprende las etapas de

- (a) proporcionar partículas de zeolita natural que contienen al menos el 85% en peso de clinoptilolita según se determina mediante difracción de rayos X y que tienen un tamaño de partícula en base al volumen medido mediante difracción láser que oscila entre 0,001 y 0,5 mm;
- (b) introducir las partículas proporcionadas en la etapa (a) en un primer dispositivo de micronización mediante un tubo (6) de entrada de partículas y micronizar tribomecánicamente las partículas;
- (c) recoger las partículas micronizadas en la etapa (b) en un puerto de salida de partículas del primer dispositivo de micronización;
- (d) introducir las partículas recogidas en la etapa (c) en el primer o segundo dispositivo de micronización mediante un tubo (6) de entrada de partículas y micronizar tribomecánicamente las partículas; y
- (e) recoger las partículas micronizadas en la etapa (d) en un puerto de salida de partículas del segundo dispositivo de micronización;
- (f) opcionalmente, repetir las etapas (d) y (e);

en el que las partículas se tratan con un gas que contiene al menos el 95% en moles de oxígeno a lo largo de al menos una de las etapas (b) o (d).

Además, la invención proporciona un aparato para la producción de una composición de partículas de zeolita mediante el procedimiento anterior, que contiene al menos un dispositivo de micronización, en el que el dispositivo o los dispositivos de micronización contienen

- (a) un tubo (6) de entrada de partículas;
- 5 (b) un tubo (7) de alimentación de gas conectado al tubo (6) de entrada de partículas;
- (c) una unidad de micronización tribomecánica;
- (d) un puerto de salida de partículas.

Breve descripción de los dibujos

10 La Figura 1 muestra una sección transversal del dispositivo de micronización usado en el procedimiento de la invención. El dispositivo de micronización contiene una carcasa (1, 1a) de acero inoxidable, discos (2, 3) de rotor, filas circulares de palas (4, 5), un tubo (6) de entrada de partículas, un tubo (7) de alimentación de gas y un eje (9). "A" indica la parte del dispositivo representada en la Figura 2.

La Figura 2 muestra un detalle de la sección transversal del dispositivo de micronización, que muestra cómo las palas (5) sobresalen a los canales (8) correspondientes situados en el disco (2) opuesto.

15 La Figura 3 muestra detalles de las filas circulares de palas (4, 5).

La Figura 4 muestra un aparato que contiene dos dispositivos (10, 11) de micronización que están conectados a través de un sistema de transporte de partículas que conecta el puerto de salida del primer dispositivo de micronización con el tubo de entrada de partículas del segundo dispositivo de micronización. Las partículas se alimentan desde una unidad (12) de vaciado de contenedores de tipo Big-Bag al primer dispositivo de micronización. Las partículas recogidas desde el segundo dispositivo de micronización se pasan a través de un separador (13) de flujo. La flecha (14) indica un tamiz con una rejilla de 3 mm.

20

La Figura 5 muestra la superficie de las partículas de zeolita producidas mediante el procedimiento de la invención (A) (obtenidas tal como se describe en el Ejemplo 1), de zeolita-clionoptilolita activada tribomecánicamente (B) (obtenida tal como se describe en el Ejemplo 3) y de zeolita clinoptilolita (C) natural micronizada mecánicamente (molino de púas) (descrita en el Ejemplo 4). Las imágenes se obtuvieron mediante análisis SEM.

25

La Figura 6A y la Figura 6B muestran los valores de potencial zeta de composiciones acuosas que contienen diferentes partículas de zeolita, sin y con iones Ni^{2+} a una concentración de 0,001 M, respectivamente, medidos a diferentes valores de pH en un intervalo de pH de 3 a 10 y calculados en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente. Las figuras muestran los resultados para partículas de zeolita producidas mediante el procedimiento según la invención, obtenidas tal como se describe en el Ejemplo 1, para partículas preparadas mediante micronización tribomecánica repetida sin tratamiento con un gas que contiene oxígeno, obtenidas tal como se describe en el Ejemplo 2, para partículas sometidas a una única micronización tribomecánica sin tratamiento con oxígeno, obtenidas tal como se describe en el Ejemplo 3, para partículas micronizadas mediante activación mecánica, descritas en el Ejemplo 4, y para partículas de Zeolita A.

30

35 Descripción detallada de la invención

Composiciones de zeolita

El problema técnico que pretende resolver la presente invención es proporcionar composiciones de zeolita que tengan propiedades mejoradas de adsorción y de intercambio iónico. Las composiciones de zeolita pueden usarse de una manera eficiente en procedimientos de tratamiento o de prevención de afecciones del cuerpo humano o animal, o de síntomas de estas afecciones que están relacionados con metales pesados, endotoxinas, exotoxinas y/o intoxicación bacteriana, viral o parasitaria en o del sistema digestivo, las superficies mucosas o la piel.

40

Según la invención, las partículas de zeolita se preparan a partir de zeolitas naturales. Los ejemplos de zeolitas naturales son clinoptilolita, zeolita de plata, mordenita, filipsita y analcita. Sin embargo, existen también zeolitas sintéticas, tales como zeolita A, zeolita W y zeolita X.

45 Las propiedades de las composiciones de zeolita que están relacionadas con efectos biológicos son su área superficial específica, distribución elemental en la superficie, propiedades de intercambio iónico y potencial zeta. Para conseguir la mejora deseada de los efectos biológicos, se encontró ventajoso aumentar el área superficial, cambiar la distribución elemental en la superficie, mantener las propiedades de intercambio de iones positivos y proporcionar composiciones con un potencial zeta negativo en el pH ácido del estómago. Las composiciones de partículas de zeolita producidas mediante el procedimiento de la invención se caracterizan por un área superficial específica más grande en comparación con otras zeolitas activadas mecánica o tribomecánicamente. Más particularmente, las composiciones de partículas de zeolita se caracterizan por un área superficial específica de 30,5 a 30,8 m²/g, en las que el área superficial específica se mide mediante medición del área superficial mediante una técnica BET multipunto.

50

La técnica de análisis de superficie Brunauer-Emmett-Teller (BET) permite la medición del área superficial específica precisa de los materiales mediante adsorción multicapa de nitrógeno.

El área superficial se mide como una función de la presión relativa usando un analizador completamente automatizado. Este es un procedimiento analítico fisicoquímico estándar para la caracterización de sólidos porosos y polvos. El procedimiento evalúa el área externa y el área de los poros de las partículas para determinar el área superficial específica total expresada en m^2/g . La información obtenida es importante cuando se estudian los efectos de la porosidad de la superficie y del tamaño de partícula en muchas aplicaciones. El área superficial depende de factores tales como el tamaño de partícula, la presencia de fisuras o grietas, la rugosidad de la superficie y los poros accesibles. Las características de los poros, tales como el tamaño, el volumen y la forma, pueden afectar en gran medida al rendimiento del material (S. Lowell, et al., *Characterization of Porous Solids and Powders: Surface Area, Pore Size and Density*, Kluwer Academic Publisher, 2004; K.Y. Foo and B.H. Hameed, *Chemical Engineering Journal* 156: 2-10, 2010).

El área superficial específica puede determinarse, por ejemplo, mediante mediciones de isoterma de adsorción/desorción de nitrógeno usando un analizador Brunauer-Emmett-Teller (BET) TriStar II 3020 (Micromeritics, Norcross, GA, EE.UU.). El área superficial específica BET, S_{BET} , puede calcularse usando la rama de adsorción en el intervalo de presión relativa entre 0,05 y 0,30.

Los valores de potencial zeta de las composiciones de partículas de zeolita producidas mediante el procedimiento de la invención muestran un patrón diferente tras la adición de Ni^{2+} en comparación con otras zeolitas activadas mecánicamente (molino de bolas o de púas) y/o tribomecánicamente, particularmente en un intervalo de pH ácido de 3,2 a 6,0. El promedio de los valores de potencial zeta medidos después de la adición de iones Ni^{2+} a una concentración de 0,001 M a 50 ml de una composición acuosa que contiene 50 mg de partículas de zeolita a diferentes valores de pH en el intervalo de pH de 3,2 a 6,0 en la que los diferentes valores de pH se consiguen añadiendo HCl 0,1 M en partes alícuotas de 20 μl a la composición acuosa y en la que los valores de potencial zeta se calculan en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente es menor de -12,00 mV. Esto sugiere mejores capacidades de adsorción para iones Ni^{2+} de las composiciones en un intervalo de pH ácido, lo cual es particularmente relevante cuando las composiciones están presentes en un entorno del intestino humano que tiene un valor de pH ácido.

El potencial (ζ) zeta puede calcularse usando modelos teóricos y la movilidad electroforética o la movilidad electroforética dinámica determinadas experimentalmente. Este es un procedimiento estándar para la evaluación de la estabilidad de las dispersiones coloidales, el carácter de la propia superficie de la partícula y los procesos que se realizan en la superficie de la partícula (por ejemplo, adsorción, intercambio iónico, modificación) (R. Marsalek, *Zeta Potential - Applications*, 2nd International Conference on Environment and Industrial Innovation, IPCBEE, Vol. 35, 2012; P. Wang, A.A. Keller, *Langmuir*, 25(12):6856-6862, 2009).

Los valores de potencial zeta de una composición acuosa de partículas de zeolita se miden a diferentes valores de pH de la siguiente manera:

1. se prepara una composición acuosa de partículas de zeolita suspendiendo 50 mg de partículas de zeolita en 50 ml de agua destilada en un vial de 100 ml en un agitador magnético;
2. se mide el valor de pH de la composición acuosa;
3. cuando es necesario, el valor de pH se ajusta a 11 con NaOH 1,0 M;
4. se añade una solución de HCl 0,1 M en partes alícuotas de 20 μL a la composición acuosa mediante valoración para reducir gradualmente el pH de la composición; e
5. inmediatamente después de cada adición de 20 μl de HCl 0,1 M, se mide el pH de la composición de partículas de zeolita y se mide el potencial zeta colocando una alícuota (2,4 ml) de la composición en una cubeta de plástico para la medición del potencial zeta y de la movilidad iónica.

Para determinar el promedio de los valores de potencial zeta medidos después de la adición de iones Ni^{2+} a diferentes valores de pH en el intervalo de pH de 3,2 a 6,0, se usa el siguiente procedimiento:

1. se prepara una composición acuosa de partículas de zeolita suspendiendo 50 mg de partículas de zeolita en 50 ml de agua destilada;
2. se añade una solución madre de Ni^{2+} 0,1 M a la composición acuosa para obtener una concentración de 0,001 M de iones Ni^{2+} en la composición;
3. se mide el pH de la composición acuosa;
4. cuando sea necesario, el valor de pH se ajusta a 11 con NaOH 1,0 M;
5. se añade HCl 0,1 M en partes alícuotas de 20 μl a la composición acuosa para reducir gradualmente el pH de la composición;

6. después de cada adición de 20 µl de HCl 0,1 M, se mide el pH de la composición y se mide el potencial zeta colocando una alícuota (2,4 ml) de la composición acuosa en una cubeta de plástico para la medición del potencial zeta y de la movilidad iónica; y

7. se calcula el promedio de los valores de potencial zeta medidos a valores de pH en el intervalo de 3,2 a 6,0.

5 Para determinar el punto de carga cero y la densidad de carga superficial, la medición de la titulación de masa de las composiciones de partículas de zeolita puede realizarse en un intervalo de concentración de 0 a 20 g/l en una solución de NaCl y HCl a una fuerza iónica de 0,0001 mol dm⁻³. La configuración de medición del sistema incluye un baño térmico a 25°C, un agitador magnético, una sonda ultrasónica y una entrada de gas para argón. Después de la adición de una pequeña cantidad de composición de partículas de zeolita en solución, la sonda ultrasónica se aplica durante un minuto. La medición del valor del pH de la solución se realiza bajo argón con un electrodo de vidrio. El procedimiento se repite para NaCl y HCl hasta que el valor de pH se estabiliza y no cambia con la adición de una nueva porción de composición de partículas de zeolita.

10 Las partículas de la composición de partículas de zeolita producida mediante el procedimiento de la invención se caracterizan preferentemente por diferencias claras en la estructura en comparación con otras zeolitas activadas mecánica o tribomecánicamente.

15 Más particularmente, las partículas están caracterizadas preferentemente por una relación de silicio a aluminio en la superficie de 4,0 a 5,5, en la que la relación se mide mediante difracción de rayos X de energía dispersiva a un voltaje de aceleración de 15 kV. La relación de silicio a aluminio en la estructura cristalina de las partículas de zeolita en las composiciones producidas mediante el procedimiento de la invención es preferentemente diferente, en el sentido de que la relación está a favor de los átomos de silicio en comparación con las relaciones en otros Materiales de zeolita activados mecánica y/o tribomecánicamente. Preferentemente, las partículas están caracterizadas por una relación de silicio a aluminio en la superficie de 4,9.

20 También, además de las estructuras cristalinas en forma de escamas estándar y partes de superficie más grandes presentes en otras zeolitas activadas mecánica y/o tribomecánicamente, las composiciones producidas mediante el procedimiento según la invención contienen partículas redondeadas más finas (más pequeñas).

25 La forma y la estructura de las partículas de zeolita puede evaluarse mediante el uso de microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FE-SEM) en combinación con la espectroscopía de rayos X de energía dispersiva (EDS; imágenes electrónicas secundarias) para el análisis de los elementos en la superficie. Por ejemplo, un instrumento JSM-7800F FE-SEM (JEOL Ltd., Tokio) puede combinarse con un X-MAX80 Aztec EDS (instrumentos Oxford). Para realizar dicho análisis, las partículas de zeolita se colocan en un porta-muestras con pasta de carbono. Los voltajes de aceleración para SEM y EDS se aplican, por ejemplo, a 2 kV (0,5 kV) y 15 kV, respectivamente. Para las mediciones de EDS, se sugiere seleccionar cinco ubicaciones diferentes para estimar la reproducibilidad. Este procedimiento se usa ampliamente en la caracterización de materiales y proporciona datos inequívocos acerca de las propiedades superficiales de los materiales. Las propiedades superficiales están correlacionadas con las propiedades del material (S. H. Khademiniaa y M. Behzad, Journal of Advanced Materials and Processing, vol. 3(1), 77-84, 2015; J. Liu, Materials Characterization 44:353-363, 2000).

30 Además, las partículas de la composición de partículas de zeolita producida mediante el procedimiento de la invención están caracterizadas preferentemente por un tamaño de partícula reducido en comparación con otras zeolitas activadas mecánica y tribomecánicamente.

35 El tamaño de partícula de las partículas premolidas mecánicamente (molino de bolas) podría reducirse en un factor de 3 a 4.

40 El tamaño de partícula de las composiciones de partículas de zeolita puede medirse mediante mediciones de dispersión o de difracción de luz láser. En dichas mediciones, un grupo de partículas se irradia con luz láser y la distribución de tamaño de partícula se calcula a partir del patrón de distribución de intensidad de luz de la luz dispersada o difractada emitida desde ese grupo de partículas.

45 La medición de la distribución de tamaño de partícula de las composiciones de partículas de zeolita puede realizarse mediante dispersión (difracción) de luz láser en un instrumento ZetaPlus (Brookhaven). Con este instrumento, pueden medirse tamaños de partícula en el intervalo de 40 nm a 2.500 µm. Las muestras en polvo de zeolitas pueden analizarse como suspensiones líquidas, sin adición de tensioactivos u otros agentes dispersantes. La dispersión ultrasónica debería aplicarse a la muestra antes de la medición de la distribución de tamaño de partícula para evitar la agregación de partículas. Las soluciones coloidales pueden prepararse mezclando 250 mg de cada composición de partículas de zeolita en 250 ml de agua Milli-Q para obtener una concentración final de 0,001 g/ml de partículas de zeolita en solución. Después de la dispersión durante 5 minutos en un baño ultrasónico, pueden colocarse alícuotas de 2,4 ml en cubetas de plástico y puede evaluarse la distribución de tamaño de partícula.

55 Procedimiento para la producción de una composición de partículas de zeolita

ES 2 744 718 T3

Se proporciona un procedimiento para la producción de composiciones de partículas de zeolita. El procedimiento de la invención comprende las etapas de

- 5 (a) proporcionar partículas de zeolita natural que contienen al menos el 85% en peso de clinoptilolita según se determina mediante difracción de rayos X y que tiene un tamaño de partícula en base al volumen medido mediante difracción láser que oscila entre 0,001 y 0,5 mm;
- (b) introducir las partículas proporcionadas en la etapa (a) en un primer dispositivo de micronización a través de un tubo (6) de entrada de partículas y micronizar tribomecánicamente las partículas;
- (c) recoger las partículas micronizadas en la etapa (b) en un puerto de salida de partículas del primer dispositivo de micronización;
- 10 (d) introducir las partículas recogidas en la etapa (c) en el primer o segundo dispositivo de micronización mediante un tubo (6) de entrada de partículas y micronizar tribomecánicamente las partículas; y
- (e) recoger las partículas micronizadas en la etapa (d) en un puerto de salida de partículas del segundo dispositivo de micronización;
- (f) opcionalmente repetir las etapas (d) y (e).
- 15 Las partículas se tratan con un gas que contiene al menos el 95% en moles de oxígeno a lo largo de al menos una de las etapas (b) o (d).

Las partículas de zeolita natural proporcionadas en la etapa (a) contienen al menos el 85% en peso de clinoptilolita. El 15% restante puede consistir en otra composición mineral, tal como cristobalita, biotita y sílice.

La composición mineralógica de las partículas de zeolita puede ser, por ejemplo, la siguiente:

- 20 Clinoptilolita: 86%
Cristobalita: 6%
Biotita: 5%
Sílice: 2%
Feldespato: trazas

- 25 Illita: trazas

Minerales de carbonatos: trazas

Las partículas de zeolita natural pueden tener una porosidad del 32 al 40% y una capacidad total de intercambio de NH_4 que oscila entre 1,2 y 1,5 mol/kg.

- 30 La composición química de las partículas de zeolita puede determinarse mediante espectroscopía de absorción atómica. La composición química de las partículas de zeolita natural útiles en el procedimiento de la invención puede ser la siguiente:

SiO_2 :	65,0 - 71,3 %
Al_2O_3 :	11,5 - 13,1 %
CaO :	2,7 - 5,2 %
K_2O :	2,2 - 3,4 %
Fe_2O_3 :	0,7 - 1,9 %
MgO :	0,6 - 1,2 %
$\text{N/A}_2\text{O}$:	0,2 - 1,3 %
TiO_2 :	0,1 - 0,3 %

Las partículas de zeolita natural proporcionadas en la etapa (a) deberían tener un tamaño de partícula que oscila entre 0,001 y 0,5 mm. Si las partículas de zeolita obtenidas naturalmente son más grandes, pueden molerse mecánicamente una vez para conseguir el tamaño de partícula deseado. Generalmente, se usan molinos de impacto, tales como molinos de pásas o de bolas, para esta molienda mecánica.

5 En un molino de bolas, la reducción de tamaño se consigue por impacto y desgaste. Un molino de bolas consiste en una carcasa cilíndrica hueca que gira alrededor de su eje. El eje de la carcasa puede ser horizontal o puede tener un ángulo pequeño con relación a la horizontal. Está parcialmente lleno de bolas, que forman los medios de molienda y que pueden estar realizados en acero (acero al cromo), acero inoxidable o caucho. La superficie interior de la carcasa cilíndrica está generalmente revestida con un material resistente a la abrasión, tal como acero al manganeso o caucho.
10 A medida que la carcasa gira, las bolas son elevadas en el lado ascendente de la carcasa. Posteriormente, caen en cascada o caen sobre la alimentación. Esto resulta en un impacto sobre las partículas sólidas que están presentes entre las bolas y la superficie interior de la carcasa que, de esta manera, se reducen en tamaño.

15 Un molino de pásas es un molino que tritura los materiales mediante la acción de las pásas que se mueven repetidamente, unas al lado de otras. Rompe las partículas mediante un impacto repetido entre las partículas y las pásas. El molino de pásas es un tipo de molino impactador de eje vertical. En un molino impactador de eje vertical, las partículas se micronizan principalmente debido al impacto entre las partículas (aceleradas) y una superficie dura en el interior del molino. Un molino de pásas consiste en dos discos giratorios con pásas incrustadas en una cara. Generalmente, ambos discos de pásas se hacen girar en direcciones opuestas, lo que permite altas velocidades relativas. Los discos están dispuestos en paralelo entre sí, de manera que las pásas de un disco estén frente a las del otro. La sustancia a ser molida se alimenta al espacio entre los discos y uno o ambos discos se hacen girar a altas velocidades. Un molino de pásas está diseñado para la molienda en seco de materiales blandos a intermedios-duros y puede usarse tanto en sustancias secas como en suspensiones líquidas.
20

25 En el procedimiento de la invención, se lleva a cabo una micronización o activación tribomecánica mejorada en un dispositivo de micronización que microniza las partículas en un proceso de colisión entre partículas mediante la aceleración de las partículas a través de torbellinos que son generados por al menos tres filas circulares de palas (4, 5) fijadas en dos discos (2, 3) contrarrotativos, en el que las palas sobresalen a los canales (8) correspondientes situados en el disco opuesto, y en el que los discos (2, 3) contrarrotativos están dispuestos de manera que las partículas tengan que pasar todas las filas circulares de palas (4, 5) por la fuerza centrífuga.

30 El tratamiento de las partículas de zeolita con un gas que contiene al menos el 95% en moles de oxígeno a lo largo de las etapas de micronización puede conseguirse soplando el gas al dispositivo de micronización a través de un tubo (7) de alimentación de gas conectado al tubo (6) de entrada de partículas del dispositivo de micronización.

35 La unidad de micronización tribomecánica (cámara de molienda) del dispositivo de micronización es preferentemente una cámara de trabajo cilíndrica redonda que puede enfriarse con agua. Los discos contrarrotativos giran preferentemente en direcciones opuestas a la misma velocidad angular y están realizados preferentemente en acero inoxidable. Las partículas de zeolita entran preferentemente en el dispositivo de micronización a través de la parte central del sistema de rotor por medio de un tubo (6) de entrada de partículas y un embudo. La entrada al proceso de activación puede controlarse automáticamente y puede regularse exactamente, por ejemplo, un transportador en espiral. Por ejemplo, la entrada de partículas de zeolita puede regularse a 70 gramos por segundo. Debido al efecto de succión del dispositivo de micronización, las partículas de zeolita son absorbidas al dispositivo de micronización, después lo cual se aceleran a través de torbellinos.
40

45 Los remolinos son generados por al menos tres filas circulares de palas (4, 5). Preferentemente, son generados por siete filas circulares de palas ajustables que están atornilladas en los discos contrarrotativos. Las palas son ajustables en el sentido de que su ángulo puede ajustarse hasta 5 grados por medio de un medidor de grados especial (precisión de 0,01 grado), lo que permite la optimización del ángulo de las palas y, como consecuencia, de las colisiones entre partículas. El intervalo de ajuste de las palas (más/menos 2,5 grados) está limitado por cortes superficiales precisos en los discos contrarrotativos. Las palas están fijadas mediante tornillos resistentes al desgaste por medio de una llave dinamométrica. Además, las palas son reemplazables. Preferentemente, las palas son trapezoidales.

50 Las palas sobresalen a los canales (8) correspondientes situados en el disco opuesto. Preferentemente, solo deberían permitirse tolerancias mínimas entre las palas y el disco opuesto. Además, los discos (2, 3) contrarrotativos están dispuestos de manera que las partículas tengan que pasar todas las filas circulares de palas (4, 5) por la fuerza centrífuga.

55 Después de este procedimiento, el material cae a un embudo de salida que se fija a la parte inferior del dispositivo de micronización y las partículas pueden recogerse en el puerto de salida del dispositivo. En el caso en el que la composición de partículas de zeolita esté destinada para uso médico, se usa un procedimiento de recogida de productos que cumple con los requisitos de fabricación farmacéutica.

Se ha encontrado que las características físicas, tales como el patrón de fractura, el tamaño de partícula y el carácter de la superficie de las partículas de zeolita micronizadas pueden optimizarse adicionalmente cuando el aire ambiente,

que es aspirado al interior del embudo de entrada junto con el material de zeolita, se sustituye por un gas que contiene al menos el 95% en moles de oxígeno. Preferentemente, se usa oxígeno de grado médico.

5 Para conseguir esto, el gas que contiene al menos el 95% en moles de oxígeno puede soplar al interior del dispositivo de micronización a través de un tubo (7) de alimentación de gas conectado al tubo (6) de entrada de partículas del dispositivo de micronización. Por ejemplo, el gas puede soplar continuamente al tubo (6) de entrada de partículas a través de una boquilla o un inyector de aire. El inyector de aire acelera el producto a través del tubo de entrada de partículas y al interior de la cámara de molienda cilíndrica. Preferentemente, la cantidad de gas que contiene oxígeno introducido al dispositivo de micronización es de 1 a 5 litros a 23°C y 1013,25 hPa por kg de partículas de zeolita introducido en el dispositivo. Por ejemplo, la cantidad de gas que contiene oxígeno introducido en el dispositivo de micronización puede ser de 3,6 litros por kg de partículas de zeolita introducido en el dispositivo.

10 En el dispositivo de micronización, las partículas se exponen a múltiples colisiones entre partículas a alta velocidad, optimizadas. Más particularmente, las partículas se someten a una combinación de fuerzas. El vórtice libre creado por la corriente en chorro ejerce una fuerza centrífuga sobre las partículas y el flujo de gas a través del área de micronización crea una fuerza de arrastre opuesta. Las partículas se aceleran y, debido al cambio repetido de dirección de movimiento, están en constante colisión, lo que causa un alto grado de fricción en cortos intervalos de tiempo. Las partículas más grandes de mayor masa son forzadas hacia el exterior de la cámara de molienda, mientras que las partículas más finas migran hacia el puerto de salida central y eventualmente hacia el colector del producto. Las colisiones entre partículas creadas en el interior de la cámara de micronización causan la mayor parte de la reducción de tamaño. La fuerza centrífuga en el interior del molino combinada con los diferentes tamaños de partículas permite la clasificación de las partículas obtenidas en las métricas de distribución de tamaño requeridas.

15 El proceso de micronización descrito anteriormente se ejecuta más de una vez. Con este propósito, las partículas recogidas después de la primera etapa de micronización se vuelven a introducir en el dispositivo de micronización descrito anteriormente (el primer dispositivo de micronización) o se introducen en dispositivos de micronización adicionales (el segundo y más dispositivos de micronización). Preferentemente, el proceso se ejecuta dos veces en un primer dispositivo de micronización o en un primer y un segundo dispositivo de micronización.

20 En una realización preferida, las partículas recogidas en el puerto de salida del primer dispositivo de micronización se introducen al primer o al segundo dispositivo de micronización a través de un sistema de transporte de partículas que conecta el puerto de salida de partículas del primer dispositivo de micronización con el tubo de entrada de partículas del mismo o de otro dispositivo de micronización. En la realización más preferida, inmediatamente después de una primera micronización tribomecánica, el material de zeolita se expone a una segunda micronización tribomecánica, donde los dispositivos de micronización están colocados en serie. Los dispositivos pueden estar conectados, por ejemplo, por un transportador en espiral que transporta las partículas desde el puerto de salida del primer dispositivo al puerto de entrada del segundo dispositivo. De esta manera, el proceso de micronización tribomecánica puede ejecutarse automáticamente e inmediatamente dos veces consecutivas. Esto es particularmente ventajoso, ya que permite un mayor rendimiento a temperaturas de partícula más altas ya que no es necesario que las partículas micronizadas una vez sean recogidas en un dispositivo de almacenamiento intermedio entre el primer y el segundo proceso de micronización.

25 Se ha encontrado que la realización del proceso de micronización más de una vez conduce a un aumento de la temperatura de las partículas y a un aumento de las colisiones de partículas en el entorno enriquecido con oxígeno. Estos factores podrían haber contribuido a la obtención de las propiedades específicas y ventajosas de las nuevas composiciones de partículas de zeolita.

30 Las partículas pueden transportarse al primer dispositivo de micronización, por ejemplo, mediante un transportador en espiral que transporta las partículas, por ejemplo, desde una unidad de vaciado de contenedores de tipo Big-Bag al puerto de entrada. Al final de uno o más procesos de micronización, las partículas pueden ser pasadas a través de un separador de flujo. Esto permite controlar el tamaño promedio de partícula y la distribución de tamaño de partícula global. En particular, se usa un separador de flujo para separar las partículas de zeolita más grandes con el fin de producir un polvo de zeolita de mayor calidad con un menor tamaño de partícula promedio y una distribución de tamaño de partícula más homogénea.

35 En realizaciones específicas, el proceso de micronización puede estar caracterizado, por ejemplo, por los siguientes parámetros:

Velocidad de alimentación de partículas de zeolita: de 3 a 4,5 kg/minuto

Flujo del gas que contiene oxígeno: de 12 a 16 litros/minuto

Tamaño de partícula de alimentación: de 0,001 a 0,5 mm

Velocidad de las palas: de 125 a 150 m/s.

40 En una realización preferida, el proceso de micronización puede estar caracterizado por los siguientes parámetros:

Velocidad de alimentación de partículas de zeolita: 4,2 kg/minuto

Flujo del gas que contiene oxígeno: 15 litros/minuto

Tamaño de partícula de alimentación: de 0,005 a 0,150 mm

Velocidad de las palas: 145 m/s

- 5 Las composiciones de partículas de zeolita producidas mediante el procedimiento de la invención pueden obtenerse mediante los procedimientos descritos anteriormente. Las composiciones difieren de las composiciones de partículas de zeolita obtenibles mediante otros procedimientos en las características de partícula descritas anteriormente que conducen a efectos ventajosos cuando las partículas se usan en procedimientos de tratamiento o de prevención de ciertas condiciones del cuerpo humano o animal y cuando se usan como aditivo alimentario, como filtro para la purificación de agua, en materiales de envasado o como ingrediente cosmético.
- 10

Aparato

La presente invención proporciona también un aparato mejorado para la producción de una composición de partículas de zeolita mediante el procedimiento de la invención.

- 15 El aparato contiene al menos un dispositivo de micronización que contiene un tubo (6) de entrada de partículas, un tubo (7) de alimentación de gas conectado al tubo (6) de entrada de partículas, una unidad de micronización tribomecánica y un puerto de salida de partículas.

- 20 La unidad de micronización tribomecánica (cámara de molienda) del dispositivo de micronización es preferentemente una cámara de trabajo cilíndrica redonda que puede enfriarse con agua. El dispositivo de micronización contiene dos discos contrarrotativos que giran a la misma alta velocidad angular en direcciones opuestas. Puede conseguirse una velocidad del rotor de aproximadamente 8.250 revoluciones por minuto. Los discos están realizados preferentemente en acero inoxidable. Cada disco giratorio se suministra con al menos tres filas circulares de palas (4, 5). Preferentemente, hay siete filas circulares de palas ajustables realizadas en metal duro que están atornilladas en los discos contrarrotativos. Las palas son ajustables en el sentido de que su ángulo puede ajustarse hasta 5 grados por medio de un medidor de grados especial (precisión de 0,01 grados), que permite la optimización de los ángulos de la pala y, como consecuencia, de las colisiones entre partículas. El intervalo de ajuste de las palas (más/menos 2,5 grados) está limitado por cortes superficiales precisos en los discos contrarrotativos. Las palas son fijadas mediante tornillos resistentes al desgaste mediante una llave dinamométrica.
- 25

Además, las palas son reemplazables. Preferentemente, las palas son trapezoidales.

- 30 Las palas sobresalen a los canales (8) correspondientes situados en el disco opuesto. Preferentemente, solo deberían permitirse tolerancias mínimas entre las palas y el disco opuesto, previniendo que el material pase por debajo de las palas. Además, los discos (2, 3) contrarrotativos están dispuestos de manera que las partículas tengan que pasar todas las filas circulares de palas (4, 5) por la fuerza centrífuga.

El tubo (6) de entrada de partículas está conectado preferentemente al dispositivo de manera que las partículas puedan introducirse a la parte central del sistema de rotor.

- 35 En comparación con los dispositivos de micronización tribomecánicos conocidos de la técnica anterior (por ejemplo, el documento EP 1 107 826), el aparato de la presente invención tiene un tubo (7) de alimentación de gas conectado al tubo (6) de entrada de partículas. Para introducir el gas, puede conectarse una boquilla o un inyector de aire al dispositivo de micronización. La conexión del tubo de alimentación de gas con el tubo de entrada de partículas garantiza que el gas que contiene oxígeno esté disponible durante todo el proceso de activación.

- 40 Un embudo de salida que está fijado a la parte inferior del dispositivo de micronización permite recoger las partículas micronizadas en el puerto de salida del dispositivo.

- 45 El aparato contiene preferentemente al menos un primer y un segundo dispositivo de micronización en el que los dispositivos de micronización están conectados a través de un sistema de transporte de partículas que conecta el puerto de salida del primer dispositivo de micronización con el tubo de entrada de partículas del segundo dispositivo de micronización. Esto es particularmente ventajoso, ya que permite un mayor rendimiento a temperaturas de partícula más altas ya que no es necesario que las partículas micronizadas una vez sean recogidas en un dispositivo de almacenamiento intermedio entre el primer y el segundo proceso de micronización.

En una realización específica, los dispositivos de micronización se caracterizan por las siguientes dimensiones:

Diámetro del tubo de entrada de partículas: 19 mm

- 50 Diámetro del tubo de alimentación de gas: 6 mm

Ángulo entre el tubo de alimentación de gas y el tubo de entrada de partículas: 30 grados

Diámetro de la cámara de micronización: 380 mm

Dimensiones del puerto de salida: 170 mm x 20 mm

Uso de las composiciones de partículas de zeolita

5 Las composiciones de partículas de zeolita producidas mediante el procedimiento de la invención pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia y/o profilaxis, donde la composición de partículas de zeolita está caracterizada por las propiedades descritas anteriormente.

10 Más específicamente, la composición de partículas de zeolita está caracterizada por partículas que tienen un área superficial específica de 30,5 a 30,8 m²/g, en el que el área superficial específica se mide mediante medición de área de superficie BET multipunto y un promedio de valores de potencial zeta de menos de -12,00 mV, en el que los valores de potencial zeta se miden después de la adición de iones Ni²⁺ a una concentración de 0,001 M a 50 ml de una composición acuosa que contiene 50 mg de partículas de zeolita a diferentes valores de pH en el intervalo de pH de 3,2 a 6,0 donde los diferentes valores de pH se consiguen añadiendo 0,1 M en alícuotas de 20 µl a la composición acuosa y en el que los valores de potencial zeta se calculan en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente. Preferentemente, las partículas están caracterizadas además por una relación de silicio a aluminio en la superficie de 4,0 a 5,5, en la que la relación se mide mediante difracción de rayos X de energía dispersiva a un voltaje de aceleración de 15 kV.

15 Además, la composición de partículas de zeolita puede usarse en un procedimiento para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia y/o profilaxis donde la composición de partículas de zeolita se caracteriza por ser obtenida mediante el nuevo procedimiento descrito anteriormente de preparación de composiciones de partículas de zeolita.

20 Particularmente, las composiciones de partículas de zeolita pueden usarse en un procedimiento para el tratamiento o la prevención de afecciones del cuerpo humano o animal, o síntomas de estas afecciones, que están relacionados con metales pesados, endotoxinas, exotoxinas y/o intoxicaciones bacterianas, virales o parasitarias en o del sistema digestivo, las superficies mucosas o la piel.

25 Por ejemplo, la composición de partículas de zeolita puede usarse en un procedimiento de prevención, reducción o eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad crónica o un mal funcionamiento de un órgano que es causado por la exposición a agentes tóxicos, donde se administra una cantidad efectiva de la composición de zeolita antes, simultáneamente con o después de la exposición a agentes tóxicos.

30 Las composiciones de partículas de zeolita pueden usarse en condiciones seleccionadas de entre el grupo que consiste en diarrea causada por bacterias, diarrea causada por virus, diarrea causada por parásitos, intoxicación alimentaria, intoxicación por metales pesados, intoxicación por toxinas o drogas, placa dental, osteoporosis, enfermedades hepáticas, enfermedades renales, enfermedades autoinmunes, dolor neuropático, degeneración macular, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, enfermedad neurodegenerativa, parodontitis, neurodermitis, dermatopatías, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, metástasis cancerosas y regeneración neural.

35 Los agentes tóxicos son materiales intoxicadores de órganos y otras toxinas naturales y sintéticas, metales pesados y radicales libres producidos en el interior del cuerpo como una reacción a causas exógenas, al envejecimiento y al estrés.

40 Los ejemplos de materiales de intoxicadores de órganos y otras toxinas naturales y sintéticas y metales pesados son nicotina, etanol, metanol, amoníaco, Cd, Pb, Zn, Cu, Cr, Ni, Hg, Al, isótopos radiactivos de cesio y estroncio, aniones tales como cromatos, bicromatos, arsenitos, contaminantes orgánicos persistentes que incluyen aldrina, dieldrina, endrina, clordano, heptacloro, DDT, mirex, hexaclorobenceno, toxafeno, bifenilos policlorados (PCB), dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDD), dibenzofuranos policlorados (PCDF), otros pesticidas otros de organocloro y otros pesticidas, micotoxinas, incluidas las aflatoxinas producidas principalmente por los hongos *Aspergillus flavus* y *Aspergillus parasiticus*, fármacos que incluyen citostáticos tales como, por ejemplo, doxorubicina, 5-fluorouracilo, cisplatino y carbo-platino, teofilina, antipsicóticos, analgésicos, antibióticos tales como, por ejemplo, betalactamas, cefalosporinas, glucopéptidos, everninomicinas, macrólidos, estreptograminas, cloranfenicol, ácido fusídico, tetraciclinas, lincosamidas, aminoglucósidos, oxazolidinonas, quinolonas, rifamicinas, sulfonamidas y trimetoprima (TMP), y azoles y polienos antifúngicos.

45 Preferentemente, las composiciones de partículas de zeolita se usan en afecciones causadas por una toxina o fármaco seleccionado de entre el grupo que consiste en nicotina, etanol, metanol, teofilina, antipsicóticos, analgésicos y antibióticos.

50 Las composiciones de partículas de zeolita pueden administrarse a un paciente a una dosis oral diaria de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, y preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal. La dosis diaria se administra una vez al día o de dos a cuatro veces al día dividiéndola en dos o cuatro porciones. La dosis puede ajustarse dependiendo del paciente individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad, el sexo y similares.

Las composiciones de partículas de zeolita obtenidas mediante el procedimiento proporcionado son particularmente eficientes en estos procedimientos.

5 Además, las composiciones de partículas de zeolita producidas mediante el procedimiento de la invención pueden usarse como un aditivo alimentario, como un filtro para la purificación de agua, en materiales de envasado o como un ingrediente cosmético.

Por ejemplo, las composiciones de partículas de zeolita pueden estar contenidas en productos cosméticos comerciales tales como cremas, que pueden usarse en el tratamiento cosmético de afecciones de la piel.

Composiciones farmacéuticas

10 Pueden prepararse composiciones farmacéuticas que contienen una composición de partículas de zeolita producida mediante el procedimiento de la invención. La composición de zeolita está caracterizada por las propiedades descritas anteriormente.

15 Más específicamente, la composición de partículas de zeolita está caracterizada por partículas que tienen un área superficial específica de 30,5 a 30,8 m²/g, en la que el área superficial específica se mide mediante la medición de área de superficie BET multipunto y un promedio de valores de potencial zeta de menos de -12,00 mV, en la que los valores de potencial zeta se miden después de la adición de iones Ni²⁺ a una concentración de 0,001 M a 50 ml de una composición acuosa que contiene 50 mg de partículas de zeolita a diferentes valores de pH en el intervalo de pH de 3,2 a 6,0 en la que los diferentes valores de pH se consiguen añadiendo HCl 0,1 M en partes alícuotas de 20 µl a la composición acuosa y en la que los valores de potencial zeta se calculan en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente. Preferentemente, las partículas están caracterizadas además por una relación de silicio a aluminio en la superficie de 4,0 a 5,5, en la que la relación se mide mediante difracción de rayos X de energía dispersiva a un voltaje de aceleración de 15 kV.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden usarse en cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente para el tratamiento o la prevención de afecciones del cuerpo humano o animal.

25 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad efectiva de la composición de partículas de zeolita y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en un envase comercial que incluye la composición farmacéutica e instrucciones que indican que la composición está indicada para el tratamiento o la prevención de afecciones del cuerpo humano o animal, o de síntomas de estas afecciones, que están relacionados con metales pesados, endotoxinas, exotoxinas, y/o intoxicaciones bacterianas, virales o parasitarias en o del sistema digestivo, las superficies mucosas o la piel.

En las composiciones farmacéuticas, la composición de partículas de zeolita puede mezclarse con dolomita. La relación en peso preferida de la composición de partículas de zeolita a dolomita está comprendida en el intervalo de 7:3 a 9:1.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser para administración oral o uso externo.

35 Cuando están destinadas para la administración oral, las composiciones pueden ser sólidas o líquidas.

40 Los ejemplos de composiciones sólidas para la administración oral son comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, uno o más ingredientes activos pueden mezclarse con un diluyente inerte tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona y/o aluminato de metasilicato de magnesio. Preferentemente, las composiciones contienen al menos uno de dichos diluyentes. Las composiciones pueden contener además aditivos distintos del diluyente inerte, por ejemplo, lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes desintegrantes tales como glicolato de calcio y celulosa, agentes estabilizantes y/o agentes solubilizantes. Las composiciones sólidas en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas pueden revestirse con un revestimiento que contiene, por ejemplo, sacarosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o similares, o con una película que contiene, por ejemplo, una sustancia gástrico soluble o entérico soluble, según sea necesario.

45 Los ejemplos de composiciones líquidas para la administración oral incluyen suspensiones farmacéuticamente aceptables y similares. Dichas composiciones contienen generalmente un diluyente inerte usado comúnmente tal como agua purificada o etanol. Las composiciones líquidas pueden contener además agentes auxiliares tales como agentes humectantes, agentes de suspensión, edulcorantes, sabores, perfumes y/o conservantes.

50 Los ejemplos de composiciones útiles para uso externo son pomadas, cremas, geles, polvos y suspensiones.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse mediante procedimientos comúnmente conocidos que comprenden el mezclado de la composición de partículas de zeolita con excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1: Preparación de la composición de partículas de zeolita mediante el procedimiento según la invención

Las partículas de zeolita natural que contienen el 86% de clinoptilolita, el 6% de cristobalita, el 5% de biotita, el 2% de sílice y trazas de feldespato, ilita y minerales de carbonato y que tienen un tamaño de partícula en base al volumen que oscila entre 0,005 y 0,150 mm se introdujeron en una unidad de micronización tribomecánica. El tubo de entrada de partículas tenía un diámetro de 19 mm, el diámetro de la cámara de micronización era de 380 mm y las dimensiones del puerto de salida eran de 170 mm x 20 mm. Las partículas se introdujeron en la unidad de micronización a una velocidad de alimentación de 4,2 kg/minuto. Junto con las partículas, se introdujo un flujo de gas oxígeno en la cámara de micronización a través de un tubo de alimentación de gas que tenía un diámetro de 6 mm y que estaba conectado al tubo de entrada de partículas en un ángulo de 30 grados. El oxígeno usado era un oxígeno de grado médico (Medical Oxygen, Air Liquide Healthcare), con un mínimo del 99,5% en volumen de O₂. La velocidad de flujo del gas oxígeno fue de 15 litros/minuto.

En la unidad de micronización, las partículas de zeolita se expusieron a múltiples colisiones optimizadas entre partículas a alta velocidad mediante la aceleración de las partículas a través de torbellinos que fueron generados por siete filas circulares de palas que estaban fijadas en dos discos contrarrotativos y en el que los discos contrarrotativos estaban dispuestos de manera que las partículas tenían que pasar las siete filas circulares de palas por la fuerza centrífuga. La velocidad de las palas era de 145 m/s.

El proceso de micronización y de oxigenación tribomecánico se ejecutó automática e inmediatamente dos veces consecutivas. Con este propósito, las partículas recogidas en el puerto de salida del primer dispositivo de micronización se introdujeron inmediatamente a un segundo dispositivo de micronización idéntico a través de un transportador en espiral que conectaba el puerto de salida de partículas del primer dispositivo de micronización con el tubo de entrada de partículas del segundo dispositivo de micronización. Los mismos parámetros del proceso, incluido el flujo de gas oxígeno, que se aplicaron durante el primer proceso de micronización, se aplicaron en el segundo proceso de micronización.

Al final del proceso, las partículas se hicieron pasar a través de un separador de flujo que separó las partículas mayores de 50 µm del polvo de zeolita final.

Las partículas de zeolita producidas mediante el proceso descrito anteriormente se denominan en adelante, en la presente memoria, PMAO2.

Ejemplo 2: Preparación de partículas de zeolita mediante micronización repetida sin tratamiento con un gas que contiene oxígeno (ejemplo comparativo)

El proceso de micronización según se ha descrito en el Ejemplo 1 se repitió sin introducir un flujo de gas oxígeno en la cámara de micronización.

Las partículas de zeolita producidas mediante este procedimiento se denominan en adelante, en la presente memoria, PMA.

Ejemplo 3: Preparación de partículas de zeolita con un procedimiento de activación tribomecánico de la técnica anterior (ejemplo comparativo)

Las partículas de zeolita natural descritas en el Ejemplo 1 se micronizaron en un único dispositivo de micronización tal como se ha descrito en el Ejemplo 1. De esta manera, las partículas se micronizaron solo una vez y se recogieron inmediatamente en el puerto de salida del primer dispositivo de micronización. No se introdujo un flujo de gas oxígeno en la cámara de micronización. Después de la micronización, las partículas se hicieron pasar a través de un separador de flujo. Las dimensiones del dispositivo y los parámetros del proceso fueron idénticos a los descritos en el Ejemplo 1.

Las partículas de zeolita producidas mediante este procedimiento se denominan además TMAZ

Ejemplo 4: Partículas de zeolita activadas mecánicamente (ejemplo comparativo)

A modo de comparación, se caracterizaron también partículas de zeolita natural que se prepararon mediante micronización en un molino impactador de eje vertical. Las partículas de zeolita que se usaron en la presente memoria como material de referencia se conocen como MANC® y se obtuvieron de Froximun AG, Schlanstedt, Alemania (Toxaprevent® Pure). Estas partículas se denominan además MANC.

Ejemplo 5: Zeolita A (ejemplo comparativo)

Las partículas de zeolita A (Zeolithe Pulver 4A, A. + E. Fischer-Chemie, Alemania), que son partículas de zeolita cultivadas sintéticamente, se usaron como un material de referencia adicional. Sin embargo, debido a su inestabilidad en medios ácidos, la zeolita A no es interesante para aplicaciones clínicas.

Ejemplo 6: Caracterización de las composiciones de partículas de zeolita

El área superficial específica de las partículas de zeolita preparadas según los ejemplos anteriores se determinó mediante mediciones de isoterma de adsorción/desorción de nitrógeno usando un analizador Brunauer-Emmett-Teller (BET) TriStar II 3020 (Micromeritics, Norcross, GA, EE.UU.). El área superficial específica BET, S_{BET} , se calculó usando la rama de adsorción en el intervalo de presión relativa entre 0,05 y 0,30.

5 El tamaño de partícula de las composiciones de partículas de zeolita se determinó mediante dispersión (difracción) de luz láser en un instrumento ZetaPlus (Brookhaven). Las muestras de polvo de las zeolitas se analizaron como suspensiones líquidas, sin adición de tensioactivos u otros agentes dispersantes. Se aplicó dispersión ultrasónica a la muestra antes de la medición de la distribución de tamaño de partícula para evitar la agregación de partículas. Se prepararon soluciones coloidales mezclando 250 mg de cada composición de partículas de zeolita en 250 ml de agua Milli-Q para obtener una concentración final de 0,001 g/ml de partículas de zeolita en solución. Después de la dispersión durante 5 minutos en un baño ultrasónico, se colocaron alícuotas de 2,4 ml en cubetas de plástico y se evaluó la distribución de tamaño de partícula.

15 La forma y la estructura de las partículas de zeolita se evaluaron mediante el uso de microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FE-SEM) en combinación con EDS (espectroscopía de rayos X de energía dispersiva; imágenes electrónicas secundarias) para el análisis de los elementos en la superficie. Un instrumento JSM-7800F FE-SEM (JEOL Ltd., Tokio) se combinó con un X-MAX80 Aztec EDS (instrumentos Oxford). Las partículas de zeolita se colocaron en un porta-muestras con pasta de carbono. Se aplicaron voltajes de aceleración para SEM y EDS a 2 kV (0,5 kV) y 15 kV, respectivamente. Para las mediciones EDS, se seleccionaron cinco ubicaciones diferentes para estimar la reproducibilidad.

20 Se usó un analizador de potencial zeta (Instrument ZetaPlus, Brookheaven Instrument Corporation, EE.UU.) para las mediciones del potencial zeta, en el que el potencial zeta se calcula en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente.

25 Para evaluar el cambio del potencial zeta tras la adición de iones Ni^{2+} , se realizó una titulación ácida sin añadir iones Ni^{2+} (es decir, en agua), así como una titulación después de la adición de una concentración constante de iones Ni^{2+} . Más en detalle, el potencial zeta se evaluó de la siguiente manera:

30 Se preparó una composición acuosa de partículas de zeolita suspendiendo 50 mg de partículas de zeolita en 50 ml de agua destilada en un vial de 100 ml en un agitador magnético. Se determinó el valor del pH. Cuando fue necesario, el valor del pH se ajustó a 11 con NaOH 1,0 M. Para la solución coloidal de zeolita A, el valor de pH fue de 11,5 y no fue necesario ajustar el pH. La medición del potencial zeta se realizó en un intervalo de pH de 11 a 3. Para determinar el potencial zeta a diferentes valores de pH decrecientes, se añadieron alícuotas de 20 μ l de una solución de HCl 0,1 M mediante titulación. Inmediatamente después de la adición de cada alícuota de HCl, se midió el pH de la composición de partículas de zeolita y se colocó una alícuota (2,4 ml) en una cubeta de plástico para la medición del potencial zeta y de la movilidad iónica.

35 La titulación se repitió después de añadir iones Ni^{2+} a una concentración de 0,001 M. Más específicamente, se preparó una composición acuosa de partículas de zeolita suspendiendo 50 mg de partículas de zeolita en 50 ml de agua destilada en un vial de 100 ml en un agitador magnético. Se añadió una solución madre de Ni^{2+} 0,1 M para obtener una concentración de Ni^{2+} 0,001 M en la composición acuosa. Se determinó el valor del pH. Cuando fue necesario, el pH se ajustó a 11 con NaOH 1,0 M. Para la solución coloidal de zeolita A, el valor de pH fue de 11,5 y no fue necesario ajustar el pH. La medición del potencial zeta se realizó en el intervalo de pH de 11 a 3. Para determinar el potencial zeta a diferentes valores de pH decrecientes, se añadieron alícuotas de 20 μ l de una solución de HCl 0,1 M. Después de la adición de cada alícuota de HCl, se midió inmediatamente el pH y se colocó una alícuota (2,4 ml) en una cubeta de plástico para la medición del potencial zeta y de la movilidad iónica.

45 El promedio de los valores de potencial zeta de las composiciones acuosas de zeolita que contienen iones Ni^{2+} , en las que se obtuvieron valores de potencial zeta diferentes mediante la titulación ácida descrita anteriormente, se calcularon a partir de los valores de potencial zeta medidos en el intervalo de pH de 3,2 a 6,0.

50 Para determinar el punto de carga cero y la densidad de carga superficial, la medición de titulación de masa de las composiciones de partículas de zeolita se realizó en un intervalo de concentración de 0 a 20 g/l en una solución de NaCl y HCl con una fuerza iónica de 0,0001 mol dm^{-3} . La configuración de medición del sistema incluía un baño térmico a 25°C, un agitador magnético, una sonda ultrasónica y una entrada de gas para argón. Después de la adición de una pequeña cantidad de composición de partículas de zeolita en solución, la sonda ultrasónica se aplicó durante un minuto. La medición del valor de pH de la solución se realizó bajo argón con un electrodo de vidrio. El procedimiento se repitió para NaCl y HCl hasta que el valor de pH se estabilizó y no cambió tras la adición de una nueva porción de composición de partículas de zeolita.

55 Los resultados de las mediciones descritas anteriormente se resumen en la Tabla 1 a continuación. Los valores de potencial zeta medidos mediante titulación ácida en el intervalo de pH de 3 a 10 en agua y después de la adición de la concentración constante de iones Ni^{2+} se muestran para las diferentes preparaciones de zeolita en las Figuras 6(A) y 6(B).

Tabla 1. Propiedades físicas y químicas de las composiciones de partículas de zeolita.

Composición de partículas de zeolita según el ejemplo 1			
		Mínimo	Máximo
Área superficial: medida mediante el procedimiento BET multipunto	30,7 m ² /g	-0,5%	+0,5%
Estructuras estándar en forma de escamas - medidas mediante FE-SEM	Sí	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Partículas redondeadas - medidas mediante FE-SEM	Sí	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Relación Al y Si en la superficie medida mediante el procedimiento EDS	4,9	N/A	N/A
Potencial zeta promedio después de la adición de iones Ni ²⁺ calculado en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente en un intervalo de pH de 3,2 a 6,0	-13,3 mV	-13,09 mV	-13,69 mV
Composición de partículas de zeolita según el ejemplo 2 (ejemplo comparativo)			
		Mínimo	Máximo
Área superficial: medida mediante el procedimiento BET multipunto	29,4 m ² /g	-0,5%	+0,5%
Estructuras estándar en forma de escamas - medidas mediante FE-SEM	Sí	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Partículas redondeadas - medidas mediante FE-SEM	No	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Relación Al y Si en la superficie medida mediante el procedimiento EDS	5,5	N/A	N/A
Potencial zeta promedio después de la adición de iones Ni ²⁺ calculado en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente en un intervalo de pH de 3,2 a 6,0	-13,1 mV	-13,74 mV	-12,46 mV

ES 2 744 718 T3

(Cont.)

Composición de partículas de zeolita según el ejemplo 3 (ejemplo comparativo)			
		Mínimo	Máximo
Área superficial: medida mediante el procedimiento BET multipunto	28,7 m ² /g	-0,5%	+0,5%
Estructuras estándar en forma de escamas - medidas mediante FE-SEM	Sí	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Partículas redondeadas - medidas mediante FE-SEM	No	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Relación Al y Si en la superficie medida mediante el procedimiento EDS	3,5	N/A	N/A
Potencial zeta promedio después de la adición de iones Ni ²⁺ calculado en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente en un intervalo de pH de 3,2 a 6,0	-2,1 mV	-4,04 mV	5,12 mV
Composición de partículas de zeolita según el ejemplo 4 (ejemplo comparativo)			
		Mínimo	Máximo
Área superficial: medida mediante el procedimiento BET multipunto	20,1 m ² /g	-0,5%	+0,5%
Estructuras estándar en forma de escamas - medidas mediante FE-SEM	Sí, casi indistinguible	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Partículas redondeadas - medidas mediante FE-SEM	No	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Relación Al y Si en la superficie medida mediante el procedimiento EDS	4,3	N/A	N/A
Potencial zeta promedio después de la adición de iones Ni ²⁺ calculados en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente en un intervalo de pH de 3,2 a 6,0	-5,28 mV	-9,9 mV	-0,98 mV

(Cont.)

Composición de partículas de zeolita según el Ejemplo 5 (ejemplo comparativo)			
		Mínimo	Máximo
Área superficial: medida mediante el procedimiento BET multipunto	3,2 m ² /g	-0,5%	+0,5%
Estructuras estándar en forma de escamas - medidas mediante FE-SEM	No	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Partículas redondeadas - medidas mediante FE-SEM	No	En todas las muestras ensayadas	En todas las muestras ensayadas
Relación Al y Si en la superficie medida mediante el procedimiento EDS	1	N/A	N/A
Potencial zeta negativo después de la adición de iones Ni ²⁺ calculado en base a la movilidad electroforética determinada experimentalmente en un intervalo de pH de 3,2 a 6,	Se adquiere un potencial zeta negativo solo a un pH superior a 7,0	N/A	N/A

Ejemplo 7: Eliminación de metales pesados de la solución por diferentes materiales de zeolita en modelos de estómago e intestino artificiales

- 5 Este estudio es un *in vitro* estudio que registra la adsorción selectiva de sustancias patógenas (metales pesados) en un modelo intestinal artificial mediante las siguientes preparaciones de zeolita:
1. Zeolita A (descrita en el Ejemplo 5)
 2. PMAO2 (preparado tal como se describe en el Ejemplo 1)
 3. PMA (preparado tal como se describe en el Ejemplo 2)
 - 10 4. MANC (descrito en el Ejemplo 4)

El experimento se realizó en una solución de múltiples toxinas (tal como se encuentra también en la vida cotidiana en el quimo) en un entorno gastrointestinal simulado. Se aplicaron las condiciones aplicadas generalmente en la literatura para dichos experimentos *in vitro*.

- 15 Más particularmente, con el fin de simular el entorno gástrico e intestinal natural, se prepararon soluciones de ensayo de HCl y NaCl, en las que se usaron soluciones que tenían un pH de 1,2 para simular el pH en ayunas en el estómago humano y soluciones que tenían un pH de 6,5 para simular el entorno intestinal (intestino).

En un primer experimento, se investigó la estabilidad de las zeolitas a diferentes condiciones de pH usando 2 g de zeolita (zeolita A, PMAO2, PMA y MANC). Los cambios de pH se midieron a diferentes intervalos de tiempo durante un período de 30 minutos.

- 20 Se descubrió que la zeolita A aumenta significativamente el valor de pH de la solución de estómago artificial desde 1,21 a 5,06 dentro de los 30 minutos posteriores a la incubación. Las zeolitas PMAO2, PMA y MANC solo causaron pequeños cambios de pH después de la incubación. Esto significa que el pH permanece estable en condiciones fisiológicas. El aumento del valor de pH en una suspensión de zeolita A es el resultado de una liberación de iones Al³⁺
- 25 intestino artificial. Esto significa que la zeolita A es inestable en condiciones fisiológicas.

Tabla 2: Evolución temporal del pH de la solución de estómago artificial después de la adición de 2 g de diferentes preparaciones de zeolita a temperatura ambiente

	Zeolita A	PMAO2	PMA	MANC
Condiciones iniciales	Temperatura 20,5°C, tampón inicial pH 1,21	Temperatura 20,5°C, tampón inicial pH 1,21	Temperatura 20,5°C, tampón inicial pH 1,21	Temperatura 20,5°C, tampón inicial pH 1,21
Tiempo/min	pH	pH	pH	pH
0	4,05	1,55	1,29	1,62
10	4,81	1,50	1,43	1,53
20	4,98	1,51	1,52	1,52
30	5,06	1,51	1,52	1,52

Tabla 3: Evolución temporal del pH de la solución de intestino artificial después de la adición de 2 g de preparaciones de zeolita diferentes a temperatura ambiente

	Zeolita A	PMAO2	PMA	MANC
Condición inicial	Temperatura 20,3°C, tampón inicial pH 6,52	Temperatura 20,3°C, tampón inicial pH 6,52	Temperatura 20,3°C, tampón inicial pH 6,52	Temperatura 20,5°C, tampón inicial pH 6,52
Tiempo/min	pH	pH	pH	pH
0	8,81	7,92	7,76	7,76
10	9,92	8,10	8,04	8,04
20	10,07	8,10	8,06	8,06
30	10,11	8,10	8,06	8,06

Los resultados en las tablas 2 y 3 muestran que la zeolita A es inestable en el entorno gastrointestinal debido al aumento significativo del pH. En contraste, los valores de pH de las soluciones a las que se han añadido las otras zeolitas permanecen estables.

En un experimento adicional, se determinó la capacidad de adsorción de los cuatro tipos de zeolita para metales pesados. En el último estudio, se añadieron diferentes dosis de las zeolitas (1, 2 y 3 g) a las soluciones, así como cantidades específicas de metales pesados (As, Cr, Ni, Hg, Pb, Cd). La concentración de los metales pesados en las soluciones se midió mediante un procedimiento espectrométrico (ICP-OES) y un análisis de mercurio.

El experimento fue diseñado para imitar las condiciones *in vivo* reales del intestino y del estómago. Tanto en el modelo de estómago (pH bajo) como en el modelo intestinal (pH más alto), las zeolitas fueron capaces de eliminar Pb. El plomo se adsorbe generalmente muy bien. Sin embargo, para los otros metales pesados, se encontraron propiedades de adsorción diferentes de las preparaciones de zeolita diferentes.

Las diferencias significativas principales con respecto a las diferentes preparaciones de zeolita se resumen en las Tablas 5 y 6, a continuación, que muestran los resultados obtenidos en soluciones que contienen 3 g y 2 g de las preparaciones de zeolita, respectivamente. La concentración de cada elemento se evaluó en el punto de partida (es decir, en el momento de la adición de patrones metálicos antes del tratamiento con zeolitas) y después de la incubación con diferentes zeolitas (es decir, después de 4 horas de incubación a 37°C y agitación continua).

Tabla 4: Reducción de las concentraciones de metales pesados en una solución de modelo de intestino que contiene 3 g de preparaciones de zeolita diferentes; * indica cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$)

Contaminante	Preparación de zeolita	Punto de partida de concentración [en $\mu\text{g/l}$]	Concentración después de 4 h de incubación [en $\mu\text{g/l}$]
As	PMAO2	21,0	<1,0 *
	PMA	21,0	<1,0 *
	MANC	22,0	7,5 *
Cr	PMAO2	31,0	1,2 *
	PMA	31,0	2,3 *
	MANC	30,0	11,5 *
Ni	PMAO2	124,0	79,0 *
	MANC	102,0	97,0

5

Tabla 5: Reducción de las concentraciones de metales pesados en una solución modelo de intestino que contiene 2 g de preparaciones de zeolita diferentes; * indica cambios estadísticamente significativos ($p < 0,05$)

Contaminante	Preparación de zeolita	Punto de inicio de concentración [en $\mu\text{g/l}$]	Concentración después de 4 h de incubación [en $\mu\text{g/l}$]
As	PMAO2	39,3	5,5 *
	PMA	42,3	13,7 *
	MANC	18,3	9,7 *
Cr	PMAO2	58,1	2,5 *
	PMA	60,8	4,8 *
	MANC	32,3	2,8 *
Ni	PMAO2	51,5	37,5 *
	PMA	52,9	40,1 *
	MANC	25,6	16,0 *
Hg	PMAO2	62,7	49,7 *
	MANC	62,5	61,3

De esta manera, el estudio muestra lo siguiente:

(1) La propiedad conocida de las zeolitas de actuar como agentes de desintoxicación en solución acuosa se ha documentado también ahora bajo condiciones fisiológicas en un modelo gastrointestinal *in vitro*

10

(2) El potencial de adsorción de varias zeolitas puede resumirse de la siguiente manera:

(a) Zeolita A tiene generalmente muy buenas características de unión en el estómago y en el entorno intestinal (excepto en dosis bajas). Sin embargo, debido a su inestabilidad bajo condiciones fisiológicas, no es adecuada para uso humano (desintegración y liberación de Al^{3+}) y, por lo tanto, no se ensayó en el experimento de adsorción.

5 (b) PMAO2 muestra mejores características de adsorción en comparación con PMA y MANC.

(c) PMA muestra mejores características de adsorción que MANC.

(d) MANC todavía tiene buenas características de unión en el estómago y en el entorno intestinal. Sin embargo, en comparación con la zeolita activada (PMAO2 y PMA), la capacidad de unión es menor.

(e) Observaciones generales:

10 (i) La adsorción de contaminantes varía según la dosis usada de zeolitas.

(ii) Las capacidades de adsorción de las zeolitas naturales son generalmente más efectivas en el medio intestinal debido a la activación ácida.

Los resultados obtenidos confirman las propiedades mejoradas de las partículas de zeolita activada producidas mediante el procedimiento según la invención (PMAO2) en la eliminación de metales pesados desde el intestino.

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de producción de una composición de partículas de zeolita, que comprende las etapas de

- 5 (a) proporcionar partículas de zeolita natural que contienen al menos el 85% en peso de clinoptilolita según se determina mediante difracción de rayos X y que tienen un tamaño de partícula en base al volumen medido mediante difracción láser que oscila entre 0,001 y 0,5 mm;
- (b) introducir las partículas proporcionadas en la etapa (a) en un primer dispositivo de micronización a través de un tubo (6) de entrada de partículas y micronizar tribomecánicamente las partículas;
- (c) recoger las partículas micronizadas en la etapa (b) en un puerto de salida de partículas del primer dispositivo de micronización;
- 10 (d) introducir las partículas recogidas en la etapa (c) en el primer o el segundo dispositivo de micronización a través de un tubo (6) de entrada de partículas y micronizar tribomecánicamente las partículas; y
- (e) recoger las partículas micronizadas en la etapa (d) en un puerto de salida de partículas del segundo dispositivo de micronización;
- (f) opcionalmente, repetir las etapas (d) y (e);

15 en el que las partículas se tratan con un gas que contiene al menos el 95% en moles de oxígeno a lo largo de al menos una de las etapas (b) o (d).

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que las etapas de micronizar tribomecánicamente las partículas se llevan a cabo micronizando las partículas en un proceso de colisión entre partículas acelerando las partículas a través de torbellinos generados por al menos tres filas circulares de palas (4, 5) fijadas en dos discos (2, 3) contrarrotativos, en el que las palas sobresalen a los canales (8) correspondientes situados en el disco opuesto, y en el que los discos (2, 3) contrarrotativos están dispuestos de manera que las partículas tengan que pasar todas las filas circulares de palas (4, 5) por la fuerza centrífuga.

3. Procedimiento según las reivindicaciones 1 o 2, en el que las partículas se tratan con un gas que contiene al menos el 95% en moles de oxígeno a lo largo de al menos una de las etapas (b) o (d) soplando el gas en el primero y/o el segundo dispositivo de micronización a través de un tubo (7) de alimentación de gas conectado al tubo (6) de entrada de partículas del dispositivo de micronización.

4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la cantidad de gas que contiene oxígeno introducido en el primer y/o el segundo dispositivo de micronización es de 1 a 5 litros a 23°C y 1013,25 hPa por kg de partículas de zeolita introducido en el dispositivo.

30 5. Procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que las partículas recogidas en la etapa (c) se introducen al primer o al segundo dispositivo de micronización en la etapa (d) a través de un sistema de transporte de partículas que conecta el puerto de salida de partículas del primer dispositivo de micronización con el tubo de entrada de partículas del primer o del segundo dispositivo de micronización.

35 6. Aparato para la producción de una composición de partículas de zeolita mediante el procedimiento según la reivindicación 1, que contiene al menos un dispositivo de micronización, en el que el dispositivo o los dispositivos de micronización contienen

- (a) un tubo (6) de entrada de partículas;
- (b) un tubo (7) de alimentación de gas conectado al tubo (6) de entrada de partículas;
- (c) una unidad de micronización tribomecánica;
- 40 (d) un puerto de salida de partículas.

7. Aparato según la reivindicación 6, que contiene al menos un primer y un segundo dispositivo de micronización en el que los dispositivos de micronización están conectados a través de un sistema de transporte de partículas que conecta el puerto de salida del primer dispositivo de micronización con el tubo de entrada de partículas del segundo dispositivo de micronización.

45

FIG. 1

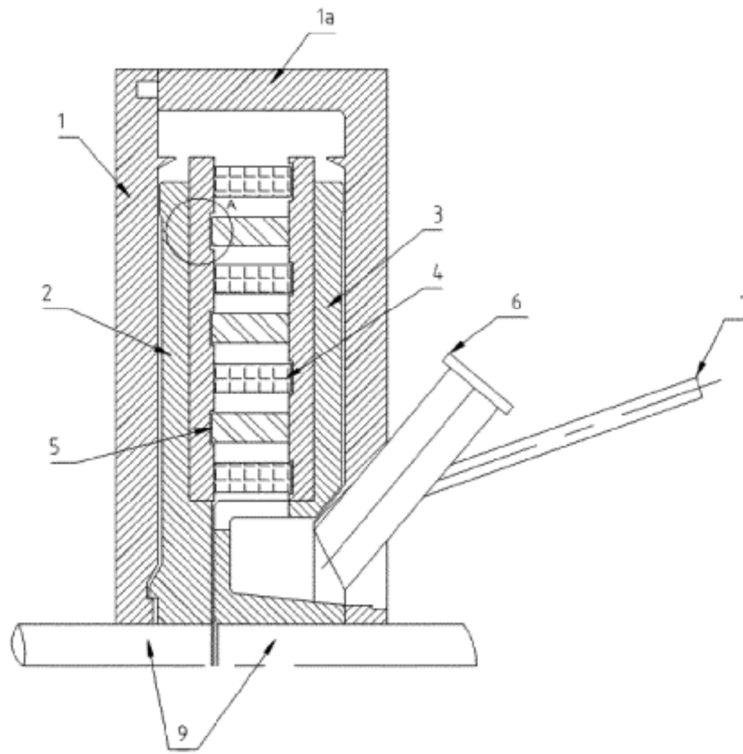


FIG. 2

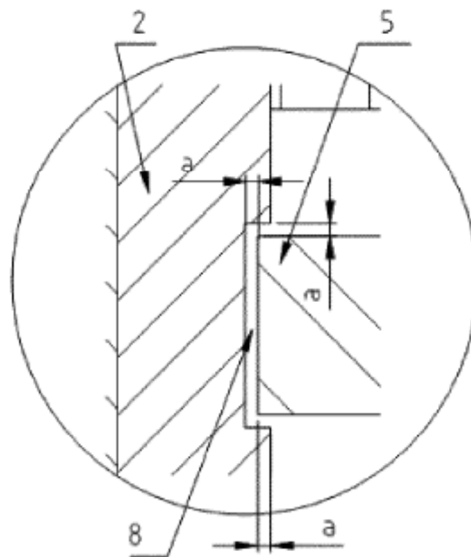


FIG. 4

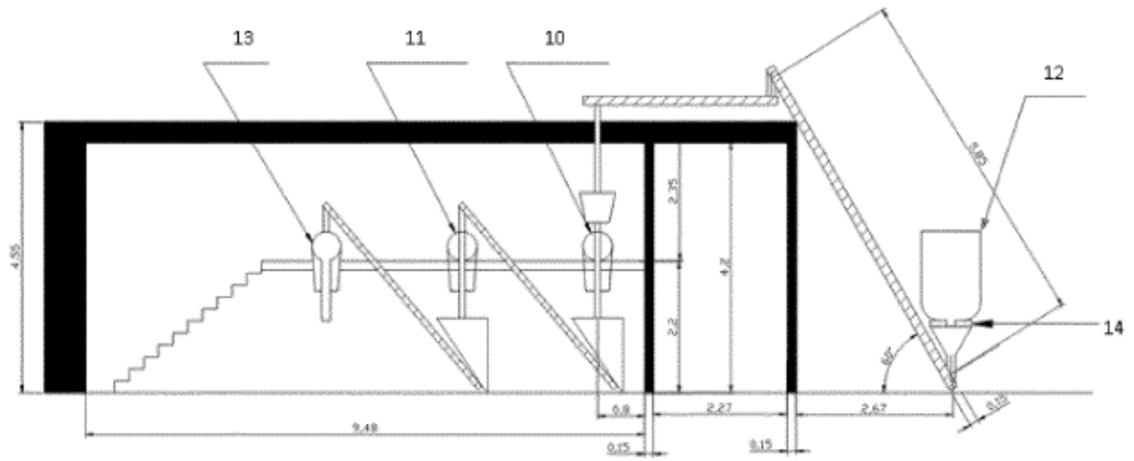
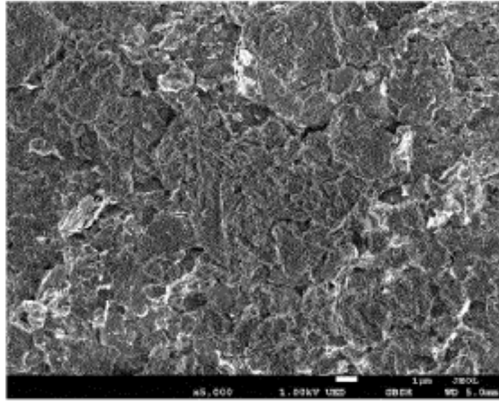
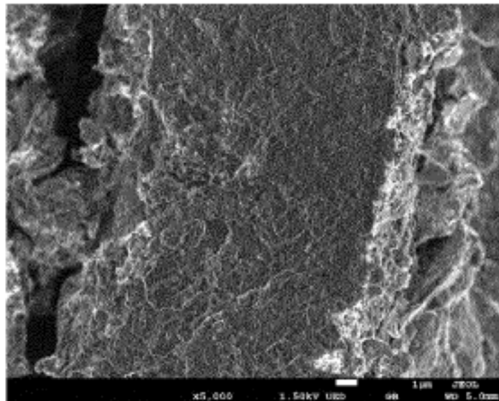


FIG. 5

(A)



(B)



(C)

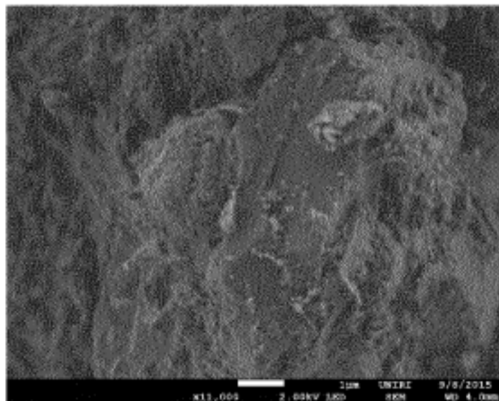


FIG. 6(A)

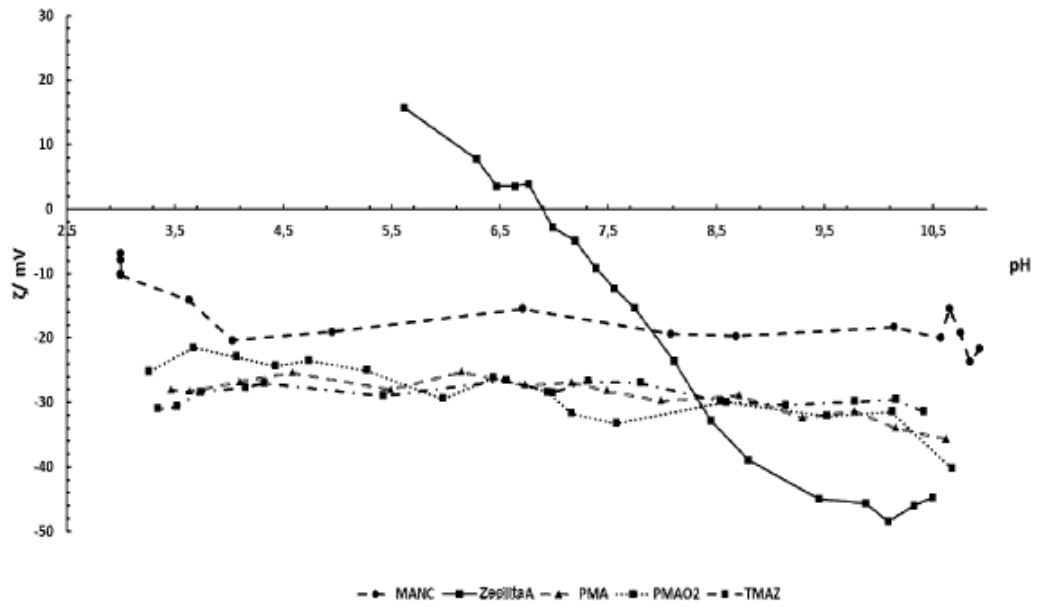


FIG 6(B)

