

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 913 242**

51 Int. Cl.:

B01F 11/02 (2006.01)

B01F 3/08 (2006.01)

B01F 13/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.08.2016 PCT/FR2016/052135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2017 WO17037372**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2016 E 16777711 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.02.2022 EP 3344379**

54 Título: **Procedimiento y dispositivo para el tratamiento continuo de una mezcla**

30 Prioridad:

31.08.2015 FR 1558061

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

01.06.2022

73 Titular/es:

**GENIALIS (100.0%)
Lieu dit les Talbots
18250 Henrichemont, FR**

72 Inventor/es:

**GILLET, GUILLAUME y
GATEAUX, JUSTINE**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 913 242 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

Procedimiento y dispositivo para el tratamiento continuo de una mezcla

La invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento continuo de una mezcla y a un dispositivo para dicho tratamiento.

5 Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para tratar una mezcla por vibración piezoeléctrica de alta frecuencia.

10 Ya se conocen procedimientos para preparar una emulsión estable que comprende una fase lipídica en una fase acuosa usando transductores piezoeléctricos. En particular, en la patente FR 2 947 186 se describe un procedimiento para preparar una emulsión de aceite en agua producida en un recipiente en el que se sumerge un transductor piezoeléctrico que funciona a altas frecuencias, en particular superiores a 900 kHz. Este procedimiento de preparación tiene muchas ventajas, en particular la ausencia de uso de tensioactivo o emulsionante, la ausencia de degradación de los compuestos sensibles de la mezcla durante el procedimiento, así como el bajo consumo de energía del procedimiento para preparar la emulsión.

15 Sin embargo, aunque tal procedimiento es satisfactorio, requiere un tiempo de preparación generalmente largo, en particular, para la preparación de un gran volumen de emulsión o emulsión con una proporción elevada de fase dispersa, en particular superior al 30 %.

En el documento US 4 071 225 se describe un procedimiento según el preámbulo de la reivindicación 1 y un dispositivo según el preámbulo de la reivindicación 11.

La invención pretende, así, solucionar este inconveniente.

20 Así, la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de una mezcla según la reivindicación 1.

El procedimiento de tratamiento según la invención permite tratar la mezcla de forma continua, al mismo tiempo que permite la incorporación de una gran fase acuosa o lipídica dispersa, de manera controlada y sin degradación de los materiales.

25 Además, se obtiene una dispersión, en particular una rápida emulsificación de la mezcla. Por ejemplo, la dispersión de un 20 % en peso de aceite en agua requiere dieciséis horas para obtener un volumen final de 500 ml con un procedimiento de preparación de emulsión ya conocido como el descrito en la patente FR 2 947 186. Con el procedimiento según la invención, es posible obtener un caudal continuo de mezcla tratado de 750 ml/min como se describirá a continuación con más detalle.

30 En diversas realizaciones según la presente invención, eventualmente se puede recurrir, además, a una y/o la otra de las siguientes disposiciones, tomadas por separado o en combinación, según las cuales:

- al menos una etapa es tal que no tiene dos transductores dispuestos frente a frente y paralelos entre sí; en otras palabras, en un piso o incluso en varios pisos, se evita la configuración en la que dos transductores estarían enfrentados, respectivamente, en dos paredes paralelas enmarcando el producto que se tiene que tratar; gracias a esta disposición se evita la formación de ondas estacionarias (transductores cara a cara) que serían contraproducentes para el resultado deseado;
- la aplicación de energía vibracional es adecuada para formar una emulsión y/o liposomas y/o elementos de vectorización de principio activo;
- la mezcla no contiene emulsionante añadido;
- la mezcla, una vez tratada, es estable durante al menos dos semanas, o incluso al menos dos años a temperatura ambiente;
- la primera fase es una fase acuosa mientras que la segunda fase es una fase lipídica, o viceversa;
- la sección transversal de la pared del tubo es poligonal, comprendiendo la sección poligonal un número impar de lados;
- la pared delimita un espacio interior por el que circula la mezcla, estando dispuestos los transductores en la pared exterior al espacio interior;
- los transductores están dispuestos en varias posiciones discretas, cada una correspondiente a un plano de sección transversal a la pared del tubo;
- los transductores están adaptados para operar a diferentes frecuencias, estando dispuestos los transductores

en un orden de frecuencia creciente sobre el tubo; y

- la mezcla circula repetidamente en el tubo hasta que la primera fase tiene un tamaño de partícula micrométrico o nanométrico, preferiblemente monodispersa,
- el número de transductores en cada piso es mayor o igual que el número de transductores en el piso anterior.

5 La invención también se refiere a un dispositivo para tratar una mezcla según la reivindicación 11.

La sección transversal de la pared del tubo es poligonal. Según una realización, comprendiendo la sección poligonal un número impar de lados p.

Por supuesto, las diferentes características, variantes y/o realizaciones de la presente invención pueden asociarse entre sí en diversas combinaciones en la medida en que no sean incompatibles o excluyentes entre sí.

10 La presente invención se comprenderá mejor y otras características y ventajas se pondrán de manifiesto con la lectura de la siguiente descripción detallada que comprende modos de realización dados a título ilustrativo con referencia a las figuras adjuntas, presentadas a modo de ejemplos no limitativos, que podrán ser utilizados para completar la comprensión de la presente invención y la presentación de su realización y, en su caso, contribuir a su definición, sobre la cual:

15 la figura 1 es una vista esquemática del dispositivo de puesta en práctica del procedimiento de tratamiento de una mezcla según la invención;

la figura 1A representa una vista en sección de la pared del tubo de la figura 1 según el plano de sección IA;

la figura 2 es una vista esquemática de otro modo de realización del dispositivo de puesta en práctica del procedimiento de tratamiento de una mezcla según la invención;

20 la figura 3 representa la distribución granulométrica de las gotitas de agua en una emulsión de agua (5 %) en manteca de karité (95 %) después de seis horas de tratamiento por el procedimiento según la invención;

la figura 4 representa la distribución granulométrica de las gotitas de agua en una emulsión de agua (5 %) en materia grasa láctea anhidra (MGLA; 95 %) después de seis horas de tratamiento por el procedimiento según la invención;

25 la figura 5 representa la distribución granulométrica de las gotitas de agua en una emulsión de agua (5 %) en aceite esencial de orégano (95 %) después de cuatro horas de tratamiento por el procedimiento según la invención;

la figura 6 representa la distribución granulométrica de las gotitas de agua en una emulsión de agua (5 %) en aceite de oliva (95 %) después de cinco horas de tratamiento por el procedimiento según la invención;

la figura 7 representa la distribución granulométrica de las gotitas de agua en una emulsión de agua (5 %) en aceite de oliva (95 %) después de seis horas de tratamiento por el procedimiento según la invención;

30 la figura 8 representa la distribución granulométrica de las gotitas de agua en una emulsión de agua (5 %) en aceite de oliva (95 %) después de cinco horas de tratamiento por el procedimiento según la invención después de almacenamiento a temperatura ambiente durante dos años;

las figuras 9A a 9D representan diferentes realizaciones del tubo del dispositivo según la invención; y

35 las figuras 10A a 10M representan diferentes configuraciones de transductores sobre el tubo del dispositivo según la invención; y

las figuras 11A y 11B representan, respectivamente, la distribución granulométrica de una mezcla que comprende liposomas tras cuatro horas de tratamiento por el procedimiento según la invención y una vista de halos de luz de nanoliposomas obtenidos por dispersión dinámica de luz con 10 000 aumentos.

40 A continuación, se ofrece una descripción detallada de varias realizaciones de la invención acompañada de ejemplos y referencias a los dibujos.

La figura 1 representa un modo de realización de un dispositivo 1 configurado para poner en práctica el procedimiento de tratamiento de una mezcla 2 según la invención.

45 La mezcla 2 comprende al menos una primera fase 2a y una segunda fase 2b. La primera fase 2a y la segunda fase 2b son, en particular, productos fluidos, en particular líquidos o están en forma de polvo. La primera fase 2a y la segunda fase 2b no son miscibles entre sí. Por inmiscible, se entiende, por lo tanto, que la primera fase 2a y la segunda fase 2b no pueden mezclarse, en particular a temperatura ambiente (es decir, unos veinte grados Celsius) para obtener una mezcla completamente homogénea. A menos que se indique lo contrario, los porcentajes de la primera fase 2a o de la segunda fase 2b en los ejemplos de realizaciones que se describen a continuación son porcentajes en masa.

La primera fase 2a puede ser una fase acuosa, mientras que la segunda fase 2b es una fase lipídica, o viceversa.

El término fase lipídica (o lipófila o hidrofóbica) designa todas las sustancias oleosas, líquidas a la temperatura de ejecución del procedimiento, naturales, vegetales o animales, o sintéticas que tengan o no una o más actividades biológicas comprobadas, e insolubles en agua (menos del 2 % en peso a temperatura ambiente). A título ilustrativo y no limitativo de estas fases lipídicas, se pueden citar en particular, para la industria alimentaria, los aceites vegetales (oliva, girasol, colza, cacahuete, mezclas de aceites vegetales, etc.), los aceites animales (pescado, etc.), mantecas. También se puede citar, como ejemplo de fase lipídica, en particular para dermatología y cosmética, los aceites de aguacate, argán y otros aceites vegetales, aceites esenciales, aceites minerales.

El término fase acuosa (o hidrófila) designa cualquier fase que contenga agua y/o alcohol. Se pueden citar aguas ablandadas o no, destiladas o no, minerales o no, aguas de manantial, aguas ultrapuras, aguas florales, aguas frutales.

Además, la mezcla 2 puede comprender uno o más aditivos. Se puede añadir un aditivo a una de las primeras o segundas fases 2a, 2b, según sea liposoluble o hidrosoluble. Si es necesario, tal aditivo podrá solubilizarse previamente en un disolvente. A modo de ejemplo no exhaustivo, en el sector alimentario, se puede añadir una biomolécula de interés en fase acuosa (péptidos, vitaminas, flavonoides, etc.) o en fase lipídica (triacilglicerolos, ácidos grasos, aromas, etc.). En general, la composición de la mezcla 2 depende típicamente del uso final previsto de la mezcla 2 una vez tratada por el procedimiento.

Preferiblemente, la mezcla 2 no incluye un emulsionante o compuesto adecuado para facilitar la dispersión de la primera fase 2a en la segunda fase 2b durante el tratamiento de la mezcla 2. En particular, la mezcla 2 no incluye un emulsionante, tensioactivo, estabilizador o cualquier otro aditivo de cualquier tipo adecuado para evitar o ralentizar la separación de la dispersión de la primera fase 2a y de la segunda fase 2b de la mezcla 2. Sin embargo, en determinadas realizaciones específicas del procedimiento, en particular para formar liposomas como se verá descrito más adelante, la mezcla 2 puede comprender un emulsionante tal como fosfolípidos.

Como se muestra en la figura 1, el dispositivo 1 comprende al menos un tubo 3. Por tubo 3 entendemos una tubería que no es necesariamente cilíndrica, sino que puede tener otras formas como se describirá a continuación. El tubo 3 comprende una pared 4 que delimita un espacio interior 5 en el que la mezcla 2 está destinada a circular en continuo. Por continuo debe entenderse que el tratamiento de la mezcla 2 se realiza cuando la mezcla 2 circula por el tubo 3.

La pared 4 es delgada, en la práctica tiene de 1 mm a 2 mm, para una sección útil del tubo de varios centímetros cuadrados, en la práctica, por ejemplo, entre 2 cm² y 30 cm², típicamente entre 5 cm² y 15 cm². La pared 4 es delgada y transmite completamente las vibraciones ultrasónicas; la pared 4 no produce atenuación ni amplificación porque sus principales frecuencias naturales son mucho más bajas que las de la excitación forzada.

El tubo 3 se extiende más particularmente entre una parte de entrada 3a y una parte de salida 3b. Esto define un sentido de circulación, Sc, de la mezcla 2 en el tubo 3 que va desde la parte de entrada 3a a la parte de salida 3b.

Según una realización, el tubo 3 es recto entre la parte de entrada 3a y la parte de salida 3b como se representa en la figura 1. Así también se define una dirección de circulación, Dc, de la mezcla 2 en el tubo 3. El tubo 3 puede estar colocado verticalmente. Así, la parte de entrada 3a del tubo 3 está situada hacia abajo mientras que la parte de salida 3b está situada hacia arriba (los términos «superior» e «inferior» deben entenderse según sus significados actuales). Sin embargo, esta realización no es limitativa y el tubo 3 también puede disponerse horizontalmente, por ejemplo como se muestra en las figuras 1 y 2, o según cualquier otra inclinación.

Según otra realización no mostrada, el tubo 3 puede comprender, además, al menos una o más porciones curvas. El tubo 3 puede entonces tener forma de serpentina, espiral o ser corrugado, para minimizar el espacio ocupado por el dispositivo 1.

La pared 4 del tubo 3 puede ser de acero inoxidable, vidrio, plexiglás, plástico u otros materiales. Preferiblemente, el tubo 3 está hecho de acero inoxidable y/o material plástico. La pared 4 del tubo es delgada con respecto a la longitud de cada lado y/o a la sección útil de paso del producto tratado.

Preferiblemente, el material de la pared 4 del tubo 3 es neutro, o inerte, con respecto a la mezcla 2. En particular, el material de la pared 4 del tubo 3 no se degrada en contacto con la mezcla 2. A modo de ejemplo, un tubo 3 de politetrafluoroetileno (PTFE) no se degrada al contacto con aceites esenciales.

Ventajosamente, la pared 4 del tubo 3 es de sección sensiblemente poligonal. Así, la pared 4 del tubo 3 puede, en particular, presentar esquinas ligeramente redondeadas entre sus distintas caras, como se muestra en la figura 1A. En particular, la pared 4 del tubo 3 es de sección poligonal regular (todas sus caras tienen la misma dimensión) en al menos una longitud L. La pared poligonal 4 del tubo 3 comprende preferiblemente un número impar de caras. En otras palabras, la sección poligonal incluye un número impar de lados p. Las figuras 9A a 9D muestran ejemplos de realización en perspectiva del tubo 3 cuyas secciones de la pared 4 son, respectivamente, triangulares, pentagonales, heptagonales y eneagonales.

El dispositivo 1 también comprende elementos transductores 6. Estos transductores 6 permiten aplicar energía vibratoria

a la mezcla 2 en un intervalo de frecuencia determinado. Los transductores 6 elegidos son más particularmente de tipo piezoeléctrico, en particular de cerámica. Dichos transductores son adecuados para un funcionamiento estable en el intervalo de frecuencia elegido y su tecnología de fabricación está bien dominada. Los transductores 6 pueden tener varias formas, en particular forma de disco o de elementos más o menos alargados y prolongados.

- 5 Los transductores 6 están dispuestos sobre la pared 4 del tubo 3. Los transductores 6 están fijados, en particular, a la pared 4 del tubo 3, mediante cola, una junta o cualquier otro elemento de fijación.

Los transductores 6 se pueden colocar en la pared 4 dentro del tubo 3, es decir, en el espacio interior 5 delimitado por el tubo 3. Alternativamente, los transductores 6 se pueden colocar ventajosamente fuera del tubo 3 en la pared 4, es decir, fuera del espacio interior 5 delimitado por el tubo 3. Las vibraciones emitidas por los transductores 6 atraviesan luego la pared 4 del tubo 3 para llegar a la mezcla 2. Tal disposición permite no poner los transductores 6 directamente en contacto con la mezcla 2 y mantener el espacio interior 5 del tubo, por ejemplo, estéril, que puede ser necesario para aplicaciones cosméticas y farmacéuticas de la mezcla 2. Esto también facilita la limpieza del tubo 3 y limita la posible contaminación de la mezcla 2 por una degradación de los elementos de fijación de los transductores 6 a la pared 4. Según otra variante más, cada uno de los transductores 6 puede estar dispuesto en una cavidad que atraviese la pared 4. Una junta permite luego sellar herméticamente la cavidad una vez dispuesto el transductor en su interior.

Según una realización, los transductores 6 están dispuestos contra la pared 4 del tubo 3, siendo los transductores 6, por ejemplo, en forma de discos, una de cuyas caras está aplicada a la pared 4 del tubo 3. Así, la energía vibratoria emitida por los transductores 6 tiene una componente perpendicular a la pared 4 del tubo 3, y, en particular, perpendicular a la dirección de circulación, Dc, de la mezcla 2.

20 Según otra realización, parte o la totalidad de los transductores 6 también pueden estar inclinados respecto de la pared 4 del tubo 3, de forma que la energía vibratoria emitida presente, además de su componente perpendicular a la dirección de circulación, Dc, de la mezcla 2, una componente paralela a la dirección de circulación, Dc, y esté orientada, por ejemplo, en sentido opuesto al sentido de circulación, Sc. Este posicionamiento de los transductores 6 puede permitir, en efecto, aumentar la eficacia del procedimiento.

25 Los transductores 6, en particular, todos los transductores 6, son aptos para operar en un intervalo de frecuencias denominado de alta frecuencia, es decir, superior a 900 kHz, o incluso superior a 1000 kHz. En particular, los transductores 6, en particular, todos los transductores 6, están adaptados para operar en un intervalo de frecuencias comprendido entre 900 kHz y 3 MHz, más preferiblemente entre 900 kHz y 2000 kHz, aún más preferiblemente entre 1400 kHz y 1800 kHz. La aplicación de energía vibratoria de alta frecuencia por medio de transductores 6 tiene la ventaja de eliminar el fenómeno de cavitación generalmente utilizado por su intensidad de cizalladura. En efecto, los intervalos de frecuencia utilizados convencionalmente comprenden entre 20 kHz y 200 kHz, y generalmente son inferiores a 80 kHz, conducen a la formación de burbujas de cavitación en la mezcla 2, en las que la temperatura local aumenta hasta varios cientos de grados Celsius y donde la presión aumenta bruscamente. Esta cavitación cizalla la mezcla 2 lo que permite una rápida emulsificación, pero provoca la alteración fisicoquímica y bioquímica de la mezcla 2. El uso de altas frecuencias de acuerdo con la presente invención no provoca dichas alteraciones y preserva la mezcla 2 al permitir obtener dispersiones estables.

Según una realización, los transductores 6 no funcionan todos a la misma frecuencia. La utilización de varias frecuencias diferentes, manteniéndose en el intervalo de frecuencias altas (este término debe entenderse como anteriormente) puede permitir obtener emulsiones más estables y en las que la cantidad de fase dispersa sea mayor reduciendo el tiempo de tratamiento requerido. Para ello, los transductores 6 pueden funcionar, por ejemplo, según tres frecuencias diferentes, F1, F2, F3, estando dispuestos los transductores 6 en orden creciente de frecuencia. En otras palabras, los transductores 6 que tienen la frecuencia más baja, F1, están ubicados cerca de la porción de entrada 3a del tubo 3.

45 Los transductores 6, en particular, los transductores activos (es decir, que emiten energía vibratoria durante el tratamiento de la mezcla 2) están dispuestos de manera discreta sobre la pared 4 poligonal del tubo 3 por «pisos». Un piso está definido por un plano de sección transversal a la pared 4 del tubo 3. Un plano de sección transversal a la pared 4 del tubo 3 que define un piso pasa, en particular, por el centro de los transductores 6 de este piso. También se puede decir que un piso está provisto de transductores situados en el plano transversal a la dirección de circulación local del producto que hay que tratar.

50 Como se representa en las figuras 9A a 9D y 10A a 10M, se pueden disponer nueve pisos de transductores 6 en el tubo 3. En particular, todos los transductores 6 representados en las figuras 9A a 9D no son necesariamente activos, y algunos pueden estar inactivos como se explicará a continuación.

Según una realización, dos pisos consecutivos de transductores 6 están separados una distancia d inferior a 30 centímetros, en particular, del orden de 10 centímetros. Sin embargo, los pisos de transductores 6 no están todos necesariamente separados por la misma distancia d. La distancia d se mide más particularmente entre los centros de dos transductores 6 dispuestos sobre la misma cara del tubo 3 y pertenecientes, respectivamente, a dos pisos consecutivos. En un piso, los transductores 6 están dispuestos sobre las caras de la pared poligonal 4 del tubo 3. Como se describirá más adelante, la disposición de los transductores en diferentes pisos forma un «patrón» o una

sucesión de patrones capaces de responder a reglas de construcción determinadas para optimizar el tratamiento de la mezcla 2.

Preferiblemente, debido a la extraña forma poligonal de la pared 4 del tubo 3, dos transductores 6 de una etapa no están dispuestos uno frente al otro. En otras palabras, dos transductores 6 no están dispuestos enfrentados directamente paralelos entre sí. De hecho, la interacción de las ondas vibratorias emitidas por dos transductores enfrentados es capaz de provocar la aparición de una onda estacionaria de la mezcla 2 creando zonas sin tratamiento en el tubo 3 durante el procedimiento.

El dispositivo 1 también comprende un recipiente 7 en comunicación fluida con la porción de entrada 3a del tubo 3. El recipiente 7 está destinado a contener la mezcla 2 antes de su circulación en el tubo 3. Así, la primera fase 2a y la segunda fase 2b inicialmente se pueden combinar simplemente sin mezclar previamente en el recipiente 7.

Alternativamente, la primera fase 2a y la segunda fase 2b también pueden ser objeto de una premezcla. Para ello, se puede utilizar un dispositivo de mezcla 8 mecánico o de membrana en el recipiente 7. Alternativamente, la mezcla previa se puede realizar aplicando energía vibratoria a la mezcla 2 utilizando transductores, en particular, de baja frecuencia. Este dispositivo mezclador 8 permite un cizallamiento rápido de la primera fase 2a en la segunda fase 2b, lo que permite acortar la etapa de tratamiento posterior de la mezcla 2 sin permitir, sin embargo, obtener solo una mezcla 2 estable. También se puede utilizar una bomba para introducir gradualmente una de las fases en el recipiente 7 durante este premezclado. Además, también se pueden usar varias bombas para introducir cada fase 2a, 2b y posiblemente otros aditivos de la mezcla 2 en el recipiente 7.

Según una realización, un sistema de calentamiento 9 permite calentar la mezcla 2 (o una de las fases 2a, 2b) antes o durante su tratamiento según el procedimiento. La mezcla 2 puede, así, ser calentada, siempre que esto no conduzca a una degradación de los materiales de la pared 4 del tubo 3 o de los demás elementos del dispositivo 1.

Según otra realización, un sistema de refrigeración 10 permite enfriar la mezcla 2 antes o durante el tratamiento según el procedimiento. Esto permite, en particular, tratar la mezcla 2 en frío, para limitar fácilmente las pérdidas y/o degradaciones de la mezcla 2 asociadas a una temperatura demasiado alta.

Los sistemas de calentamiento 9 y/o de enfriamiento 10 permiten, en particular, para necesidades específicas de aplicación o de fragilidad, mantener constante la temperatura de las fases 2a, 2b tratadas durante todo el procedimiento.

Según otra realización, un sistema de control del pH 11, o eventualmente varios sistemas 11 distribuidos por el tubo 3, permiten regular el pH de la mezcla 2 durante su tratamiento. De hecho, es probable que el tratamiento de la mezcla provoque una acidificación de la mezcla 2 tratada, debido a la organización específica de los iones HO^- inducida por el procedimiento en la mezcla 2. Un pH-STAT acoplado a una bomba de sosa montada en el tubo 3 permite, por ejemplo, regular el pH de la mezcla 2 a un valor determinado durante el tratamiento.

Una vez que la mezcla 2 que comprende la primera fase 2a y la segunda fase 2b contenida en el recipiente 7, opcionalmente premezclada, la mezcla se hace circular en el tubo 3 entre la parte de entrada 3a y la parte de salida 3b. A este fin, el dispositivo también puede comprender una bomba 12, en particular, peristáltica, adaptada para permitir la circulación de la mezcla 2 en el tubo 3. Según la configuración del dispositivo 1, en particular, la longitud del tubo 3 y el número de transductores 6, el ajuste del caudal de la bomba 12 permite controlar la velocidad de la mezcla 2 durante el procedimiento y el tiempo de tratamiento necesario. Alternativamente, la circulación de la mezcla se realiza por efecto de la gravedad, en particular, cuando el tubo 3 está vertical o inclinado en el dispositivo 1. El tratamiento de la mezcla 2 se realiza en continuo por circulación de la mezcla 2 en el tubo 3 en cuya pared 4 están dispuestos los transductores 6. El caudal de la mezcla 2 en el tubo 3 está comprendido, por ejemplo, entre 10 g/min y 2 kg/min, o incluso entre 50 g/min y 900 g/min, en determinados casos particulares del orden de 60 g/min.

Luego se aplica una energía vibratoria a la mezcla 2 durante su circulación en el tubo 3.

Cuando se implementa el procedimiento, todo el espacio interior 5 del tubo 3 está preferiblemente ocupado por la mezcla 2. Así, el tubo 3 no incluye ningún espacio interior libre, con el fin de limitar los intercambios entre la mezcla 2 y el aire, que estarían contenidos en este espacio libre y que podrían provocar la disolución del gas en la mezcla 2 o pérdidas de compuestos volátiles.

La mezcla 2 puede circular continuamente en un tubo 3 que puede comprender varias porciones de pared 4 de sección poligonal como se muestra en la figura 2. El tubo 3 puede tener, así, diferentes configuraciones, y, en particular, puede tener una longitud adaptada a la mezcla 2 que hay que tratar. Para ello, se pueden prever salidas de la mezcla 2 o pasos de desviación situados en diferentes lugares del tubo 3 del dispositivo 1 para adaptar la duración del tratamiento de la mezcla 2.

Alternativamente, como para los ejemplos que se describen a continuación, la mezcla 2 también puede circular varias veces en un tubo 3 de forma recurrente por un sistema de circuito cerrado, hasta obtener el tratamiento deseado de la mezcla 2. Así, los tiempos de tratamiento dados en los ejemplos de realizaciones descritos a continuación se refieren al tiempo durante el cual la mezcla 2 circula en un circuito cerrado en el dispositivo 1.

En general, las dimensiones y la forma del tubo pueden variar según el tipo de mezcla 2 así como el volumen que hay que tratar. A modo de ejemplo no limitativo, el tubo 3 puede tener una sección triangular equilátera en una longitud L igual a ciento veinte centímetros. Cada lado p de la sección del tubo 3 es, entonces, igual a cinco centímetros y los transductores 6 tienen la forma de un disco del orden de aproximadamente dos centímetros de diámetro.

5 El procedimiento permite, así, tratar la mezcla 2 para obtener una dispersión de la primera fase 2a en la segunda fase 2b. Tal dispersión se puede obtener mezclando 2 a escala micrométrica, submicrónica o nanométrica de la primera fase 2a en la segunda fase 2b en forma de gotas o partículas. La primera fase 2a constituye, entonces, la fase dispersa mientras que la segunda fase 2b constituye la fase continua. Preferiblemente, el tratamiento de la mezcla 2 no conduce a ninguna alteración o modificación química de las fases primera y segunda, 2a, 2b.

10 A continuación, los términos genéricos «dispersión directa» o «dispersión de aceite en agua» designan una mezcla dispersa en la que una fase lipídica se dispersa en una fase acuosa (también denominada O/W). Por el contrario, los términos genéricos «dispersión inversa» o «dispersión de agua en aceite» designan una mezcla dispersa en la que una fase acuosa se dispersa en una fase lipídica (también denominada W/O).

15 También pueden obtenerse mezclas múltiples o multifásicas mediante varias aplicaciones sucesivas del procedimiento según la invención (también denominadas O/W/O o W/O/W, por ejemplo).

La mezcla se recupera después de obtener el tamaño de partícula final deseado de la primera fase 2a, o más simplemente cuando se alcanza la máxima dispersión de la primera fase 2a. En particular, el tamaño medio de partícula de la primera fase 2a en la segunda fase 2b después del tratamiento es inferior a 50 micrómetros, más preferiblemente inferior a 20 micrómetros.

20 Los tiempos de tratamiento más cortos producen partículas más grandes de la primera fase 2a con una distribución de tamaño amplia, mientras que los tiempos de tratamiento más largos producen partículas más pequeñas de la primera fase 2a con distribuciones de tamaño muy estrechas; así, la estabilidad de la mezcla tratada 2 es mayor. El procedimiento es tanto más rápido cuanto que comprende un gran número de pisos de transductores 6. El tiempo de tratamiento del procedimiento también depende del porcentaje en masa de la primera fase 2a con respecto a la
25 segunda fase 2b.

Según una realización, el procedimiento permite obtener una emulsión. Así, es posible obtener una emulsión simple, directa o inversa, o una emulsión múltiple.

30 El procedimiento también puede permitir obtener una mezcla estructurada. En particular, el procedimiento permite obtener mezclas estructuradas en monocapa, como micelas o coloidosomas, en bicapa, como vesículas, liposomas simples, membranas, o incluso en multicapas, como liposomas multilaminares.

El procedimiento según la invención permite, en particular, obtener mezclas estructuradas en forma de liposomas. Los liposomas se presentan en forma de cápsulas laminares, cuyas capas consisten alternativamente en fase lipídica y fase acuosa. Una fase lipídica que permita tal estructuración puede elegirse entre glicéridos, fosfolípidos, glicolípidos, terpenoides, aceites esenciales y/o lípidos polares.

35 La estructuración de la mezcla 2 también puede permitir obtener una vectorización de principios activos o de moléculas de interés, cosméticas y farmacéuticas, como la coenzima Q10. Los liposomas permiten, por ejemplo, la nanoencapsulación de principios activos en fase dispersa para proteger estos principios activos de una posible degradación durante el almacenamiento de la mezcla. Los principios así vectorizados son más efectivos y más biodisponibles cuando se liberan en organismos vivos. Los liposomas son particularmente adecuados para su uso en
40 la industria alimentaria como un sistema de liberación controlada de agentes activos porque se fabrican fácilmente, son adaptables, son biocompatibles y, en general, se consideran seguros (*Generally Recognized As Safe - GRAS* - por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)). Los liposomas también se utilizan ampliamente en los sectores de la cosmética y la salud para la estabilización y vectorización de principios activos. El procedimiento según la invención también permite obtener una carga electrostática máxima en la superficie del
45 liposoma para obtener una estabilidad satisfactoria de la mezcla 2 en el tiempo.

Al final del procedimiento, la mezcla tratada 2 obtenida es estable. La estabilidad de la mezcla 2, es decir, la no separación macroscópica de la primera fase 2a y la segunda fase 2b entre sí, puede durar dos semanas, varios meses, dos años o más y, por lo tanto, es adecuada para un uso industrial. La mezcla 2, una vez tratada, se puede utilizar tal cual o se puede incorporar a otras fases lipídicas o acuosas.

50 Se han establecido reglas de construcción en base a análisis y mediciones para determinar la configuración de los transductores emisores de energía vibratoria, o el patrón formado por los transductores y el número de pisos en la pared 4 del tubo 3 durante la implementación del procedimiento. Estas reglas se han establecido, en particular, para un tubo 3 de sección triangular, si bien son aplicables o pueden ser transpuestas a las paredes de los tubos con otras formas poligonales. Las reglas de construcción pueden combinarse entre sí, eligiendo selectivamente algunas de ellas o
55 teniéndolas en cuenta en su conjunto, para formar una configuración óptima de transductores 6 colocados en el tubo 3.

Para ello, primero definimos los siguientes elementos:

- p: número de lados de la sección poligonal del tubo por donde circula la mezcla que hay que tratar;
- e: número de pisos de transductores en el tubo en que circula la mezcla;
- i: índice de pisos de transductores en el tubo en el que circula la mezcla. Por convención, los pisos se definen partiendo de la parte de entrada 3a y luego yendo hacia la parte de salida 3b del tubo 3, siendo, por lo tanto, el primer piso el que está situado más cerca de la parte de entrada;
- nc_i : número de transductores colocados en las paredes del tubo por donde circula la mezcla en el i-ésimo piso; y
- n_k : número de pisos sucesivos que comprenden el mismo número k de transductores. Por lo tanto, $nc_i = k$ para n_k pisos sucesivos.

La configuración de los transductores 6 en pisos de un patrón se indica a continuación: (nc_1 , nc_2 , nc_3 , nc_4 , etc.). A modo de ejemplo, la configuración indicada (2, 3, 2, 2) comprende, así, dos transductores en el primer piso, tres transductores en el segundo piso y dos transductores en el tercer y cuarto pisos.

Según una primera regla de construcción, y según la invención, cada piso comprende como máximo un transductor 6 en cada cara del polígono que constituye la sección del tubo por el que circula la mezcla. Por lo tanto, el número máximo de transductores en un piso dado es igual al número de lados p del polígono. En otras palabras, $nc_i \leq p$.

Al menos un piso comprende transductores 6 no distribuidos regularmente alrededor de la periferia del tubo 3. Más precisamente, según la invención, hay varios pisos de tratamiento sucesivos a lo largo del tubo y en un piso particular al menos hay una disposición de transductores activos no distribuidos regularmente alrededor de la periferia del tubo 3 (en otras palabras, el piso no tiene transductores activos regularmente distribuidos/espaciados alrededor de su periferia).

Por ejemplo, en una sección triangular, según una primera configuración, una primera cara comprende un transductor activo, y las otras dos caras no contienen un transductor activo; según una segunda configuración, una primera cara comprende un transductor activo y una segunda cara comprende un transductor activo, pero la tercera cara no contiene un transductor activo (de hecho está ausente o es pasiva / no activa).

Incluso si en el piso en cuestión hay tantos transductores como caras, al menos uno de los transductores no está activado lo que permite obtener la característica particular de ausencia de distribución regular en la periferia.

Esta particular característica de ausencia de distribución regular en la periferia da inesperadamente mejores resultados que los obtenidos con una distribución regular.

Según una segunda regla de construcción, y según la invención, no existe ningún piso que comprenda un solo transductor.

En otras palabras, $n_1 = 0$.

Según una tercera regla de construcción, al menos el primer piso comprende dos transductores. En otras palabras, $nc_1 = 2$. Esta tercera regla de construcción difiere, en particular, de las configuraciones de los transductores conocidos que generalmente buscan maximizar el número de transductores para cada uno de los pisos para permitir una mayor cizalladura vibratoria aplicada a la mezcla.

Según una cuarta regla de construcción, el número de transductores de cada piso es al menos igual al número de transductores del piso anterior. En otras palabras, $nc_{i+1} \geq nc_i$. El aumento del número de transductores en los últimos pisos de un patrón permite acelerar el procedimiento y tratar grandes volúmenes de mezcla.

Según una quinta regla de construcción, el número de pisos sucesivos que comprenden el mismo número k de transductores es decreciente. En otras palabras, $n_{k+1} \leq n_k$. Esta quinta regla de construcción también difiere de las configuraciones de transductores conocidas que buscan que los pisos tengan más transductores y apliquen más energía vibratoria a la mezcla para acelerar el tratamiento de mezcla.

De acuerdo con una sexta regla de construcción, debe haber al menos cuatro pisos en el tubo 3.

Dicho de otro modo, $e = \sum_{n_k=1}^p n_k \geq 4$

Según una séptima regla de construcción, para dos pisos sucesivos que tengan el mismo número de transductores, estos se disponen en las mismas caras del polígono que constituye la sección del tubo por donde circula la mezcla que hay que tratar.

Según una octava regla de construcción, y según la invención, determinados pisos comprenden dos transductores y

determinados pisos comprenden tres transductores. Entre el 50 % y el 75 % de los pisos incluyen 2 transductores.

Según una novena regla de construcción, la distancia d entre pisos consecutivos puede ser variable. La distancia d es, en particular, inferior a treinta centímetros, preferiblemente está comprendida entre diez y veinte centímetros.

- 5 Según una décima regla de construcción, es posible multiplicar el número de transductores 6 de un patrón para reducir el tiempo de tratamiento de la mezcla 2. A continuación, un piso sin transductor puede considerarse como un espacio entre dos pisos adyacentes.

- 10 Las figuras 10A a 10M representan posibles configuraciones establecidas a partir de las reglas de construcción descritas anteriormente. En estas figuras, los transductores representados en blanco son activos, mientras que los transductores representados en oscuro y en líneas de puntos son entonces inactivos, es decir, que no emiten energía vibratoria durante el tratamiento de la mezcla 2 (lo que corresponde *de facto* a una ausencia de transductor).

Ejemplos de reglas de configuración de transductores

Ejemplo comparativo relativo a la tercera regla de construcción

- 15 Se elabora una emulsión al 30 % en fase continua con 2000 g de agua desmineralizada a veinte grados Celsius y 860 g de aceite esencial de menta a veinte grados Celsius. El premezclado de la emulsión se realiza mediante sonicación. A continuación, se trata durante cuatro horas mediante transductores piezoeléctricos dispuestos en los tres lados de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. Los pisos de transductores están separados 10 centímetros. Un pH-STAT y una bomba de sosa cáustica (0.1 % en masa) permiten mantener el pH de la emulsión a 8. Un criostato regulado a diez grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la emulsión durante el tratamiento. La emulsión circula en el piloto a una velocidad de 60 g/min.

- 20 Con una configuración de transductores compuesta por pisos de dos y tres transductores sobre cinco pisos, pero cuyos primeros pisos comprenden 2 transductores, (2, 2, 2, 3, 3), la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente.

- 25 Con una configuración de transductores que comprende pisos de dos y tres transductores en alternancia de cinco pisos (2, 3, 2, 3, 2), aproximadamente el 6 % del aceite emulsionado se separó de la emulsión después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, que, por lo tanto, exhibe separación de fases.

Con una configuración de transductores que comprende pisos de dos y tres transductores de cinco pisos, pero con los primeros pisos comprendiendo 3 transductores (3, 3, 2, 2, 2), aproximadamente el 25 % del aceite emulsionado se separa de la emulsión después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, que, por lo tanto, presenta separación de fases.

- 30 Así, una configuración a partir de los pisos que comprenden dos transductores permite obtener una mejor estabilidad de la mezcla tratada de acuerdo con la tercera regla de construcción especificada anteriormente.

Ejemplo comparativo relativo a la sexta regla de construcción

- 35 Se produce una emulsión al 30 % en fase continua con 2000 g de agua desmineralizada a veinte grados Celsius a la que se le añaden progresivamente 860 g de aceite de girasol a veinte grados Celsius. Un sistema de emulsificación de membrana permite la adición de aceite durante el tratamiento. La emulsión se trata durante cuatro horas por transductores piezoeléctricos colocados en las caras de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. Los pisos de transductores están separados 10 centímetros. Un pH-STAT y una bomba de sosa cáustica (0.1 % en masa) permiten mantener el pH de la emulsión a 7. Un criostato regulado a diez grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la emulsión durante el tratamiento. El aceite se añade a razón de 10 g/min. La emulsión circula en el piloto a una velocidad de 900 g/min.

Con una configuración de transductores compuesta por pisos de dos y tres transductores en cuatro pisos (2, 2, 3, 3), la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente.

- 45 Con una configuración de transductores compuesta por pisos de dos y tres transductores en tres pisos (2, 2, 3), aproximadamente el 22 % del aceite emulsionado se separa de la emulsión después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, y, por lo tanto, presenta separación de fases.

Con una configuración de transductores que comprende pisos de dos y tres transductores de dos pisos (2, 3), aproximadamente el 61 % del aceite emulsionado se separa de la emulsión después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente y, por lo tanto, presenta separación de fases.

- 50 Así, una configuración que comprende al menos cuatro pisos de transductores permite obtener una mejor estabilidad de la mezcla tratada de acuerdo con la sexta regla de construcción especificada anteriormente.

Ejemplo comparativo relativo a la octava regla de construcción

- Se elabora una emulsión con 1500 g de agua desmineralizada a setenta grados Celsius a la que se le añaden progresivamente 1500 g de manteca de karité a 70 grados Celsius. Se trata durante cuatro horas por transductores piezoeléctricos dispuestos en los tres lados de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. Los pisos de transductores están separados 8 centímetros. Un pH-STAT y una bomba de sosa cáustica (0.1 % en masa) permiten mantener el pH de la emulsión a 8. Un criostato ajustado a 70 grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la emulsión durante el tratamiento. Se utiliza un sistema de premezcla mecánica aguas arriba del tubo. Se añade gradualmente la manteca al nivel de la premezcla a razón de 10 g/min. La mezcla circula en el dispositivo a una velocidad de 900 g/min.
- Con una configuración de transductores compuesta por pisos de dos y tres transductores en cinco pisos (2, 2, 2, 3, 3), la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, siendo esta estable.
- Con una configuración implementada que comprende solo pisos de dos transductores de cinco pisos (2, 2, 2, 2, 2), la emulsión producida muestra una separación de fases significativa después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente. En particular, aproximadamente el 45 % de la manteca de karité emulsionada se separa de la emulsión.
- Con una configuración implementada que comprende solo pisos de tres transductores de cinco pisos (3, 3, 3, 3, 3), la emulsión producida muestra una separación de fases significativa después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente. En particular, aproximadamente el 72 % de la manteca de karité emulsionada se separa de la emulsión.
- Así, una configuración que comprende tanto pisos de dos transductores como pisos de tres transductores permite obtener una mejor estabilidad de la mezcla tratada de acuerdo con la octava regla de construcción especificada anteriormente.
- Se produce una emulsión al 30 % con 2000 g de agua desmineralizada a veinte grados Celsius y 860 g de aceite de colza a veinte grados Celsius. El premezclado de la emulsión se realiza mediante un homogeneizador de alta presión. A continuación, se trata durante cuatro horas mediante transductores piezoeléctricos dispuestos en los tres lados de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. Los pisos de transductores están separados 6 centímetros. Un pH-STAT y una bomba de sosa cáustica (0.1 % en masa) permiten mantener el pH de la emulsión a 8. Un criostato regulado a diez grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la emulsión durante el tratamiento. La emulsión circula en el piloto a una velocidad de 60 g/min.
- Con una configuración de transductores compuesta por un 50 % de pisos de dos transductores y un 50 % de pisos de tres transductores en cuatro pisos (2, 2, 3, 3), la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, siendo esta estable.
- Con una configuración de transductores compuesta por un 75 % de pisos de dos transductores y un 25 % de pisos de tres transductores en cuatro pisos (2, 2, 2, 3), la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, siendo esta estable.
- Con una configuración de transductores compuesta por un 25 % de pisos de dos transductores y un 75 % de pisos de tres transductores en cuatro pisos (2, 3, 3, 3), la emulsión producida presenta una importante separación de fases tras 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente. En particular, aproximadamente el 7 % del aceite emulsionado se separa de la emulsión.
- Así, una configuración que comprende al menos el 50 % de pisos de dos transductores permite obtener una mejor estabilidad de la mezcla tratada de acuerdo con la octava regla de construcción especificada anteriormente.
- Ejemplo comparativo relativo a la novena regla de construcción
- Se produce una emulsión al 30 % en fase continua con 2000 g de agua desmineralizada a veinte grados Celsius a la que se le añaden progresivamente 860 g de aceite de parafina líquida, muy apolar, a veinte grados Celsius. Se trata durante cuatro horas por transductores piezoeléctricos dispuestos en los tres lados de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. Los pisos de transductores están separados 20 centímetros. Un pH-STAT y una bomba de sosa cáustica (0.1 % en masa) permiten mantener el pH de la emulsión a 8. Un criostato regulado a diez grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la emulsión durante el tratamiento. Aguas arriba de los transductores se utilizan un sistema de premezclado mecánico y una bomba peristáltica que permite la adición de aceite durante el tratamiento. El aceite se añade a razón de 10 g/min. La emulsión circula en el piloto a una velocidad de 60 g/min.
- Con una configuración de transductores compuesta por pisos de dos y tres transductores sobre cinco pisos (2, 2, 2, 3, 3), la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente.
- Con una configuración de transductores compuesta por pisos de dos y tres transductores sobre cinco pisos alternando con pisos sin transductores (2, 0, 2, 0, 2, 0, 3, 0, 3), la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente. Según esta configuración, dos pisos consecutivos que comprenden transductores están separados 18 centímetros.

Con una configuración de transductores que comprende pisos de dos y tres transductores en cinco pisos alternando con pisos que no comprenden transductores (2, 0, 0, 2, 0, 0, 2, 0, 0, 3, 0, 0, 3), la emulsión producida muestra una separación de fases significativa después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente. En particular, aproximadamente el 75 % del aceite emulsionado se separa de la emulsión. Según esta configuración, dos pisos consecutivos que comprenden transductores están separados 28 centímetros.

Así, una variación de la distancia d entre los pisos de transductores no influye en la estabilidad de la mezcla tratada de acuerdo con la novena regla de construcción especificada anteriormente. Sin embargo, es necesario que los pisos de los transductores 6 permanezcan suficientemente juntos y, en particular, separados por una distancia d inferior a veintiocho centímetros.

Ejemplo comparativo relativo a la décima regla de construcción

Se elabora una emulsión al 30 % en fase continua con 2000 g de agua desmineralizada a veinte grados Celsius a la que se añaden progresivamente 860 g de aceite de oliva a veinte grados Celsius. Se trata durante cuatro horas por transductores piezoeléctricos dispuestos en los tres lados de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. Los pisos de transductor están separados 1.5 centímetros. Un pH-STAT y una bomba de sosa cáustica (0.1 % en masa) permiten mantener el pH de la emulsión a 8. Un criostato regulado a diez grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la emulsión durante el tratamiento. Aguas arriba de los transductores se utilizan un sistema de premezclado mecánico y una bomba peristáltica que permite la adición de aceite durante el tratamiento. El aceite se añade a razón de 10 g/min. La emulsión circula en el piloto a una velocidad de 60 g/min.

Con una configuración compuesta por pisos de dos y tres transductores en cuatro pisos (2, 2, 3, 3) y un tiempo de tratamiento de cuatro horas, la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente.

Con una configuración de pisos de dos y tres transductores en ocho pisos (2, 2, 3, 3, 2, 2, 3, 3) y un tiempo de tratamiento de dos horas, la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente. Con una configuración de pisos de dos y tres transductores en ocho pisos (2, 2, 2, 2, 3, 3, 3, 3) y un tiempo de tratamiento de dos horas, la emulsión producida no presenta separación de fases después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente. Con una configuración de pisos de dos y tres transductores en cuatro pisos (2, 2, 3, 3) y un tiempo de tratamiento de dos horas, aproximadamente el 43 % del aceite emulsionado se separa de la emulsión después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente.

Así, la duración del tratamiento así como el número de pisos de transductores influyen en la estabilidad de la mezcla tratada de acuerdo con la décima regla de construcción especificada anteriormente.

Ejemplo de mezcla

A continuación se describen ejemplos de mezcla tratada según el procedimiento de la invención.

Realización de liposomas en fase acuosa

Se produce una emulsión al 90 % en fase continua con 900 g de agua desmineralizada a veinte grados Celsius a la que se le añaden 100 g de fosfolípidos a veinte grados Celsius. Se trata durante dos horas por transductores piezoeléctricos dispuestos en los tres lados de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. La configuración implementada incluye pisos de dos controladores y pisos de tres transductores en cuatro pisos (2, 2, 3, 3). Cada uno de los pisos de transductores está separado 6 centímetros. El pH de la mezcla se mantiene a 6.5 durante el tratamiento. Un criostato ajustado a diez grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la mezcla durante el tratamiento. Se realiza una premezcla mecánica previa a la circulación de las fases en el tubo 3. La dispersión circula en el tubo a una velocidad de 60 g/min.

Al final del tratamiento, una observación microscópica como la representada en la figura 11B revela la presencia de liposomas en la mezcla 2 con un diámetro del orden de 200 nanómetros. La figura 11A representa, en particular, la distribución granulométrica de estos liposomas en la mezcla 2. Después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, la mezcla 2 realizada no presenta separación de fases.

Realización de vectores de coenzima Q10

Se elabora una emulsión en fase continua al 15 % con 1800 g de agua desmineralizada a veinte grados Celsius y una mezcla de 167 g de aceite de colza y 33 g de coenzima Q10 a veinte grados Celsius. El premezclado de la emulsión se realiza mediante un homogeneizador de alta presión. A continuación, se trata durante cuatro horas mediante transductores piezoeléctricos dispuestos en los tres lados de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. La configuración implementada incluye pisos de dos transductores y tres transductores en cuatro pisos (2, 2, 3, 3). Cada uno de los pisos de transductores está separado 6 centímetros. Un pH-STAT y una bomba de sosa cáustica (0.1 % en masa) permiten mantener el pH de la emulsión a 8. Un criostato regulado a diez grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la emulsión durante el tratamiento. La emulsión circula en el piloto a una velocidad de 60 g/min.

Tal emulsión permite, así, obtener una vectorización de la coenzima Q10 que presenta todas las propiedades, en particular, antioxidantes, de la molécula de interés. Después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, la emulsión producida no presenta separación de fases.

Realización de una suspensión en polvo

- 5 Se prepara una suspensión al 5 % en fase continua con 1425 g de agua desmineralizada a veinte grados Celsius y una mezcla de 75 g de un polvo de óxido de hierro a veinte grados Celsius. El premezclado de la emulsión se realiza mediante un sistema de agitación mecánica. A continuación, se trata durante cuatro horas mediante transductores piezoeléctricos dispuestos en los tres lados de un tubo de acero inoxidable de sección triangular. La configuración implementada incluye pisos de dos transductores y de tres transductores en cuatro pisos (2, 2, 3, 3). Cada uno de los
- 10 pisos de transductores está separado 8 centímetros. Un pH-STAT y una bomba de sosa cáustica (0.1 % en masa) permiten mantener el pH de la emulsión a 8. Un criostato regulado a diez grados Celsius permite mantener constante la temperatura de la emulsión durante el tratamiento. La emulsión circula en el piloto a una velocidad de 600 g/min.

Después de 30 días de almacenamiento a temperatura ambiente, la suspensión producida no presenta separación de fases.

- 15 Realización de emulsiones inversas

Se han realizado varias pruebas con diferentes aceites: manteca anhidra y aceite de oliva para el sector alimentario, manteca de karité y aceite esencial de orégano para cosmética.

Las mezclas 2 se hicieron de la siguiente manera:

Referencia	Mezcla (%)	Tiempo de emulsificación (hora)	Fig.
1	95 % manteca de karité + 5 % agua destilada	6 h	3
2	95 % MGLA+ 5 % agua destilada	6 h	4
3	95 % aceite esencial de orégano + 5 % agua destilada	4 h	5
4	95 % aceite de oliva + 5 % agua destilada	5 h	6

- 20 Las figuras 3 a 6 ilustran la dispersión granulométrica de las gotitas de agua que quedan suspendidas en la fase lipídica formando, así, una emulsión inversa.

- Además, las emulsiones inversas se pueden caracterizar por difracción de luz dinámica. En particular, la figura 7 representa la distribución granulométrica de las gotitas de agua (5 %) en emulsión inversa (W/O) en aceite de oliva (95 %) tras seis horas de tratamiento según el procedimiento. Como se puede observar en esta figura 7, las gotitas
- 25 tienen un diámetro inferior a 500 nanómetros y el 90 % de la población tiene un diámetro inferior a 314 nanómetros. El diámetro medio de gota de esta emulsión es de 175 nanómetros.

Estudio de estabilidad

- Una emulsión de agua en aceite de oliva como la producida con referencia 4 anterior se almacenó a temperatura ambiente durante un período de dos años. La figura 8 muestra, así, la distribución granulométrica de las partículas de la emulsión medida inmediatamente después de su tratamiento (curva en línea continua) así como medidas después de su almacenamiento durante dos años (en línea discontinua). La medida de la distribución granulométrica de la emulsión dos años después de su tratamiento muestra que las gotitas de agua han aumentado ligeramente de tamaño, lo que refleja un fenómeno muy ligero de coalescencia tras el largo período de almacenamiento de la emulsión. Sin embargo, esta emulsión no presenta ningún fenómeno de separación de fases y el tamaño medio de las gotitas sigue
- 35 siendo del orden de 100 nm a 200 nm. Además, la emulsión almacenada durante un período de dos años no presenta ningún fenómeno aparente de desestabilización, separación de fases o decantación de agua.

- El procedimiento es de aplicación general en todos los sectores de la industria, y encuentra una aplicación especialmente interesante cuando el uso de emulsionantes en una mezcla puede plantear problemas de confort, irritación, alergia o intolerancia, como, por ejemplo, en la agroalimentación, dermatología, cosmética, productos de relajación y sectores de farmacia. Otros sectores interesantes son, por ejemplo, la pintura o los polímeros. Por supuesto, la eliminación de emulsionantes permite reducir costes, y, por tanto, tiene atractivo en todas las preparaciones de emulsiones a escala industrial. Las mezclas tratadas por el procedimiento según la invención pueden ser cremas, lociones, sprays y cualquier otra forma de distribución de producto farmacéutico y/o cosmético.
- 40

- Obviamente, la invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente y se proporciona únicamente a modo de ejemplo. Abarca diversas modificaciones, formas alternativas y otras variantes que un experto en la materia puede considerar en el contexto de la presente invención y, en particular, todas las combinaciones de los diversos modos de funcionamiento descritos anteriormente, que pueden tomarse por separado o en combinación.
- 45

- 5 Así, también se puede considerar el tratamiento de la mezcla, no por un tratamiento continuo en un tubo, sino por etapas sucesivas de tratamiento en varios recipientes, comprendiendo cada uno de los cuales uno o más transductores funcionando a altas frecuencias. En particular, la mezcla 2 puede tratarse en primer lugar en un primer recipiente en el que el o los transductores funcionan a una frecuencia F_1 y luego transferirse a un segundo recipiente en el que el o los transductores funcionan a una frecuencia F_2 diferente de la frecuencia F_1 , y así sucesivamente si es necesario hasta el tratamiento completo de la mezcla. Esto permite, así, obtener una mezcla estable por la aplicación sucesiva de energía vibratoria según diferentes frecuencias, F_1 , F_2 .

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para el tratamiento de una mezcla (2) que comprende al menos una primera fase (2a) y una segunda fase (2b) no miscibles entre sí, comprendiendo el procedimiento las etapas siguientes:
 - 5 - hacer circular la mezcla (2) en un tubo (3) que comprende una pared (4) y se extiende entre una parte de entrada (3a) y una parte de salida (3b), teniendo el tubo una sección poligonal, y
 - aplicar energía vibratoria a la mezcla (2) por medio de una pluralidad de transductores (6) dispuestos en la pared (4) del tubo (3) y funcionando a una frecuencia superior a 900 kHz, permitiendo la energía vibratoria dispersar la primera fase (2a) en la segunda fase (2b), en el que están dispuestos los transductores (6) según una pluralidad de posiciones formando una pluralidad de pisos sucesivos de tratamiento a lo largo del tubo (3),
- 10 caracterizado por que cada piso comprende como máximo un transductor en cada superficie de la sección poligonal;
 al menos en un piso, los transductores activos no están distribuidos uniformemente sobre la circunferencia del tubo (3);
 hay al menos dos transductores por piso;
 hay pisos que tienen dos transductores y pisos que tienen tres transductores; y
- 15 el número de transductores en el intervalo del 50 % al 75 % de los pisos es dos.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la primera fase (2a) es una fase acuosa mientras que la segunda fase (2b) es una fase lipídica, o viceversa.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que al menos un piso está desprovisto de dos transductores (6) dispuestos opuestos y paralelos entre sí.
- 20 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sección poligonal comprende un número impar de lados (p).
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la aplicación de energía vibratoria es adecuada para formar una emulsión y/o liposomas y/o elementos de vectorización de principio activo.
- 25 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla (2) no lleva añadido ningún emulsionante.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla (2), una vez tratada, es estable durante al menos dos semanas, o incluso al menos dos años a temperatura ambiente.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el número de transductores de cada piso es mayor o igual que el número de transductores del piso anterior.
- 30 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la pared (4) delimita un espacio interior (5) por el que circula la mezcla (2), estando dispuestos los transductores (6) sobre la pared (4) fuera del espacio interior (5).
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los transductores (6) son aptos para operar a diferentes frecuencias (F1, F2, F3), estando dispuestos los transductores (6) en orden creciente de frecuencia sobre el tubo (3).
- 35 11. Dispositivo (1) para tratamiento de una mezcla (2) que comprende al menos una primera fase (2a) y una segunda fase (2b) no miscibles entre sí, comprendiendo el dispositivo (1) un tubo (3) que comprende una pared (4) y que se extiende entre una parte de entrada (3a) y una parte de salida (3b), teniendo el tubo una sección poligonal, y estando dispuestos los transductores (6) que operan a una frecuencia superior a 900 kHz en la pared (4) del tubo (3) en una pluralidad de posiciones formando una pluralidad de pisos sucesivos de tratamiento a lo largo del tubo (3) para aplicar energía vibratoria a la mezcla (2),
- 40 caracterizado por que cada piso comprende como máximo un transductor en cada superficie de la sección poligonal;
 los transductores están configurados de manera que, al menos en un piso, los transductores activos no se distribuyan uniformemente alrededor de la circunferencia del tubo (3), hay al menos dos transductores por piso, hay pisos que tienen dos transductores y pisos que tienen tres transductores y el número de transductores
- 45 en el intervalo de 50 % al 75 % de los pisos es dos.
12. Dispositivo (1) según la reivindicación 11, en el que la sección transversal de la pared (4) del tubo (3) es poligonal, comprendiendo la sección poligonal un número impar de lados (p).

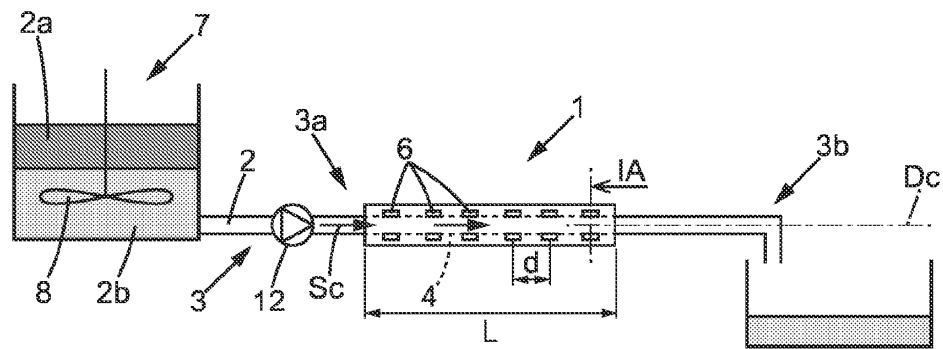


FIG. 1

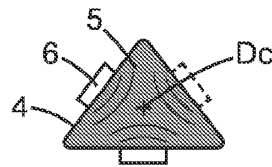


FIG. 1A

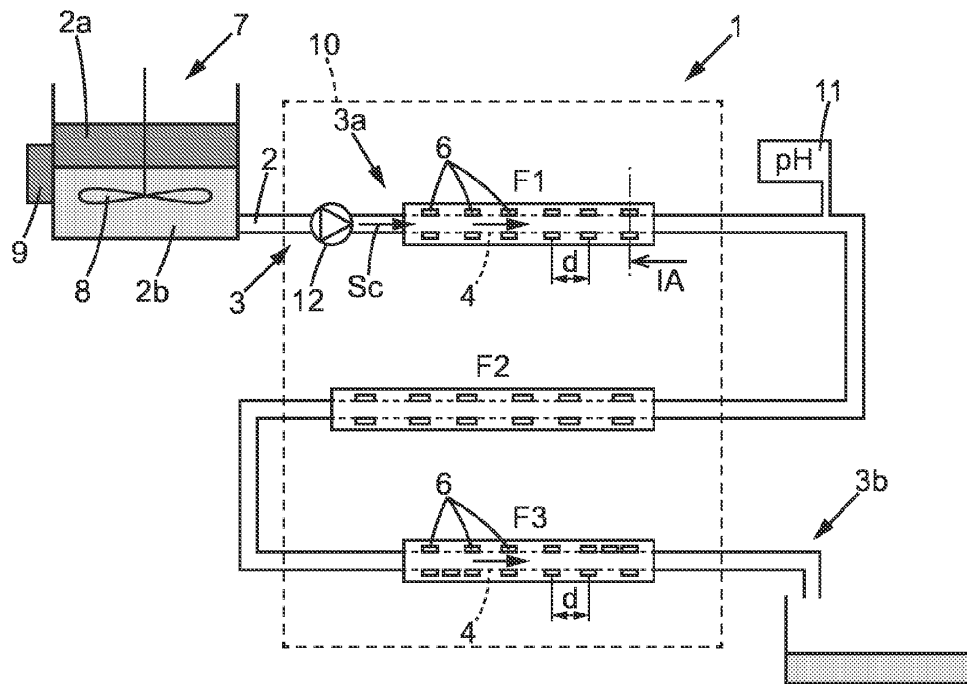


FIG. 2

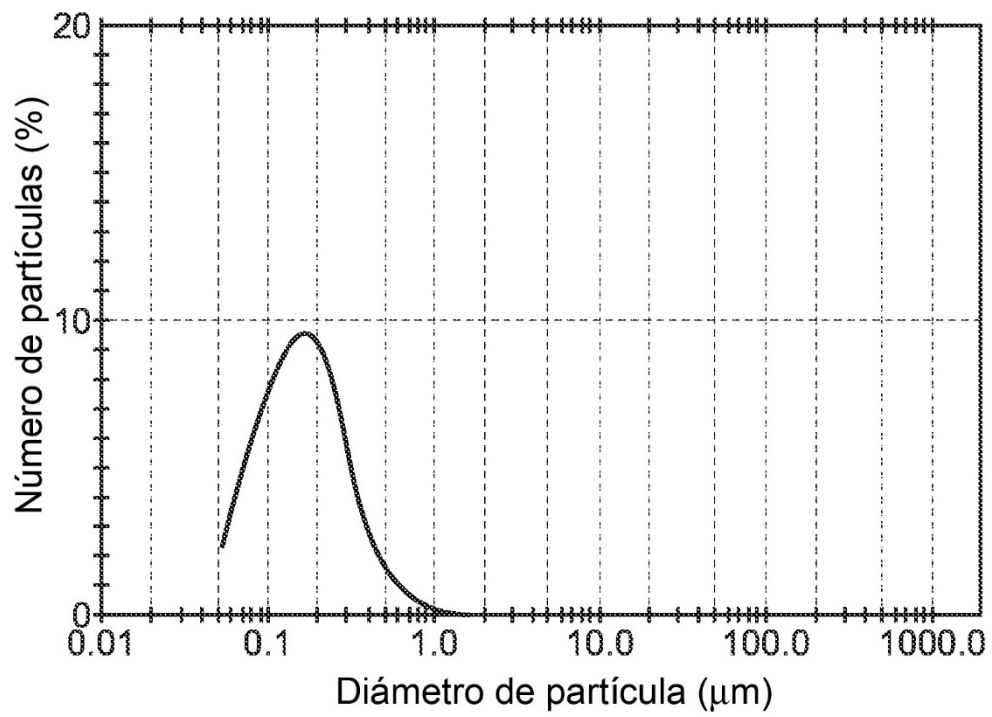


FIG. 3

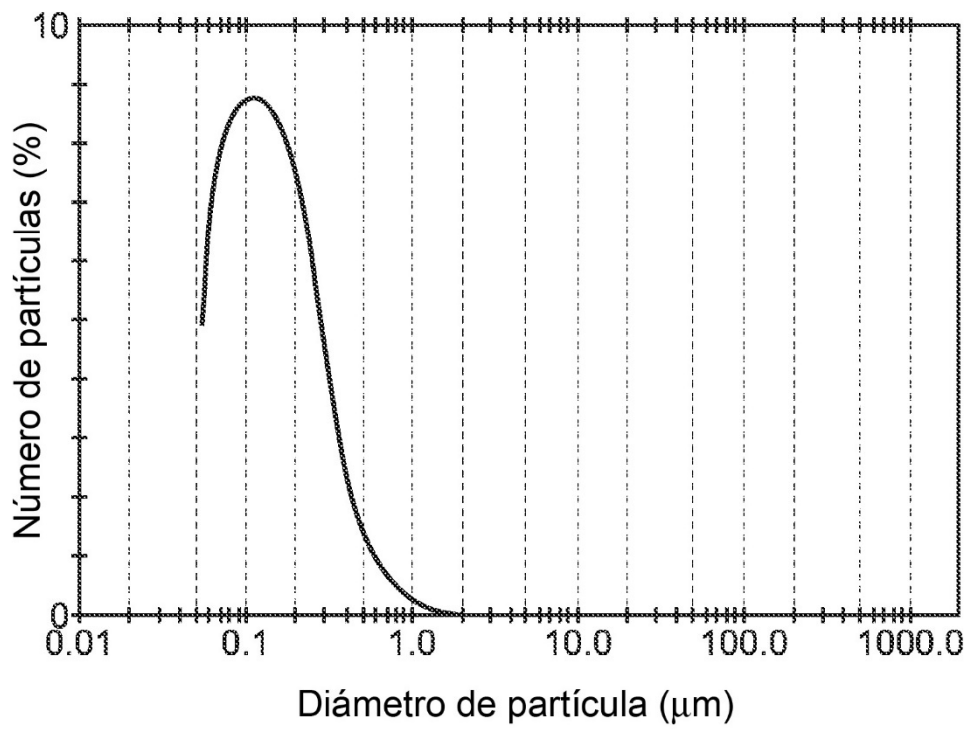


FIG. 4

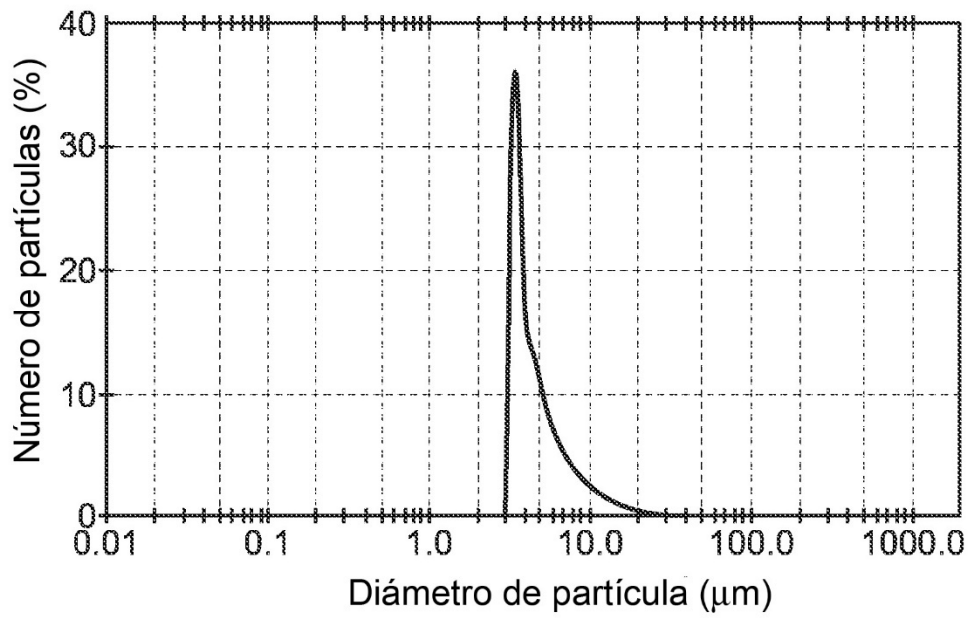


FIG. 5

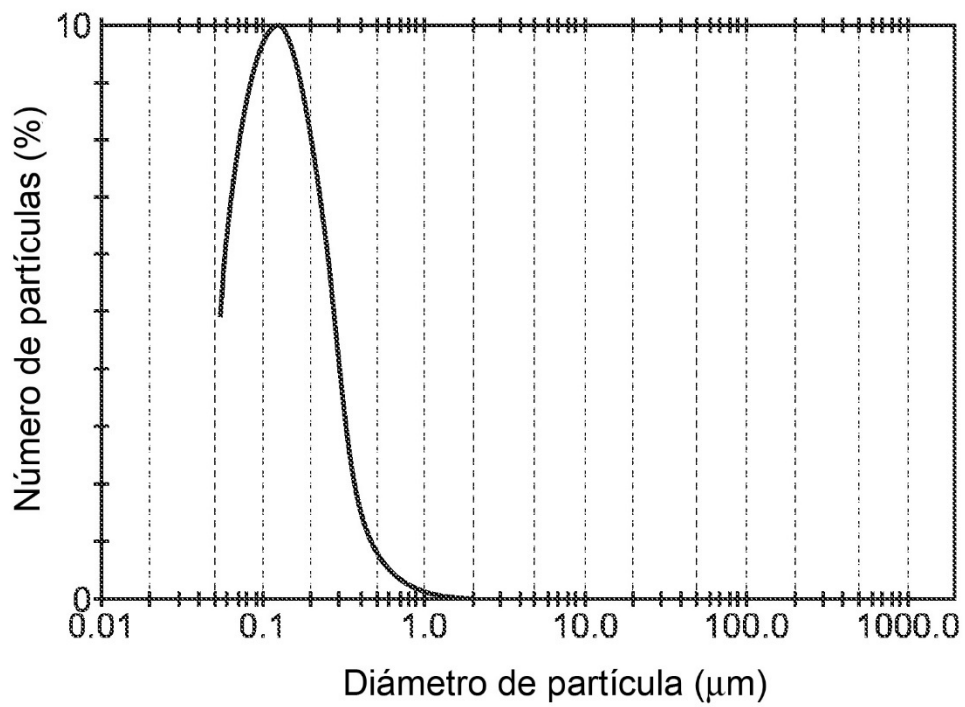


FIG. 6

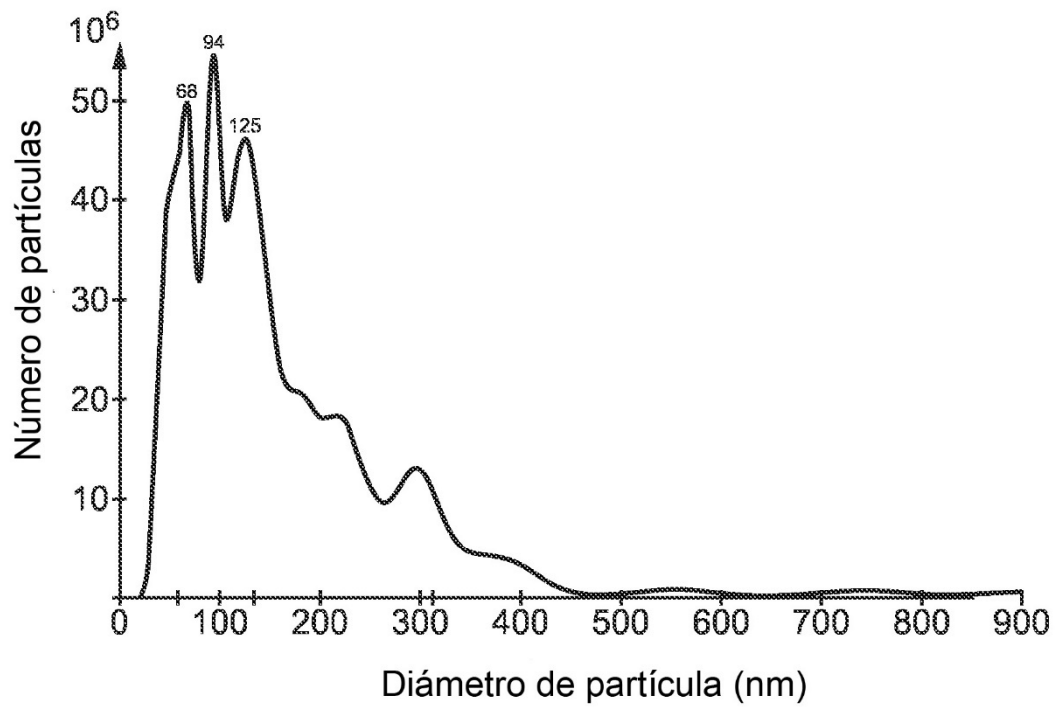


FIG. 7

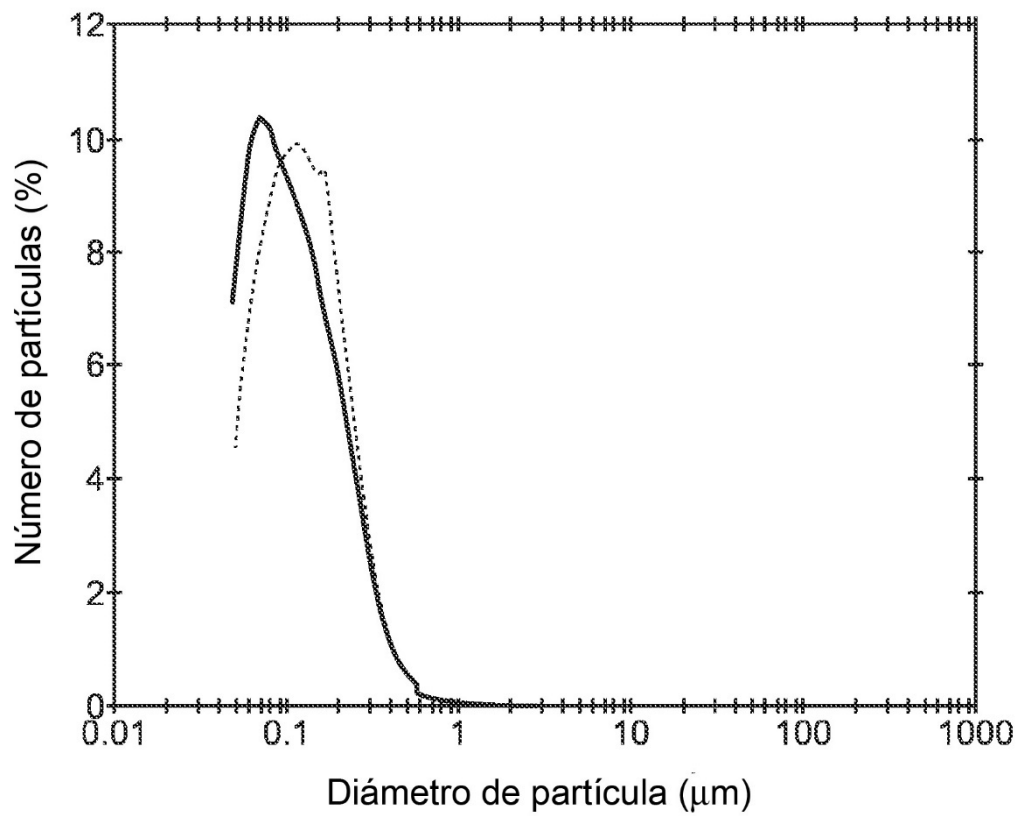


FIG. 8

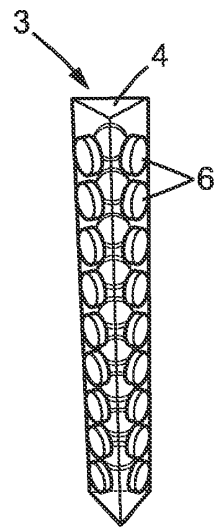


FIG. 9A

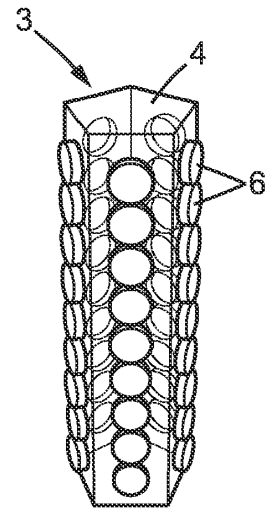


FIG. 9B

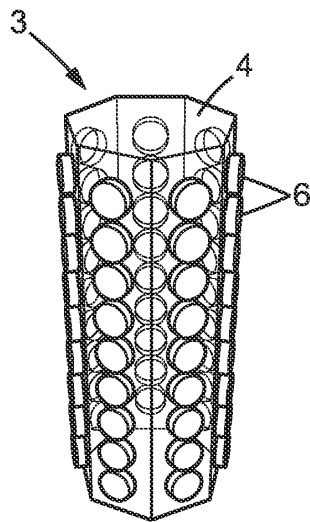


FIG. 9C

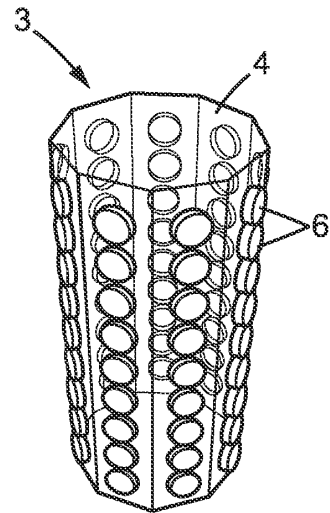


FIG. 9D



FIG. 10A

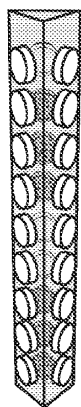


FIG. 10B



FIG. 10C

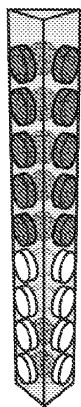


FIG. 10D



FIG. 10E



FIG. 10F

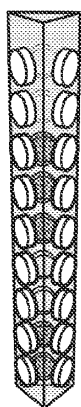


FIG. 10G

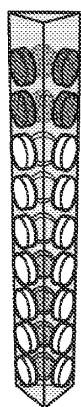


FIG. 10H



FIG. 10I

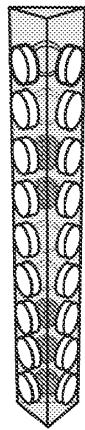


FIG. 10J



FIG. 10K

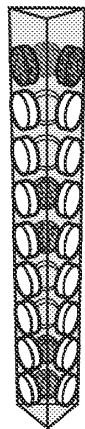


FIG. 10L



FIG. 10M

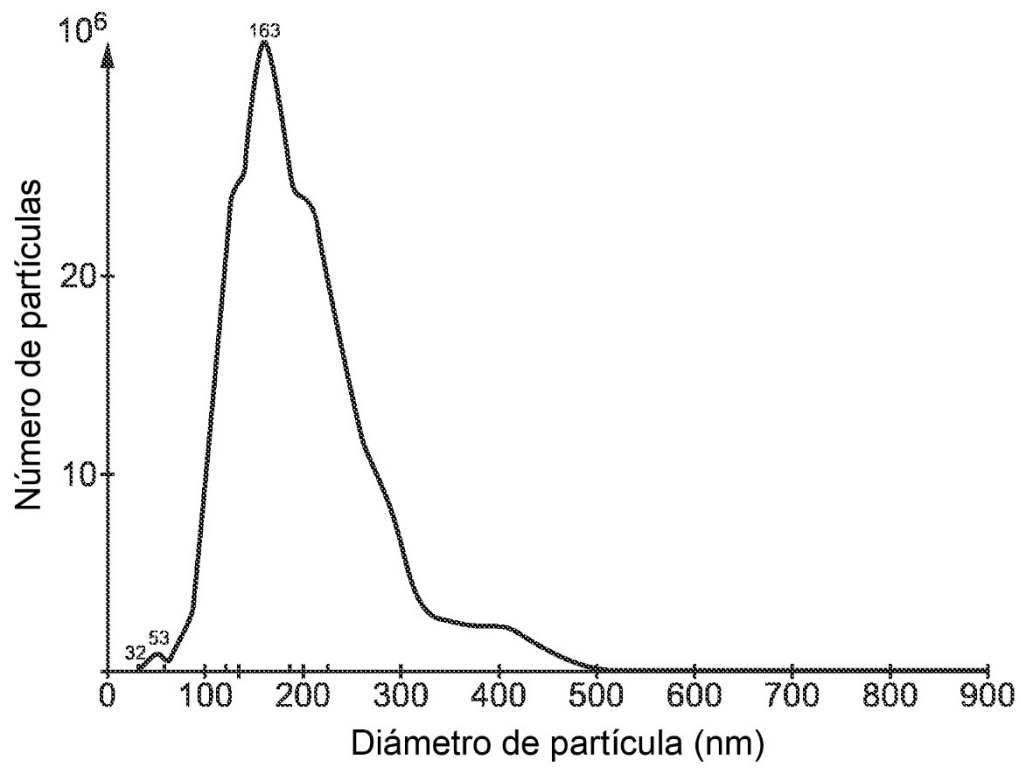


FIG. 11A

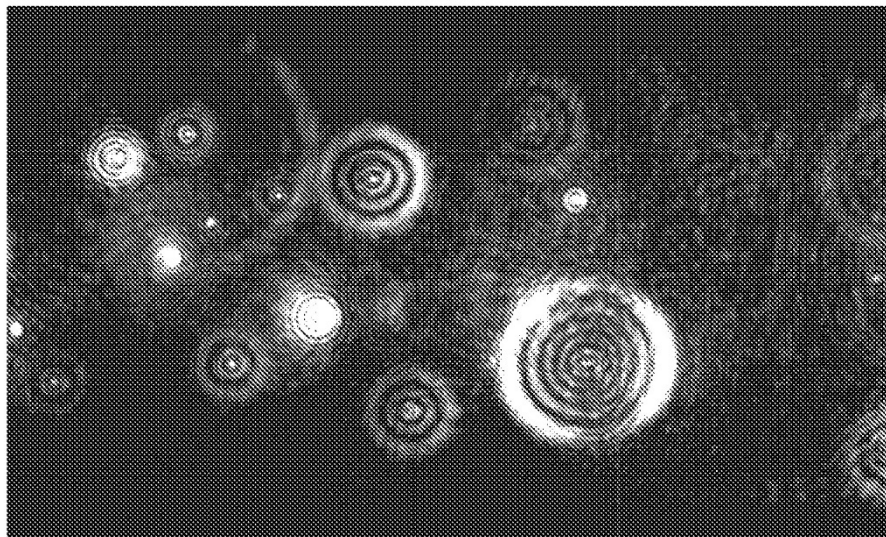


FIG. 11B