

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 803**

51 Int. Cl.:

**B01J 13/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2008 PCT/EP2008/066659**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2009 WO09071560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2008 E 08858384 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2222396**

54 Título: **Método para producir perlas**

30 Prioridad:

**03.12.2007 DK 200701722**

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

**24.08.2017**

73 Titular/es:

**PATHEON HOLDINGS I B.V. (100.0%)  
Herengracht 540  
1017CG Amsterdam, NL**

72 Inventor/es:

**LIHME, ALLAN OTTO FOG;  
HANSEN, MARIE BENDIX;  
HOLTE, RENÉ OEHLENSCHLAEGER y  
LARSEN, BRIAN**

74 Agente/Representante:

**CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes**

ES 2 630 803 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

Método para producir perlas.

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método para producir perlas, tal como perlas de alta densidad. Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento continuo y un aparato para fabricar perlas, tal como perlas de alta densidad que comprenden una partícula de núcleo de alta densidad rodeada por un material polimérico.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las perlas que comprenden material polimérico se utilizan comúnmente como una matriz base para medios de cromatografía y el material polimérico usado más comúnmente es agarosa. La agarosa es ideal como una matriz base debido a su mínima absorción no específica, hidrofiliidad, fuerte resistencia química a, por ejemplo, bases y solventes, elevada porosidad y abundancia de grupos OH para reticulación y funcionalización. Una clase de medios cromatográficos comprende una o más partículas de núcleo con un revestimiento de agarosa en el exterior. Dichas perlas son, en particular, útiles para adsorción en lecho fluido debido a que la densidad de dichas perlas se debe controlar para contrarrestar la flotabilidad del flujo para fluidización, pero también se pueden utilizar como medios de intercambio iónico y de lecho relleno por afinidad.

Un método común para fabricar las perlas de agarosa es poner en contacto un líquido acuoso que comprende agarosa con un líquido hidrófobo en un recipiente en agitación. Este proceso por lotes a menudo se utiliza para fabricar perlas tanto, homogéneas como de núcleo. Los sólidos de agarosa se suspenden en agua en presencia del material de núcleo y después se calientan hasta o por encima del punto de fusión de la agarosa (aproximadamente 90 °C). La solución de agarosa caliente se vierte después en un fluido hidrófobo caliente en un recipiente con agitación. El fluido hidrófobo puede ser un disolvente tal como tolueno o aceite mineral. Debido a que la solución acuosa de agarosa y el fluido hidrófobo no se mezclan, la agitación constante convierte a los dos líquidos en una emulsión con el material de núcleo rodeado por la solución de agarosa caliente en forma de gotitas pequeñas suspendidas en el fluido hidrófobo. Normalmente, se añade un tensioactivo soluble en el fluido fóbico para estabilizar las gotitas minúsculas de modo que éstas no se fusionen en gotas más grandes. Después, la emulsión se enfría gradualmente en el tanque de agitación durante aproximadamente 30-300 minutos para solidificar las gotitas como perlas gelificadas. Las perlas pueden lavarse entonces y tamizarse para estrechar la distribución hasta el intervalo útil.

En el documento EP 1 764 151 (el mismo que el documento US 2007/0069408), se describe un método diferente para producir agarosa o perlas de agarosa con un núcleo sólido. El proceso implica disolver/fundir la agarosa en un líquido adecuado, mezclarla con un líquido hidrófobo para formar una emulsión y mantener dicha emulsión a una temperatura igual o mayor que el punto de gelificación de la agarosa, pasando la emulsión a través de un mezclador estático para crear gotitas de agarosa y solidificar las gotitas de agarosa en un segundo baño de líquido hidrófobo. Las perlas se pueden recuperar después mediante decantación o separación por centrifugación. Las perlas se pueden lavar y utilizar o procesar adicionalmente para reticular la agarosa y/o añadir diversas funcionalidades en la agarosa. El documento EP 1 764 151 utiliza un mezclador estático en lugar de un recipiente de agitación para reducir al mínimo las no uniformidades en la formación de perlas de agarosa y para crear un método continuo para fabricar las perlas.

En el documento CN 1457919 A se desvela un método para preparar un material de núcleo de alta densidad revestido con un medio de cubierta fina de gel de agarosa mediante preparación de una suspensión y emulsificación en un aceite para ensalada bajo la adición de emulsionante. Las perlas se forman por enfriamiento en el mismo reactor.

El documento EP 1 764 151 se desvela un método diferente para producir perlas de agarosa, comprendiendo dicho método las etapas de 1) formar una pre-emulsión combinando una solución de agarosa, un aceite mineral y un emulsionante por agitación en un primer baño de aceite a 80 °C usando un agitador de hélice; 2) someter dicha pre-emulsión a emulsificación adicional usando una mezcladora estática Kenics; y 3) bombear dicha emulsión del primer baño de aceite a un segundo baño de aceite a 5 °C en el que la emulsión se enfría y se obtienen las perlas.

En la técnica anterior la mayoría de las divulgaciones están dirigidas a métodos a escala de mesa de trabajo en los

- que el método completo, el calentamiento, la emulsificación y el enfriamiento, tienen lugar dentro del mismo recipiente de reacción durante un periodo de 30 minutos o más. En la escala de producción en masa real, o producción a escala industrial, el tiempo de procesamiento, en particular el tiempo de enfriamiento, podría ser mucho más largo. Un problema adicional en las divulgaciones de la técnica anterior es que los métodos descritos en la técnica anterior son métodos no continuos o se usan fuerzas de cizalladura insuficientes al dotar la emulsión de partículas de núcleo; el material polimérico (por ejemplo, agarosa) y líquido hidrófobo para proporcionar perlas de alta densidad preferiblemente de un tamaño promedio pequeño que evite o minimice la fusión de las perlas como perlas agregadas más grandes y grumos irregulares.
- 5
- 10 Por lo tanto, en lugar de métodos por lotes voluminosos, sería deseable utilizar un proceso realmente continuo para la producción de perlas, tal como la producción de perlas de alta densidad. Aunque se han investigado y documentado varios tipos de métodos de producción de perlas, las patentes y la bibliografía no dicen nada cuando se trata de una producción continua de perlas a escala industrial, tal como perlas de alta densidad.
- 15 Por lo tanto, sería deseable proporcionar un método mejorado y un sistema mejorado para producir perlas, tal como perlas de alta densidad, y en particular, una producción continua de perlas a escala industrial, tal como las perlas de alta densidad, que sean de forma esférica altamente regular y de tamaño de partícula promedio pequeño con agregación mínima de las perlas. La presente invención proporciona tal proceso.

## 20 OBJETO DE LA INVENCION

Es un objeto de las realizaciones de la invención proporcionar un método y un sistema para producir perlas, tal como perlas de alta densidad, a una escala continua e industrial.

## 25 RESUMEN DE LA INVENCION

Por lo tanto, un aspecto de la invención se refiere a un método para producir perlas de acuerdo con la reivindicación 1.

- 30 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un sistema que comprende un primer reactor, comprendiendo dicho reactor:

- 35 i) medios para emulsificar (a) una composición líquida que comprende un material capaz de gelificarse; y (b) una primera fase hidrófoba, mediante adición de energía mecánica externa para crear una emulsión que comprende gotitas individuales que comprenden el material capaz de gelificarse en la primera fase hidrófoba (en la que el material capaz de gelificarse proporciona una fase discontinua y la primera fase hidrófoba proporciona una fase continua);
- 40 iii) al menos una salida, transfiriendo dicha salida la emulsión del primer reactor a un reactor para la estabilización de las gotitas.

## 40 LEYENDAS DE LA FIGURA

- 45 La figura 1 muestra el método de la presente invención y el sistema de la presente divulgación para producir perlas de alta densidad.
- La figura 2 muestra el rendimiento del producto en función de la velocidad de rotación del mezclador en línea.
- La figura 3 muestra el rendimiento del producto en función de la entrada de energía mecánica externa por litro de volumen del reactor.
- 50 La figura 4 muestra la estructura conceptual de perlas de agarosa de alta densidad que comprenden partículas de carburo de tungsteno atrapadas en la red de polímero de agarosa según se utiliza en los ejemplos 1 y 2.

Ahora, la presente invención se describirá en más detalle a continuación.

## 55 DIVULGACION DETALLADA DE LA INVENCION

Las perlas, tal como las perlas de alta densidad, de acuerdo con la presente invención, se pueden utilizar para varios propósitos. En particular, las perlas, tal como las perlas de alta densidad de acuerdo con la presente invención, se pueden utilizar para cromatografía, tal como adsorción en lecho fluido, adsorción en lecho expandido, adsorción en

lecho relleno, por ejemplo, para aislar o separar compuestos específicos a partir de un medio complejo. Un medio complejo puede ser un medio obtenido a partir de fuentes naturales tales como leche, sangre, extractos de frutas, extractos vegetales, extractos de pescado, o el medio se puede obtener a partir de un proceso de fermentación, o el medio puede ser un desecho industrial, aguas residuales o similares.

5

La producción de perlas, tal como las perlas de alta densidad, para su uso, por ejemplo, en cromatografía, ha sido problemática, antes que se proporcionara la presente invención, debido a que las gotitas, tales como las gotitas de alta densidad formadas durante la producción de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, tienden a fusionarse durante la emulsificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico (opcionalmente en combinación con la partícula de núcleo de control de la densidad) y la primera fase hidrófoba, tal como una fase orgánica, o antes de que las perlas, tal como las perlas de alta densidad, se hayan estabilizado lo suficiente, tal como mediante enfriamiento para proporcionar perlas estabilizadas, tal como las perlas estabilizadas de alta densidad. En el presente contexto, las expresiones "perlas estabilizadas" y "perlas de alta densidad estabilizadas" se refieren a perlas que no se fusionan a temperaturas por debajo del punto de fusión y/o el punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, preferiblemente a temperaturas de 10 °C o más por debajo del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, más preferiblemente a temperaturas de 20 °C o más por debajo del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, de manera, incluso más preferiblemente a temperaturas de 30 °C o más por debajo del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, o incluso más preferiblemente a temperaturas de 40 °C o más por debajo del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. En el presente contexto, las expresiones "perlas de alta densidad estabilizadas" y "perlas de alta densidad" se pueden utilizar de manera intercambiable. En el presente contexto, las expresiones "perlas estabilizadas" y "perlas" se pueden utilizar de manera intercambiable.

10

15

20

25

En el presente contexto, la expresión "material capaz de gelificarse" se refiere a un material que se licua cuando se calienta por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse y que puede cambiar de un estado líquido a un estado sólido, hidratado (gel) cuando se somete a medios para gelificación, tales como mediante enfriamiento del material a una temperatura por debajo del punto de gelificación. El "punto de fusión" a menudo es más alto que el punto de gelificación.

30

En una realización de la invención, el material capaz de gelificarse comprende un material polimérico.

La expresión "composición líquida" en el presente contexto, se refiere a una suspensión o solución del material capaz de gelificarse en un disolvente.

35

En una realización de la invención, la composición líquida es una suspensión.

En una realización de la invención, la suspensión es una suspensión acuosa.

40

En una realización de la invención, la composición líquida es una solución.

En una realización de la invención, la primera fase hidrófoba comprende una fase orgánica y/o una fase inorgánica.

En una realización de la invención, la fase orgánica es un aceite, tal como un aceite mineral.

45

En una realización de la invención, la fase orgánica es un aceite vegetal o un aceite de silicona.

Un aspecto de la invención es un método para producir perlas de alta densidad que comprenden un material capaz de gelificarse y una partícula de núcleo de control de la densidad.

50

Un aspecto adicional de la invención es proporcionar un método para producir perlas, tal como las perlas de alta densidad, que no estén sustancialmente agregadas, que no estén deformadas o distorsionadas, cuyo método proporciona medios para evitar la fusión de las gotitas de emulsión (la fase discontinua) bajo su estabilización para convertirse en perlas gelificadas. En el presente contexto, la expresión "perlas que no se fusionan" se refiere sustancialmente a la no coalescencia de las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad producidas durante la producción de las perlas, tal como las perlas de alta densidad de acuerdo con la presente invención. Sustancialmente sin coalescencia se refiere a la no formación o formación limitada de agregados, deformaciones y estructuras mal formadas, y entidades fibrosas de un material capaz de gelificarse, tal como agarosa y una partícula de núcleo de control de la densidad, tal como carburo de tungsteno, y preferiblemente menos del 5 % de la

55

suspensión acuosa presenta coalescencia, tal como menos del 3 % de la suspensión acuosa presenta coalescencia, por ejemplo, menos del 1 % de la suspensión acuosa presenta coalescencia, tal como menos del 0,5 % de suspensión acuosa presenta coalescencia, o por ejemplo, menos del 0,1 % de la suspensión acuosa presenta coalescencia.

5

La expresión "suspensión acuosa" se refiere en el presente contexto, a una suspensión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y opcionalmente la partícula de núcleo de control de la densidad, preferiblemente, como una suspensión en estado fundido (de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, en el material polimérico), cuando se calienta por encima del punto fusión del material susceptible gelificación, tal como el material polimérico, ya sea en presencia o en ausencia de un disolvente acuoso, por ejemplo agua.

10

Gracias a la presente invención actualmente se ha hecho posible proporcionar un método para producir perlas, tal como las perlas de alta densidad, en un proceso continuo.

15

Asimismo, se ha hecho posible proporcionar un método para producir perlas, tal como las perlas de alta densidad, a una escala industrial. En particular, se ha hecho posible proporcionar un método para producir perlas, tal como las perlas de alta densidad, en un proceso continuo a una escala industrial.

20 En la presente invención, la expresión "escala industrial" se refiere a la producción de al menos 5 kg de perlas, tal como perlas de alta densidad/hora, tal como al menos 10 kg de perlas, tal como perlas de alta densidad/hora, por ejemplo al menos 15 kg de perlas, tal como perlas de alta densidad/hora, tal como al menos 30 kg de perlas, tal como perlas de alta densidad/hora, por ejemplo al menos 50 kg de perlas, tal como perlas de alta densidad/hora, dependiendo de la aplicación específica de las perlas, tal como perlas de alta densidad.

25

Para proporcionar las perlas, tal como perlas de alta densidad, se puede someter a medios para emulsificación una primera mezcla que comprende a) la composición líquida, tal como la suspensión de partículas de núcleo de control de la densidad, si hubiera, en el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y b) la primera fase hidrófoba, tal como una fase orgánica. En el presente contexto, la expresión "medios para emulsificación" se refiere a un proceso de emulsificación mediante el cual se prepara una emulsión. Una emulsión es una mezcla de sustancias inmiscibles (no mezclables). Por lo tanto, una sustancia (la fase dispersa, tal como la suspensión acuosa) se dispersa en la otra (la fase continua, tal como la primera y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o la segunda fase orgánica).

30

35 En el contexto de la presente invención, la expresión "primera mezcla" se refiere a una mezcla de la composición líquida, tal como la suspensión acuosa (la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico) y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, antes que se forme una emulsión. En el presente contexto, el término "emulsión" se refiere a una mezcla donde se forman una fase discontinua (la composición líquida, tal como la suspensión acuosa) y una fase continua (la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica).

40

En una realización de la presente invención, la distribución de tamaño de la perla, tal como la perla de alta densidad, y/o la densidad de la perla, tal como la perla de alta densidad, se pueden determinar mediante el grado de la energía mecánica externa añadida, por ejemplo, la velocidad de mezcla de un mezclador mecánico, tal como un mezclador en línea.

45

Asimismo, la distribución de tamaño de la perla, tal como la perla de alta densidad, y/o la densidad de la perla, tal como la perla de alta densidad, se pueden determinar mediante el caudal de la primera mezcla que comprende la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y la primera fase hidrófoba, tal como la fase orgánica, de la mezcla, emulsificación y estabilización, tal como mediante enfriamiento (estabilización).

50

Además, la distribución de tamaño de la perla, tal como la perla de alta densidad y/o la densidad de la perla, tal como la perla de alta densidad puede determinarse por la densidad de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, así como la densidad de la composición líquida, tal como la suspensión acuosa de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico.

55

Adicionalmente, la distribución de tamaño de la perla, tal como la perla de alta densidad y/o la densidad de la perla,

tal como la perla de alta densidad pueden determinarse por la viscosidad de la composición líquida, tal como la suspensión acuosa que comprende el material capaz de gelificarse fundido, tal como el material polimérico y la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, a emulsionarse en la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica. En particular, la concentración del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, puede tener influencia sobre el tamaño resultante de las perlas, tal como las perlas de alta densidad.

En una realización adicional de la presente invención, la viscosidad de la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica y/o la viscosidad de la emulsión pueden afectar a la distribución de tamaño de las perlas, tal como las perlas de alta densidad y/o la densidad de las perlas, tal como las perlas de alta densidad. En una realización de la presente invención, la distribución de tamaño de las perlas, tales como las perlas de alta densidad, y/o la densidad de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, pueden verse influenciadas por al menos por dos de las características mencionadas anteriormente (extensión de la energía mecánica externa añadida; caudal; viscosidad del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, la viscosidad de la composición líquida, tal como la suspensión acuosa; la densidad de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, la densidad de la composición líquida, tal como la suspensión acuosa de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico; la viscosidad de la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica y la viscosidad de la emulsión), tal como al menos 3 de las características mencionadas anteriormente, por ejemplo, 4 de las características mencionadas anteriormente, tal como al menos 5 de las características mencionadas anteriormente, por ejemplo, 6 de las características mencionadas anteriormente.

Preferiblemente, la distribución de tamaño y/o la densidad de la perla o perlas, tal como la perla o perlas de alta densidad, se pueden controlar mediante la extensión de energía mecánica externa proporcionada en la etapa (ii).

En la presente invención, el proceso de emulsificación implica la adición de energía mecánica externa a la primera mezcla de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica.

Preferiblemente, la energía mecánica externa corresponde al menos a 100 vatios/l de volumen del reactor, por ejemplo, al menos 250 vatios/l de volumen del reactor, tal como al menos 400 vatios/l de volumen del reactor, por ejemplo, al menos 500 vatios/l de volumen del reactor, tal como al menos 750 vatios/l de volumen del reactor, por ejemplo, al menos 1000 vatios/l de volumen del reactor, tal como al menos 1250 vatios/l de volumen del reactor, por ejemplo, al menos 1500 vatios/l de volumen del reactor, tal como al menos 1750 vatios/l de volumen del reactor, tal como al menos 2000 vatios/l de volumen del reactor, por ejemplo, al menos 3000 vatios/l de volumen del reactor, tal como al menos 5000 vatios/l de volumen del reactor, por ejemplo, al menos 10.000 vatios/l de volumen del reactor.

En la invención, la energía mecánica externa corresponde al menos a 100 vatios/l de volumen del reactor, tal, al menos 250 vatios/l.

En una realización de la invención, la energía mecánica externa corresponde al menos a 1000 vatios/l de volumen del reactor, tal, al menos 2000 vatios/l.

El volumen del reactor puede denominarse como el volumen de llenado de líquido del primer reactor en el que se aplica la energía mecánica externa. El primer reactor puede tener forma de un cubo, esfera o una cavidad que tenga al menos una entrada de líquido y una salida de líquido o puede tener incluso forma de un tubo o tubería que tenga una zona definida y localizada en la que se aplique la entrada mecánica externa a los fluidos introducidos.

El proceso de emulsificación se puede proporcionar mediante adición de una energía mecánica externa, tal como mezcla mecánica, sacudimiento, meneo, agitación, aspersion, rotación, vibración mecánica, molienda, cizalladura, compresión, utilizando ondas de presión, tales como ondas ultrasónicas; o una combinación de los mismos. En una realización de la presente invención, el proceso de emulsificación se puede combinar además con una acción química, tal como la adición de un tensioactivo o un emulsionante.

En una realización preferida de la presente invención, el proceso de emulsificación se puede proporcionar mediante acción mecánica, preferiblemente, por la acción de un mezclador mecánico, tal como un mezclador en línea.

Las expresiones "mezclador mecánico" y "mezcladores dinámicos" se pueden utilizar de forma intercambiable en el campo de la presente invención. Sin embargo, el funcionamiento y el efecto de las dos expresiones se consideran iguales. Preferiblemente, el mezclador mecánico (o el mezclador dinámico) se opera a una velocidad de 100 rpm o

más, tal como una velocidad de 200 rpm o más, por ejemplo, una velocidad de 500 rpm o más, tal como una velocidad de 1000 rpm o más, por ejemplo, una velocidad de 1500 rpm o más, tal como una velocidad de 2000 rpm o más, por ejemplo, una velocidad de 2500 rpm o más, tal como una velocidad de 3000 rpm o más, por ejemplo, una velocidad de 3500 rpm o más, tal como una velocidad de 4000 rpm o más, por ejemplo, una velocidad de 4500 rpm o más, tal como una velocidad de 10.000 rpm o más, por ejemplo, una velocidad de 20.000 rpm o más, tal como una velocidad de 30.000 rpm o más, por ejemplo, una velocidad de 50.000 rpm o más.

En una realización de la invención, la energía mecánica externa se proporciona por un mezclador mecánico que funciona a una velocidad de 100 rpm o más, tal como 200 rpm o más, tal como 500 rpm o más.

10 En una realización de la invención, la energía mecánica externa se proporciona por un mezclador mecánico que funciona a una velocidad de 1000 rpm o más, tal como 3000 rpm o más, tal como 6000 rpm o más.

Preferiblemente, la energía mecánica externa se puede proporcionar mediante un mezclador en línea. En el presente contexto, la expresión "mezclador en línea" se refiere a un dispositivo que funciona ejerciendo una potente succión, extrayendo la composición líquida, tal como la suspensión acuosa y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, al conjunto de rotor/estator, después las fuerzas centrífugas conducen la primera mezcla hacia la periferia donde se somete a una acción de molienda que crea la emulsión. Esto va seguido de cizalladura hidráulica intenso a medida que la emulsión formada se fuerza a pasar, a alta velocidad, a través de perforaciones en el estator, después a través de la salida de la máquina y a lo largo de tuberías. Al mismo tiempo, la composición líquida fresca, tal como la suspensión acuosa y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica se introduce continuamente en el mezclador en línea, manteniendo el ciclo de mezcla y bombeo, y contribuyendo de este modo al establecimiento de un método continuo de producción de perlas, tal como las perlas de alta densidad. Cabe mencionar que el experto en la técnica fácilmente puede seleccionar otros medios de emulsificación donde dichos medios pueden realizar funciones similares.

En el presente contexto, la expresión "energía mecánica externa" no implica mezcladores estáticos ya que se considera que estos mezcladores no abastecen energía mecánica externa y que la energía suministrada por un mezclador estático no es suficiente para proporcionar las perlas, tal como las perlas de alta densidad.

30 Los mezcladores estáticos generalmente se utilizan en procesos que implican un intercambio de cantidad de momento, calor y/o masa. Los mezcladores estáticos se pueden utilizar para la homogenización, para la reducción del espectro de tiempo de residencia, para la dispersión y para transferencia de calor en operaciones continuas. Un mezclador estático es un dispositivo para combinar (mezclar) dos flujos miscibles líquidos o en fase de vapor, para dispersar líquidos inmiscibles creando una emulsión, para dispersar gases en líquidos y para transferencia de calor.

Los mezcladores estáticos son diferentes de los mezcladores mecánicos (dinámicos) (bombas, agitadores), ya que éstos no tienen partes móviles. La energía de mezcla se administra por las bombas que transportan los líquidos a través del sistema y se extrae del flujo a través de la caída de presión.

40 Por lo tanto, la eficiencia de un mezclador estático es altamente dependiente, y limitada, por el caudal del líquido aplicado. Este no es el caso para un dispositivo dinámico/mecánico, el cual puede permitir una entrada de energía muy alta localizada en cualquier ubicación confinada elegida en la línea de procesamiento.

45 Por lo tanto, los inventores de la presente invención han encontrado que los mezcladores estáticos son insuficientes para crear perlas, tal como las perlas de alta densidad, debido a la energía relativamente baja por unidad de volumen disponible para emulsificación de la composición líquida, tal como la suspensión acuosa, en la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica.

## 50 El método

En una realización del método de acuerdo con la invención, las etapas (i) y/o (ii) en el mismo se realizan a una temperatura por encima del punto de gelificación del material capaz de gelificarse.

55 En una realización de la invención, los medios para gelificación comprenden gelificación térmica mediante reducción de la temperatura de la emulsión desde una temperatura por encima del punto de gelificación hasta una temperatura menor que el punto de gelificación.

Con la expresión "gelificación térmica" en el presente contexto se refiere a la formación de un gel por medio de

cambio de temperatura del material capaz de gelificarse desde una temperatura por encima del punto de gelificación hasta una temperatura por debajo del punto de gelificación con el fin de obtener perlas de partícula individual no aglomeradas.

5 En un aspecto preferido de la presente invención se proporciona un método para producir una o más perlas de alta densidad que tengan una densidad de 1,5 g/ml o más, y que comprendan una partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por un material polimérico. El método comprende las etapas de:

- 10 (i) añadir (a) una suspensión acuosa que comprende la partícula de núcleo de control de la densidad y el material polimérico; y (b) una primera fase orgánica a un primer reactor;
- 15 (ii) someter la suspensión acuosa y la primera fase orgánica, a medios para emulsificación mediante adición de energía mecánica externa creando una emulsión que comprenda una o más gotitas de alta densidad individuales que comprenden la partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por el material polimérico en la primera fase orgánica (en la que la partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por el material polimérico proporciona una fase discontinua y la primera fase orgánica proporciona una fase continua);
- 20 (iii) estabilizar las gotitas de alta densidad transfiriendo la emulsión desde el primer reactor a un reactor de estabilización donde la temperatura de la emulsión obtenida en la etapa (ii) se reduce a una temperatura por debajo del punto de gelificación del material polimérico en 5 minutos o menos, y se forman las perlas de alta densidad,

en el que las etapas (i) y/o (ii) se realizan a una temperatura por encima del punto de gelificación del material polimérico.

25 En una realización, el método de acuerdo con la invención sirve para producir perlas de alta densidad que tienen una densidad de 2.0 g/ml o más.

En una realización, el método de acuerdo con la invención sirve para producir perlas de alta densidad que tienen una densidad de 3,0 g/ml o más.

30 En el presente contexto, la expresión "una o más gotitas de alta densidad" se refiere a la partícula de núcleo de alta densidad rodeada por el material polimérico en la que el material polimérico está en forma licuada.

35 Para elaborar la emulsión, la temperatura de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico en la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, debe estar en o por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. Preferiblemente, la temperatura debe ser 1 °C o más por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, tal como 5 °C o más por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, tal como 10 °C o más por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo, 20 °C o más por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, tal como 30 °C o más por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo 40 °C o más por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico.

45 En una realización más de la presente invención, el punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, puede ser menor que el punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico y entonces la temperatura se puede regular hasta ser menor que el punto de fusión (pero por encima del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico) antes de entrar en el primer reactor. En tal situación, la temperatura entonces preferiblemente debe ser de 5 °C o más por encima del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, tal como 10 °C o más por encima del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo, 20 °C o más por encima del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, tal como 30 °C o más por encima del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo 40 °C o más por encima del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico,

50

55 polimérico.

En una realización de la presente invención, la temperatura de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y/o la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica en la etapa (i) y/o (ii), es de 40 °C o más, tal como 50 °C o más, por ejemplo, 70 °C

o más, tal como 80 °C o más, por ejemplo, 90 °C o más, tal como 110 °C o más, por ejemplo, 120 °C o más, tal como en el intervalo de 40-120 °C, por ejemplo en el intervalo de 50-110 °C, tal como en el intervalo de 40-95 °C, por ejemplo en el intervalo de 60-90 °C, tal como aproximadamente 80 °C.

- 5 En el presente contexto, la expresión "punto de fusión" se refiere al estado en el cual el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, cambia de una fase sólida a una fase líquida.

La composición líquida, tal como la suspensión acuosa y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, se pueden añadir, secuencialmente, por separado, simultáneamente o como una mezcla heterogénea, en un primer reactor. La primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica puede ser preferiblemente aceite, tal como aceite mineral, que se puede calentar a o por encima de la temperatura del punto de fusión o el punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, tal como agarosa, para mantenerla en solución. Esto forma una emulsión líquida que tiene una fase continua y una fase discontinua en la que la fase hidrófoba, tal como el aceite, es la fase continua y la composición líquida, tal como la suspensión acuosa que comprende la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, rodeada por el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, es la fase discontinua. La primera mezcla que comprende la composición líquida, tal como la suspensión acuosa y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, se trata mecánicamente, por ejemplo, se agita o se menea para crear la emulsión, preferiblemente la velocidad del meneo o la agitación puede influir en el tamaño y/o densidad resultante de las perlas, tal como las perlas de alta densidad y/o las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad. Otras características que pueden influir en el tamaño y/o densidad de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, y/o de las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, pueden ser la temperatura de la emulsión, la concentración del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, tal como agarosa, que se añaden a la composición líquida, tal como la suspensión acuosa, la viscosidad de la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, la viscosidad del material capaz de gelificarse fundido, tal como el material polimérico y la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, que se van a emulsificar, la densidad de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y la densidad de la suspensión acuosa de la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, el volumen de la composición líquida, tal como la suspensión acuosa que comprende el núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, con respecto al volumen de la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica o cualquier combinación de los mismos.

En una realización de la presente invención, la emulsión comprende una relación entre la composición líquida, tal como la suspensión acuosa, que comprende el núcleo de control de la densidad, si estuviera presente y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, que está en el intervalo de 1:1-1:20, tal como en la relación 1:1,5-1:10, por ejemplo, en la relación 1:2-1:10, tal como en la relación 1:3-1:10, por ejemplo en la relación 1:3-1:8, tal como en la relación 1:3-1:5, por ejemplo, en la relación 1:3-1:4.

Preferiblemente, la composición líquida, tal como la suspensión acuosa, comprende la partícula de núcleo de control de la densidad al 1 % v/v o más de la partícula de núcleo de control de la densidad con respecto al material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, tal como al 3 % v/v o más, tal como al 5 % v/v o más, tal como al 8 % v/v o más, tal como al 10 % v/v o más, tal como al 12 % v/v o más, tal como al 15 % v/v o más, tal como al 20 % v/v o más, tal como al 25 % v/v o más de la partícula de núcleo de control de la densidad con respecto al material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico.

Un método para elaborar perlas, tal como las perlas de alta densidad, puede implicar crear una composición líquida, tal como la suspensión acuosa, mediante adición del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, a un recipiente o tanque, opcionalmente con un disolvente acuoso seguido de calentamiento a una temperatura en o por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. Dependiendo del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, preferiblemente, ésta es generalmente de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 120 °C, por ejemplo, para disolver el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico en la composición líquida, tal como la suspensión acuosa. Por lo tanto, antes de añadir el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, en el primer reactor, el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, puede estar suspendido en un disolvente acuoso o puede estar fundido. Preferiblemente, la partícula de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, se pueden calentar a una temperatura por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, antes de añadirse en el primer reactor.

En una realización preferida de la presente invención, el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, se puede mezclar con la partícula de núcleo de control de la densidad antes de añadirse al primer reactor con la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica en la etapa (i). Además, preferiblemente, la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, se calientan a una temperatura por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, antes de mezclarse con la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, y/o antes de añadirse al primer reactor.

10 En el presente contexto, la expresión "disolvente acuoso" se refiere a un líquido que es adecuado para disolver el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. Preferiblemente, el disolvente acuoso es agua. En una realización de la presente invención, se puede añadir una cantidad menor, hasta el 20 % en peso de la composición líquida, tal como la suspensión acuosa, de uno o más co-disolventes para mejorar la solubilidad del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. Los ejemplos de co-disolventes adecuados pueden ser N-metilpirrolidona, dimetilacetamida y/o sulfóxido de dimetilo. Otros tipos de disolventes y co-disolventes acuosos adecuados se conocen bien por el experto en la técnica.

En una realización preferida de la presente invención, el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, se deja gelificar y las perlas, tal como las perlas de alta densidad, se forman reduciendo la temperatura por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. Preferiblemente, las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, se pueden estabilizar poniendo en contacto la emulsión de la etapa (iii), o parte de dicha emulsión, con una segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica.

25 En una realización de la invención, las gotitas se estabilizan poniendo en contacto la emulsión de la etapa (iii), o parte de dicha emulsión, con una segunda fase hidrófoba en el reactor de estabilización.

La emulsión se puede hacer fluir o se bombea a través de un dispositivo apropiado para crear porciones de emulsión pequeñas adecuadas para un enfriamiento rápido (una reducción rápida en la temperatura favorece a las perlas estabilizadas, tal como las perlas de alta densidad, con aglomeración y deformación mínimas de las perlas).

En una realización preferida, la emulsión o las porciones pequeñas de la emulsión salen del primer reactor hacia un segundo reactor que comprende una segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica (preferiblemente sin emulsionante y/o agentes tensioactivos) mantenida a una temperatura por debajo de la del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. Esto hace que las gotitas, tales como las gotitas de alta densidad que comprenden la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, rodeada por el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, se gelifiquen y formen material capaz de gelificarse auto-sostenible, tal como las estructuras de material polimérico de una forma generalmente esférica (perlas, tal como perlas de alta densidad).

40 En una realización de la invención, la segunda fase hidrófoba comprende una fase orgánica y/o una fase inorgánica.

En una realización de la invención, la segunda fase hidrófoba es un aceite, tal como un aceite mineral.

45 En una realización de la invención, la segunda fase hidrófoba es un aceite vegetal o un aceite de silicona.

En una realización preferida de la presente invención, la primera y la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y la segunda fase orgánica son del mismo origen químico. Preferiblemente, la primera y la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y la segunda fase orgánica son ambas aceite, tal como un aceite mineral.

50 En una realización más de la presente invención, el caudal de la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica es, al menos 2 veces más alta que el caudal de la emulsión, tal como al menos 5 veces más alta que el caudal de la emulsión, por ejemplo, al menos 10 veces más alta que el caudal de la emulsión, tal como al menos 12 veces más alta que el caudal de la emulsión, por ejemplo, al menos 15 veces más alta que el caudal de la emulsión, tal como al menos 17 veces más alta que el caudal de la emulsión, por ejemplo, al menos 19 veces más alta que el caudal de la emulsión, tal como, al menos 20 veces más alta que el caudal de la emulsión, por ejemplo, al menos 25 veces más alta que el caudal de la emulsión.

Dado que la parte importante de la presente invención es transferir la emulsión y las gotitas, tal como las gotitas de

alta densidad, del primer reactor y la zona de la entrada mecánica externa a la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica para enfriar y estabilizar las perlas, tal como las perlas de alta densidad, tan rápidamente como sea posible, los modos para transferir la emulsión a la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, para enfriar y estabilizar rápidamente las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, se conocerán por los expertos en la técnica. Sin embargo, en una realización de la presente invención, la emulsión o la parte de la emulsión y las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, se pueden poner en contacto con la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, pulverizando la emulsión o la parte de la emulsión y las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, en la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, y/o inyectando la emulsión o la parte de la emulsión y las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, en la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica. Como alternativa, el descenso de la temperatura de la emulsión obtenida en la etapa (ii) se puede proporcionar pulverizando la emulsión o parte de la emulsión y las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, en aire frío o de enfriamiento, o a través de superficies frías, tales como una película o tubos finos.

15 Particularmente, se ha descubierto que cuando se intenta producir perlas, tal como las perlas de alta densidad, a escala industrial, el proceso de enfriamiento relativamente lento utilizado en la técnica anterior conduce a una formación extensiva de perlas muy grandes, perlas agregadas y partículas irregulares. Por lo tanto, los inventores de la presente invención descubrieron que, cuando se producen las perlas, tal como las perlas de alta densidad de la presente invención, el enfriamiento se debe realizar muy rápido.

20 En la presente invención, la temperatura de la emulsión y/o las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, se reduce a una temperatura por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, en 1 segundo o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, por ejemplo, en 0,5 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, tal como en 0,1 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, por ejemplo, en 0,05 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, tal como en 0,01 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, tal como en 0,005 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, por ejemplo, en 0,0005 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa.

30 En una realización del método de acuerdo con la invención, en la etapa (iii), la temperatura de la emulsión obtenida en la etapa (ii) se reduce a una temperatura por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse en 1 segundo o menos.

35 En una realización del método de acuerdo con la invención, en la etapa (iii), la temperatura de la emulsión obtenida en la etapa (ii) se reduce a una temperatura por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse en 0,5 segundo o menos, tal como en 0,05 segundos o menos.

Se demostró que el intervalo de tamaño de partícula y el tamaño promedio de las perlas resultantes estaba correlacionado con la cantidad de energía mecánica externa aplicada al primer reactor y con el tiempo de residencia de la emulsión en el primer reactor. Por lo tanto, en general, cuanto más alta sea la entrada de energía más pequeño será el tamaño promedio de las perlas y cuanto más largo sea el tiempo de residencia de la emulsión en el primer reactor más pequeñas serán las perlas (hasta que se logre un cierto tiempo de residencia, después del cual el tamaño de la perla ya no se hace más pequeño a tiempos de residencia más altos). Para obtener un rendimiento elevado de las perlas que tengan un diámetro de partícula de menos de, por ejemplo, 1 mm, el tiempo de residencia de la emulsión en el interior del primer reactor al que se aplica energía externa, debe ser de al menos un segundo y, más preferiblemente, al tres segundos, aunque para tener una productividad óptima del proceso de fabricación, el tiempo de residencia preferiblemente se mantiene por debajo de cinco minutos, más preferiblemente por debajo de tres minutos, incluso más preferiblemente por debajo de un minuto, y mucho más preferiblemente por debajo de 30 segundos.

En una realización del método de acuerdo con la invención, la energía mecánica externa corresponde al menos a 100 vatios/l, y en la etapa (iii) la emulsión se somete a medios para gelificación para obtener la gelificación del material capaz de gelificarse en 1 segundo o menos.

55 Por lo tanto, se ha demostrado que en estas condiciones, existe un rendimiento mejorado de las perlas con poca o sustancialmente nada de aglomeración y deformación dentro de un intervalo de tamaño particularmente útil para propósitos de adsorción cromatográfica.

En el presente contexto, la expresión "después de recibir la entrada de energía mecánica externa" se refiere al tiempo desde que la emulsión y/o las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad de la emulsión, dejan la zona localizada de entrada de energía mecánica externa y ya no se ven afectadas por la energía mecánica externa añadida.

5

El punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, puede variar en gran medida dependiendo del tipo de material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico utilizado, o incluso dentro de los mismos tipos de material capaz de gelificarse, tal como los materiales poliméricos que sólo varían en peso molecular. Por lo tanto, en una realización de la presente invención, el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, se deja gelificar y las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, se forman cuando la temperatura de la emulsión y/o las perlas, tal como las perlas de alta densidad, obtenidas en la etapa (ii), se reduce en 5 °C o más por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo, se reduce en 10 °C o más por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo, se reduce en 15 °C o más por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo, se reduce en 20 °C o más por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo, se reduce en 30 °C o más por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo, se reduce en 40 °C o más por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo, se reduce en 50 °C o más por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico.

En una realización más de la presente invención, la temperatura de la emulsión y/o las gotitas, tales como las gotitas de alta densidad obtenidas en la etapa (ii), se reduce a una temperatura de 70 °C o menos, tal como una temperatura de 50 °C o menos, por ejemplo, a una temperatura de 40 °C o menos, tal como una temperatura de 30 °C o menos, por ejemplo, a una temperatura de 20 °C o menos, por ejemplo, a una temperatura de 10 °C o menos, tal como una temperatura en el intervalo de 1-70 °C, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 10-50 °C, tal como una temperatura en el intervalo de 15-40 °C, por ejemplo, a una temperatura en el intervalo de 15-30 °C.

Preferiblemente, la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, tiene una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 70 °C, más preferiblemente de aproximadamente  $\pm 1$  a 25 °C, más preferiblemente de aproximadamente +5 a 20 °C, más preferiblemente de aproximadamente +5 a 15 °C, y mucho más preferiblemente de aproximadamente 5 °C a aproximadamente 10 °C. Preferiblemente, la temperatura de la emulsión y/o las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, puede reducirse a una temperatura de 50 °C o menos, tal como 40 °C o menos, por ejemplo, 30 °C o menos, tal como 25 °C o menos, por ejemplo, 20 °C o menos, tal como 15 °C o menos, por ejemplo, 10 °C en 1 segundo o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, por ejemplo, en 0,5 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, tal como en 0,1 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, por ejemplo, en 0,05 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, tal como en 0,005 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa, por ejemplo, en 0,0005 segundos o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa.

En el presente contexto, la expresión "punto de gelificación" se refiere al estado en el que el material fundido capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, en la composición líquida, tal como la suspensión acuosa, cambia de una fase líquida fundida a una fase hidratada y sólida (gel).

El término "gelificación" o la expresión "punto de gelificación" pueden incluir el congelamiento de la emulsión durante el proceso de producción, por ejemplo, utilizando pulverización u otros medios para administrar la emulsión sobre una superficie fría giratoria y el raspado posterior de la emulsión congelada.

50

Después de que la emulsión y/o las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, se enfríen, se forman perlas estabilizadas, tal como las perlas de alta densidad. Las perlas estabilizadas, tal como las perlas de alta densidad, se pueden separar de la primera y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica, y preferiblemente las perlas separadas, tal como las perlas de alta densidad, se pueden almacenar en una solución tampón acuosa, casi neutra, tal como de pH 5 a pH 9, preferiblemente a una temperatura entre 2 y 10 °C.

55

Cuando la emulsión, que comprende las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad de la partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, en la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, se mezcla con la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda

fase orgánica, se forma una segunda mezcla. Esta segunda mezcla comprende las perlas estabilizadas, tal como las perlas de alta densidad. Las perlas estabilizadas, tal como las perlas de alta densidad (de la etapa (iii)) se pueden separar de la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica.

5

En el presente contexto, la expresión "segunda mezcla" se refiere a una mezcla de la emulsión, que comprende las gotitas/perlas de alta densidad y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, en combinación con la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica.

10 En una realización de la invención, las perlas se aíslan de la segunda fase hidrófoba mediante transferencia del reactor de estabilización a un reactor de aislamiento de perlas.

En una realización preferida de la presente invención la separación se puede realizar sometiendo la segunda mezcla que comprende las perlas estabilizadas, tal como las perlas de alta densidad, a un ambiente acuoso, donde las perlas, tal como las perlas de alta densidad, se dejan sedimentar. Preferiblemente, la segunda mezcla que comprende las perlas estabilizadas, tal como las perlas de alta densidad, y la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, se transfiere a un reactor de aislamiento de perlas. Preferiblemente, el entorno acuoso se proporciona mediante adición de agua o tampones acuosos, tales como tampones fosfato, tampones citrato, tampones de acetato a valores de pH aproximadamente neutros. Después las partículas se sedimentan en el fondo del reactor de aislamiento a partir del cual éstas se pueden eliminar, por ejemplo, a través de una válvula, y la primera y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica se pueden recolectar en la parte superior del reactor de aislamiento a partir del cual se pueden drenar la primera y/o segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica. Preferiblemente, la primera y/o segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fases orgánicas drenadas se pueden reciclar.

25

Las perlas separadas y aisladas se pueden procesar adicionalmente de una manera conocida *per se* para obtener un tamaño o densidad más uniforme de las mismas y/o para obtener la derivación química de acuerdo con el uso final específico de las mismas. Por lo tanto, las perlas aisladas y separadas se pueden someter a fraccionamiento de tamaño y/o densidad tal como mediante tamizado o clasificación por flujo. Asimismo, las perlas separadas y aisladas se pueden derivar de una manera conocida *per se* tal como mediante derivación, reticulación, inmovilización con ligando, etc.

30

En una realización, la primera fase hidrófoba o una proporción de la misma, se recicla hacia el primer reactor y/o la segunda fase hidrófoba o una proporción de la misma, se recicla hacia el reactor de estabilización.

35

Se puede conectar un tanque de separación de agua adicional al reactor de aislamiento antes de que la primera y/o segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fases orgánicas, estén en condiciones de reciclarse.

Ocasionalmente, la primera y/o segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fases orgánicas, necesitan ser filtradas o centrifugadas o tratadas de otro modo (para separar de manera eficiente el agua y la fase orgánica) antes de que estén en condiciones de ser reutilizadas para la siguiente producción de perlas, tal como las perlas de alta densidad.

40

En una realización de la presente invención, las perlas separadas, tal como las perlas de alta densidad, se pueden lavar con una solución de lavado. Preferiblemente, la solución de lavado se puede seleccionar de agua; tampones acuosos, tales como tampones fosfato, tampones citrato, tampones acetato, a valores de pH aproximadamente neutros. Los tampones pueden comprender detergentes tales como SDS para eliminar cualesquiera primera y/o segunda fase hidrófoba remanente, tales como la primera y/o segunda fases orgánicas.

45

50 Las perlas, tal como las perlas de alta densidad, también se pueden lavar con disolventes orgánicos tales como etanol, alcohol isopropílico, acetato de etilo y otros disolventes que puedan solubilizar la fase orgánica utilizada.

50

Como una alternativa y/o complemento a la gelificación térmica descrita anteriormente, los medios para gelificación comprenden una gelificación química.

55

En una realización de la invención, los medios para la gelificación comprenden gelificación térmica mediante reducción de la temperatura de la emulsión desde una temperatura por encima del punto de gelificación hasta una temperatura por debajo del punto de gelificación; y/o los medios para gelificación comprenden medios para gelificación química.

En una realización de la invención, la gelificación se puede obtener mediante gelificación química en solitario o en combinación con gelificación térmica.

5 Con la expresión "gelificación química", en el contexto de la presente invención se refiere a la formación de un gel por medio de formación química de enlaces en el material capaz de gelificarse. La gelificación química incluye, pero sin limitación, reticulación covalente o no covalente, adición de iones metálicos para formar redes tridimensionales estables, polimerización, cambio conformacional químicamente inducido, tal como cambios conformacionales causados por cambios en el pH, carga y/o densidad de carga, por formación de complejos, o por adición o  
10 eliminación química de ciertos grupos químicos (por ejemplo, hidrólisis de ésteres o amidación de ácidos carboxílicos).

En una realización de la invención, los medios para gelificación química comprenden medios para una reticulación covalente.

15 En una realización de la invención, los medios para reticulación covalente comprenden, pero sin limitación, una reacción con reactivos homobifuncionales o heterobifuncionales, tales como bis-epóxidos (por ejemplo, butanodiol-diglicidiléter), di-aldehídos (por ejemplo, dialdehído glutárico), cloro-hidrinas (por ejemplo, epíclorhidrina y bromuro de alilo).

20 En una realización de la invención, los medios para gelificación química comprenden adición de iones de metal, creando los iones de metal complejos con el material capaz de gelificarse y reticulaciones no covalentes que conducen a la gelificación. Los ejemplos no limitantes de iones de metal comprenden iones de calcio, magnesio, aluminio y cinc.

25 El sistema

Los inventores de la presente invención proporcionaron sorprendentemente un método que hizo posible proporcionar perlas, tal como perlas de alta densidad, en un método/sistema continuo a escala industrial.

30 En una realización preferida de la presente divulgación, se proporciona un sistema que comprende un primer reactor. Dicho primer reactor comprende:

35 (i) medios para emulsificar (a) una composición líquida que comprende un material capaz de gelificarse; y (b) una primera fase hidrófoba, mediante adición de energía mecánica externa para crear una emulsión que comprende gotitas individuales que comprenden el material capaz de gelificarse en la primera fase hidrófoba (en la que el material capaz de gelificarse proporciona una fase discontinua y la primera fase hidrófoba proporciona una fase continua); y  
40 (ii) al menos una salida, transfiriendo dicha salida la emulsión del primer reactor a un reactor para la estabilización de las gotitas.

Preferiblemente, la estabilización de las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, puede ser una estabilización instantánea. En el presente contexto, la expresión "estabilización instantánea" se refiere a una estabilización inmediata de las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, preferiblemente, una estabilización en 5 minutos o  
45 menos como se ha definido previamente en la memoria descriptiva.

En una realización de la presente divulgación, el primer reactor puede comprender medios para controlar la temperatura de la suspensión acuosa y/o la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica. En otra realización, los medios para controlar la temperatura se pueden utilizar directamente en la composición líquida, tal como la suspensión acuosa y/o la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, antes de que éstas se añadan al primer reactor o los medios para controlar la temperatura puedan formar parte del primer reactor que controla la temperatura de la primera mezcla y/o la emulsión. Preferiblemente, el reactor de estabilización puede estabilizar la emulsión y las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, mediante sometimiento a medios para gelificación, tal como reduciendo la temperatura de la emulsión y las perlas, tal como las perlas de alta densidad,  
50 obtenidas en la etapa (i), a una temperatura por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, en 5 minutos o menos, como se ha mencionado previamente en la memoria descriptiva. El tiempo que tarda en reducir la temperatura de la emulsión y las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, obtenidas en la etapa (i), a una temperatura por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, se puede determinar desde el tiempo en que la emulsión y las gotitas, tal como las  
55

gotitas de alta densidad, dejan la fuente de energía mecánica externa proporcionada el primer reactor hasta que dicha emulsión y dichas gotitas, tal como dichas gotitas de alta densidad, llegan al reactor de estabilización (y preferiblemente entran en contacto con la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica), y se enfrían lo suficiente para permitir que el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico gelifique, y de esta manera se estabilice. En una realización de la presente invención, el reactor de estabilización comprende una segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica.

En una realización de la presente divulgación, el primer reactor puede comprender al menos una entrada para añadir la suspensión acuosa que comprende la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, al primer reactor.

En otra realización de la presente invención, el primer reactor puede comprender al menos una entrada para añadir la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, al primer reactor. Como alternativa, el primer reactor puede comprender al menos una entrada para añadir la primera mezcla que comprende la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica.

La primera mezcla se puede someter a medios para crear una "pre-emulsión" antes de su entrada al primer reactor. En el presente contexto, el término "pre-emulsión" se refiere a una mezcla de (a) la suspensión acuosa, que comprende la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y (b) la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica que crea una emulsión inicial la cual se debe someter a emulsificación adicional.

En una realización de la divulgación, el reactor de estabilización está conectado además a un reactor de aislamiento de perlas.

En una realización de la divulgación, el reactor de aislamiento de perlas comprende una salida para la eliminación de perlas estabilizadas y/o una primera salida de reciclado para transferir la primera fase hidrófoba de nuevo al primer reactor, y/o una segunda salida de reciclado para transferir la segunda fase hidrófoba de vuelta al reactor de estabilización.

El reactor de estabilización también puede estar conectado a un reactor de aislamiento de perlas. El reactor de estabilización puede comprender al menos una salida, dicha salida transfiere la segunda mezcla y las perlas, tal como las perlas de alta densidad, del reactor de estabilización al reactor de aislamiento de perlas para separar las perlas, tal como las perlas de alta densidad, de la primera y/o segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica.

En una realización de la divulgación, el reactor de aislamiento de perlas comprende un entorno acuoso.

Dicho reactor de aislamiento de perlas puede comprender un entorno acuoso, tal como agua, con lo cual las perlas, tal como las perlas de alta densidad, pueden eliminarse, preferiblemente, eliminarse continuamente, del fondo del reactor de aislamiento de perlas, por ejemplo, a través de una válvula, y la primera y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica, se pueden mover hacia la parte superior de la fase acuosa y eliminar posteriormente, y de manera opcional reciclar como la primera y/o segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica para la siguiente producción de perlas, tal como las perlas de alta densidad.

En una realización de la presente divulgación, el reactor de aislamiento de perlas comprende una salida para la eliminación de las perlas, tal como una o más perlas estabilizadas de alta densidad, y/o una primera salida de reciclado para transferir la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, de regreso al primer reactor, y/o una segunda salida de reciclado para transferir la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica de regreso al reactor de estabilización.

#### Los materiales y los productos

En el presente contexto, la expresión "primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica" se refiere a una fase hidrófoba con una temperatura por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, como se ha definido anteriormente, y con la propiedad física de ser rechazada por el agua y/o el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. Como alternativa, se podría utilizar una fase inorgánica si dicha fase inorgánica es hidrófoba y no se mezcla con el agua y/o el material capaz de gelificarse, tal como el

material polimérico.

En una realización preferida de la presente invención, la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica es un aceite, en particular un aceite mineral.

5

En una realización de la presente invención, la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, es un aceite vegetal o un aceite de silicona.

La primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, puede comprender un tensioactivo y/o un emulsionante. El tensioactivo/emulsionante óptimo y la concentración óptima de dicho agente tensioactivo/emulsionante depende del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico (y la concentración del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico) utilizado y probablemente sea necesaria algo de experimentación para determinar este óptimo. En términos generales, el agente tensioactivo/emulsionante se puede utilizar en concentraciones de aproximadamente el 0,001 % a aproximadamente el 10 %, preferiblemente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 5 % en peso total de la emulsión.

15

En una realización de la presente invención, la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, no comprende un tensioactivo o un emulsionante.

En el presente contexto, la expresión "segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica" se refiere a una fase hidrófoba con una temperatura por debajo del punto de gelificación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, como se ha definido anteriormente, y con la propiedad física de ser rechazada por el agua y/o el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. Como alternativa, se podría utilizar una fase inorgánica si dicha fase inorgánica es hidrófoba y no se mezcla con el agua y/o el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico.

25

En una realización preferida de la presente invención, la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica es un aceite, en particular un aceite mineral.

En una realización de la presente invención, la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, es un aceite vegetal o un aceite de silicona.

30

Preferiblemente, la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, no comprende un tensioactivo y/o un emulsionante.

35

En una realización preferida de la presente invención, la primera y la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y la segunda fase orgánica son del mismo origen químico. Preferiblemente, tanto la primera como la segunda fases hidrófobas, tal como la primera y la segunda fases orgánicas, pueden ser un aceite, en particular un aceite mineral o un aceite vegetal o un aceite de silicona.

40

En el presente contexto, las expresiones "una o más perlas de alta densidad" y "una o más de alta densidad estabilizadas" se utilizan de manera intercambiable y se refieren a un perla sólida estabilizada que comprende una partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por un material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, que se produce de acuerdo con la presente invención. Preferiblemente, las perlas de alta densidad sólidas están en forma de un gel. En una realización preferida, la perla o perlas de alta densidad tienen una densidad de 1,5 g/ml o más, tal como una densidad de 1,6 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 1,7 g/ml o más, tal como una densidad de 1,8 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 1,9 g/ml o más, tal como una densidad de 2,0 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,1 g/ml o más, tal como una densidad de 2,2 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,3 g/ml o más, tal como una densidad de 2,4 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,5 g/ml o más, tal como una densidad de 2,6 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,7 g/ml o más, tal como una densidad de 2,8 g/ml o más, tal como una densidad de 2,9 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 3,0 g/ml o más, tal como una densidad de 3,5 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 4,0 g/ml o más, tal como una densidad de 5 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 7 g/ml o más, tal como una densidad de 10 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 15 g/ml o más.

50

La densidad de la perla o perlas de alta densidad pretende describir la densidad de la perla o perlas individuales en su estado completamente solvatado (por ejemplo, hidratado) en oposición a la densidad de un adsorbente seco.

Puede preferirse que las perlas, tal como la perla o perlas de alta densidad producidas de acuerdo con la presente

- invención, sean apropiadas para una adsorción en lecho fluido estabilizado. Un "lecho fluido estabilizado" se puede definir como un lecho fluido en el que se presenta un bajo grado de retro-mezcla de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, como consecuencia de que el movimiento de cada perla quede restringido a moverse dentro en un volumen limitado del volumen total de perla. Esto significa que cada perla tiene un grado bajo de dispersión axial y no tiene la misma probabilidad de encontrarse en cualquier posición dentro del espacio confinado del lecho fluido. Por lo tanto, un lecho estabilizado se puede caracterizar por tener una composición homogénea de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, que constituyen el lecho fluido completo ya que la ausencia de retro-mezcla evita la mezcla de zonas heterogéneas entre sí del lecho.
- 10 La estabilización del lecho fluido se puede obtener mediante el uso de perlas, tal como las perlas de alta densidad, que tengan una distribución de tamaño bien definida y/o una distribución de densidad bien definida junto con una columna diseñada para brindar una distribución de flujo de líquido uniforme. La estabilidad surge cuando las partículas adsorbentes constituyen un denominado lecho clasificado (o estratificado) donde las perlas más grandes y/o más densas, tal como las perlas de alta densidad, se posicionan más cerca del fondo del lecho y las perlas más pequeñas y/o menos densas, tal como las perlas de alta densidad, se posicionan más cerca de la parte superior del lecho. El lecho se expande a medida que las partículas de adsorción se elevan por el flujo líquido ascendente a través de la columna.

- La distribución de tamaño de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, de acuerdo con la invención, se define preferiblemente de manera tal que más del 90 % de las perlas se encuentren entre el 20-500 % del diámetro promedio de perla, más preferido entre el 50-200 % del diámetro promedio de perla, de manera más preferida entre 50-150 % del diámetro promedio de perla.

- En una realización de la presente invención, el tamaño de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, es de 1000  $\mu\text{m}$  o menos, tal como 750  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo, 600  $\mu\text{m}$  o menos, tal como 500  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo, 250  $\mu\text{m}$  o menos, tal como 200  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo, 150  $\mu\text{m}$  o menos, tal como 100  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo, 75  $\mu\text{m}$  o menos, tal como en el intervalo de 1-1000  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, en el intervalo de 1-750, tal como en el intervalo de 1-500  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, en el intervalo de 1-250, tal como en el intervalo de 1-200  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, en el intervalo de 1-150, tal como en el intervalo de 20-160  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, en el intervalo de 20-140, tal como en el intervalo de 20-40  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, en el intervalo de 40-160 tal como en el intervalo de 40-120  $\mu\text{m}$ .

- En una realización de la presente invención, las perlas de alta densidad tienen una densidad de 2,0 g/ml o más, tal como una densidad de 2,1 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,2 g/ml o más, tal como una densidad de 2,3 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,4 g/ml o más, tal como una densidad de 2,5 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,6 g/ml o más, tal como una densidad de 2,7 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,8 g/ml o más, tal como una densidad de 2,9 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 3,0 g/ml o más, tal como una densidad de 3,5 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 4,0 g/ml o más y un tamaño de perla de 250  $\mu\text{m}$  o menos, tal como a lo sumo 200  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 150  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 120  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 100  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 90  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 75  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 50  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, en el intervalo de 1-250  $\mu\text{m}$ , tal como 10-160  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, 30-140, tal como 40-120, por ejemplo, 40-50  $\mu\text{m}$ , tal como 20-40, por ejemplo, 40-140  $\mu\text{m}$ , tal como 40-160.

- En una realización más de la presente invención, las perlas, tal como las perlas de alta densidad, tienen un tamaño de perla medio de 200  $\mu\text{m}$  o menos, tal como un tamaño de perla medio de 180  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo, un tamaño de perla medio de 160  $\mu\text{m}$  o menos, tal como a lo sumo 140  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 120  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 100  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 90  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 80  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 70  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 60  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 50  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 40  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 30  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 20  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 10  $\mu\text{m}$ .

- En una realización de la presente invención, las perlas de alta densidad tienen una densidad de 2,0 g/ml, tal como una densidad de 2,1 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,2 g/ml o más, tal como una densidad de 2,3 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,4 g/ml o más, tal como una densidad de 2,5 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,6 g/ml o más, tal como una densidad de 2,7 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 2,8 g/ml o más, tal como una densidad de 2,9 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 3,0 g/ml o más, tal como una densidad de 3,5 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 4,0 g/ml o más y un tamaño de perla medio de 200  $\mu\text{m}$  o menos, tal como un tamaño de perla medio de 180  $\mu\text{m}$  o menos, por ejemplo, un tamaño de perla medio de 160  $\mu\text{m}$  o menos, tal como a lo sumo 140  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 120  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 100  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 90  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 80  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 70  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 60  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 50  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 40  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, como mucho 30  $\mu\text{m}$ , tal como a lo sumo 20  $\mu\text{m}$ , por

ejemplo, como mucho 10  $\mu\text{m}$ .

Preferiblemente, las perlas de alta densidad tienen una densidad de al menos 1,5 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 10-180  $\mu\text{m}$ , tal como una densidad de al menos 2,0 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , tal como una densidad de al menos 2,1 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, una densidad de al menos 2,2 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , tal como una densidad de al menos 2,3 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, una densidad de al menos 2,4 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , tal como una densidad de al menos 2,5 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, una densidad de al menos 2,6 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, una densidad de al menos 2,7 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , por ejemplo, una densidad de al menos 2,8 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$ , tal como una densidad de al menos 2,9 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-180  $\mu\text{m}$  y mucho más preferiblemente una densidad de más de 3,0 g/ml y un diámetro medio en el intervalo de 20-40  $\mu\text{m}$ .

15 Las perlas, tal como la perla o perlas de alta densidad, utilizadas de acuerdo con la invención pueden ser al menos parcialmente permeables a la sustancia biomolecular que se va a aislar con el fin de asegurar una capacidad de unión significativa a diferencia de la perla o perlas impermeable que solamente puede unirse a la molécula diana sobre su superficie dando como resultado una capacidad de unión relativamente baja.

20 La perla o perlas de alta densidad pueden ser del tipo conglomerado, como se describe en el documento WO 92/00799, que tienen al menos dos partículas de núcleo de control de la densidad rodeadas por un material poroso, o del tipo película, que tienen una partícula de núcleo de control de la densidad individual rodeada por un material poroso.

25 En el presente contexto, la expresión de "tipo conglomerado" se refiere a perlas de alta densidad de un material particulado, que comprenden varias partículas de núcleo de control de la densidad de tipos y/o tamaños diferentes, mantenidas juntas por el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, por ejemplo agarosa.

En el presente contexto, la expresión "de tipo película" se refiere a perlas de alta densidad, en los que cada perla de alta densidad consiste en sólo una partícula de núcleo de control de la densidad revestida con una capa del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico.

Por consiguiente, la expresión "partícula de núcleo de control de la densidad" se refiere ya sea a un núcleo de tipo película, que comprende una partícula de núcleo de control de la densidad individual, o se refiere a un núcleo de tipo conglomerado que comprende más de una partícula de núcleo de control de la densidad. Asimismo, la partícula de núcleo de control de la densidad está presente dentro de las perlas de alta densidad. La partícula de núcleo de control de la densidad o las partículas de núcleo de control de la densidad pueden estar distribuidas en forma incidental dentro del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y no se limitan a quedar ubicadas en el centro de las perlas de alta densidad.

40 En una realización de la presente invención, la partícula de núcleo de control de la densidad puede ser una partícula individual o un agregado de dos o más partículas de núcleo de control de la densidad. Preferiblemente, las perlas de alta densidad pueden comprender más de una partícula de núcleo de control de la densidad.

45 Las partículas de núcleo de control de la densidad típicamente constituyen como mucho el 90 % del volumen total de la perla de alta densidad, tal como a lo sumo el 75 %, por ejemplo como mucho el 50 %, tal como a lo sumo el 25 %, preferiblemente como mucho 15 %.

Preferiblemente, la partícula de núcleo de control de la densidad puede ser no porosa. En una realización de la presente invención, la partícula de núcleo de control de la densidad no porosa se puede seleccionar del grupo que consiste en compuestos inorgánicos, metales, metales pesados, no metales en estado elemental, óxidos de metal, óxidos no metálicos, sales de metal y aleaciones de metal.

Preferiblemente, la partícula de núcleo de control de la densidad no porosa se puede obtener a partir de un metal y se puede seleccionar del grupo que consiste en silicatos de metal, borosilicatos de metal; materiales cerámicos incluyendo diboruro de titanio, carburo de titanio, diboruro de zirconio, carburo de zirconio, carburo de tungsteno, carburo de silicio, nitruro de aluminio, nitruro de silicio, nitruro de titanio, óxido de itrio, y disiluro de molibdeno; óxidos y sulfuros de metal, incluyendo óxido de aluminio, titanio, vanadio, cromo, zirconio, hafnio, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre y plata; óxidos no metálicos; sales de metal, incluyendo sulfato de bario; elementos metálicos,

incluyendo tungsteno, zirconio, titanio, hafnio, vanadio, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, indio, cobre, plata, oro, paladio, platino, rutenio, osmio, rodio e iridio, y aleaciones de elementos metálicos, tales como aleaciones formadas entre dichos elementos metálicos, por ejemplo acero inoxidable.

5 Los materiales de núcleo no porosos preferidos son perlas de carburo de tungsteno, tungsteno, acero y titanio tales como las perlas de acero inoxidable.

En una realización preferida de la presente invención, la partícula de núcleo de control de la densidad puede tener una densidad de 3 g/ml o más, tal como una densidad de 3,5 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 4 g/ml o  
10 más, tal como una densidad de 5 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 7,5 g/ml o más, tal como una densidad de 10 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 12 g/ml o más, tal como una densidad de 15 g/ml o más, por ejemplo, una densidad de 17 g/ml o más, tal como una densidad de 20 g/ml o más.

El material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico se puede utilizar como un medio para cubrir y  
15 mantener juntas partículas de núcleo de control de la densidad múltiples (o una individual) y como un medio para unir un ligando adsorbente.

La expresión "material capaz de gelificarse" comprende materiales tanto poliméricos como monoméricos. Como ejemplos de materiales monoméricos se pueden mencionar acrilatos, tal como acrilamida; di-aminas tal como  
20 hexano-diamina; cloruros de bis-acilo, tales como dicloruro itálico; cloruros de vinilo.

La expresión "material polimérico" se refiere a un material que se hace líquido cuando se calienta por encima del punto de fusión del material polimérico y se gelifica tal como cuando se enfría por debajo del punto de gelificación del material polimérico. El experto en la técnica sabe que el punto de fusión y el punto de gelificación del material  
25 polimérico no siempre es el mismo. El material polimérico puede crear entrelazamientos para formar una red y de esta manera crear un gel. El material polimérico se puede utilizar para cualquier tipo de entrelazamiento si se desea mediante cualquiera de las químicas comúnmente utilizadas en la industria para entrelazar materiales que contienen grupos hidroxilo múltiples, tal como perlas de polisacárido, siendo estas químicas ejemplos no limitantes, epiclorohidrina u otros compuestos epoxi multifuncionales, varias químicas de bromilo u otros haluros  
30 multifuncionales; formaldehído, gluteraldehído y otros aldehídos multifuncionales; bis(2-hidroxietil)sulfona, dimetilclorosilano, dimetilolurea, dimetilol-etilenurea, di-isocianatos o poli-isocianatos y similares.

En una realización de la invención, el material polimérico se selecciona del grupo que consiste de polímeros orgánicos naturales o sintéticos.  
35

El material polimérico puede buscarse entre ciertos tipos de polímeros orgánicos naturales o sintéticos, típicamente seleccionados de entre i) polisacáridos naturales y sintéticos y otros polímeros a base de carbohidrato, incluyendo agar, alginato, carragenano, goma guar, goma arábiga, goma ghatti, goma de tragacanto, goma karaya, goma de algarroba, goma xantano, agarosas, celulosas, pectinas, mucinas, dextranos, almidones, heparinas, quitosanos,  
40 almidones de hidroxí, almidones de hidroxipropilo, almidones de carboximetilo, hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas y carboximetilcelulosas; ii) polímeros y monómeros orgánicos sintéticos que dan como resultado polímeros, incluyendo polímeros acrílicos, poliamidas, poliimididas, poliésteres, poliéteres, compuestos poliméricos de vinilo, polialquenos, y derivados sustituidos de los mismos, así como copolímeros que comprenden más de uno de dichos polímeros funcionalmente, y derivados sustituidos de los mismos; y iii) mezclas de los  
45 mismos.

En la realización de la invención, los polímeros orgánicos naturales o sintéticos se seleccionan de entre i) polisacáridos naturales y sintéticos y otros polímeros a base de carbohidrato, incluyendo agar-agar, alginato, carragenano, gelatina, goma guar, goma arábiga, goma ghatti, goma de tragacanto, goma karaya, goma de algarroba, goma xantano, agarosas, celulosas, pectinas, mucinas, dextranos, almidones, heparinas, quitosanos,  
50 almidones de hidroxí, almidones de hidroxipropilo, almidones de carboximetilo, hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas y carboximetilcelulosas; ii) polímeros y monómeros orgánicos sintéticos que dan como resultado polímeros, incluyendo polímeros acrílicos, poliamidas, poliimididas, poliésteres, poliéteres, compuestos poliméricos de vinilo, polialquenos, y derivados sustituidos de los mismos, así como copolímeros que comprenden  
55 más de uno de dichos polímeros funcionalmente, y derivados sustituidos de los mismos; y iii) mezclas de los mismos.

En una realización de la invención, los polímeros orgánicos naturales o sintéticos se seleccionan de agar-agar, gelatina, agarosas y polímeros acrílicos.

En una realización preferida de la presente invención, el material polimérico puede ser un polisacárido. Preferiblemente, en polisacárido es agar-agar o agarosa.

5 En una realización de la invención, el polímero orgánico natural o sintético es agarosa.

Como es común en la fabricación de perlas, se pueden utilizar varios aditivos para aumentar la producción o añadir una propiedad a las perlas, y los mismos aditivos se pueden utilizar en la producción de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, de acuerdo con la presente invención.

10

Una clase de aditivos comprende compuestos orgánicos volátiles, miscibles con la solución. Los ejemplos son alcoholes monohídricos tal como metanol, etanol, y propanoles. Estos se pueden utilizar hasta concentraciones que produzcan una solución ligeramente turbia. Cantidades más altas de estos alcoholes pueden ocasionar la precipitación del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. También se pueden utilizar cetonas miscibles tal como acetona, pero se debe tener cuidado ya que la solubilidad del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, es menor en mezclas de cetona-agua. También se contempla cualquier mezcla de dos o más de estos materiales.

15

Una clase adicional de aditivos comprende compuestos orgánicos miscibles no volátiles. Los ejemplos no limitantes de estos incluyen glicerina, etilenglicol, metilpentano-diol, dietilenglicol, propilenglicol, trietilenglicol, los éteres metílico, etílico, o n-butílico de etilenglicol, los éteres dimetílicos o dietílicos de etilenglicol, acetato del éter dimetílico de etilenglicol, acetato del éter dietílico de etilenglicol, éter metílico de dietilenglicol, éter etílico de dietilenglicol, éter n-butílico de dietilenglicol, éter dimetílico de dietilenglicol, éter dietílico de dietilenglicol, acetato del éter dimetílico de dietilenglicol, acetato del éter dietílico de dietilenglicol, N-metil-morfolina, N-etil-morfolina, y similares. Los polietilenglicoles de bajo peso molecular también son ejemplos de materiales que están en esta clase. También se contempla cualquier mezcla de dos o más de estos materiales.

20

25

Otra clase de aditivos comprende polímeros solubles en agua, que incluye, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicoles, dextranos, y poliacilamidas solubles en agua, incluyendo poliacilamidas sustituidas, tal como polidimetilacrilamida. Estos aditivos poliméricos se pueden utilizar como mezclas con el material polimérico en la etapa de disolución inicial, o estos se pueden disolver en la solución después de la adición y disolución del material polimérico. Se debe tener cuidado de no añadir una cantidad excesiva de polímero, ya que podría presentarse coagulación de la suspensión acuosa. Se prefieren relaciones de polímero con respecto al material polimérico de aproximadamente el 0,1 al 10 %. Los polímeros preferidos son alcohol polivinílico, dextranos y poliacrilamidas.

30

35

#### Realizaciones preferidas de la presente invención

En una realización, la presente invención se puede basar en un proceso de emulsión de alta cizalladura continua que utiliza una solución acuosa de material polimérico (por ejemplo agarosa) que rodea una partícula de núcleo de control de la densidad como la fase discreta y una primera fase orgánica, un líquido inmiscible en agua, como la fase continua (por ejemplo aceite mineral).

40

Se mezclan minuciosamente un disolvente acuoso (por ejemplo agua), un material polimérico (por ejemplo agarosa) y partículas de núcleo de control de la densidad para formar una suspensión acuosa de partículas de núcleo de control de la densidad y polvo de material polimérico en el disolvente acuoso. La suspensión acuosa se puede calentar, por ejemplo, bombeándola a través de un intercambiador de calor que calienta la suspensión acuosa por encima del punto de fusión del material polimérico. Al mismo tiempo, la primera fase orgánica se puede calentar, preferiblemente a temperaturas similares a las de la suspensión acuosa. En algunos casos, se puede utilizar el mismo intercambiador de calor para calentar un flujo continuo de la primera fase orgánica, por ejemplo aceite mineral, a la misma temperatura que la de la suspensión acuosa.

45

50

Después de salir del intercambiador de calor, la suspensión acuosa y la primera fase orgánica caliente se pueden mezclar en un mezclador en línea (mezclador mecánico/dinámico) formando instantáneamente una emulsión de la suspensión acuosa y la primera fase orgánica.

55

Cuando sale de la cámara del mezclador en línea, la emulsión se puede poner inmediatamente en contacto con un flujo continuo y vigoroso de la segunda fase orgánica fría, un líquido inmiscible en agua (por ejemplo, aceite mineral), lo que reduce instantáneamente la temperatura de la emulsión por debajo de la temperatura de gelificación del material polimérico y estabiliza instantáneamente las gotitas de alta densidad formando las perlas de alta densidad.

Las perlas de alta densidad se pueden separar continuamente de la primera y/o segunda fase orgánica en un reactor de aislamiento de perlas (por ejemplo, un tanque de agua), con lo cual las perlas de alta densidad producidas se concentran en una fase acuosa y la primera y/o segunda fase orgánica se separa a la fase superior. Desde este punto, la primera y/o segunda fases orgánicas se pueden retirar y reciclar continuamente, o una parte de ésta se puede reciclar, como la primera fase orgánica para proporcionar la emulsión como se ha descrito anteriormente y/o, enfriar y reciclar, o una parte de ésta se puede enfriar y reciclar, como un flujo vigoroso de la segunda fase orgánica fría. Las perlas de alta densidad se pueden recoger del fondo del reactor de aislamiento de perlas drenando a través de una válvula. Después de una sesión de producción, la primera y/o segunda fase orgánica utilizada se puede filtrar y reutilizar para la siguiente producción de perlas de alta densidad.

Las perlas de alta densidad se pueden tratar a partir de la fase acuosa contaminada con la primera y/o segunda fase orgánica mediante lavado en lecho fluido con detergente acuoso y tamizado en mallas apropiadas.

Una realización de la invención es un método para producir perlas de agarosa de alta densidad que tienen una densidad de 2,0 g/ml o más, y que comprenden carburo de tungsteno como una partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por agarosa como el material polimérico, de acuerdo con la reivindicación 15.

Características que pueden influir en el tamaño de las perlas, tal como las perlas de alta densidad

La concentración del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico (por ejemplo, agarosa) en el producto final puede ser la misma que la concentración del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico utilizado para elaborar la suspensión acuosa inicial que comprende la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico. En una realización de la presente invención, el tamaño de partícula de las perlas producidas, tal como la población de perla de alta densidad, se puede determinar mediante la velocidad de mezcla del mezclador en línea (mezclador mecánico/dinámico) que produce la emulsión caliente.

En otra realización de la presente invención, la distribución de tamaño de la perla y/o la densidad de las perlas producidas, tal como la población de perlas de alta densidad, se pueden determinar mediante el caudal de la primera mezcla de partícula de núcleo de control de la densidad, material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica a través del mezclador en línea (mezclador mecánico/dinámico).

En una realización adicional de la presente invención, la distribución de tamaño de partícula y/o la densidad de las perlas producidas, tal como la población de perlas de alta densidad, se pueden determinar mediante la viscosidad del material capaz de gelificarse fundido, tal como el material polimérico y la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, a emulsificar. Por lo tanto, la concentración del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, y la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente, pueden influir en el tamaño y/o densidad resultantes de las perlas, tal como las perlas de alta densidad.

En una realización de la presente invención, la viscosidad de la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, puede influir en la distribución de tamaño y/o la densidad de las perlas, tal como las perlas de alta densidad.

En otra realización de la presente invención, no es necesario hidrolizar previamente el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico para reducir la viscosidad.

Preferiblemente, el intervalo de tamaño de las perlas finales, tal como las perlas de alta densidad, se controla mediante tamizado en húmedo.

En una realización de la presente invención, la distribución de tamaño de las perlas, tal como las perlas de alta densidad, puede ser influenciada al menos por dos de las características antes mencionadas (velocidad de mezcla; caudal; viscosidad del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico y la partícula de núcleo de control de la densidad, si estuviera presente; y la viscosidad de la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica), tal como al menos 3 de las características antes mencionadas, por ejemplo 4 de las características antes mencionadas.

Descripción de la figura 1

La figura 1 demuestra que el método de la presente invención y el sistema de la presente divulgación se pueden presentar adicionalmente en la siguiente descripción no limitante:

5 Se vierten el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, preferiblemente agarosa, y un líquido acuoso (preferiblemente agua), y la partícula de núcleo de control de la densidad, preferiblemente materiales no porosos, tal como carbamida de tungsteno, en un tanque o un recipiente de reacción (1). El tanque (1) se calienta hasta una temperatura por encima del punto de fusión del material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, preferiblemente en el intervalo de 40-120 °C, más  
10 preferiblemente en el intervalo de 60-95 °C, con lo cual el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico, se licua y el material capaz de gelificarse fundido y licuado, tal como el material polimérico comienza a rodear la partícula de núcleo de control de la densidad y se puede formar una suspensión acuosa de la partícula de núcleo de control de la densidad en el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico.

15 Se vierte una primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica, preferiblemente un aceite, tal como un aceite mineral, en otro tanque (2). Este tanque (2) se puede o no calentar, si se calienta, entonces se calienta preferiblemente a una temperatura similar a la temperatura del tanque o el recipiente de reacción (1).

20 Mediante la acción de una bomba, la suspensión acuosa caliente proporcionada en el tanque o recipiente de reacción (1), se puede transferir a un intercambiador de calor (3), que calienta o mantiene la temperatura de la suspensión acuosa caliente. Al mismo tiempo una bomba transfiere la primera fase hidrófoba caliente, tal como la primera fase orgánica al intercambiador de calor (3). Los dos flujos calientes se pueden encontrar y mezclar en (o justo antes) el intercambiador de calor (3). En el caso de la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase  
25 orgánica, esté fría, la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica se transfiere al intercambiador de calor (3) y después se mezcla posteriormente con la suspensión acuosa caliente antes que entre a un primer reactor (4) que comprende una zona localizada de entrada de energía mecánica externa. Preferiblemente, el primer reactor (4) está en forma de un mezclador mecánico, tal como un mezclador en línea que tiene una zona localizada de entrada de energía mecánica externa. Preferiblemente, la relación entre la suspensión acuosa caliente y la primera  
30 fase hidrófoba caliente, tal como la primera fase orgánica está en el intervalo de 1:1-1:20, de manera más preferida, en el intervalo de 1:3-1:4.

La primera mezcla (que comprende la suspensión acuosa caliente y la primera fase hidrófoba caliente, tal como la primera fase orgánica) se transfiere al primer reactor (4) donde la primera mezcla se somete a la zona localizada de  
35 entrada de energía mecánica externa, preferiblemente añadiendo una energía mecánica de al menos 10 vatios/l de volumen del reactor y se produce una emulsión que comprende gotitas, tal como las gotitas de alta densidad (de partículas de núcleo de control de la densidad rodeada por el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico) en la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica.

40 La emulsión se puede transferir desde el primer reactor (4) a un reactor de estabilización (5). Este reactor de estabilización (5) comprende una segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, preferiblemente aceite, tal como un aceite mineral, y la temperatura de esta segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica preferiblemente es de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 70 °C, más preferiblemente de aproximadamente +5 a 20 °C. Este contacto entre la emulsión procedente del primer reactor (4) en la segunda fase  
45 hidrófoba fría, tal como la segunda fase orgánica en el reactor de estabilización (5) hace que la emulsión se enfríe en 1 segundo o menos, incluso más preferiblemente, en 0,05 segundos o menos, y el material capaz de gelificarse, tal como el material polimérico comienza a gelificar y las gotitas, tal como las gotitas de alta densidad, presentes en la emulsión caliente se estabilizan, con lo cual se forman perlas estables, tal como las perlas de alta densidad. Esta mezcla de la emulsión, las perlas estables, tal como las perlas de alta densidad, y la segunda fase hidrófoba, tal  
50 como la segunda fase orgánica, forma una segunda mezcla.

La segunda mezcla se transfiere a un reactor de aislamiento de perlas (6). Preferiblemente, el reactor de aislamiento de perlas (6) comprende un entorno acuoso, preferiblemente agua, en el cual las perlas estables, tal como las perlas de alta densidad, se sedimentan en el fondo del reactor de aislamiento de perlas (6) y la primera y/o la segunda fase  
55 hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica, se puede aislar en la parte superior del entorno acuoso. Preferiblemente, las perlas estables, tal como las perlas de alta densidad, se pueden obtener a partir de una válvula en el fondo del reactor de aislamiento de perlas (6), preferiblemente las perlas estables, tal como las perlas de alta densidad, se pueden obtener en forma continua a partir de dicha válvula. La primera y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica en la parte superior del entorno acuoso, se puede transferir desde el

reactor de aislamiento de perlas (6) a través de un sistema de reciclado (9) de regreso al tanque (2) que comprende la primera fase hidrófoba, tal como la primera fase orgánica y/o regresar la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica al reactor de estabilización (5) para que se reutilice.

- 5 Opcionalmente, se puede introducir un tanque de separación de agua (7) para eliminar el agua que aparezca accidentalmente en la primera y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica obtenida para la parte superior del entorno acuoso en el reactor de aislamiento de perlas (6).

Además, se puede introducir un intercambiador de calor (8) para enfriar la primera y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica obtenida del tanque de separación de agua (7), para proporcionar a la primera y/o la segunda fase hidrófoba, tal como la primera y/o segunda fase orgánica, en particular la segunda fase hidrófoba, tal como la segunda fase orgánica, la temperatura correcta antes de reutilizarse en el reactor de estabilización (5).

- 15 De esta manera, se proporciona un sistema/método continuo para producir perlas, tal como las perlas de alta densidad, y el presente método/sistema puede proporcionar al menos 5 kg de perlas, tal como las perlas de alta densidad, por hora.

Ha de apreciarse que las realizaciones y características descritas en el contexto de uno de los aspectos de la presente invención también se aplican a los otros aspectos de la invención.

A continuación la invención se describirá en más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

#### *Ejemplos*

25

#### EJEMPLO 1

Producción de perlas de agarosa de alta densidad de acuerdo con la invención - tamaño de partícula de las perlas en función de la entrada de energía

30

#### Montaje experimental

Se suspendieron 3,6 kg de agarosa en polvo (D3, Hispanagar, España) en 90 litros de agua desmineralizada a temperatura ambiente en mezcla continua con un agitador de paletas en un tanque de acero inoxidable de 120 litros.

- 35 A la suspensión bien mezclada de agarosa/agua también se le añadieron adicionalmente 158 kg de carburo de tungsteno en polvo (XLWC100, Chaozhou Xianglu Tungsten Industry, China, tamaño de partícula promedio 9-11 micrómetros). Se llenó otro tanque de acero inoxidable (500 l) con aceite blanco (SP, Sunoco, Bélgica).

Los dos tanques de acero inoxidable se conectan a dos bombas peristálticas (VF10/VF15, Verderflex, Alemania) como se ilustra en la figura 1. La suspensión de agarosa/carburo de tungsteno se calentó en el tanque de acero inoxidable a 92 °C en mezcla constante y vigorosa, con lo cual la agarosa se fundió para crear una suspensión acuosa viscosa del 10 % v/p de carburo de tungsteno en polvo en una solución de agarosa fundida al 4 % p/p. La suspensión de agarosa fundida/carburo de tungsteno se bombeó a través de un tubo de acero inoxidable aislado de 8 mm de DI a una conexión tipo Y que conectó el flujo de suspensión caliente de agarosa/carburo de tungsteno con el flujo de aceite mineral que también calentado a aproximadamente 90 °C fluyendo a través de un intercambiador de calor. La suspensión de agarosa fundida/carburo de tungsteno se bombeó a un caudal de 0,3 l/min y el aceite mineral caliente se bombeó a un caudal de 1,4 l/min dando una relación de agarosa en aceite mineral de 1:4,7 y un flujo total combinado de fluidos calientes de 1,7 l/min. Los fluidos calientes combinados se introdujeron a través del orificio inferior en el mezclador mecánico L4RT (de Silverson Machines Ltd, Reino Unido) equipado con el ensamble en línea correspondiente (pieza n.º VF 1817) que comprendía un tamiz de emulsor estándar (pieza n.º VF 1819). El mezclador L4RT se ajustó a una velocidad de mezcla de 6000 RPM. La cámara de mezcla (correspondiente al "primer reactor" donde se ubica la entrada de energía externa) en la que tiene lugar la emulsificación tiene un volumen de llenado de líquido de aprox. 0,070 l. Debido a que el flujo total de fluidos calientes es de 1,7 l/min, el tiempo de retención de la cámara de mezcla en el interior de la cámara de mezcla es desde aproximadamente 50 0,07/1,7 min, que corresponde aproximadamente a 0,04 min o aprox. 2,5 segundos. El tiempo que la emulsión pasa en la cámara de mezcla se puede denominar el tiempo de retención de la cámara de mezcla.

Como se indica en la figura 1, el orificio de salida del mezclador en línea se conectó a un tubo de acero inoxidable (17,2 mm de DI que llevaba un flujo de aceite blanco frío a través de un tubo de conexión de acero inoxidable de

20 mm de largo y 6 mm de DI. El caudal del aceite blanco frío era de 33 l/min (aproximadamente 19 veces el caudal de la emulsión caliente), y la temperatura del aceite antes de la mezcla con la emulsión caliente era de 13 °C. La temperatura medida después de la mezcla de la emulsión caliente en el flujo vigoroso de aceite blanco frío fue siempre menor de 30 °C y, por lo tanto, las gotitas de agarosa fundida/carburo de tungsteno en la emulsión se solidificaron mediante gelificación de la agarosa (punto de gelificación aproximadamente a 36 °C), formando de este modo perlas de agarosa que comprendían partículas de carburo de tungsteno dispersas dentro de la agarosa gelificada como se ilustra en la figura 4.

El intervalo de tiempo desde que la emulsión sale de la cámara de mezcla del mezclador en línea y hasta que ésta se enfría eficientemente mediante la mezcla con el flujo vigoroso de aceite frío corresponde al tiempo que la emulsión pasa en el tubo de conexión (este tiempo que la emulsión pasa en el tubo de conexión se puede denominar el tiempo de retención del tubo de conexión). El volumen de llenado de líquido del tubo de conexión es de aprox. 0,57 ml (0,00057 l) y, por lo tanto, el tiempo de retención del tubo de conexión para la emulsión caliente a un caudal total de 1,7 l/min se puede calcular como  $0,57 / (1,7 \times 1000) \text{ min} = 0,000335 \text{ min}$  o aprox. 0,02 segundos.

Las perlas solidificadas en el aceite blanco frío se separaron mediante dispersión de la suspensión en un tanque de agua, por lo que las perlas de agarosa/carburo de tungsteno hidrófilas se separaron en la fase acuosa y el aceite blanco formó una fase superior que después se pudo usar de nuevo en el procedimiento.

Las perlas de agarosa/carburo de tungsteno separadas después se lavaron varias veces con agua desmineralizada y con agua que contenía lauroil sulfato sódico (SDS) al 1 % para eliminar cualquier aceite remanente en la superficie de las perlas. Las perlas lavadas se separaron entonces por filtración en una malla de nylon de 250 micrómetros para separar las perlas en dos fracciones: Fracción I, que eran perlas con un diámetro mayor de 250 micrómetros, Fracción II, que eran perlas con un diámetro menor de 250 micrómetros. Después de la separación, las dos fracciones se suspendieron de nuevo en agua y luego se dejaron sedimentar para la determinación del volumen de perlas sedimentadas en cada fracción.

#### Resultados

El experimento demostró que podrían obtenerse perlas con forma regular altamente esférica con una densidad elevada de aproximadamente 2,6 g/ml, y que el rendimiento de estas perlas era de aproximadamente el 90 %.

#### EJEMPLO 2

El ejemplo 1 se repite varias veces usando una entrada de energía variable (variando las RPM del rotor) en la cámara de mezcla en línea:

Experimento A:	RPM ajustadas a: 6000 RPM
Experimento B:	RPM ajustadas a: 4000 RPM
Experimento C:	RPM ajustadas a: 3000 RPM
Experimento D:	RPM ajustadas a: 2000 RPM
Experimento E:	RPM ajustadas a: 1000 RPM
Experimento F:	RPM ajustadas a: 500 RPM
Experimento G:	RPM ajustadas a: 200 RPM
Experimento H:	RPM ajustadas a 0 RPM

Para cada experimento, se determina el volumen resultante de perlas sedimentadas que tienen un diámetro por debajo de 250 micrómetros con respecto al volumen total de perlas producidas (por encima, así como por debajo de 250 micrómetros). Esto se denomina el *Rendimiento del producto* y se calcula y expresa como un porcentaje del volumen total de perlas producidas.

$$\text{Rendimiento del producto} = (\text{volumen de perlas} < 250 \text{ micrómetros}) / (\text{volumen total de perlas producidas}) \times 100 \%$$

#### Resultados

El Rendimiento del producto en función de la velocidad de rotación del mezclador en línea se demuestra en la figura 2.

A cero RPM (experimento H) prácticamente no se forman perlas lo que ilustra que el efecto de mezcla estática del

Tamiz emulsor está lejos de ser adecuado en la elaboración de una emulsión a partir de agarosa/carburo de tungsteno. Los precipitados formados en el experimento H (RPM = 0) se refieren simplemente a agregados; deformaciones y estructuras deformes; y entidades fibrosas de agarosa y carburo de tungsteno.

5 Rendimiento del producto en función de la entrada de energía:

El mezclador en línea L4RT utilizado en el ejemplo tiene un efecto de velocidad total correspondiente a 250 vatios. La cámara de mezcla en la que tiene lugar la emulsificación antes del enfriamiento tiene un volumen de llenado de líquido de aproximadamente 0,070 litros. Por lo tanto, a la velocidad total (8000 rpm) del mezclador en línea, la  
10 entrada de energía por litro de líquido es aproximadamente:

$$250 \text{ vatios}/0,07 \text{ litros} = 3,571 \text{ vatios/litro.}$$

En la figura 3, el Rendimiento del producto se expresa con respecto a la entrada de energía mecánica externa por l  
15 de volumen del "reactor" de emulsificación suponiendo una relación lineal entre la velocidad de rotación aplicada y la energía transferida al reactor.

LISTA DE REFERENCIAS

- 20 Documento EP 1 764 151 (el mismo que para el documento US 2007/0069408)  
WO 92/00799

**REIVINDICACIONES**

1. Un método para producir perlas que comprende las etapas de:
  - 5 (i) formar una composición líquida combinada y una primera fase hidrófoba combinando (a) una composición líquida que comprende un material que puede gelificarse; y (b) una primera fase hidrófoba;
  - (ii) someter la composición líquida combinada y la primera fase hidrófoba a emulsificación en un primer reactor añadiendo una entrada de energía mecánica externa de al menos 100 vatios/l, creando de este modo una emulsión que comprende gotitas individuales que comprenden el material capaz de gelificarse en la primera fase hidrófoba, en el que el material capaz de gelificarse proporciona una fase discontinua y la primera fase hidrófoba proporciona una fase continua;
  - 10 (iii) estabilizar las gotitas transfiriendo la emulsión obtenida en la etapa (ii) desde el primer reactor a un reactor de estabilización; y
  - 15 (iv) someter la emulsión en el reactor de estabilización a condiciones de gelificación en 1 segundo o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa de acuerdo con la etapa (ii) suficiente para causar la gelificación del material capaz de gelificarse en las gotitas para formar así las perlas.
  
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el material capaz de gelificarse comprende un material polimérico seleccionado del grupo que consiste en agar-agar, alginato, carragenano, gelatina, goma guar, 20 goma arábiga, goma ghatti, goma de tragacanto, goma karaya, goma de algarroba, goma xantano, agarosas, celulosas, pectinas, mucinas, dextranos, almidones, heparinas, quitosanos, almidones de hidroxil, almidones de hidroxipropilo, almidones de carboximetilo, hidroxietilcelulosas, hidroxipropilcelulosas y carboximetilcelulosas; ii) polímeros y monómeros orgánicos sintéticos que dan como resultado polímeros, incluyendo polímeros acrílicos, poliamidas, poliimidas, poliésteres, poliéteres, compuestos poliméricos de vinilo, polialquenos, y derivados 25 sustituidos de los mismos, así como copolímeros que comprenden más de uno de dichos polímeros funcionalmente, y derivados sustituidos de los mismos; y iii) mezclas de los mismos.
  
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el material capaz de gelificarse comprende polímeros orgánicos naturales o sintéticos seleccionados del grupo que consiste en agar-agar, gelatina, agarosas y 30 polímeros acrílicos, preferiblemente agarosa.
  
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición líquida es una suspensión, tal como una suspensión acuosa.
  
- 35 5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que la composición líquida es una solución.
  
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera fase hidrófoba comprende un aceite, tal como un aceite mineral.
- 40 7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la energía mecánica externa corresponde al menos a 100 vatios/l, tal como al menos 250 vatios/l, tal como al menos 1000 vatios/l, tal como al menos 2000 vatios/l.
  
- 45 8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la energía mecánica externa se proporciona mediante un mezclador mecánico que funciona a una velocidad de 100 rpm o más, tal como 200 rpm o más, tal como 500 rpm o más, tal como 1000 rpm o más, tal como 3000 rpm o más, tal como 6000 rpm o más.
  
- 50 9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las etapas (i) y/o (ii) se realizan a una temperatura por encima del punto de gelificación del material capaz de gelificarse.
  
10. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para producir perlas de alta densidad que comprende un material polimérico y una partícula de núcleo de control de la densidad.
- 55 11. El método de acuerdo con la reivindicación 10 para producir perlas de alta densidad que tienen una densidad de 1,5 g/ml o más, tal como una densidad de 2,0 g/ml o más, tal como una densidad de 3,0 g/ml o más, y que comprende una densidad una partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por un material polimérico, comprendiendo dicho método las etapas de:

- (i) añadir a un primer reactor (a) una suspensión acuosa que comprende la partícula de núcleo de control de la densidad y el material polimérico; y (b) una primera fase orgánica, en la que la suspensión acuosa y la primera fase orgánica se mantienen a una temperatura por encima del punto de gelificación del material polimérico;
- 5 (ii) someter la suspensión acuosa y la primera fase orgánica a emulsificación añadiendo una entrada de energía mecánica externa de al menos 100 vatios/l creando de este modo una emulsión que comprende gotas de alta densidad individuales comprendidas por la partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por el material polimérico en la primera fase orgánica, en el que la partícula de núcleo de control de la densidad rodeada por el material polimérico proporciona una fase discontinua y la primera fase orgánica proporciona una fase continua, y en el que la emulsión se mantiene a una temperatura por encima del punto de gelificación del material polimérico;
- 10 (iii) estabilizar las gotitas de alta densidad transfiriendo la emulsión obtenida en la etapa (ii) desde el primer reactor a un reactor de estabilización; y
- 15 (iv) someter la emulsión a condiciones de gelificación térmica reduciendo la temperatura de la emulsión en 1 segundo o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa de acuerdo con la etapa (ii) a una temperatura por debajo del punto de gelificación del material polimérico para formar de este modo las perlas de alta densidad.
- 20 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa (iii) se pone en práctica poniendo en contacto al menos parte de la emulsión de la etapa (ii) con una segunda fase hidrófoba en el reactor de estabilización, preferiblemente en el que dicha segunda fase hidrófoba comprende una fase orgánica y/o una fase inorgánica, preferiblemente en el que la segunda fase hidrófoba es un aceite, tal como un aceite mineral.
- 25 13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además aislar las perlas de la segunda fase hidrófoba transfiriendo las perlas desde el reactor de estabilización a un reactor de aislamiento de perlas.
- 30 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además reciclar al menos parte de la primera fase hidrófoba al primer reactor y/o reciclar al menos parte de la segunda fase hidrófoba al reactor de estabilización.
- 35 15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para producir perlas de agarosa de alta densidad que tienen una densidad de 2,0 g/ml o más y que comprenden carburo de tungsteno como una partícula de núcleo de control de la rodeada por agarosa como material polimérico, comprendiendo dicho método las etapas de:
- 40 (i) añadir a un primer reactor (a) una suspensión acuosa que comprende carburo de tungsteno y la agarosa; y (b) un aceite mineral, en el que la suspensión acuosa y el aceite mineral se mantienen a una temperatura por encima del punto de gelificación de la agarosa;
- 45 (ii) someter la suspensión acuosa y el aceite mineral a emulsificación añadiendo una entrada de energía mecánica externa de al menos 100 vatios/l, creando así una emulsión que comprende gotitas individuales de alta densidad que comprenden carburo de tungsteno rodeado de agarosa en el aceite mineral, en el que el carburo de tungsteno rodeado de agarosa proporciona una fase discontinua y el aceite mineral proporciona una fase continua, y en el que la emulsión se mantiene a una temperatura por encima del punto de gelificación de la agarosa;
- 50 (iii) estabilizar las gotitas de alta densidad transfiriendo la emulsión obtenida en la etapa (ii) desde el primer reactor a un reactor de estabilización; y
- (iv) someter la emulsión a condiciones de gelificación térmica reduciendo la temperatura de la emulsión en 1 segundo o menos después de recibir la entrada de energía mecánica externa de acuerdo con la etapa (ii) a una temperatura por debajo del punto de gelificación de la agarosa para formar de este modo las perlas de alta densidad.

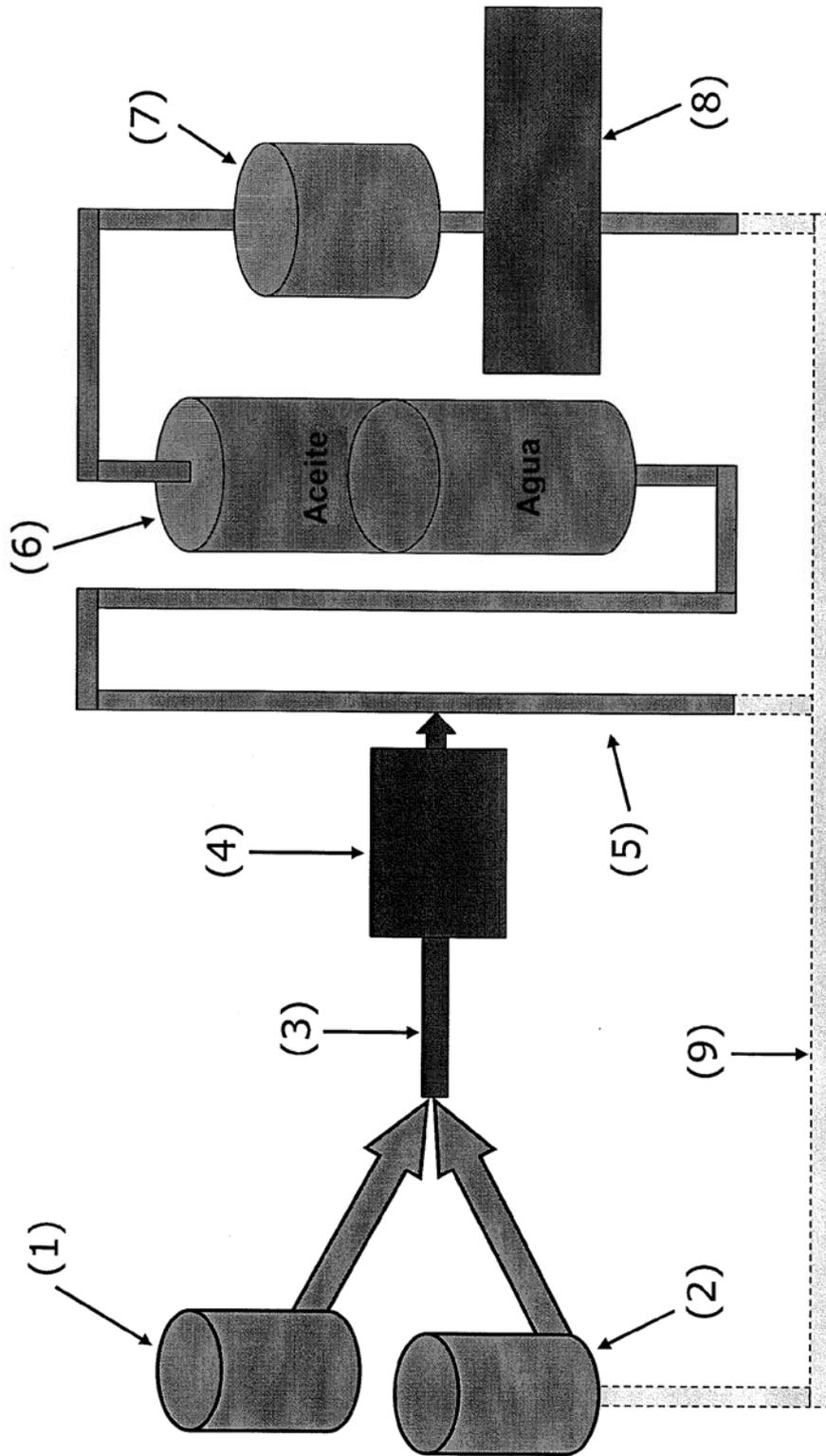


Fig. 1

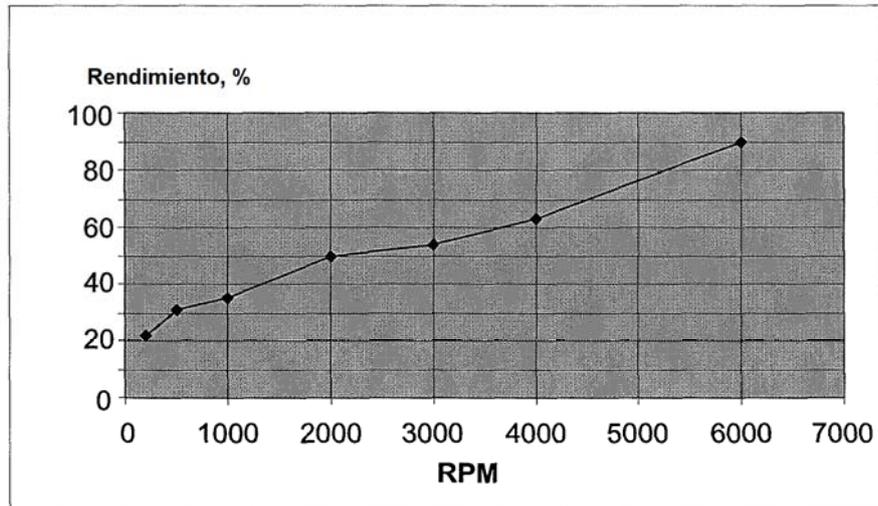


Fig. 2

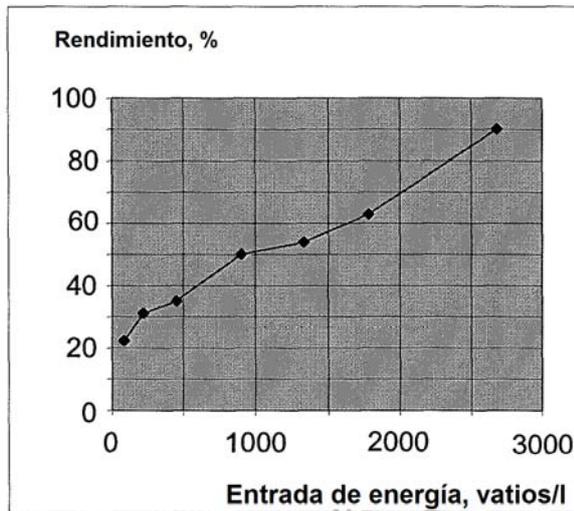


Fig. 3

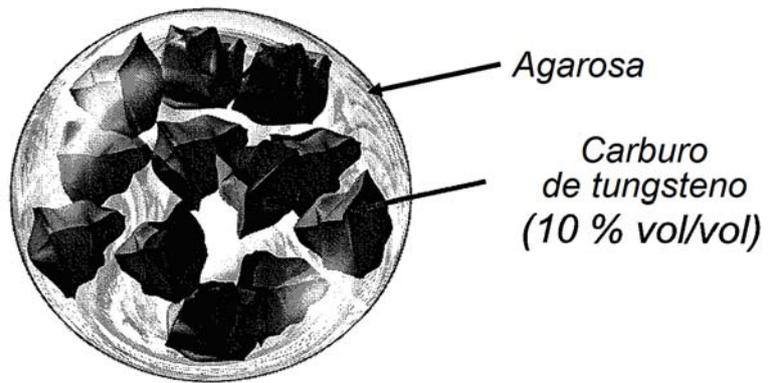


Fig. 4