



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 230**

51 Int. Cl.:

C08J 3/12 (2006.01)

B01J 2/02 (2006.01)

B29B 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01960002 .2**

86 Fecha de presentación : **03.08.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1313796**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **28.05.2003**

54 Título: **Aparato y procedimiento para la producción de partículas de polímero porosas.**

30 Prioridad: **03.08.2000 CA 2314921**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73 Titular/es: **Prometic Biosciences Inc.**
8168 Montview, Mont-Royal
Quebec H4P 2L7, CA

72 Inventor/es: **Partington, Barry y**
Ethier, Josée

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

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

Aparato y procedimiento para la producción de partículas de polímero porosas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un aparato y a un procedimiento para la formación de partículas de polímero porosas para la utilización en técnicas de cromatografía.

10 **Antecedentes de la invención**

La capacidad de determinadas partículas de soporte poroso de causar el retraso selectivo basándose en el tamaño o en la forma es bien conocida. Estas partículas se utilizan en técnicas de separación cromatográfica, por ejemplo la filtración en gel para separar macromoléculas biológicas, por ejemplo proteínas, ADN, polisacáridos de ARN y similares. Las partículas tamizadoras se caracterizan por la presencia de una estructura microporosa que ejerce una acción selectiva sobre las macromoléculas de soluto en migración, restringiendo el paso de las partículas grandes en mayor grado que las pequeñas. De esta manera, la utilidad del tamizado radica en la capacidad de las partículas de distinguir entre moléculas de diferentes tamaños y formas.

La cromatografía de afinidad es un procedimiento cromatográfico utilizado para el aislamiento de proteínas y otros compuestos biológicos. Esta técnica se lleva a cabo utilizando un ligando de afinidad unido a una partícula de soporte y el adsorbente resultante se empaqueta en una columna de cromatografía. La proteína diana se captura en la solución mediante unión selectiva al ligando inmovilizado. La proteína unida puede lavarse para eliminar contaminantes no deseados y posteriormente eluirse en una forma altamente purificada.

Una buena separación con las técnicas de cromatografía depende del tamaño, la distribución de tamaños y la porosidad de las partículas. Las perlas, tras empaquetarse en una columna, deben ser de elevada resistencia con el fin de soportar los caudales de líquido producidos durante la purificación y la regeneración de la columna. El efecto de la concentración de polímero y de otros parámetros de preparación sobre la porosidad y la *resistencia de las partículas de agarosa se presentan en S. Hjertén y K.O. Eriksson, Analytical Biochemistry* 137:313-317, (1984), incorporada a la presente memoria como referencia. Se presenta más información fundamental en: *Studies on Structure and Properties of Agarose*, A. S. Medin, tesis doctoral, Uppsala, 1995, incorporada a la presente memoria como referencia. La descripción de los aditivos químicos que ayudan a mejorar la porosidad de la partícula de agarosa se encuentran en: M. Letherby y D.A. Young, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 1*, 77:1953-1966, (1981), y en M. Tako y S. Nakamura, *Carbohydrate Research* 180:277-284, (1988), ambas incorporadas a la presente memoria como referencia.

Se han desarrollado muchos procedimientos y aparatos de formación de partículas utilizando la acción centrífuga para dividir un líquido en gotas o en partículas. Las máquinas atomizadoras rotatorias en general se comentan en el texto titulado *Spray Drying Handbook*, K. Masters, quinta edición, Longman Scientific & Technical, Longman Group UK Limited, incorporada a la presente memoria como referencia. Otras referencias relevantes relacionadas con la atomización son: *Atomization and Sprays*, A. Lefebvre, Hemisphere Publications, 1989, y *Liquid Atomization*, L. Bayvel y Z. Orzechowski, Taylor y Francis, 1993, ambas incorporadas a la presente memoria como referencia. Una teoría fundamental utilizada en la presente invención se conoce como "pulverización y congelación", basada en principios de secado por pulverización, con la excepción de que la solidificación es el objetivo, en lugar del secado. Los procedimientos tradicionales basados en la emulsión para las preparaciones de perlas de agarosa se describen en, por ejemplo, *Studies on Structure and Properties of Agarose*, A. S. Medin, tesis doctoral, Uppsala, 1995, y en "The Preparation of Agarose Spheres for Chromatography of Molecules and Particles", *Biochimica et Biophysica Acta* 79:393-398, (1964).

La distribución de tamaños de partícula producida con los aparatos y procedimientos conocidos requiere etapas o procedimientos de separación adicionales con el fin de seleccionar las partículas de tamaño uniforme requeridas para la cromatografía. Las etapas de separación adicionales introducen costes adicionales que pueden evitarse si se controlan estrechamente los factores que determinan la distribución de tamaño de las partículas y las variables de funcionamiento. Sin etapas de separación adicionales, los productos fabricados mediante atomización rotatoria convencional o mediante técnicas de emulsión no pueden utilizarse en aplicaciones en las que se requiere que la distribución de tamaño de las partículas sea muy estrecha. Por ejemplo, al utilizar partículas en aplicaciones de purificación de la sangre, deben evitarse las partículas pequeñas, debido a que éstas podrían resultar atrapadas por el líquido portador, resultando en la contaminación del material purificado. Evidentemente una distribución estrecha del tamaño de las partículas mejora los rendimientos de las partículas en muchas aplicaciones, incluyendo las aplicaciones cromatográficas.

Entre las variables de funcionamiento que influyen sobre el tamaño de gota producido en los atomizadores de rueda rotatoria, y por lo tanto sobre el tamaño de las partículas, se incluyen la velocidad de rotación, el diámetro de la rueda, el diseño de la rueda, la tasa de alimentación, la viscosidad de la alimentación y del aire, la densidad de la alimentación y del aire, y la tensión superficial de la alimentación.

La atmósfera por la que pasa una partícula es importante para evitar la reducción del tamaño de poro. En particular, el control de la humedad y de la temperatura evitan la desecación de la partícula durante las etapas de polimerización y de gelificación. La desecación de la partícula reduce el tamaño de poro. Resulta deseable disponer de una máquina

y de un procedimiento para producir partículas utilizando la acción centrífuga de manera que las partículas presenten una distribución estrecha de tamaños de partícula presentando simultáneamente una porosidad y un flujo elevados.

La consideración detallada de los dispositivos y procedimientos de la técnica anterior ha identificado varios factores que podrían ser responsables de la amplia distribución de tamaños de las partículas. Entre estos factores se incluyen las interrupciones en la superficie de la rueda que podrían impedir la aceleración radial de la solución de las partículas y la adhesión a la superficie de la rueda, la falta de un control adecuado de la temperatura en el atomizador de rueda giratoria, que puede resultar en cambios de la viscosidad de la carga de alimentación y de la estructura de las partículas, y los patrones descontrolados de flujo de aire en el perímetro de la rueda del atomizador, que pueden resultar en el apareamiento de partículas debido a la colisión entre las mismas antes de la gelación, y en el secado no deseable de las partículas debido a una modificación en su camino hacia abajo desde la rueda hacia el líquido colector.

Sumario de la invención

En la actualidad se admite que el control de la humedad y de la temperatura dentro de parámetros específicos en el área inmediata a la rueda de atomización rinde partículas con una distribución de tamaños más estrecha que la posible anteriormente con simultáneamente buenas propiedades de porosidad y rigidez.

Específicamente, se ha descubierto que el caudal de aire, la temperatura y la humedad pueden controlarse en el área inmediata al atomizador con suficiente exactitud para producir partículas con una distribución estrecha de tamaños. El control de la temperatura y de la humedad se consigue mediante la combinación de medios de control de la temperatura y de la humedad y de un recinto que comprende una abertura, encerrando parcialmente de esta manera la máquina atomizadora.

De acuerdo con la presente invención, una máquina atomizadora que puede utilizarse para la producción de partículas porosas de un polímero tal como agarosa, comprende una rueda atomizadora que puede hacerse girar en torno a un eje, un distribuidor para depositar polímero en estado líquido en dicha rueda, una bandeja de captación dispuesta bajo la rueda del atomizador para recoger las partículas de polímero formadas como resultado de la eyección del polímero desde el borde de la rueda a medida que gira la rueda del atomizador, un recinto, que encierra dicha rueda atomizadora, dicho distribuidor y dicha bandeja captadora, definiendo dicho recinto una partición entre los ambientes interior y exterior de dicha máquina atomizadora, una abertura en dicho recinto, permitiendo el intercambio de gases entre los ambientes interior y exterior, y medios para controlar la temperatura y la humedad en el ambiente interior.

Un procedimiento de la invención para producir partículas porosas de un polímero, tal como la agarosa, que comprende suministrar polímero a una máquina de la invención, y que permite el intercambio de gases a través de la abertura, regulando de esta manera la temperatura, la humedad y el caudal de aire en el ambiente interior.

En una forma de realización, la abertura es de tamaño variable.

En una forma de realización, el recinto incluye una pared periférica que rodea la rueda del atomizador, el distribuidor y la bandeja captadora, y una parte de techo que cubre la pared periférica.

En una forma de realización, la pared periférica indicada anteriormente es generalmente circular.

En una forma de realización, la abertura indicada anteriormente se extiende circularmente por la pared periférica.

En una forma de realización, la pared periférica indicada anteriormente incluye una parte superior y una parte inferior, quedando definida la abertura entre la parte superior y la parte inferior.

En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además un accionador para desplazar una respecto a otra la parte superior y la parte inferior con el fin de modificar el tamaño de la abertura.

En una forma de realización, el accionador anteriormente indicado es operativo para desplazar la parte superior a lo largo del eje, modificando el tamaño de la abertura.

En una forma de realización, los medios para controlar la temperatura y la humedad comprenden por lo menos uno de entre: una unidad para controlar el tamaño de la abertura, una unidad para controlar el nivel de temperatura del distribuidor y de la rueda, una unidad para controlar el nivel de temperatura y el caudal de agua en la bandeja captadora, por lo menos una válvula que proporciona por lo menos un flujo de vapor respectivo en la periferia de la rueda del atomizador, sobre la rueda y en el recinto, y por lo menos una trampa de vapor para deshumidificar el aire en el ambiente interior y evitar que caigan gotas de agua sobre la rueda del atomizador.

En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además un monitor capaz de indicar un nivel de temperatura en el ambiente interior.

En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además un monitor capaz de indicar un nivel de humedad en el ambiente interior.

ES 2 266 230 T3

En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además medios de control de trayectoria para controlar la trayectoria de las partículas desde la periferia de la rueda atomizadora hasta la bandeja captadora.

5 En una forma de realización, los medios de control de la trayectoria mencionados anteriormente comprenden una unidad para controlar el tamaño de la abertura, disponer válvulas de vapor en la periferia de la rueda atomizadora, por encima de la rueda atomizadora y en el interior directamente del recinto, y controlar los patrones de flujo de aire en la periferia de la rueda atomizadora.

10 En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además un reactor para producir el polímero y por lo menos un conducto de temperatura controlada para alimentar el polímero al distribuidor.

15 En una forma de realización, dicho por lo menos un conducto mencionado anteriormente está constituido por un tubo de doble camisa que define un paso interior para alimentar el polímero al distribuidor y una cubierta exterior que rodea el paso interior, a través del cual se hace fluir un líquido de temperatura para controlar el nivel de temperatura del polímero.

20 En una forma de realización, el distribuidor indicado anteriormente gira en la misma dirección que la rueda del atomizador.

En una forma de realización, el distribuidor anteriormente indicado comprende una pluralidad de orificios.

En una forma de realización, la pluralidad de orificios indicada anteriormente se encuentra dispuesta en círculo.

25 En una forma de realización, el distribuidor anteriormente indicado presenta 24 orificios.

En una forma de realización, la rueda atomizadora indicada anteriormente presenta una superficie plana.

30 En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además un árbol para recibir la rueda atomizadora, siendo el árbol cónico y achaflanado para reducir las vibraciones durante la rotación de la rueda del atomizador.

35 En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además un árbol para recibir la rueda del atomizador, presentando el árbol una sección roscada para fijar la rueda del atomizador al árbol.

En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además un recipiente de separación para recibir y separar las partículas de la bandeja de captación.

40 En una forma de realización, la rueda del atomizador indicada anteriormente presenta un perímetro, presentando el perímetro dientes que sobresalen radialmente.

En una forma de realización, la máquina atomizadora indicada anteriormente comprende además por lo menos un deflector dispuesto dentro del recinto para regular el flujo de aire dentro del ambiente interior.

45 En una forma de realización, el deflector o deflectores anteriormente indicados es una pluralidad de deflectores.

En una forma de realización, la pluralidad de deflectores indicada anteriormente está constituida por 4 deflectores.

50 En una forma de realización, el procedimiento anteriormente indicado comprende además modificar el tamaño de la abertura con el fin de variar la tasa de intercambio gaseoso.

55 En una forma de realización adicional, el recinto anteriormente indicado comprende una campana. La campana que encierra parcialmente la máquina atomizadora crea simultáneamente un sistema abierto y una zona circundante a la máquina. El sistema abierto resulta necesario para obtener una corriente de flujo de aire dentro de la zona hacia el exterior de la zona. La corriente de flujo de aire contribuye al control de la temperatura y de la humedad, previniendo la acumulación de calor en la proximidad inmediata de la rueda como resultado de la rápida rotación de la rueda. La creación de una zona circundante a la máquina resulta necesaria para definir un área en la que pueda mantenerse un perfil deseado de temperatura y de humedad. Se ha descubierto que el control exacto de los factores que determinan la temperatura y la humedad circundantes a la máquina no resulta posible en ausencia de una estructura que defina una zona dentro de la cual funcionan medios de control de la temperatura y de la humedad para mantener el perfil deseado de temperatura y de humedad. Ventajosamente, la campana es ajustable, proporcionando de esta manera el ajuste del tamaño de la abertura, compensando las variaciones en los factores que afectan a la temperatura y a la humedad en la vecindad inmediata del gel y de las partículas.

65 La temperatura, la humedad y la turbulencia del aire que circunda al aparato y dentro del aparato afectan a las propiedades de las perlas: porosidad, flujo, tamaño medio de partícula, distribución de tamaño de las partículas, forma de la partícula, y unión no específica.

En una forma de realización adicional, la invención proporciona además una máquina atomizadora para la producción de partículas de polímero porosas con una distribución de tamaños estrecha, que comprende:

- a) una rueda atomizadora que gira en torno a un eje;
- b) un distribuidor para proporcionar una capa uniforme de una polímero gelatinoso sobre la rueda;
- c) un árbol que conecta la rueda a un rotor;
- d) una bandeja captadora dispuesta bajo la rueda para recoger las partículas;
- e) una cápsula que encierra parcialmente la rueda del atomizador y la bandeja de captación de manera que se mantiene un sistema abierto y se define una zona circundante a la rueda y a la bandeja captadora;
- f) unos medios para el control de la temperatura y de la humedad para crear y mantener un gradiente de temperatura y de humedad dentro de la zona;

en la que el polímero gelatinoso depositado sobre la rueda giratoria se desplaza hasta la periferia de la rueda bajo la acción de la fuerza centrífuga, rompiéndose la película en partículas libres en el borde de la rueda.

Éste y otros aspectos de la invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a partir de la descripción siguiente de las formas de realización específicas haciendo referencia a los dibujos adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

En los dibujos:

la figura 1 ilustra un aparato para producir partículas porosas de acuerdo con una forma de realización de la invención;

la figura 2 ilustra una columna central del aparato de la figura 1 que muestra difusores de vapor inferior y superior, y el conjunto de árbol-rueda-distribuidor;

la figura 3 ilustra el conjunto de árbol-rueda-distribuidor de la figura 2;

la figura 4 es una vista inferior del difusor inferior de vapor de la figura 2 que distribuye vapor hasta el borde de la rueda;

la figura 5 es una vista lateral del difusor de vapor de fondo de la figura 2;

la figura 6 es una vista superior del difusor superior de vapor de la figura 2 y una vista lateral parcial del difusor superior de vapor de la figura 2; y

la figura 7 es una vista inferior del difusor superior de vapor de la figura 2 y una vista lateral parcial del difusor superior de vapor de la figura 2.

Descripción detallada de la invención

Una forma de realización del aparato de atomización líquida de la invención se ilustra en la figura 1. Se prepara en el reactor (1) una solución que comprende un polímero. Se forman partículas sólidas a partir de la solución en la perladora (2). Un tubo caliente (12) conecta el reactor (1) a la perladora (2). A continuación, se describen el aparato y procedimiento de la invención conjuntamente con la producción de perlas de agarosa. Sin embargo, el aparato puede utilizarse para producir partículas de cualquier otro polímero.

En primer lugar, el polímero se vierte lentamente en un solvente, en una forma de realización a temperatura ambiente, bajo agitación vigorosa en un reactor hermético de acero inoxidable (1), proporcionando una mezcla. Entre los solventes adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, agua, soluciones acuosas de sales, y solventes orgánicos. La mezcla se calienta hasta por encima de 90°C para permitir una disolución completa de la agarosa, formando una solución. La solución se enfría rápidamente hasta una temperatura intermedia entre las temperaturas de disolución y de gelificación, momento en el que puede añadirse un aditivo especial a la solución con el fin de mejorar la porosidad de las perlas. Este aditivo o compuesto químico puede ser cualquier compuesto químico que ayude a obtener una porosidad mejorada, tal como una sal (por ejemplo sulfato amónico) o un surfactante, en una forma de realización, sulfato amónico. A continuación, la solución se enfría rápidamente hasta la temperatura de proceso, suficientemente próxima a la temperatura de gelificación, a una tasa de, por ejemplo, hasta aproximadamente 0,5°C/minuto, en una forma de realización, no superior a 0,1°C/minuto.

Tras alcanzar el gel su temperatura de proceso, se bombea a través de un tubo caliente (12) mantenido a la temperatura de proceso del gel, desde el reactor (1) hasta una boquilla (42) utilizando una bomba rotatoria (11) que también se mantiene a la temperatura de proceso del gel por medio de un calentador de cabezal de bomba (no representado). La boquilla (42) suministra el gel a un distribuidor (40), distribuyéndolo uniformemente sobre la rueda de atomización (39) por medio de un distribuidor (40). Se forma una capa uniforme delgada utilizando tanto la fuerza centrífuga como el distribuidor (40), y se divide mediante los dientes (43) en filamentos, que el aire que fluye en el borde de la rueda de atomización (39) rompe formando esferas de tamaño uniforme. Las perlas se desplazan a través del aire circundante dentro de la campana (13), donde se controlan con exactitud la humedad relativa y la temperatura (de caliente y húmedo en el borde de la rueda de atomización (39) a menos caliente y menos húmedo en el área de la bandeja de captación (14)), antes de caer en la bandeja de captación (14). Los perfiles de temperatura y de humedad en la campana (13), entre la rueda de atomización (39) y la superficie de la bandeja de captación (45), se controlan con exactitud con el fin de garantizar que las perlas formadas entren en la fase sólida antes de alcanzar la superficie de la bandeja de captación. Se recircula continuamente un líquido, por ejemplo agua, a un caudal en un bucle cerrado desde la bandeja de captación (14) hasta un tamiz (20) y de vuelta a la bandeja de captación a través de una bomba de recirculación (23). El caudal se ajusta de manera que la superficie de la bandeja de captación (45) se encuentre cubierta en todo momento por una capa delgada continua de líquido. Se instala un intercambiador de calor (21) en el depósito de entrada (22) de la bomba de recirculación (23) para controlar la temperatura de la bandeja de captación (14). Las perlas pueden recogerse en la salida de la máquina tamizadora (20) en un cubo sellado (24), para su embalaje.

La perladora (2) de esta manera contiene una campana (13) y una bandeja de captación (14). La campana (13) no se encuentra unida a la bandeja de captación (14), dejando abierta la perladora (2) para los intercambios de aire con la sala de producción. El faldón de la campana (15) regula el hueco existente entre la campana (13) y la bandeja de captación (14), que es responsable de la entrada de aire fresco en el proceso. Por lo tanto, la campana (13) define una zona circundante al aparato y encierra parcialmente la rueda del atomizador en un sistema abierto. En determinadas formas de realización, la temperatura y la humedad del aire ambiente en la sala de producción deben controlarse con exactitud en valores comprendidos entre 20°C y 23°C, y entre el 25% y el 75% de humedad, respectivamente, con el fin de obtener perfiles adecuados de temperatura y de humedad en el interior de la campana (13). Las desviaciones respecto a estos ajustes recomendados podrían compensarse con variaciones en otros parámetros de proceso, tales como, por ejemplo, el hueco entre la campana (13) y la bandeja de captación (14).

La bandeja de captación (14), que presenta una pendiente de centro a borde, recoge las perlas de la rueda de atomización en un líquido en recirculación continua. Con el fin de permitir que la campana se desplace hacia arriba y hacia abajo para su mantenimiento, limpieza y para la instalación de la rueda de atomización (39), puede utilizarse un sistema de, por ejemplo, por lo menos una barra con un cilindro de aire, por ejemplo tres barras (18) con tres cilindros de aire (19). Una estructura rígida (44) estabiliza la campana y evita cualquier inestabilidad que podría resultar en vibraciones o movimientos de la campana (13).

La perladora comprende dos columnas: una columna superior (4) que se encuentra unida a la campana (13), y una columna inferior (3) que se encuentra unida a la bandeja de captación (14). Las dos columnas se ilustran claramente en los dibujos 2 a 7. La columna inferior (3) sostiene la rueda de atomización y ayuda en el control de los perfiles de temperatura y de humedad en el interior de la campana (39), mientras que la columna superior (4) controla el ambiente sobre la rueda de atomización y ayuda en el control de la temperatura y de la humedad en el interior de la campana (13). Para una ventaja máxima, estas dos columnas deben encontrarse centradas en todo momento. Tanto las barras (18) como la estructura rígida (44) de la campana (13) garantizan el centrado de las dos columnas (3) y (4). Un suministro principal de vapor (5) se divide en dos líneas de vapor (6) y (7) que resultan necesarias para el control de tanto la temperatura como la humedad en el interior de la campana (13).

El líquido que se recoge (agua en el ejemplo ilustrado) se distribuye desde el depósito de entrada (22) hasta la bandeja de captación (14) a través de un distribuidor (16) que puede encontrarse situado en el centro de la bandeja de captación (14). El líquido forma una película delgada uniforme y homogéneamente distribuida sobre la superficie de la bandeja de captación (45) y finaliza en tubos (17) que se encuentran conectados al tamizador (20). Para la máxima ventaja, la superficie de la bandeja de captación (45) debe encontrarse cubierta continuamente con una capa delgada de líquido con el fin de evitar el secado de las perlas a medida que caen sobre la bandeja de captación (14). El caudal de líquido en la bandeja de captación (14) y su temperatura afectan al control de la humedad y de la temperatura dentro de la campana (13).

La parte central de la campana se ilustra en la figura 2. Una rueda de atomización (39) plana que, en determinadas formas de realización, puede presentar dientes que sobresalen radialmente (43) en un borde de la misma, se encuentra cubierta por un distribuidor (40) centrado respecto a la rueda de atomización (39) y que, en determinadas formas de realización, gira a la misma velocidad que la rueda de atomización. Una placa (58) se encuentra enroscada en el árbol achaflanado (29), fijando el conjunto de rueda de atomización-distribuidor. El distribuidor (40) es el recipiente para el gel, que sale de la boquilla (42). El gel cae sobre un labio del distribuidor (67), que se encuentra lleno de orificios (66), permitiendo que el gel se distribuya uniformemente por el fondo del distribuidor (40). Estos orificios deben ocupar prácticamente toda la superficie del labio del distribuidor (67) y encontrarse espaciados de manera que el distribuidor (40) mantenga una resistencia suficiente. El cilindro interno (60) del distribuidor (40) es más largo que el cilindro externo (59), proporcionando un hueco constante y reproducible entre la rueda de atomización (39) y el distribuidor (40). Este diseño evita la utilización de espaciadores, que desequilibrarían el conjunto de rueda de atomización-distribuidor e incrementarían la distribución de tamaños de partícula. Durante el montaje de cuerpos giratorios de alta velocidad

resulta ventajoso que la masa que gira se encuentre equilibrada. Una disposición de montaje adecuada para posicionar con seguridad la rueda en el árbol que puede girar es la utilización de un árbol achaflanado (29) con el fin de que la alineación de rueda de atomización-árbol resulte fácil y reproducible, y para mantener el equilibrio. El interior de la rueda de atomización (39) se mecaniza con la misma pendiente que la sección achaflanada (61) del árbol achaflanado (29). En una forma de realización, la rueda de atomización (39) no entra en contacto con la parte inferior de la sección achaflanada (61), sino que se encuentra soportada por la sección achaflanada (61) misma. Esto se ha diseñado para evitar la utilización de cualquier parte enroscada, que dificultaría la reproducción de la alineación. Para la máxima ventaja, el conjunto de árbol achaflanado-rueda de atomización-distribuidor debe equilibrarse, ventajosamente a todas las velocidades comprendidas en el intervalo de velocidades de rotación utilizadas, con el fin de eliminar las vibraciones.

La rueda de atomización (39) se apoya sobre un difusor inferior de vapor (31), que ayuda a la regulación de la temperatura y de la humedad en el interior de la campana (13) y en el área próxima a la rueda de atomización (39). El difusor inferior de vapor (31) se encuentra conectado a una línea de vapor inferior (7) en la que una trampa de vapor (48) elimina cualquier condensado de vapor en la línea inferior de vapor (7). Una válvula de aguja (65) situada lo más cerca posible de la trampa de vapor (48) controla con exactitud el caudal de vapor hacia el difusor inferior de vapor (31). El vapor se distribuye en el interior de la campana (13) a través de ranuras (50) dispuestas sobre el lado del difusor inferior de vapor (31). Un plato inferior (46) y un plato superior (38) forman parte del difusor interior de vapor (31) y pueden fijarse a éste utilizando tornillos (49), por ejemplo. Un sumidero (47) permite la evacuación de toda condensación que puede producirse en el difusor inferior de vapor (31) y evita la acumulación de agua, que resultaría en que el vapor burbujearía, provocando un cambio en las condiciones de humedad y de temperatura dentro de la campana (13). Un plato anular (30) con orificios, por ejemplo orificios muy pequeños, cubre el lado del difusor inferior de vapor (31). Los orificios pequeños del plato anular (30) cubren un sector limitado del plato anular (30). Por ejemplo, el sector puede definirse con los primeros 60° desde el fondo del plato anular (30), con el fin de guiar el vapor hacia el interior de la campana (13) y no hacia el área por debajo de la rueda de atomización (39) o hacia el borde de la rueda de atomización (39), cerca de los dientes (43). La columna inferior (3) también sostiene un motor (no ilustrado) que controla las RPM (revoluciones por minuto) de la rueda de atomización (39).

El difusor superior de vapor (26) se encuentra conectado a la columna superior (4) mediante una pestaña (28), un espaciador (25) y una conexión (27). El espaciador (25) y la conexión (27) evitan cualquier efecto chimenea en la columna superior (4), que podría resultar de la elevada velocidad de rotación de la rueda de atomización, y que podría afectar de esta manera a las condiciones de temperatura y de humedad en el interior de la campana (13) y en el área próxima y por encima de la rueda de atomización (39). El vapor en la línea superior de vapor (6) pasa por un deshumidificador (69), en el que se eliminan la mayoría de gotas de agua resultantes de la condensación del vapor. Una trampa de vapor (68) completa la eliminación del condensado de la línea superior de vapor (6). La línea superior de vapor (6) se divide a continuación en tres líneas de vapor (8), (9) y (10), en las que las válvulas de aguja (62), (63) y (64), respectivamente, controlan con exactitud el caudal de vapor en las áreas del difusor superior de vapor (26). La primera línea de vapor (10) se divide en un grupo de orificios (55) situados inmediatamente por encima del distribuidor (40) y mantiene completamente saturado el aire situado por encima del distribuidor (40) con el fin de evitar que el líquido pulverizado se seque bajo el efecto del rápido caudal de aire producido por el bombeo causado por la rotación de la rueda de atomización (39). La segunda línea de vapor (9) se divide en un segundo grupo de orificios (54), formando un círculo en el exterior del distribuidor (40), aunque todavía por encima de la rueda de atomización (39). Esta segunda línea de vapor (9) también resulta necesaria para evitar el secado del líquido sobre la rueda de atomización (39), y también para mantener el perfil de temperatura requerido en el área por encima de la rueda de atomización (39). Un anillo (57) restringe los intercambios entre la campana (13) y el área situada por encima de la rueda de atomización (39) y ayuda a controlar las condiciones de temperatura y de humedad en el área por encima de la rueda de atomización (39). La tercera línea de vapor (8) suministra vapor a un grupo de orificios (53) situados por encima de la rueda de atomización (39) aunque en el exterior del anillo (57), enviando vapor hacia el interior de la campana (13), a un área próxima al borde de la rueda de atomización (39).

La combinación de los ajustes apropiados en los parámetros de proceso siguientes en combinación con la presencia de un deshumidificador (69), trampas de vapor (48) y (68), difusor inferior de vapor (31) y difusor superior de vapor (26), controla los perfiles de temperatura y de humedad dentro de la campana (13), en el área situada por encima de la rueda de atomización y en el borde de la rueda de atomización: distancia entre la campana (13) y la bandeja de captación (14), presión de vapor, temperatura y caudal del líquido en la bandeja de captación, humedad y temperatura del aire circundante al aparato (sala de producción), ajustes de las válvulas de aguja (62), (63), (64) y (65), distancia entre la rueda de atomización (39) y el anillo (57) del difusor superior de vapor (51), velocidad de rotación de la rueda de atomización (39), distancia entre la rueda de atomización (39) y la superficie de la bandeja de captación (45). Estos parámetros controlan los parámetros de temperatura y de humedad y se ajustan de acuerdo al producto fabricado y a las propiedades deseadas.

Aunque en la presente memoria se dan a conocer diversas formas de realización de la invención, pueden realizarse muchas adaptaciones y modificaciones dentro del alcance de la invención de acuerdo a los conocimientos generales comunes de los expertos en la materia. Entre estas modificaciones se incluyen la sustitución de equivalentes conocidos de cualquier aspecto de la invención con el fin de conseguir sustancialmente el mismo resultado de sustancialmente la misma manera. Los intervalos numéricos incluyen los números que definen el intervalo. En las reivindicaciones, la palabra "comprendiendo" se utiliza como término abierto, sustancialmente equivalente a la expresión "que incluye, aunque sin limitación". Los ejemplos siguientes son ilustrativos de diversos aspectos de la invención, y no limitan los amplios aspectos de la invención según se dan a conocer en la presente memoria.

ES 2 266 230 T3

Ejemplos

Las partículas producidas mediante el aparato y procedimiento de la presente invención presentan una distribución de tamaños muy estrecha, tal como ilustran los ejemplos siguientes, que describen la fabricación de perlas de agarosa. Las etapas de preparación de polímero y las temperaturas, y la mayoría de los parámetros de proceso, son específicos de la preparación de agarosa y podrían diferir dependiendo del polímero utilizado para la formación de las partículas.

Ejemplo 1

Preparación de perlas de 100 µm de agarosa al 4%

Se vertieron lentamente 300 g de agarosa en 4,25 litros de agua purificada bajo mezcla vigorosa. Esta solución se calentó hasta una temperatura comprendida entre 97°C y 99°C durante 30 minutos y se enfrió hasta 70°C. Se utilizó un líquido de calentamiento/enfriamiento en la camisa del reactor para controlar la temperatura con exactitud. Se añadieron muy lentamente y bajo agitación vigorosa 750 ml de una solución de sulfato amónico 0,75 M mantenida a 70°C a la solución de agarosa anterior con el fin de prevenir la extracción local de sales, que podría resultar en la formación de agregados. La solución final se enfrió hasta una temperatura entre 56°C y 57°C a una tasa no superior a 0,1°C/minuto.

Mientras tanto, se inició la perladora para la estabilización. Se comprobó el centrado de la rueda-columna de atomización, y la distancia entre la rueda de atomización y la columna superior se ajustó a 15 mm. La abertura de la campana (distancia entre la campana y la bandeja de captación) se ajustó a 7 cm. Se ajustó la velocidad de la rueda de atomización a entre 4.900 y 5.100 RPM, todas las válvulas de aguja se ajustaron a 7, y se fijó la presión de vapor a 5 psig en la salida de la caldera. Estos ajustes del valor permitieron controlar la temperatura en la campana a entre 36°C y 39°C cerca del borde de la rueda de atomización y resultaron adecuados para el producto fabricado y para el tamaño de la campana. Se recircularon aproximadamente 60 l/minuto de agua purificada mantenida a entre 16°C y 19°C en la bandeja de captación para garantizar que la superficie de la misma se encontrase continuamente cubierta por una delgada película de agua. Este caudal de agua también resulta apropiado para el control de la temperatura y de la humedad en el interior de la campana. Las temperaturas resultantes de la perladora estabilizada eran las siguientes:

Temperatura en la rueda de atomización: 56°C a 60°C

Temperatura en la bandeja de captación: 16°C a 19°C

Temperatura en la campana cerca del borde de la rueda de atomización: 37°C a 39°C

Temperatura en el área por encima de la rueda de atomización: 71°C a 73°C

Tras estabilizar la perladora y el gel a la temperatura correcta, se activó la bomba giratoria, alimentando 1,6 litros de gel/hora a la rueda de atomización. Se registraron las propiedades siguientes:

Propiedades/lote	Especificaciones	Lote n° 000612381	Lote n° 001016434	Lote n° 001017435
Porosidad				
Tiroglobulina	0,35-0,53	0,44	0,48	0,48
Apoferitina	0,50-0,76	0,60	0,63	0,64
β-amilasa	0,54-0,80	0,64	0,67	0,68
Alcohol deshidrogenasa	0,58-0,86	0,69	0,72	0,72
Albúmina (sérica bovina)	0,61-0,91	0,72	0,74	0,76
Anhidrasa carbónica	0,68-1,00	0,85	0,85	0,87
Presión vs. flujo	> 20 cm/h	35	22	22

ES 2 266 230 T3

(Continuación)

Propiedades/lote	Especificaciones	Lote n° 000612381	Lote n° 001016434	Lote n° 001017435
Análisis de tamaño de partícula				
Tamaño medio (μm)	N/A	106	103	101
% entre 76 y 140 micrómetros antes del tamizado	N/A	98%	97,4%	90%
% entre 76 y 140 micrómetros después del tamizado	Superior al 95%	99,7%	99%	99%
Unión no específica	Inferior a 8 μg cyt./ml de gel	3,1	2,5	2,2
Microscopía	Inferior al 3% de perlas rotas, fusionadas, dañadas	0,89%	0,7%	0,9%

Se ha demostrado y se encuentra claramente documentada la reproducibilidad del proceso. La distribución de tamaño de partículas antes del tamizado es muy estrecha, mucho más que cualquier producto equivalente disponible en el mercado en la actualidad. La distribución puede mejorarse significativamente mediante tamizado, sin reducir significativamente el rendimiento global. A título de ejemplo, un lote de 5 litros preparado tal como anteriormente proporcionó de manera reproducible 6,5 a 6,8 litros de perlas.

Ejemplo 2

Preparación de perlas de 100 μm de agarosa al 4% utilizando un aparato que comprende además deflectores

Se insertó una pluralidad de deflectores de 3 ó 6 pulgadas en la campana con el fin de obtener un perfil de temperatura más homogéneo en el interior de la campana. Se distribuyeron igualmente cuatro deflectores en el interior de la campana, verticalmente, para inhibir el efecto de las condiciones ambientales sobre la campana. Con los deflectores, la campana es menos sensible a las condiciones ambientales, y las condiciones de la campana resultan más fáciles de reproducir. Además, puede producirse un abanico más amplio de tamaños de partícula en el mismo aparato cuando se utilizan deflectores. El incremento de RPM del disco que se requiere para producir partículas de tamaño más reducido afecta al patrón del aire y a la hidrodinámica en el interior de la campana. La presencia de deflectores provoca que los perfiles de temperatura sean menos dependientes de las RPM del disco. Además, la producción de partículas grandes (mayores de 200 micrómetros) resultó en la proyección de partículas sobre las paredes de la campana, debido a la inercia de las partículas producidas. La presencia de deflectores afecta al patrón del aire de manera que las partículas formadas caen más cerca de la columna inferior, permitiendo la preparación de partículas grandes sin modificar el diseño de los equipos.

Se han preparado perlas de 100 micrómetros de agarosa al 4% utilizando las condiciones en el ejemplo anterior para demostrar que la presencia de deflectores no afecta a las propiedades de las partículas. Se fabricó el lote n° 001103443 utilizando deflectores de 6", mientras que el lote n° 001113447 se fabricó utilizando deflectores de 3". El lote n° 000612381 se reproduce en la tabla con fines de comparación.

Propiedades/lote	Especificaciones	Lote n° 000612381	Lote n° 001113447	Lote n° 001103443
Porosidad				
Tioglobulina	0,35-0,53	0,44	0,45	0,43
Apoferritina	0,50-0,76	0,60	N/A	N/A
β -amilasa	0,54-0,80	0,64	N/A	N/A
Alcohol deshidrogenasa	0,58-0,86	0,69	N/A	N/A

ES 2 266 230 T3

(Continuación)

5	Propiedades/lote	Especificaciones	Lote n° 000612381	Lote n° 001113447	Lote n° 001103443
	Porosidad				
10	Albúmina (sérica bovina)	0,61-0,91	0,72	N/A	N/A
	Anhidrasa carbónica	0,68-1,00	0,85	N/A	N/A
	Presión vs. flujo	> 20 cm/h	35	28	24
15	Análisis de tamaño de partícula				
	Tamaño medio (μm)	N/A	106	101	100
20	% entre 76 y 140 micrómetros antes del tamizado	N/A	98%	97,0%	97,2%
	% entre 76 y 140 micrómetros después del tamizado	Superior al 95%	99,7%	98,9%	98,6%
25	Unión no específica	Inferior a 8 μg cyt./ml de gel	3,1	N/A	N/A
30	Microscopía	Inferior al 3% de perlas rotas, fusionadas, dañadas	0,89%	1,9%	1,5%

35 Ejemplo 3

Preparación de perlas de 200 μm de agarosa al 5%

40 Se aplicó un procedimiento similar al descrito para la preparación de perlas de 100 micrómetros de agarosa al 4% para preparar las perlas de agarosa de 200 micrómetros a la escala de 2 litros. Las diferencias se indican en la presente descripción.

45 Se vertieron lentamente 110 g de agarosa en 1,7 litros de agua purificada bajo mezcla vigorosa. Esta solución se calentó a entre 97°C y 99°C durante 30 minutos y se enfrió hasta 70°C. Se añadieron muy lentamente y bajo agitación vigorosa 300 ml de una solución de sulfato amónico 0,75 M, mantenida a 70°C, a la solución de agarosa anterior. La solución final se enfrió a entre 55°C y 57°C a una tasa no superior a 0,1°C/minuto.

50 Mientras tanto, se activó la perladora para la estabilización. Se ajustó la distancia entre la rueda de atomización y la columna superior a 15 mm. Se ajustó la abertura de la campana a 4 cm. Se ajustó la velocidad de la rueda de atomización a aproximadamente 2.000 RPM, se ajustaron todas las válvulas de aguja a 3 y se fijó la presión de vapor a 5 psig en la salida de la caldera. Estos ajustes del vapor permitieron controlar la temperatura de la campana a entre 47°C y 50°C cerca del borde de la rueda de atomización y resultaron adecuados para el producto fabricado y para el tamaño de la campana.

55 Se recircularon en la bandeja de captación aproximadamente 60 l/minuto de agua purificada mantenida a entre 14°C y 16°C. Las temperaturas resultantes de la perladora estabilizada eran las siguientes:

Temperatura en la rueda de atomización: no disponible debido a la apertura de la campana

60 Temperatura en la bandeja de captación: 14°C a 16°C

Temperatura en la campana cerca del borde de la rueda de atomización: 47°C a 50°C

65 Temperatura en el área por encima de la rueda de atomización: 78°C a 80°C

ES 2 266 230 T3

Tras la estabilización de la perladora y alcanzar el gel la temperatura correcta, se activó la bomba giratoria, alimentando aproximadamente 2,8 litros de gel/hora a la rueda de atomización. Se registraron las propiedades siguientes:

5	Propiedades/lote	Especificaciones	Lote n° 001116450	Lote n° 001123453
	Porosidad			
10	Tioglobulina	N/A	0,02	0,03
	Apo ferritina	N/A	0,46	0,11
15	β -amilasa	N/A	0,63	0,64
	Alcohol deshidrogenasa	N/A	0,70	0,73
	Albúmina (sérica bovina)	N/A	0,71	0,74
20	Anhidrasa carbónica	N/A	0,85	0,86
	Presión vs. flujo	N/A	114	106
	Análisis de tamaño de partícula			
25	Tamaño medio (μm)	N/A	200	199
	% entre 150 y 300 micrómetros antes del tamizado	N/A	N/A	N/A
30	% entre 150 y 300 micrómetros después del tamizado	N/A	96%	96%
35	Unión no específica	N/A	N/A	N/A
	Microscopía	N/A	2,5	3,9

40 Ejemplo 4

Preparación de perlas de 125 μm de agarosa al 4%

Se aplicó el procedimiento descrito para la producción de perlas de 100 micrómetros de agarosa al 4% para producir las perlas de 125 micrómetros de agarosa al 4% a la escala de 3 litros. Se describen las diferencias en la presente descripción.

Se vertieron lentamente 180 g de agarosa en 2,55 litros de agua purificada bajo mezcla vigorosa. Esta solución se calentó hasta una temperatura comprendida entre 97°C y 99°C durante 30 minutos y se enfrió hasta 70°C. Se añadieron muy lentamente y bajo agitación vigorosa 450 ml de una solución de sulfato amónico 0,75 M, mantenida a 70°C, a la solución de agarosa anterior. La solución final se enfrió hasta una temperatura comprendida entre 55°C y 57°C a una tasa no superior a 0,1°C/minuto.

Mientras tanto, se activó la perladora para la estabilización. La distancia entre la rueda de atomización y la columna superior se ajustó a 15 mm. La apertura de la campana se ajustó a 7 cm. Se ajustó la velocidad de la rueda de atomización a entre 3.700 y 3.800 RPM, se ajustaron todas las válvulas de aguja a entre 4 y 5, y se fijó la presión de vapor a 5 psig en la salida de la caldera. Estos ajustes del vapor permitieron controlar la temperatura de la campana a entre 35°C y 37°C cerca del borde de la rueda de atomización y resultaron adecuados para el producto fabricado y para el tamaño de la campana. Se recircularon a la bandeja de captación aproximadamente 60 l/minuto de agua purificada mantenida a entre 14°C y 16°C. Las temperaturas resultantes de la perladora estabilizada eran las siguientes:

Temperatura en la rueda de atomización: 56°C a 58°C

Temperatura en la bandeja de captación: 14°C a 16°C

65 Temperatura en la campana cerca del borde de la rueda de atomización: 35°C a 37°C

Temperatura en el área por encima de la rueda de atomización: 71°C a 75°C

ES 2 266 230 T3

Tras estabilizar la perladora y alcanzar el gel la temperatura correcta, se activó la bomba giratoria, alimentando aproximadamente 1,9 litros de gel/hora a la rueda de atomización. Se registraron las propiedades siguientes:

5	Propiedades/lote	Especificaciones	Lote nº 010118464	Lote nº 010124465	Lote nº 010125466
	Porosidad				
10	Tioglobulina	0,35-0,53	0,45	0,47	0,48
	Apoferritina	0,50-0,76	N/A	N/A	N/A
15	β -amilasa	0,54-0,80	N/A	N/A	N/A
	Alcohol deshidrogenasa	0,58-0,86	N/A	N/A	N/A
	Albúmina (sérica bovina)	0,61-0,91	N/A	N/A	N/A
20	Anhidrasa carbónica	0,68-1,00	N/A	N/A	N/A
	Presión vs. flujo	> 30 cm/h	44	53	45
	Análisis de tamaño de partícula				
25	Tamaño medio (μ m)	N/A	124	120	123
	% entre 95 y 165 micrómetros antes del tamizado	N/A	N/A	N/A	N/A
30	% entre 95 y 165 micrómetros después del tamizado	Superior al 95%	99,5%	98,5%	99,5%
35	Unión no específica	Inferior a 8 μ g cyt./ml de gel	N/A	N/A	N/A
40	Microscopía	Inferior al 3% de perlas rotas, fusionadas, dañadas	1,3	1,3	0,6

Ejemplo 5

45 *Preparación de perlas de 60 μ m de agarosa al 4%*

Se aplicó el procedimiento descrito para la producción de perlas de 100 micrómetros de agarosa al 4% para producir las perlas de 60 micrómetros de agarosa al 4% a la escala de 2 litros. Las diferencias se indican en la presente descripción.

50 Se vertieron lentamente 120 g de agarosa en 1,7 litros de agua purificada bajo mezcla vigorosa. Esta solución se calentó hasta una temperatura comprendida entre 97°C y 99°C durante 30 minutos y se enfrió hasta 70°C. Se añadieron muy lentamente y bajo agitación vigorosa 300 ml de una solución de sulfato amónico 0,75 M, mantenida a 70°C, a la solución de agarosa anterior. La solución final se enfrió hasta una temperatura comprendida entre 56°C y 58°C a una tasa no superior a 0,1°C/minuto.

60 Mientras tanto, se activó la perladora para la estabilización. La distancia entre la rueda de atomización y la columna superior se ajustó a 15 mm. La apertura de la campana se ajustó a 7 cm. Se ajustó la velocidad de la rueda de atomización a 7.200 RPM, se ajustaron todas las válvulas de aguja a 7 y se fijó la presión de vapor a 5 psig en la salida de la caldera. Estos ajustes del vapor permitieron controlar la temperatura de la campana a entre 33°C y 35°C cerca del borde de la rueda de atomización y resultaron adecuados para el producto fabricado y para el tamaño de la campana. Se recirculaban a la bandeja de captación aproximadamente 60 l/minuto de agua purificada mantenida a entre 16°C y 19°C. Las temperaturas resultantes de la perladora estabilizada eran las siguientes:

65 Temperatura en la rueda de atomización: 56°C a 58°C

Temperatura en la bandeja de captación: 16°C a 19°C

ES 2 266 230 T3

Temperatura en la campana cerca del borde de la rueda de atomización: 33°C a 35°C

Temperatura en el área por encima de la rueda de atomización: 68°C a 70°C

- 5 Tras estabilizar la perladora y alcanzar el gel la temperatura correcta, se activó la bomba giratoria, alimentando aproximadamente 0,6 litros de gel/hora a la rueda de atomización. Se registraron las propiedades siguientes:

10	Propiedades/lote	Especificaciones	Lote n° 001018436	Lote n° 001019437	Lote n° 001108446
	Porosidad				
15	Tiroglobulina	> 0,20	0,56	0,47	0,45
	Apoferitina	N/A	N/A	N/A	N/A
	β -amilasa	N/A	N/A	N/A	N/A
20	Alcohol deshidrogenasa	N/A	N/A	N/A	N/A
	Albúmina (sérica bovina)	N/A	N/A	N/A	N/A
	Anhidrasa carbónica	N/A	N/A	N/A	N/A
25	Presión vs. flujo	> 5 cm/hora	10	7	7
	Análisis de tamaño de partícula				
30	Tamaño medio (μm)	N/A	59	61	59
	% entre 30 y 95 micrómetros antes del tamizado	N/A	92,3%	90,5%	86,7%
35	% entre 30 y 95 micrómetros después del tamizado	N/A	91,3%	90,5%	90,5%
	Unión no específica	N/A	N/A	N/A	N/A
40	Microscopía	Inferior al 3% de perlas rotas, fusionadas, dañadas	0%	1,3%	0,8%

- 45 Nuevamente se fabricó el lote n° 001108446 utilizando los deflectores de 6", tal como se ha descrito en el ejemplo anterior, y se comparó con el material estándar para demostrar que la presencia de deflectores no afecta a las propiedades de las partículas.

50 Ejemplo 6

Preparación de perlas de 100 μm de agarosa al 6%

- 55 Se aplicó el procedimiento descrito para la producción de perlas de 100 micrómetros de agarosa al 4% para producir las perlas de 100 micrómetros de agarosa al 6% a la escala de 5 litros. Las diferencias se indican en la presente descripción.

- 60 Se vertieron lentamente 380 g de agarosa en 4,25 litros de agua purificada bajo mezcla vigorosa. Esta solución se calentó hasta una temperatura comprendida entre 97°C y 99°C durante 30 minutos y se enfrió hasta 70°C. Se añadieron muy lentamente y bajo agitación vigorosa 750 ml de una solución de sulfato amónico 0,75 M, mantenida a 70°C, a la solución de agarosa anterior. La solución final se enfrió hasta una temperatura comprendida entre 59°C y 61°C a una tasa no superior a 0,1°C/minuto.

- 65 Mientras tanto, se activó la perladora para la estabilización. La distancia entre la rueda de atomización y la columna superior se ajustó a 15 mm. La apertura de la campana se ajustó a 7 cm. Se ajustó la velocidad de la rueda de atomización a entre 4.900 y 5.100 RPM, se ajustaron todas las válvulas de aguja a entre 7 y 9, y se fijó la presión de vapor a 5 psig en la salida de la caldera. Estos ajustes del vapor permitieron controlar la temperatura de la campana a

ES 2 266 230 T3

entre 37°C y 39°C cerca del borde de la rueda de atomización y resultaron adecuados para el producto fabricado y para el tamaño de la campana. Se recircularon a la bandeja de captación aproximadamente 60 l/minuto de agua purificada mantenida a entre 16°C y 20°C. Las temperaturas resultantes de la perladora estabilizada eran las siguientes:

Temperatura en la rueda de atomización: 59°C a 63°C

Temperatura en la bandeja de captación: 16°C a 20°C

Temperatura en la campana cerca del borde de la rueda de atomización: 37°C a 39°C

Temperatura en el área por encima de la rueda de atomización: 71°C a 74°C

Tras estabilizar la perladora y alcanzar el gel la temperatura correcta, se activó la bomba giratoria, alimentando aproximadamente 1,7 litros de gel/hora a la rueda de atomización. Se registraron las propiedades siguientes:

Propiedades/lote	Especificaciones	Lote n° B28902	Lote n° B32904	Lote n° 001026439
Porosidad				
Tioglobulina	0,25-0,44	0,28	0,31	0,27
Apoferitina	0,39-0,59	0,44	0,47	N/A
β -amilasa	0,48-0,72	0,50	0,52	N/A
Alcohol deshidrogenasa	0,49-0,73	0,56	0,57	N/A
Albúmina (sérica bovina)	0,52-0,78	0,59	0,62	N/A
Anhidrasa carbónica	0,66-0,98	0,73	0,77	N/A
Presión vs. flujo	> 45 cm/hora	60	64	52
Análisis de tamaño de partícula				
Tamaño medio (μ m)	N/A	101	101	102
% entre 76 y 140 micrómetros antes del tamizado	N/A	80,3	80,1	68%
% entre 76 y 140 micrómetros después del tamizado	> 95%	99%	99%	99,4%
Unión no específica	Inferior a 8 μ g cyt./ml de gel	1,7	2,9	N/A
Microscopía	Inferior al 3% de perlas rotas, fusionadas, dañadas	0%	0,3%	1,6%

Se fabricó el lote n° 001026439 utilizando un caudal de la bomba más elevado. Según la teoría, el caudal de la bomba podría incrementarse significativamente sin afectar a la calidad del producto. Esto se confirmó con el lote n° 001026439, con el que se incrementó la bomba hasta su límite, enviando aproximadamente 3,5 litros/hora de gel sobre la rueda de atomización sin afectar a las propiedades. Sólo la distribución de tamaños de partícula antes del tamizado era ligeramente más amplia al incrementar el caudal de la bomba, resultando en un rendimiento inferior del producto. Por lo tanto, el caudal de gel alimentado al disco de atomización no se encuentra limitado a los ejemplos anteriores, tasas de alimentación más altas y más bajas pueden resultar en el mismo producto.

En una forma de realización, la máquina atomizadora puede comprender además por lo menos un deflector, en una realización adicional una pluralidad de deflectores, en una forma de realización adicional 4 deflectores, que se disponen dentro del recinto y que pueden afectar/regular el patrón del aire en el ambiente interior.

ES 2 266 230 T3

Las partículas producidas mediante el aparato y el procedimiento de la invención pueden utilizarse en todas las metodologías cromatográficas y electroforéticas con fines de purificación industrial, incluyendo la cromatografía de afinidad, la filtración en gel, la cromatografía de intercambio iónico, como soporte para la injertación de diferentes tipos de ligandos, y el recubrimiento de esferas rígidas de vidrio o de plástico para diferentes tipos de aplicaciones cromatográficas.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Máquina atomizadora que puede utilizarse para la producción de partículas de polímero poroso, que comprende:

- a. una rueda atomizadora que puede girar alrededor de un árbol;
- b. un distribuidor para depositar polímero en estado líquido en dicha rueda;
- c. una bandeja de captación dispuesta bajo la rueda del atomizador, para recoger las partículas de polímero formadas como resultado de la eyección de polímero desde el borde de la rueda a medida que gira la rueda atomizadora;
- d. un recinto, que encierra dicha rueda atomizadora, dicho distribuidor y dicha bandeja de captación, definiendo dicho recinto una partición entre los ambientes interior y exterior de dicha máquina atomizadora;
- e. una abertura en dicho recinto, que permite el intercambio de gases entre los ambientes interior y exterior, y
- f. medios para controlar la temperatura y la humedad en el ambiente interior.

2. Máquina según la reivindicación 1, en la que dicha abertura es de tamaño variable.

3. Máquina según la reivindicación 2, en la que dicho recinto comprende una pared periférica que rodea dicha rueda atomizadora, dicho distribuidor y dicha bandeja captadora, y una parte de techo que cubre dicha pared periférica.

4. Máquina según la reivindicación 3, en la que dicha pared periférica es generalmente circular.

5. Máquina según la reivindicación 4, en la que dicha abertura se extiende circularmente a lo largo de dicha pared periférica.

6. Máquina según la reivindicación 4 ó 5, en la que dicha pared periférica comprende una parte superior y una parte inferior, estando definida dicha abertura entre dichas partes superior e inferior.

7. Máquina según la reivindicación 6, que comprende además un accionador para desplazar una respecto a la otra dichas partes superior e inferior, con el fin de modificar el tamaño de dicha abertura.

8. Máquina según la reivindicación 7, en la que dicho accionador es operativo para desplazar dicha parte superior a lo largo de dicho eje, con el fin de modificar el tamaño de dicha abertura.

9. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los medios para controlar la temperatura y la humedad comprenden por lo menos uno de entre: una unidad para controlar el tamaño de dicha abertura, una unidad para controlar la temperatura del distribuidor y de la rueda, una unidad para controlar la temperatura y el caudal de agua en la bandeja de captación, por lo menos una válvula que proporciona por lo menos una corriente de vapor respectivo en la periferia de dicha rueda atomizadora por encima de la rueda y en el recinto, y por lo menos una trampa de vapor para deshumidificar el aire en dicho ambiente interior y evitar que las gotas de agua caigan sobre dicha rueda atomizadora.

10. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un monitor capaz de indicar la temperatura en dicho ambiente interior.

11. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un monitor capaz de indicar la humedad en dicho ambiente interior.

12. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además unos medios para el control de la trayectoria destinados a controlar la trayectoria de las partículas desde la periferia de dicha rueda atomizadora hasta dicha bandeja de captación.

13. Máquina según la reivindicación 12, en la que los medios de control de la trayectoria comprenden una unidad para controlar el tamaño de dicha abertura, disponer válvulas de vapor en la periferia de dicha rueda atomizadora, por encima de dicha rueda atomizadora y directamente en dicho recinto, y controlar los patrones de flujo de aire en la periferia de dicha rueda atomizadora.

14. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un reactor para producir el polímero y por lo menos un conducto de temperatura controlada para alimentar el polímero desde el reactor al distribuidor.

ES 2 266 230 T3

15. Máquina según la reivindicación 14, en la que por lo menos un conducto está constituido por un tubo de doble camisa que define un paso interior para alimentar el polímero al distribuidor, y una cubierta exterior, que rodea el paso interior, a través del cual puede circular un líquido, para controlar la temperatura del polímero.

5 16. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho distribuidor se encuentra adaptado para girar en la misma dirección que dicha rueda atomizadora.

10 17. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el distribuidor comprende una pluralidad de orificios.

18. Máquina según la reivindicación 17, en la que la pluralidad de orificios se encuentra dispuesta en un círculo.

19. Máquina según la reivindicación 17, en la que el distribuidor presenta 24 orificios.

15 20. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha rueda atomizadora presenta una superficie plana.

21. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un árbol para recibir dicha rueda atomizadora, siendo dicho árbol cónico y achaflanado, de manera que reduzca las vibraciones durante la rotación de dicha rueda atomizadora.

22. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un árbol para recibir dicha rueda atomizadora, presentando dicho árbol una sección roscada para asegurar dicha rueda atomizadora a dicho árbol.

23. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un recipiente de separación para recibir y separar las partículas de dicha bandeja de captación.

24. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicha rueda atomizadora presenta, en su perímetro, dientes que sobresalen radialmente.

25. Máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además por lo menos un deflector dispuesto en el interior del recinto, para regular el flujo de aire en dicho ambiente interior.

35 26. Máquina según la reivindicación 25, en la que dicho por lo menos un deflector es una pluralidad de deflectores.

27. Máquina según la reivindicación 26, en la que la pluralidad de deflectores comprende 4 deflectores.

40 28. Procedimiento para producir partículas de polímero poroso, que comprende suministrar polímero a una máquina según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y permitir el intercambio de gases a través de dicha abertura, regulando de esta manera la temperatura, la humedad y el flujo de aire dentro de dicho ambiente interior.

29. Procedimiento según la reivindicación 28, que comprende además modificar el tamaño de dicha abertura, con el fin de modificar la tasa de intercambio de gases.

45 30. Procedimiento según la reivindicación 28 ó 29, en el que el polímero es la agarosa.

50

55

60

65

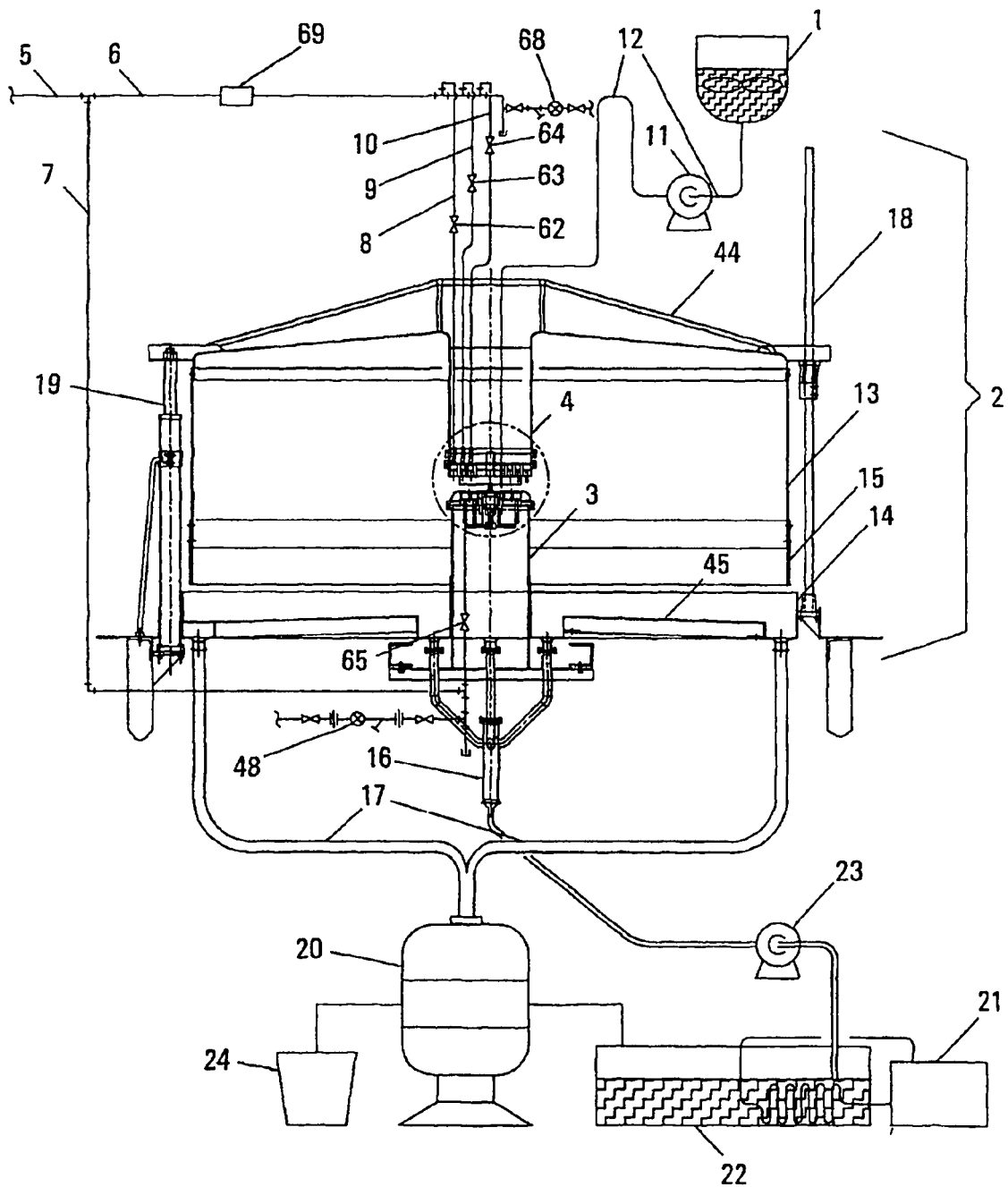


FIG. 1

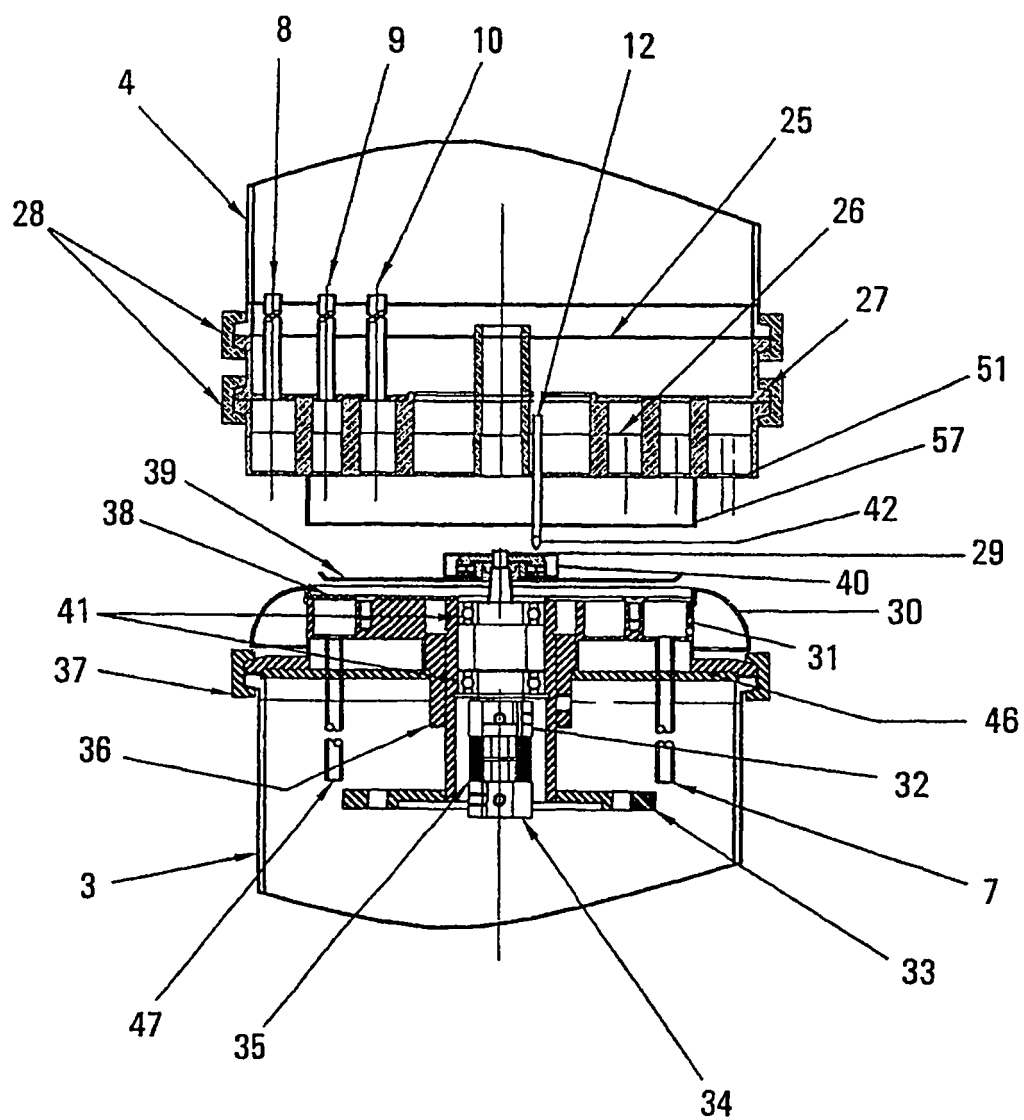


FIG. 2

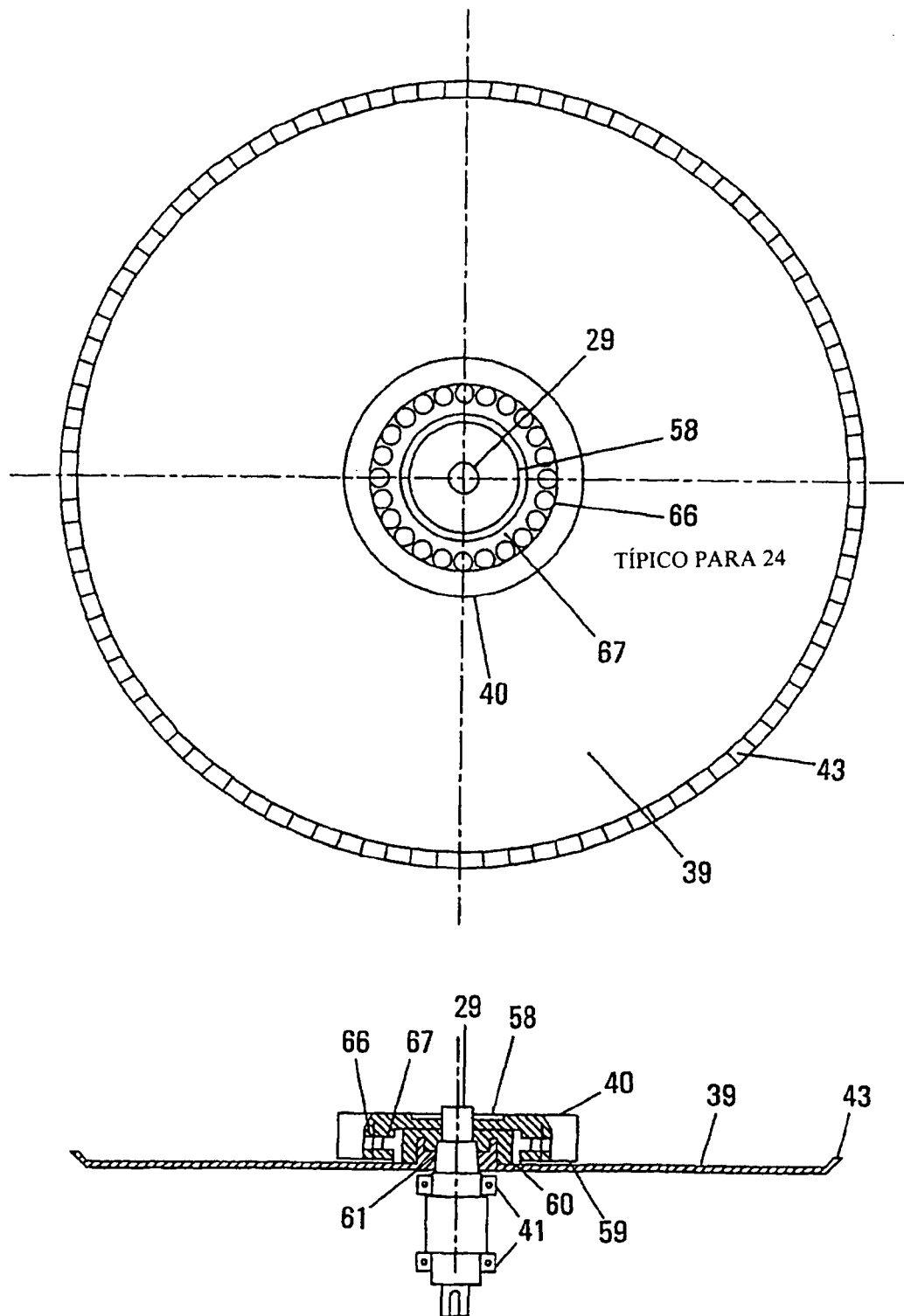


FIG. 3

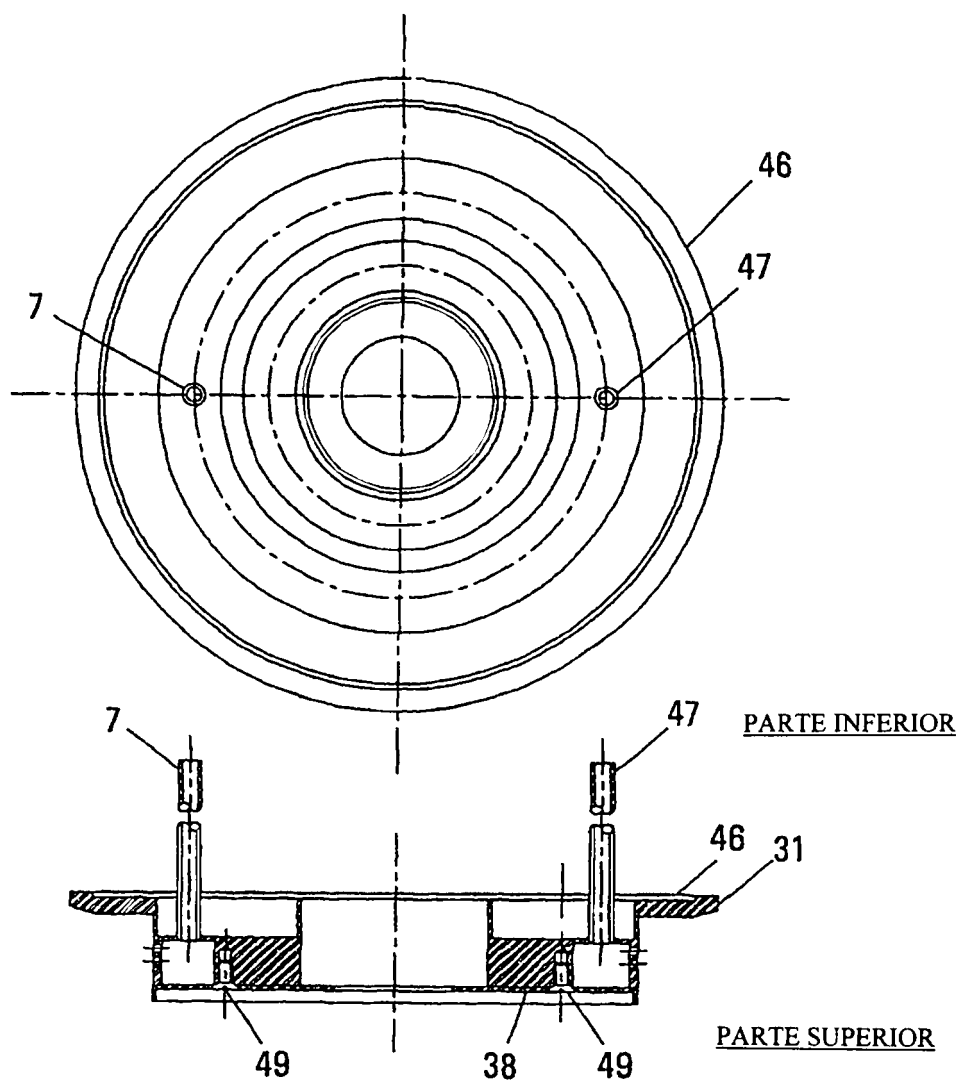


FIG. 4

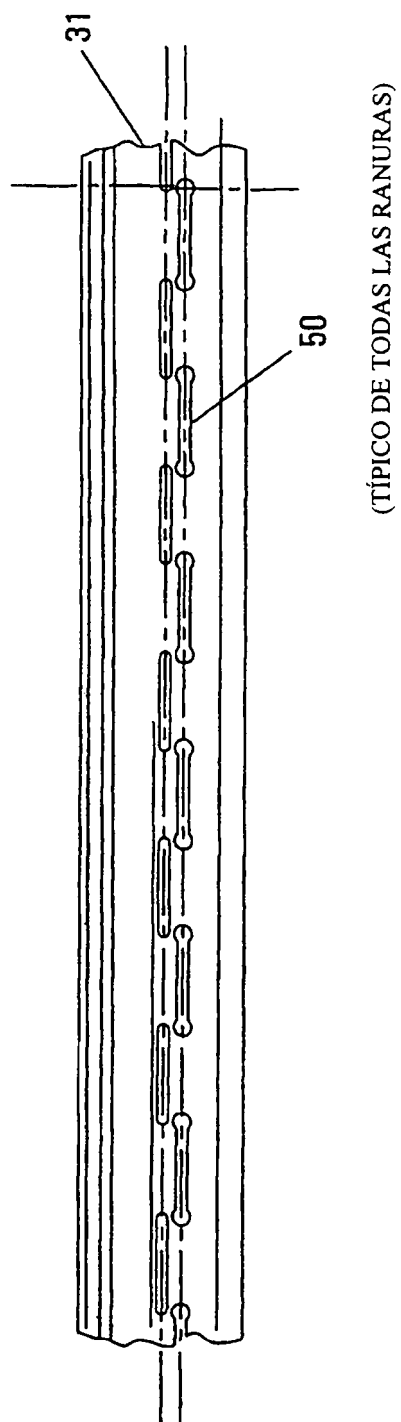


FIG. 5

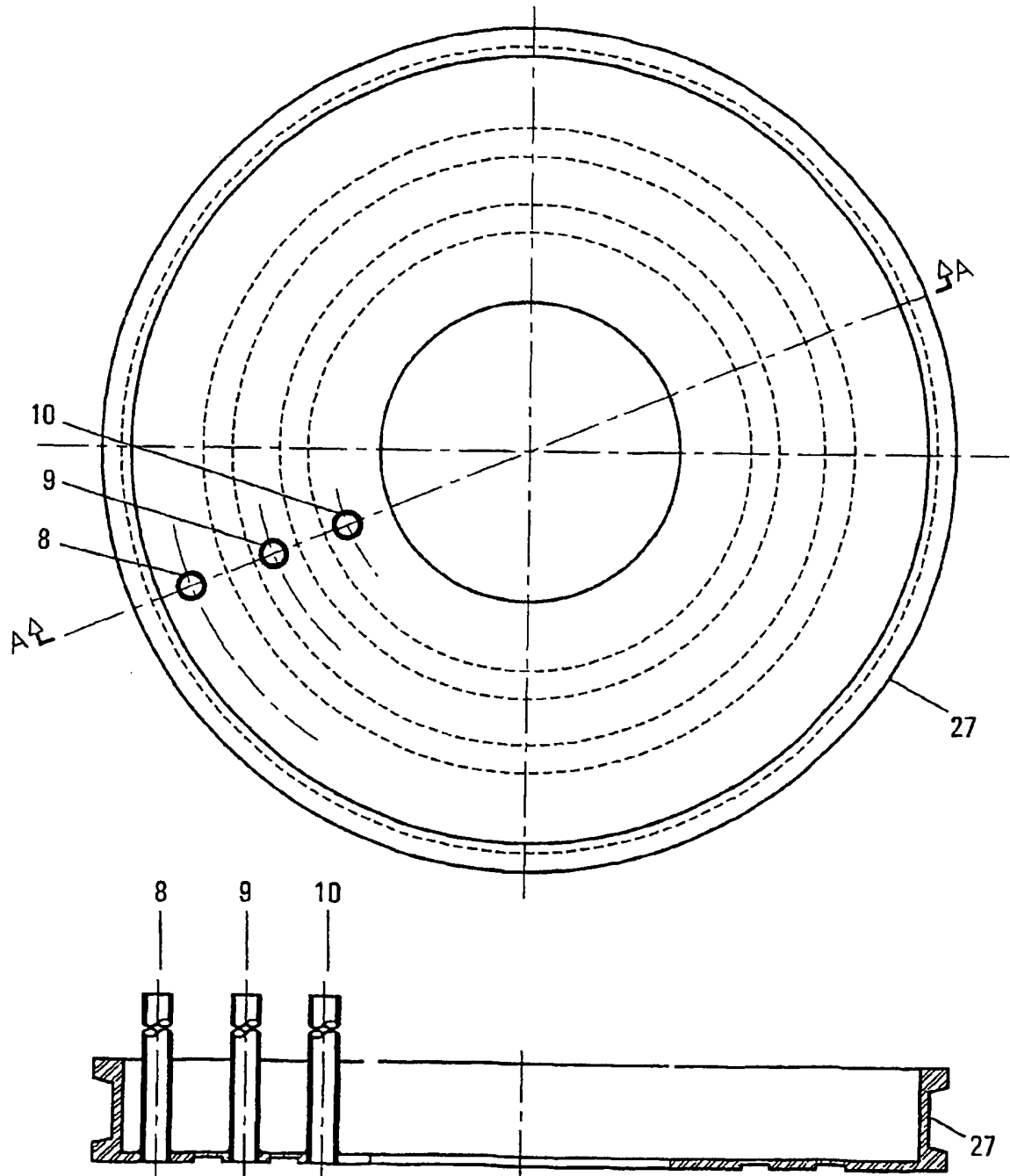


FIG. 6

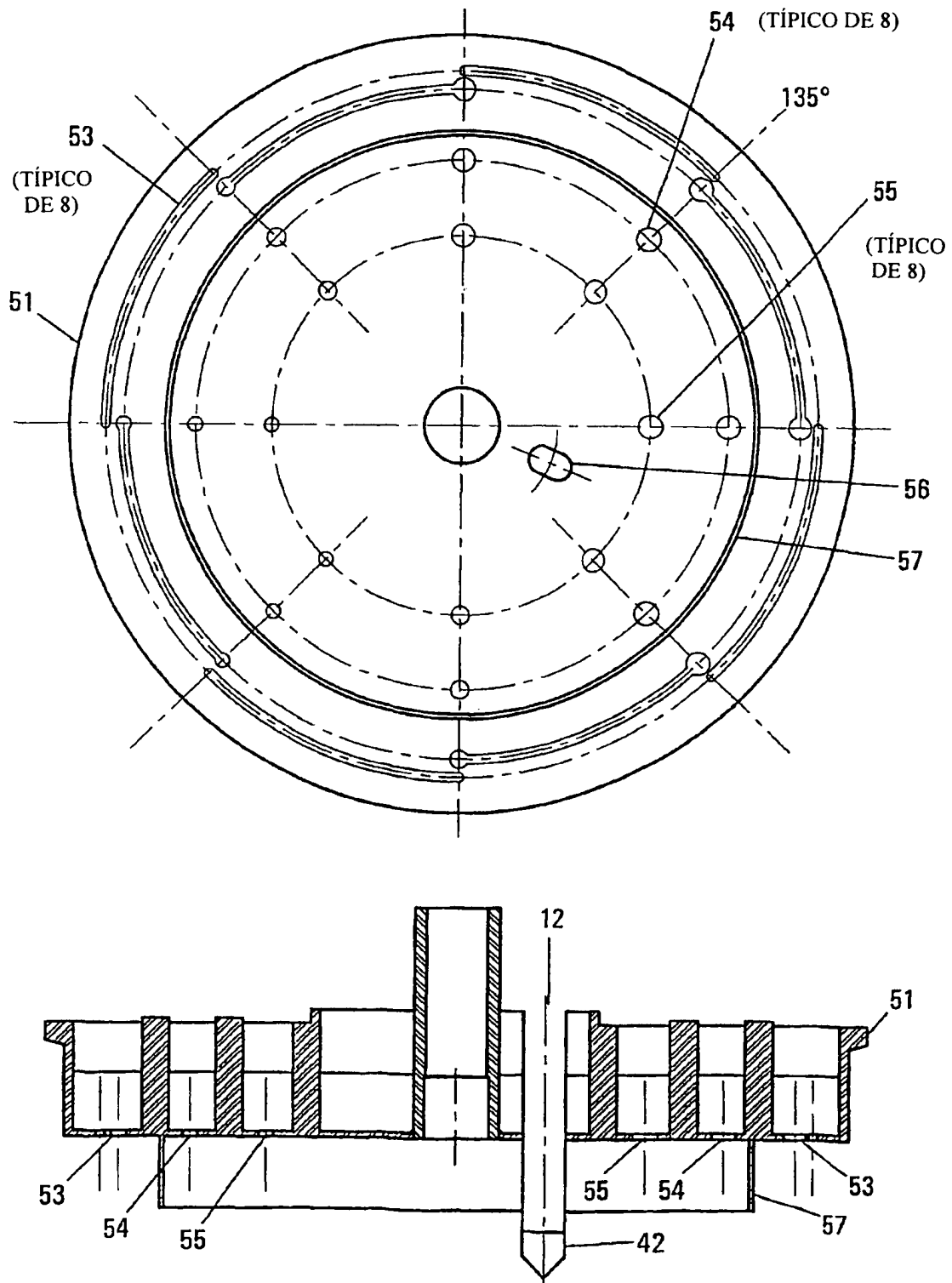


FIG. 7