



(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt: **93113210.4**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **B02C 19/18, B02C 13/18**

(22) Date de dépôt: **18.08.93**

(30) Priorité: **21.08.92 CH 2613/92**

(43) Date de publication de la demande:  
**02.03.94 Bulletin 94/09**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE DE ES FR GB IT NL SE**

(71) Demandeur: **DEBIO RECHERCHE  
 PHARMACEUTIQUE S.A.**  
**Case postale 368,**  
**Route du Levant 146**  
**CH-1920 Martigny(CH)**

(72) Inventeur: **Heimgartner, Frédéric**

**Rue des Finnettes 15**  
**CH-1920 Martigny(CH)**  
 Inventeur: **Heimgartner, Edith**  
**Rue des Finnettes 15**  
**CH-1920 Martigny(CH)**  
 Inventeur: **Orsolini, Piero**  
**Rue de l'Hôpital 11**  
**CH-1920 Martigny(CH)**

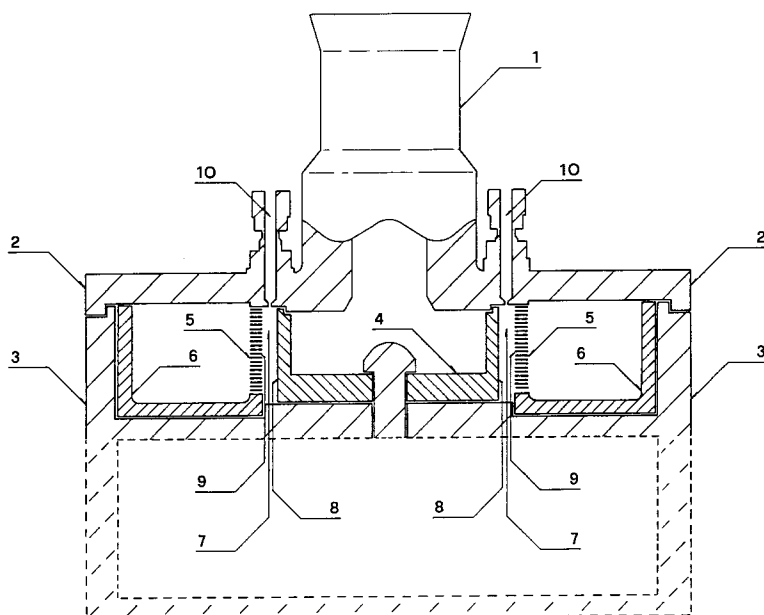
(74) Mandataire: **Micheli & Cie**  
**Rue de Genève 122,**  
**Case Postale 61**  
**CH-1226 Genève-Thonex (CH)**

(54) **Broyeur ultra-centrifuge et sa mise en oeuvre pour le broyage cryogénique de matériau thermosensible.**

(57) Le broyeur ultra-centrifuge comporte un dispositif de refroidissement de la zone annulaire (7) comprenant la face externe (8) du rotor (4) et la face interne (9) du tamis (5) par amenée de fluide gazeux

réfrigérant dans la partie supérieure de la zone (7), à la verticale de ladite zone (7).

On utilise un tel broyeur pour le broyage cryogénique de matériau thermosensible.



**Fig.1**

L'invention a pour objet un broyeur ultra-centrifuge pourvu d'un dispositif de refroidissement ainsi que la mise en oeuvre d'une tel broyeur pour le broyage cryogénique de matériau thermosensible.

Un broyeur ultra-centrifuge de type classique comprend pour le moins un habitacle muni d'un système d'alimentation en matériau à broyer, un élément rotatif (rotor), à pales ou à broches, entraîné par un moteur, un tamis annulaire disposé autour du rotor et un récipient collecteur du matériau broyé.

Dans un tel appareil, le broyage du matériau choisi s'effectue par martelage, par chocs et par cisaillement. Le matériau parvient dans la chambre de broyage par l'entonnoir d'alimentation, est saisi par le rotor tournant à vitesse rapide et est broyé en minuscules parties, en moins d'une seconde, entre le rotor et le tamis annulaire. Le matériau ne reste dans la chambre de broyage que jusqu'à ce qu'il ait atteint le degré de finesse requis; soumis alors à la force centrifuge, il traverse le tamis annulaire et parvient dans le récipient collecteur.

Ce type d'appareil se trouve dans le commerce; il est particulièrement bien adapté au broyage de matériaux aussi divers que produits minéraux (argile, gypse, calcaire, ...), végétaux (fibres celluliques, fourrages, copeaux de bois, ...) ou encore de produits d'origine synthétique tels que résines et matières plastiques.

S'agissant du broyage de matériaux thermosensibles, naturels ou synthétiques, ce type d'appareil atteint très rapidement ses limites, d'autant plus que les modes de réfrigération proposés par les constructeurs eux-mêmes s'avèrent inopérants dans de nombreux cas. Il peut en résulter le colmatage progressif des mailles du tamis par de la matière ramollie, voire fondue ou, pire encore, une dénaturation sensible des produits ainsi broyés. Lorsqu'on travaille avec des substances actives telles que médicaments, ce manque de maîtrise des conditions thermiques régnant dans la chambre de broyage peut aboutir à une altération irréversible des dites substances actives. Dans de nombreux cas étudiés, il s'est en effet avéré que les broyeurs ultra-centrifuges du commerce étaient inutilisables.

L'invention propose une solution nouvelle, originale et particulièrement efficace au problème posé par le broyage de matériaux thermosensibles. L'invention a pour objet un broyeur ultra-centrifuge conforme à la revendication 1.

L'invention a également pour objet un procédé de broyage cryogénique mettant en oeuvre un tel broyeur, de même que le produit obtenu au moyen de ce procédé. Dans une mise en oeuvre particulière du dit procédé, relevant du domaine des substances médicamenteuses, l'invention a également pour objet l'utilisation d'un tel produit broyé

dans la préparation de suspensions injectables.

Les dessins annexés illustrent l'invention sans pour autant la limiter. Fig. 1 représente de façon schématique certains éléments d'un appareil conforme à l'invention, vus en coupe. Dans cette figure, les proportions des divers éléments constitutifs de l'appareil ne sont pas respectées.

Fig. 2 représente, vu de dessus, un élément d'un appareil conforme à l'invention. Fig. 3 représente l'élément de la Fig. 2, vu de profil.

Fig. 4 représente, vue de dessus, la partie supérieure d'un appareil conforme à l'invention. Fig. 5 représente l'élément de la Fig. 4, vu de profil.

Dans une exécution de l'invention, le broyeur ultracentrifuge comprend un entonnoir d'alimentation 1 fixé à la partie supérieure 2 de l'habitacle 2,3, un rotor 4 disposé dans l'axe de l'entonnoir 1 à l'intérieur de l'habitacle 2,3, un tamis annulaire 5 disposé autour du rotor 4 et un réceptacle 6 du matériau broyé, lui-même disposé autour du tamis 5 comme illustré par Fig. 1. Selon l'invention, le broyeur comporte un dispositif de refroidissement de la zone annulaire 7 comprenant la face externe 8 du rotor 4 et la face interne 9 du tamis 5 par amenée de fluide gazeux réfrigérant dans la partie supérieure de la zone 7, à la verticale de ladite zone 7.

Selon l'invention, le dispositif de refroidissement consiste en un ensemble de buses 10 disposées circulairement, à la verticale de la zone 7. On voit par exemple, sur Fig. 2, la disposition circulaire des orifices 11A, 11B, 11C, ... dans lesquels seront placées les buses proprement dites. Une telle disposition circulaire apparaît comme la plus favorable à l'effet recherché, car il s'agit de maîtriser à la fois l'effet du flux gazeux sur le parcours des particules broyées et le refroidissement des zones actives sur le plan mécanique, les pales ou broches du rotor 4 et le tamis annulaire 5 notamment, en sus du refroidissement de la matière broyée elle-même. Dans une exécution préférentielle, la disposition des buses 10 sera parfaitement symétrique, le nombre de telles buses étant du libre choix de l'utilisateur.

Lors de la mise en oeuvre d'un broyeur selon l'invention, le refroidissement de la zone annulaire 7 comprenant la face externe 8 du rotor 4 et la face interne 9 du tamis annulaire 5 est réalisé par l'amenée de gaz liquéfié au niveau des buses 10 et détente du gaz au niveau de la sortie des dites buses. Comme on le voit plus en détail sur Fig. 4, le gaz liquéfié est premièrement amené de sa source (non représentée) par un conduit 12 jusqu'à un bloc de distribution 13. Du bloc de distribution 13, par l'intermédiaire d'autant de branchements qu'il en est nécessaire, le gaz liquéfié est amené au niveau des buses 10 par des conduits 14A, 14B,

14C, ... . L'assemblage de ces conduits peut être réalisé de façon conventionnelle, à l'aide du matériel approprié, tel un ensemble d'écrous et éléments coudés métalliques 15, 16, 17, 18, par exemple.

Lors du broyage cryogénique de matériau thermosensible, le débit de gaz liquéfié est contrôlé de façon telle que, compte tenu de sa détente à la sortie des buses 10, la pression régnant à l'intérieur de l'habitacle 2, 3, soit supérieure à la pression atmosphérique. Cette mise en oeuvre particulière du procédé de l'invention permet ainsi d'éviter l'hydratation du matériau broyé refroidi par contact avec l'atmosphère ambiante, par définition humide dans les conditions usuelles de travail.

Le débit de gaz liquéfié, par conséquent la pression de gaz réfrigérant à la sortie des buses 10, est également contrôlé de sorte à réduire les flux tourbillonnaires de particules broyées, en particulier les flux provoquant leur échappement par l'entonnoir d'admission 1.

A titre de gaz liquéfié au sens de la présente invention, on utilise de préférence un gaz dont la température de liquéfaction est inférieure à - 100 °C, tel par exemple l'air, l'azote, l'hélium ou l'argon.

Comme on le voit, la maîtrise de la pression et de la température régnant à l'intérieur de l'habitacle 2, 3 sont des facteurs déterminants quant à l'obtention des effets recherchés lors d'un broyage cryogénique. Aussi le broyeur selon l'invention peut-il être avantageusement pourvu d'un dispositif de régulation de ladite pression. Ledit broyeur peut être également pourvu d'un dispositif de contrôle de la température régnant à l'intérieur de l'habitacle 2, 3, telle une sonde thermique (non représentée sur les figures) placée au voisinage de la zone annulaire 7 par exemple.

Dans une exécution particulière, ledit broyeur peut être aussi pourvu d'un dispositif d'alimentation en continu du matériau à broyer, le cas échéant couplé du dispositif de contrôle de la température. L'ajustement du débit de matériau à broyer peut en effet s'avérer judicieux en fonction de la nature des matériaux à broyer, parallèlement au contrôle de la vitesse de rotation du rotor 4 et de la température régnant à l'intérieur de l'habitacle 2, 3.

Selon les cas, il peut s'avérer avantageux de refroidir au préalable le matériau à broyer. S'agissant plus particulièrement de matériau thermosensible, on le rend ainsi plus cassant et diminue d'autant l'effet thermique résultant des chocs mécaniques subis au contact du rotor et du tamis.

La mise en oeuvre d'un broyeur tel que décrit ci-dessus convient particulièrement bien au broyage cryogénique de matériaux thermosensibles tels que polymères biodégradables incorporant une substance active médicamenteuse. A titre de poly-

mère biodégradable, on peut citer des polyesters, tels les polysuccinates, les polylactides, les polyglycolides et les copolymères d'acide lactique et glycolique par exemple et, à titre de substance active médicamenteuse, des polypeptides ou des sels pharmaceutiquement acceptables de polypeptides. Bien entendu, cette énumération n'est pas exhaustive.

Dans de tels cas, le matériau résultant qui se présente sous forme d'un broyat de granulométrie parfaitement contrôlée, est utilisé pour la préparation de suspensions injectables. De telles suspensions permettent de réaliser le relargage contrôlé et prolongé de la substance médicamenteuse retenue, un polypeptide par exemple.

Il est évidemment du ressort de l'homme du métier d'adapter à chaque cas les conditions particulières de la mise en oeuvre du broyeur selon l'invention.

## Exemple

Un broyeur ultra-centrifuge de type conventionnel a été équipé du dispositif de refroidissement illustré par Fig. 4 et 5 : il comporte 8 buses de refroidissement disposées circulairement, à intervalle régulier, chacune d'entre-elles étant reliée de manière conventionnelle au bloc de distribution. Les buses sont alimentées en azote liquide :

- matériau à broyer : copolymère d'acide lactique et glycolique (PLGA) 50:50 (rapport molaire; viscosité inhérente 0,76 dl/g dans HFIP) contenant environ 2% en poids de substance active peptidique;
- utilisé sous forme de bâtonnets, de 5 à 10 mm de long/diamètre 1,2 à 1,7 mm, préalablement refroidis dans l'azote liquide;
- tamis annulaire avec mailles de 80 microns.

15 g du dit matériau ont été introduits dans le broyeur à raison d'environ 67 g/h - vitesse de rotation du rotor environ 10'000 tours / minute. On a recueilli avec un rendement de 79% un broyat de granulométrie moyenne 38 à 40 microns.

## Revendications

1. Broyeur ultra-centrifuge comprenant un entonnoir d'alimentation (1) fixé à la partie supérieure (2) de l'habitacle (2,3), un rotor (4) disposé dans l'axe de l'entonnoir (1) à l'intérieur de l'habitacle (2,3), un tamis annulaire (5) disposé autour du rotor (4) et un réceptacle (6) du matériau broyé lui-même disposé autour du tamis (5), **caractérisé en ce qu'il** comporte un dispositif de refroidissement de la zone annulaire (7) comprenant la face externe (8) du rotor (4) et la face interne (9) du tamis (5) par amenée de fluide gazeux réfrigérant dans la

partie supérieure de la zone (7), à la verticale de ladite zone (7).

2. Broyeur selon la revendication 1, caractérisé en ce que le dispositif de refroidissement consiste en un ensemble de buses (10) disposées circulairement, à la verticale de la zone (7). 5
3. Broyeur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte un dispositif de contrôle de la température régnant à l'intérieur de l'habitacle (2, 3). 10
4. Broyeur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte un dispositif d'alimentation en continu du matériau à broyer. 15
5. Broyeur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte un dispositif d'alimentation en continu couplé à un dispositif de contrôle de la température régnant à l'intérieur de l'habitacle (2, 3). 20
6. Broyeur selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte un dispositif de régulation de la pression régnant à l'intérieur de l'habitacle (2, 3). 25
7. Procédé de broyage cryogénique de matériau thermosensible, **caractérisé par** la mise en oeuvre d'un broyeur ultra-centrifuge selon l'une des revendications 1 à 6. 30
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que la pression régnant à l'intérieur de l'habitacle (2, 3) est maintenue à une valeur supérieure à celle de la pression atmosphérique. 35
9. Procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que le refroidissement de la zone annulaire (7) est réalisé par amenée de gaz liquéfié au niveau des buses (10) et détente du gaz liquéfié à la sortie des dites buses, à la verticale de la zone (7). 40
10. Procédé selon l'une des revendications 7 à 9, caractérisé en ce que le gaz liquéfié possède une température de liquéfaction inférieure ou égale à - 100 °C, tel l'air, l'azote, l'hélium ou l'argon. 45
11. Un procédé selon l'une des revendications 7 à 10, caractérisé en ce que le matériau thermosensible alimentant le broyeur est préalablement refroidi. 50

12. Procédé selon l'une des revendications 7 à 11, caractérisé en ce que le matériau thermosensible est un matériau polymère biodégradable incorporant une substance médicamenteuse.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le polymère biodégradable est un polyester, tel un polysuccinate, un polylactide, un polyglycolide ou un copolymère d'acide lactique et glycolique et que la substance médicamenteuse est un polypeptide ou un sel pharmaceutiquement acceptable d'un polypeptide.

14. Produit obtenu au moyen du procédé selon l'une des revendications 7 à 13.

15. Utilisation du produit selon la revendication 14, pour la préparation de suspensions injectables.

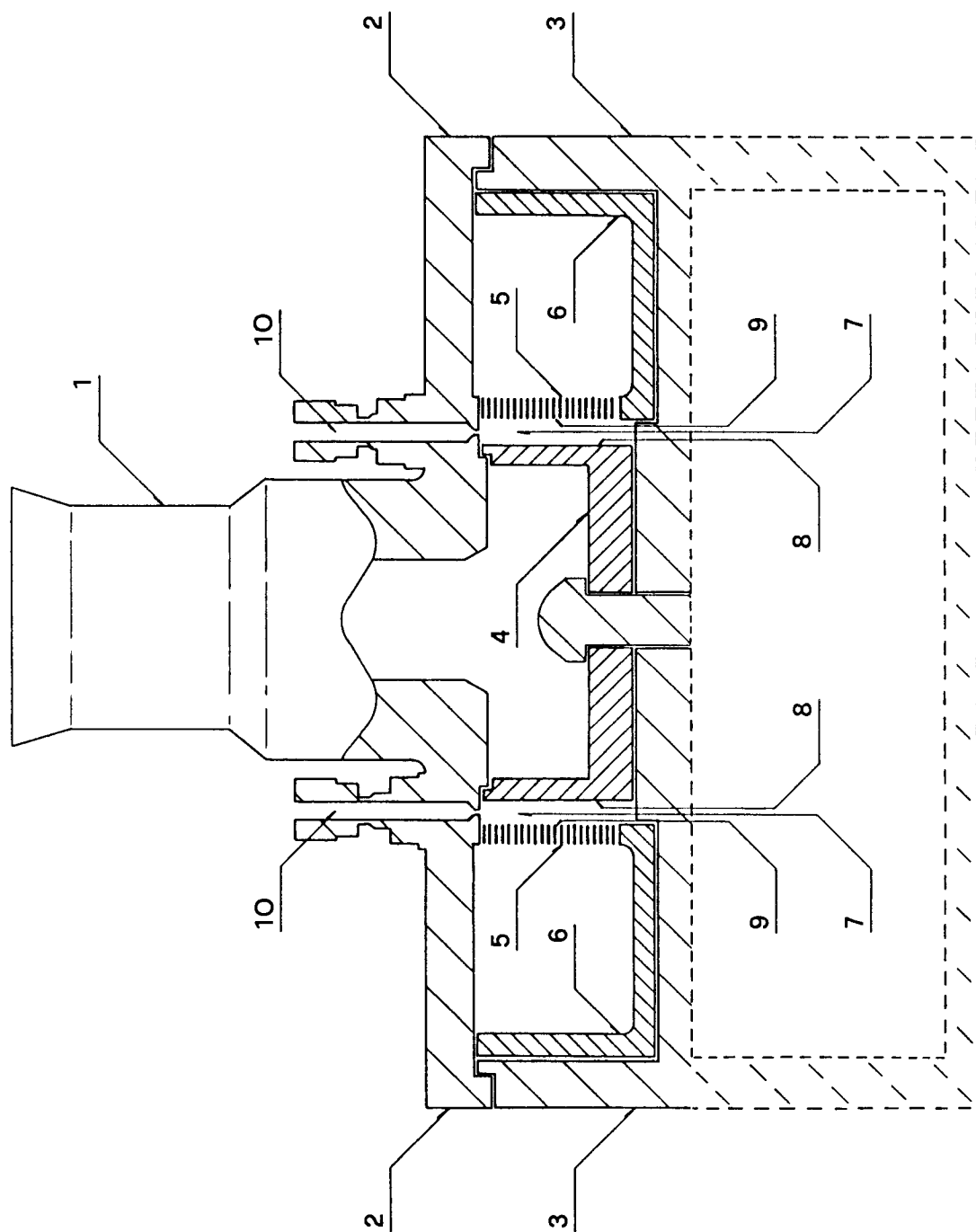
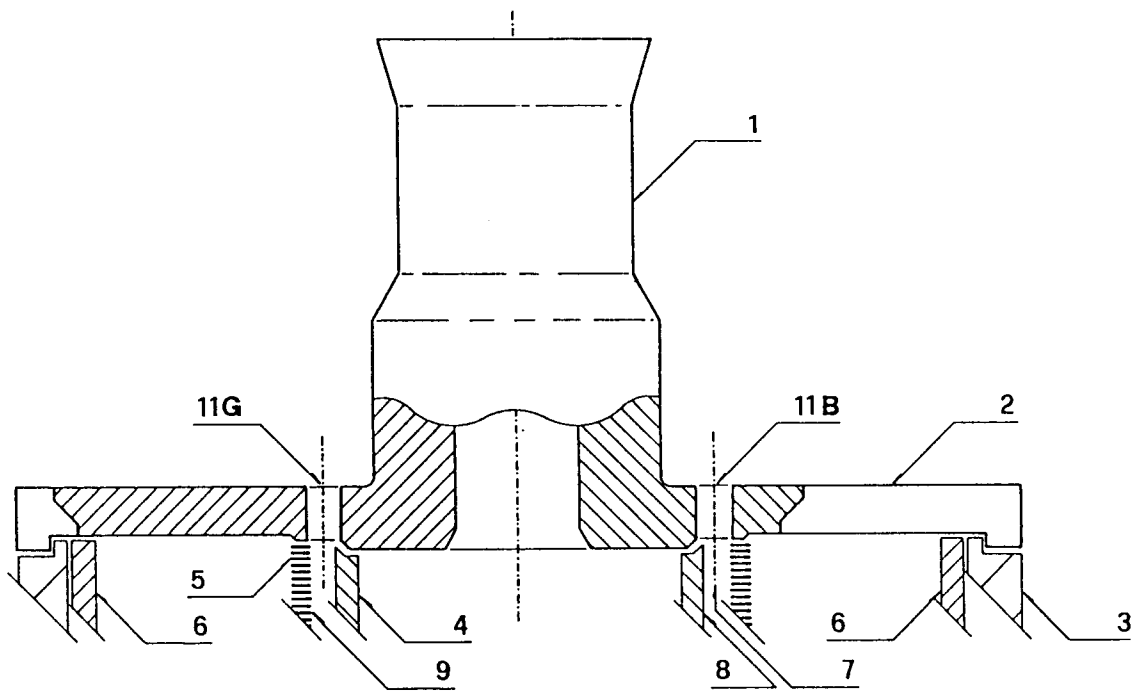
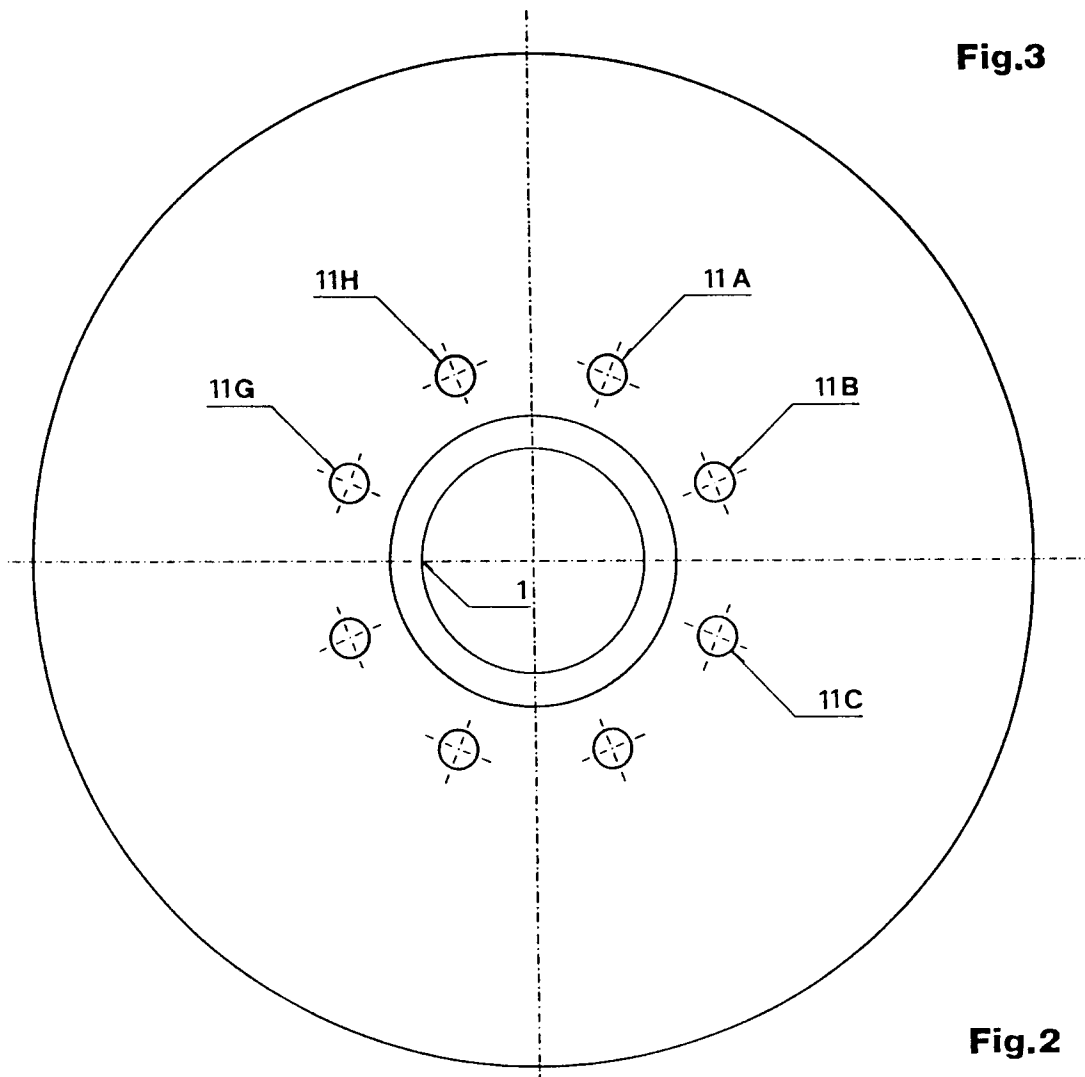


Fig.1



**Fig.3**



**Fig.2**

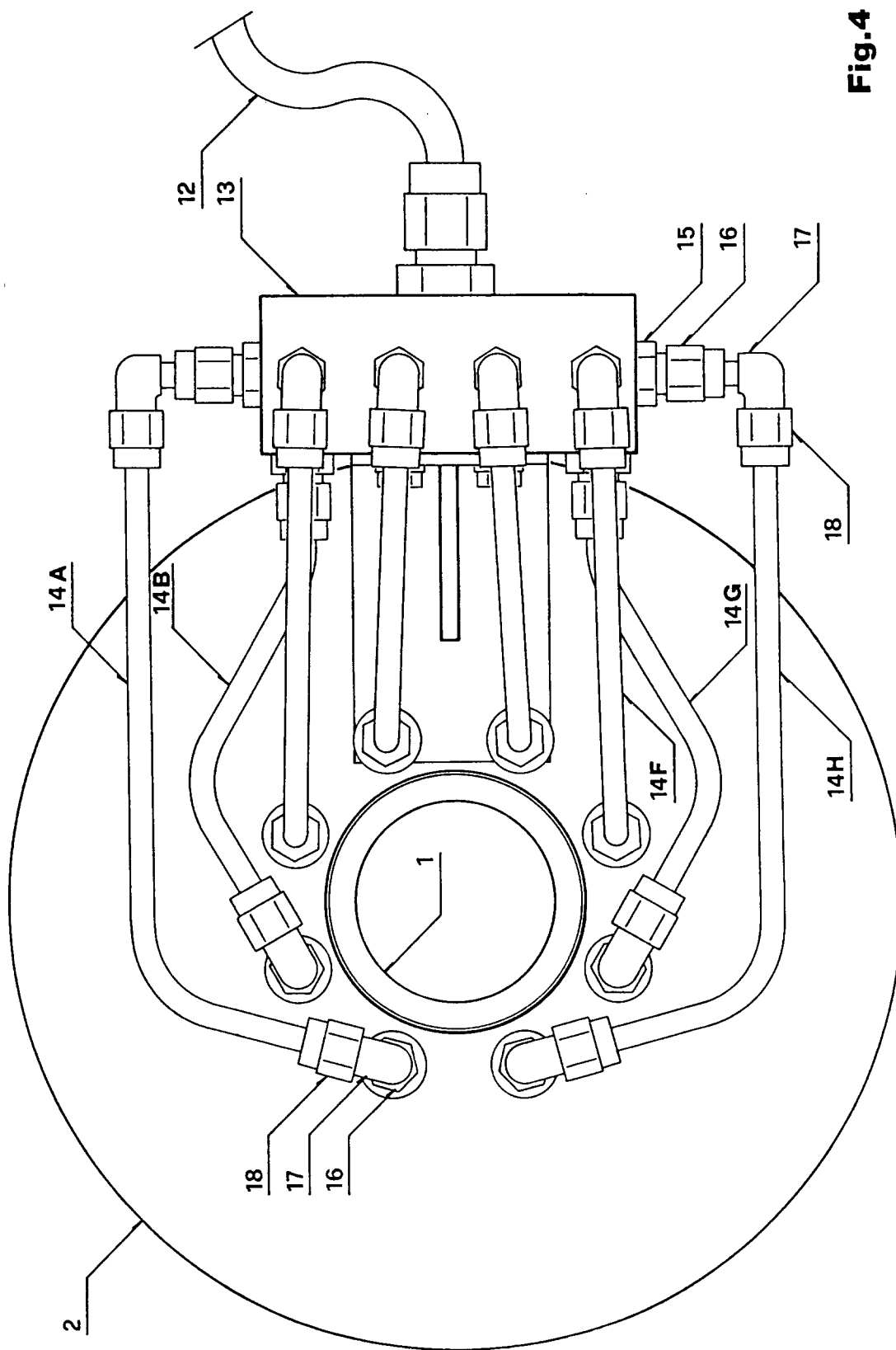


Fig. 4

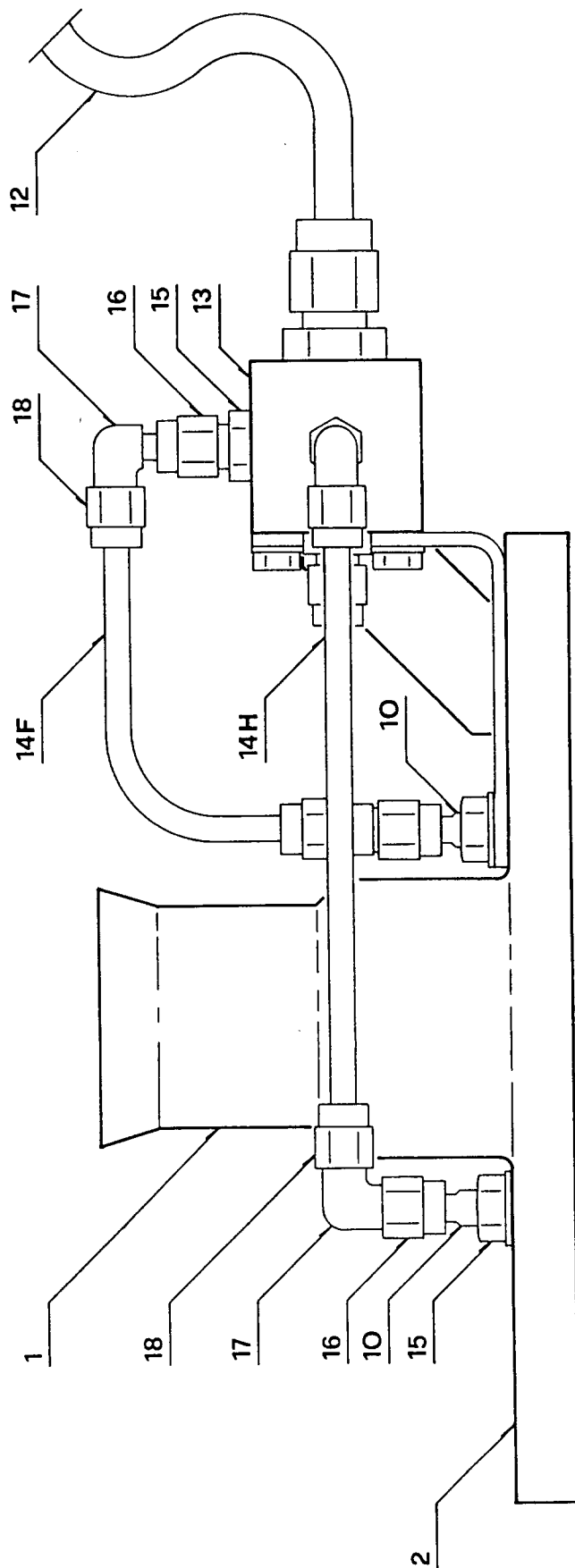


Fig.5





Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 93 11 3210

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
1 Y	CRYOGENICS vol. 31 , Février 1991 , SURREY, GB pages 136 - 137 XP000207733 SHIMO LI, SHUANGYAN GE, A.O. 'cryogenic grinding technology for traditional chinese herbal medicine'	1-4,7,9, 11,12,14	B02C19/18 B02C13/18
A	---	5,10,13, 15	
1 Y	EP-A-0 317 935 (AIR PRODUCTS AND CHEMICALS INC.)	1-4,7,9, 11,12,14	
A	* le document en entier *	5,6,8,10	
3 Y	US-A-2 886 254 (M. J. ROHLINGER)	1-4,7,9, 11,12,14	
	* le document en entier *		
1 A	WO-A-87 03951 (ANGIO-MEDICAL CORPORATION) * revendications 1,75 *	1,13	
1 A	US-A-4 098 463 (G.W. LOWRY) * colonne 5, ligne 61 - colonne 6, ligne 55; figures 1,2 *	1-4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5) B02C
1 A	FR-A-2 142 523 (AIR PRODUCTS AND CHEMICALS INC.) * revendications 1-12; figure 1 *	1,3-5	
1 A	US-A-2 919 862 (H. BEIKE ET AL.) * le document en entier *	1,4,5,10	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 26 Novembre 1993	Examineur Verdonck, J
<b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b> X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			