



OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① Número de publicación: 2 363 448

(51) Int. Cl.:

A61K 8/97 (2006.01) A61K 36/00 (2006.01) C11B 1/10 (2006.01) **B01F 17/00** (2006.01) A61K 8/06 (2006.01)

(12)	TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

Т3

- 96 Número de solicitud europea: 07022346 .6
- 96 Fecha de presentación : 17.11.2007
- 97 Número de publicación de la solicitud: 2060251 97 Fecha de publicación de la solicitud: 20.05.2009
- 54 Título: Método para la producción de principios activos concentrados.
 - 73 Titular/es: Cognis IP Management GmbH Henkelstrasse 67 40589 Düsseldorf, DE
- Fecha de publicación de la mención BOPI: 04.08.2011
- (72) Inventor/es: Beverungen, Carsten; Weiss, Albrecht; Mahnke, Eike, Ulf y Gutsche, Bernard
- 45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: 04.08.2011
- (74) Agente: Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 363 448 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 la producción de principios activos concentrados

Campo de la invención

La invención se encuentra en el campo de los principios activos vegetales y se refiere al empleo de emulsiones PIT como agentes de extracción.

Estado de la técnica

5

10

15

20

25

30

35

40

50

Desde hace mucho tiempo es una tendencia observar el empleo de principios activos de origen no sintético sino natural, tanto para la producción de preparaciones cosméticas y farmacéuticas como también para alimentos y aditivos para alimentos. Las bases para ello son muy diferentes: por un lado la alusión al consumidor sobre un principio activo que ha sido tomado directamente de la naturaleza y no sintetizado en el laboratorio, también recompensado con altos precios, por otro lado los métodos para la extracción de estos principios activos de fuentes predominantemente vegetales han sido tan fuertemente mejorados que los concentrados de principio activo así obtenidos pueden ser producidos también bajo condiciones económicamente razonables. Aparte de ello, muchos principios activos se producen siempre de manera más fácil en una célula que en un reactor, incluso cuando se conoce una ruta técnica de síntesis.

Bajo la definición "materia prima natural" se entiende entretanto hasta hoy un producto, que es obtenido por una vía química, por regla general mediante extracción, aunque por este método no experimenta ningún cambio estructural. Normalmente la producción de tales extractos ocurre mediante extracción acuosa, alcohólica o acuoso- alcohólica de las plantas o bien partes de plantas o bien de las hojas o frutas. Fundamentalmente son adecuados todos los métodos de extracción comunes como por ejemplo maceración, remaceración, digestión, maceración por movimiento, extracción en turbulencia, extracción por ultrasonido, extracción en contracorriente, percolación, repercolación, evacolación (extracción bajo presión reducida), diacolación o extracción sólido-líquido bajo reflujo continuo, donde la percolación es el método elegido para reacciones técnicas. Como material de partida pueden emplearse plantas o partes de plantas frescas, aunque comúnmente provienen de plantas y/o partes de plantas secas, las cuales pueden ser desmenuzadas mecánicamente antes de la extracción. Como solventes para la realización de las extracciones puede emplearse solventes orgánicos, agua (preferiblemente agua caliente a una temperatura superior a 80 °C y en particular superi or a 95 °C) o mezclas de solventes orgánicos y agua, en particular alcoholes de bajo peso molecular con contenido de agua más o menos alto, como por ejemplo metanol, etanol acuosos, pentano, hexano, heptano, acetona, propilenglicoles y polietilenglicoles, así como acetato de etilo. Por regla general, la extracción ocurre a 20 a 100 °C, preferiblemente a 30 a 90 °C, en particular a 60 a 80 °C.

Entretanto, una desventaja es que el agente de extracción tiene que en cada caso ajustarse a la polaridad del principio activo deseado, lo que hace costoso producir un día aquel principio activo y al siguiente día otro principio activo en la misma instalación. Así mismo, es insatisfactorio que también con ayuda de en cada caso solventes optimizados al principio activo, en cortos tiempos pueden extraerse sólo de cantidades comparativamente pequeñas o por el contrario para un elevado grado de extracción se requieren largos tiempos. De la SU 1763475 A1 se conoce en ello el empleo de emulsiones aceite en agua para la extracción de aceites vegetales a partir de tortas de prensado.

Por consiguiente, el objetivo de la presente invención consistió en suministrar nuevos agentes de extracción, con los cuales se pudieran superar las desventajas del estado de la técnica y con cuya ayuda fuera posible en particular alcanzar en cortos tiempos altos rendimientos de extracción, de modo ampliamente independiente de la naturaleza del principio activo que va a ser extraído, con bajos costos técnicos.

Descripción de la invención

Es objetivo de la invención un método para la producción de concentrados de principio activo el cual se distinga porque un material de partida que contiene el principio activo

45 (i)

- (a) se pone en contacto con una emulsión PIT, se calienta en las mezclas a una temperatura por encima de la temperatura de inversión de fases de la emulsión PIT y se deja allí por un periodo de tiempo suficiente, o
- (b) se pone en contacto con una mezcla acuosa adecuada de lípidos y emulsificantes adecuados para la formación de emulsiones PIT, se calienta la mezcla bajo fuerte cizallamiento a una

temperatura por encima de la temperatura de inversión de fase bajo formación *insitu* de una emulsión PIT y se deja allí por un periodo de tiempo suficiente,

- (ii) se enfrían y se filtran las mezclas así como dado el caso
- (iii) se les somete a una ultrafiltración y/o
- 5 (iv) a otra extracción con solvente.

De modo sorprendente se encontró que la extracción de materiales de partida que contienen principios activos, especialmente materiales de partida vegetales, por ejemplo raíces, hojas, cáscaras, tallos, pepitas, semillas, y similares con ayuda de emulsiones por encima de la temperatura de inversión de fases conduce a rendimientos claramente más altos en tiempos más cortos. En ello, la aplicabilidad de las emulsiones PIT en gran medida es independiente de la naturaleza y en particular de la polaridad del principio activo que va a ser extraído, lo cual facilita su empleo técnico. Otra ventaja consiste en se pueden emplear las emulsiones PIT inmediatamente como agentes de extracción o se añaden por separado sus componentes - lípidos, emulsificantes, agua- al material de partida y después, en el curso de la extracción, se produce *in situ* la emulsión PIT.

Principios activos y sus materiales de partida

Sin limitar por ello la presente invención, los principios activos preferidos representan principios activos que son extraídos de hojas, flores, frutos, cáscaras, tallos, raíces, semillas o pepitas de diferentes vegetales. Son ejemplos típicos los extractos de los siguientes vegetales: Ginkgo biloba, Camellia sinensis, Oleacea europensis, Glyzyrrhiza glabra, Vaccinium myrtillus, Trifolium pratense, Litchi sinensis, Vitis vinifera, Brassica oleracea, Punica granatum, Petroselinium crispum, Centella asiatica, Passiflora incarnata, Melissa officinalis, Medicago sativa, Valeriana officinalis, Hoodia gordonii, Castanea sativa, Salix alba, Tagetes así como Hapagophytum procumbens. En lo que sigue se discute brevemente la composición y los principios activos esenciales en los extractos.

Ginkgo biloba

10

25

Los principios activos de los extractos que son obtenidos a partir de las hojas del árbol de ginkgo (Ginkgo biloba) son flavonoidglicósidos, los cuales contienen entre otros (iso)quercitinglicósido, kaempferol, kaempferol-3-ramnósido, isoramnetina, luteolinglicósido, sitosterolglicósido y en particular terpenlactona hexacíclica, las así denominadas ginkgolidas A, B, C, J, M y bilobalidas.

Isoramnetina (R¹=H), kaempferol (R¹=OH), ginkgolida A (R¹=OMe)

Camellia sinensis

Las hojas del te verde contienen una multiplicidad de sustancias, como por ejemplo polisacáridos, aceites volátiles, vitaminas, minerales, purinas y además alcaloides, como la cafeína, en particular polifenoles, los cuales por regla general son catequinas y flavonoides y que también son definidos como "taninos de te".

Tipo catequina

Tipo flavonoide

Componentes	R ¹	R ²	R^3	R⁴
(-)-Epicatequina	Н	Н		
(-) Epigallocatequina	Н	ОН		
(-) Epicatequingalato	Galoil	Н		
(-) Epigalocatequingalato	Galoil	ОН		
Teflavina			Н	Н
Teflavinmonogalato A			Galoil	Н
Teflavinmonogalato B			Н	Galoil
Teflavindigalato			Galoil	Galoil

Oleacea europensis

El principal componente de las hojas del árbol de olivo (Oleacea europensis) es el antioxidante oleuropeina, el cual representa la fuente más importante del hidroxitirosol.

5 Oleuropeina

Glyzyrrhiza glabra

El componente principal del extracto de la raíz dulce Glyzyrrhiza glabra es el ácido glicirretínico.

Acido glicirretínico

10 Vaccinium myrtillus

Los extractos de las bayas azules comunes (Vaccinium myrtillus) contienen una mezcla de por lo menos 15 diferentes antocianósidos, como por ejemplo los siguientes:

Comúnmente, los extractos exhiben 20 a 25 % en peso de antocianósidos, 5 a 10 % en peso de taninos así como pequeñas cantidades de diferentes alcaloides, como por ejemplo mirtina y epimirtina, ácidos fenólicos así como glicósidos de quercitrina, isoquercitrina e hiperosido.

5 Trifolium pratense

Los componentes principales del extracto de trébol rojo (Trifolium pratense) son isoflavonas, como por ejemplo daidzeina, genesteina, formononentina y biochanina A así como sus glucósidos como por ejemplo ononina o sisostrina:

$$R_1$$
 R_1 O OR

Isoflavonglucósido	R ¹	R ²	R ³	R⁴
Daizidin	Н	Н	Glucosa	Н
Genistin	Н	Н	Glucosa	ОН
Ononina	Н	CH₃	Glucosa	Н
Sisostrina	Н	CH₃	Glucosa	ОН

10

15

Litchi sinensis

Los extractos que son obtenidos a partir de las cáscaras de rambután (Litchi sinensis) exhiben alto contenido de derivados de flavona, como por ejemplo 2-fenil-4H-1-benzopiranos, flavanos, flavan-3-oles (catequinas, oligóméros de catequina), flavan-3,4-dioles (leucoantocianidas), flavonas, flavonoles y flavononas. Sin embargo el componente principal es constituido por taninos condensados, denominados procianodoles (OPC). Estas sustancias contienen 2 a 8 monómeros de catequina o un tipo de catequina, como por ejemplo procianidina, proantocinidina, procianidoles, oligoprocianidina, leucoantocianidina, leucodelfinina, leucocianina y antocianógeno. OPC, preferiblemente proantocianidina A2 (OPCA2) se comporta como vitamina P, sobre todo en vista de la inhibición de las matrizmetalproteinasas.

Oligómero de proantocianidina

Vitis vinifera

Los componentes principales de las hojas, raíces y en particular cáscaras de la uva (Vitis vinifera) son polifenoles del tipo OPC arriba descrito.

Brassica oleracea

Los componentes principales del extracto de coliflor (Brassica oleracea) son aminoácidos, en particular metionina y cisteina así como los glucosinolatos, como por ejemplo glucorafanina.

Punica granatum

10 En los extractos de la granada (Punica granatum) se encuentran, aparte de azúcares y ácido cítrico, en particular delfinidin-1,2-glicósidos así como sus agliconas.

Petroselinium crispum

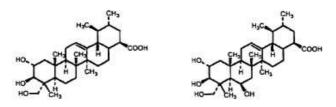
15

El componente principal del aceite graso del perejil (Petroselinium crispum) es el ácido petroselínico. Por el contrario el extracto muestra alto contenido de apiol (1-alil-2,5-dimetoxi-3,4-(metilendioxi)benceno), así como apiina, miristicina, pineno y selineno.

Apiol

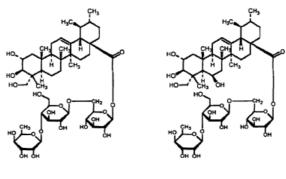
Centella asiatica

Son componentes principales del extracto de la Centella asiatica ácidos nafténicos altamente condensados, especialmente ácido asiático, ácido madecasico así como sus glicósidos.



Acido asiático

Acido madecásico



Asiaticósido

Madecasicósido

Passiflora incarnata

Los extractos de fruto de la pasión (Passiflora incarnata) son ricos en flavonas del tipo de la apigenina y luteolina así como su C-glicósido.

Apigenina

Luteolina

Además ellos contienen 2"-B-D-glucósidos, escaftósidos e isoescaftósidos, isovitexina, isoorientina, vicenin-2, incenin-2, daponanina así como elementos traza, es decir sobre todo calcio, fósforo e hierro.

10 Medicago sativa

15

Los extractos de la alfalfa (Medicago sativa) son ricos en isoflavonas, como por ejemplo daidzeina, genesteina, formononetina, biocanina A y tricina:

Daidzeina

Genesteína

Formononetina

Biocanina A

Tricina

Valeriana officinalis

Los componentes principales de los extractos de la valeriana officinalis son ácido valeriánico, valerianona así como borneoléster.

Castanea sativa

Los extractos de la castaña de Indias (Castanea sativa) contienen principalmente saponina así como escina, la cual representa la mezcla de dos glicósidos, cuya aglicona se deriva de proteoescigenina, cuando son los azúcares de ácido glucurónico o dos moléculas de D- glucosa. Los dos glicósido se diferencian en la naturaleza del grupo acilo en la posición C₂₂.

R= ácido tíglico o ácido angélico

Mientras la α -escina representa un polvo amorfo que funde a 225 a 227 $^{\circ}$ C y es fácilmente soluble en agua, la β-escina (que también es definida como flogencilo) está presente en forma de escamas que son prácticamente insolubles en agua aunque fácilmente soluble en alcohol.

Hoodia gordonii

10

Hoodia, especialmente Hoodia gordonii es una planta de cactus, autóctona de Sudáfrica y que es conocida por la población activa desde hace tiempo como agente para combatir la sensación de hambre. Se relata que en tiempos antiguos los bosquímanos en sus expediciones de caza subsistían varias semanas prácticamente sin alimentos sólo mediante la masticación de raíces de hoodia. En pasados años se encontró que las prodigiosas propiedades de esta planta están relacionadas con su alto contenido de esteroidglicósidos especialmente activos. En 2001/2002 se tuvo éxito por primera vez en el aislamiento y caracterización de una de estas especies; desde entonces ella se describe en la literatura como sustancia P57:

En la literatura de patentes se conocía hasta ahora poco acerca de Hoodia y extractos de Hoodia. Sin embargo, a partir de la inscripción internacional de patente WO 98/046243 A1 (CSIR) se conocen preparaciones farmacéuticas a base de extractos de plantas del género Trichocaulon o Hoodia, las cuales deberían disponer de un efecto de moderación del apetito.

Salix alba

Los componentes principales del extracto de Salix alba son los fenolglicósidos y en particular salicilatos como por ejemplo salicina, salicortina y tremulacina:

Tagetes

Las diferentes especies que pertenecen al género Tagetes, son ricas en carotenoides, en particular en luteina y zeaxantina.

5 Harpagophytum procumbens

Los componentes principales del extracto de la garra de diablo (Harpagophytum procumbens) son iridoidglucósidos, harpagósids, harpagida y procumbida.

Iridoidglucósido

R=H=Harpagida

10

15

20

25

30

R=PhCH=CHCO=Harpagósido

Además se encuentran estaquilosa y fitosteroles glicosilados (por ejemplo β-sitosterol), flavonoides (por ejemplo kaempferol, luteolina), ácidos fenólicos y ésteres glicosídicos de ácido fenilpropanoico (por ejemplo verbacósidos, isoacteósidos).

Otros ejemplos de materiales de partida adecuados, los cuales pueden ser sometidos a la extracción con emulsiones PIT, son cáscaras de frutas cítricas o granos de café tostados y pulverizados.

Emulsiones PIT

Se entiende por una emulsión una mezcla finamente distribuida de dos líquidos diferentes (normalmente no miscibles) sin separación visible. Los líquidos hidrofílicos forman principalmente fuerzas intermoleculares en forma de puentes de hidrógeno. Los líquidos lipofílicos forman por el contrario fuerzas intermoleculares de Van-der-Waals. Si se añade aceite en agua, el aceite flota. Entre el agua y el aceite se ha formado una superficie límite tan pequeña como es posible. Entre las dos fases no pueden formarse mínimamente las fuerzas arriba mencionadas. Por el contrario, en la superficie límite se forma una tensión de superficie límite. Esta tensión de superficie límite es el impulso para que se forme una superficie límite tan pequeña como sea posible y con ello se impida la existencia de una emulsión. Por consiguiente para la formación y estabilización de una emulsión son necesarias sustancias especiales superficialmente activas con propiedades emulsificantes. La tensión de superficie límite en la superficie límite de fases aceite-agua es claramente reducida mediante el emulsificante, mediante lo cual el mezclado es ahora posible. A pesar de ello, las emulsiones son sistemas inestables, tienen por consiguiente una durabilidad limitada. La denominada "ruptura de la emulsión" ocurre, puesto que el tamaño de las superficies límite se reduce mediante la convergencia de gotas a gotas más grandes. Una emulsión PIT se diferencia de otras emulsiones en que ella forma particulas de aceite muy estables en el rango de µm y pueden ser diluidas con agua a temperaturas adecuadas. Es muy característico que la relación aceite: emulsificante sea varias veces la de las emulsiones normales, es decir por regla general 10 a 20 % en peso de emulsificante referido al lípido. La producción de tales sistemas es suficientemente conocida a partir del estado de la técnica; como representativo de esto se remite a la publicación de T. Förster et al. en Cosm. Toil. 106, 49-52 (1991) y Int. J. Cosm. Sci. 16, 84-92 (1994).

35 Lípidos

Para la producción de emulsiones PIT entran en consideración como lípidos por ejemplo los siguientes representantes: alcoholes Guerbet a base de alcoholes grasos con 6 a 18, preferiblemente 8 a 10 átomos de carbono, ésteres de ácidos grasos C6-C22 lineales con alcoholes grasos C6-C22 lineales o ramificados o bien ésteres de ácidos carboxílicos C₆-C₁₃ ramificados con alcoholes grasos C₆-C₂₂ lineales o ramificados, como por ejemplo miristilmiristato, miristilpalmitato, miristilstearato, miristilstearato, miristiloleato, miristilbehenato, miristilerucato, cetilmiristato, cetilpalmitato, cetilstearato, cetilstearato, cetiloleato, cetilbehenato, cetilerucato, estearilmiristato, estearilisostearato, estearilstearato. estearilerucato, estearilpalmitato. esteariloleato, estearilbehenato, isostearilmiristato, isostearilpalmitato, isostearilestearato, isostearilisostearato, isosteariloleato, isostearilbehenato, isosteariloleato, oleilmiristato, oleilpalmitato, oleilestearato, oleilisoestearato, oleiloleato, oleilbehenato, oleilerucato, behenilstearato, behenilmiristato, behenilbehenato, behenilpalmitato, behenilisostearato, beheniloleato. behenilerucato, erucilmiristato, erucilpalmitato, erucilstearato, erucilisostearato, eruciloleato, erucilbehenato y erucilerucato. Aparte de ello son adecuados ésteres de ácidos grasos C6-C22 lineales con alcoholes ramificados, en particular 2-etilhexanol, ésteres de ácidos alquilhidroxicarboxílicos C₁₈-C₃₈ con alcoholes grasos C₆-C₂₂ lineales o ramificados, en particular dioctil malato, ésteres de ácidos grasos lineales y/o ramificados con alcoholes polivalentes (como por ejemplo propilenglicol, dimerdiol o trimertriol) y/o alcoholes Guerbet, triglicéridos a base de ácidos grasos C₆-C₁₀, mezclas líquidas de mono-/di-/triglicéridos a base de ácidos grasos C₆-C₁₈, ésteres de alcoholes grasos C₆-C22 y/o alcoholes Guerbet con ácidos carboxílicos aromáticos, en particular ácido benzoico, ésteres de ácidos dicarboxílicos C2-C12 con alcoholes lineales o ramificados con 1 a 22 átomos de carbono o polioles con 2 a 10 átomos de carbono y 2 a 6 grupos hidroxilo, aceites vegetales, alcoholes primarios ramificados, ciclohexanos sustituidos, carbonatos de alcoholes grasos C₆-C₂₂ lineales y ramificados, como por ejemplo carbonato de dicaprililo (Cetiol® CC), carbonatos Guerbet a base de alcoholes grasos con 6 a 18, preferiblemente 8 a 10 átomos de C, ésteres del ácido benzoico con alcoholes C₆-C₂₂ lineales y/o ramificados (por ejemplo Finsolv® TN), dialquiléteres lineales o ramificados, simétricos o asimétricos con 6 a 22 átomos de carbono por grupo alguilo, como por ejemplo dicaprililéter (Cetiol® OE), productos de la apertura de anillo de ésteres epoxidados de ácidos grasos con polioles, aceites de silicona (ciclometicona, tipos de siliciometicona entre otros) y/o hidrocarburos alifáticos o bien nafténicos, como por ejemplo escalano, escaleno o dialquilciclohexanos.

Emulsificantes

5

10

15

20

25

Para la producción de emulsiones PIT entran en consideración como emulsificantes por ejemplo surfactantes no ionógenos de por lo menos uno de los siguientes grupos:

- productos de adición de 2 a 30 mol de óxido de etileno y/o 0 a 5 mol de óxido de propileno sobre alcoholes grasos con 8 a 22 átomos de C, sobre ácidos grasos con 12 a 22 átomos de C, sobre alquilfenoles con 8 a 15 átomos de C en el grupo alquilo así como alquilaminas con 8 a 22 átomos de carbono del radical alquilo;
 - alquil y/o alqueniloligoglicósidos con 8 a 22 átomos de carbono en el radical alqu(en)ilo y sus análogos etoxilados;
- productos de adición de 1 a 15 mol de óxido de etileno sobre aceite de ricino y/o aceite de ricino endurecido;
 - productos de adición de 15 a 60 mol de óxido de etileno sobre aceite de ricino y/o aceite de ricino endurecido;
 - ésteres parciales de glicerina y/o sorbitano con ácidos grasos insaturados, lineales o saturados, ramificados con 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos con 3 a 18 átomos de carbono así como sus productos de adición con 1 a 30 moles de óxido de etileno;
- ésteres parciales de poliglicerina (grado de condensación propia promedio 2 a 8), polietilenglicol (peso molecular 400 a 5000), trimetilolpropano, pentaeritritol, alcoholes de azúcar (por ejemplo sorbitol), alquilglucósidos (por ejemplo metilglucósido, butilglucósido, laurilglucósido) así como poliglucósidos (por ejemplo celulosa) con ácidos grasos saturados y/o insaturados, lineales o ramificados con 12 a 22 átomos de carbono y/o ácidos hidroxicarboxílicos con 3 a 18 átomos de carbono así como sus productos de adición con 1 a 30 mol de óxido de etileno;
 - ésteres mixtos de pentaeritritol, ácidos grasos, ácido cítrico y alcohol graso y/o ésteres mixtos de ácidos grasos con 6 a 22 átomos de carbono, metilglucosa y polioles, preferiblemente glicerina o poliglicerina.
 - Mono-, di- y trialquilfosfatos así como mono-, di- y/o tri-PEG- alquilfosfato y sus sales;
 - alcoholes de cera de lana;
- copolímeros de polisiloxano-poliaquilo-poliéter o bien sus correspondientes derivados;

- copolímeros de bloque o bien polietilenglicol -30 dipolihidroxiestearato;
- emulsificantes poliméricos, como por ejemplo tipo pemuleno (TR-1,TR-2) de Goodrich o Cosmedia® SP de Cognis;
- polialquilenglicoles así como
- 5 carbonato de glicerina.

Alcoxilatos

10

25

40

45

Los productos de adición de óxido de etileno y/u óxido de propileno sobre alcoholes grasos, ácidos grasos, alquilfenoles o sobre aceite de ricino representan productos conocidos, obtenibles en el comercio. En ello, son mezclas homólogas cuyo grado promedio de alcoxilación corresponde a la relación de las cantidades de sustancias de óxido de etileno y/u óxido de propileno y sustrato, con las cuales la reacción de adición es ejecutada. Los mono y diésteres de ácidos grasos C₁₂/₁₈ de productos de adición de óxido de etileno sobre glicerina son conocidos como agentes reengrasantes para preparaciones cosméticas.

Alguil y/o algueniloligoglicósidos

Los alquil y/o alqueniloligoglicósidos, su producción y su empleo son conocidos del estado de la técnica. En particular, su producción ocurre mediante reacción de glucosa u oligosacáridos con alcoholes primarios con 8 a 18 átomos de carbono. Respecto al radical de glicósido, son adecuados tanto el monoglicósido, en el cual esta enlazado de manera glicosídica sobre el alcohol graso un radical cíclico de azúcar, como también un glicósido oligomérico con un grado de oligomerización de hasta aproximadamente 8. En ello, el grado de oligomérización es un valor promedio estadístico, el cual se basa en una distribución homóloga común para tales productos técnicos.

20 Glicéridos parciales

Son ejemplos típicos de glicéridos parciales adecuados monoglicérido de ácido hidroxiesteárico, diglicérido de ácido hidroxiesteárico, monoglicérido de ácido isoesteárico, diglicérido de ácido isoesteárico, monoglicérido de ácido oleico, diglicérido de ácido ricinoleico, diglicérido de ácido ricinoleico, monoglicérido de ácido linoleico, monoglicérido de ácido linoleico, diglicérido de ácido linoleico, monoglicérido de ácido linoleico, monoglicérido de ácido linoleico, monoglicérido de ácido erúcico, diglicérido de ácido erúcico, monoglicérido de ácido tartárico, diglicérido de ácido cítrico, diglicérido de ácido cítrico, monoglicérido de ácido málico, diglicérido de ácido málico así como sus mezclas técnicas, las cuales pueden contener subordinadas al proceso de producción aún pequeñas cantidades de triglicéridos. Asimismo, son adecuados los productos de adición de 1 a 30, preferiblemente 5 a 10 mol de óxido de etileno sobre los glicéridos parciales mencionados.

30 Como ésteres de sorbitan están monoisostearato de sorbitan, sesquiisostearato de sorbitan, diisostearato de sorbitan, triisostearato de sorbitan, monoeleato de sorbitan, sesquioleato de sorbitan, dioleato de sorbitan, trierucato de sorbitan, monoricinoleato de sorbitan, sesquiricinoleato de sorbitan, diricinoleato de sorbitan, triricinoleato de sorbitan, monohidroxistearato de sorbitan, sesquiricinoleato de sorbitan, diricinoleato de sorbitan, triricinoleato de sorbitan, monohidroxistearato de sorbitan, sesquiridroxistearato de sorbitan, dihidroxistearato de sorbitan, trihidroxistearato de sorbitan, monocitrato de sorbitan, sesquiitartrato de sorbitan, dicitrato de sorbitan, tricitrato de sorbitan, monomaleato de sorbitan, sesquiimaleato de sorbitan, dimaleato de sorbitan, trimaleato de sorbitan así como sus mezclas técnicas. Así mismo son adecuados los productos de adición de 1 a 30, preferiblemente 5 a 10 mol de óxido de etileno sobre el mencionado éster de sorbitan.

Ésteres de poliglicerina

Son ejemplos típicos de ésteres de poliglicerina adecuados poligliceril-2 dipolihidroxiestearato (Dehimuls® PGPH), poliglicerin-3-diisostearato (Lameform® TGI), poligliceril-4 isostearato (Isolan® GI 34), poligliceril-3 oleato, diisostearoil poligliceril-3 diisostearato (Isolan® PDI), poligliceril-3 metilglucosa distearato (Tego Care® 450), poligliceril-3 cera de abejas (Cera Bellina@), poligliceril-4 caprato (poliglicerol caprato T2010/90), poligliceril-3 cetil éter (Chimexane@ NL), poligliceril-3 distearato (Cremophor® GS 32) y poligliceril poliricinoleato (Admul® WOL 1403) poligliceril dimerato isostearate así como sus mezclas. Son ejemplos de otros ésteres de poliol adecuados los

mono-, di- y triésteres de trimetilolpropano que dado el caso han reaccionado con 1 a 30 mol de óxido de etileno o

de pentaeritritol con ácido láurico, ácido graso de coco, ácido graso de sebo, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido behénico y similares.

Emulsificantes aniónicos

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Son emulsificantes aniónicos típicos los ácidos grasos alifáticos con 12 a 22 átomos de carbono, como por ejemplo ácido palmítico, ácido esteárico o ácido behénico, así como ácidos dicarboxílicos con 12 a 22 átomos de carbono, como por ejemplo ácido azelaico o ácido sebácico.

Emulsificantes anfóteros y catiónicos

Además pueden emplearse como emulsificantes surfactantes zwitteriónicos. Se definen como surfactantes zwitteriónicos aquellos compuestos superficialmente activos que portan en la molécula por lo menos un grupo amonio cuaternario y por lo menos un grupo carboxilato y un grupo sulfonato. Son surfactantes zwitteriónicos particularmente adecuados las denominadas betaínas como los N-alquil-N,N-dimetilamonioglicinatos, por ejemplo el N-acilaminopropil-N,N-dimetilamonioglicinato, cocoalquildimetilamonioglicinato, cocoacilaminopropildimetil-amonioglicinato, y 2-alquil-3-carboxilmetil-3-hidroxietilimidazolina con en cada caso 8 a 18 átomos de C en el grupo alquilo o acilo, así como el cocoacilaminoetilhidroxietilcarboximetilglicinato. Se prefiere particularmente el derivado de amida grasa conocido bajo la denominación CTFA como cocamidopropil betaína. Así mismo, los surfactantes anfolíticos son emulsificantes adecuados. Se entienden por surfactantes anfolíticos aquellos compuestos superficialmente activos, que aparte de un grupo alquilo o acilo C₈/₁₈ contienen en la molécula por lo menos un grupo amino libre y por lo menos un grupo -COOH- o -SO₃H y que son capaces de formar sales internas. Son ejemplos de surfactantes anfolíticos adecuados N-alquilglicina, ácidos N-alquilpropiónicos, ácidos Nalquilaminobutírico, ácidos N-alquiliminodipropionicos, N-hidroxietil-N-alquilamidopropilglicina, N-alquiltaurina, Nalquilsarcosina, ácidos 2-alquilaminopropionicos y ácidos alquilamino acéticos con en cada caso aproximadamente 8 a 18 átomos de C en el grupo alquilo. Son surfactantes anfolíticos particularmente preferidos el Ncocoalquilaminopropionato, el cocoacilaminoetilaminopropionato y la C₁₂/₁₈-acilsarcosina. Finalmente entran en consideración también como emulsificantes los surfactantes catiónicos, donde se prefieren particularmente aquellos del tipo de ésteres cuaternarios, preferiblemente sales metil cuaternizadas de ésteres de diácido grasotrietanolamina.

Para la producción de las emulsiones PIT se emplean los lípidos y los emulsificantes como se describió ampliamente arriba, comúnmente en cantidades en peso en el rango de 90:10 a 70:30 y preferiblemente en 80:20 y se transforma en la emulsión con el agua en cantidades 3 a 10 veces en forma de por si conocida, es decir bajo aplicación de alta energía de agitación. Las emulsiones obtenibles por esta vía exhiben un diámetro promedio de gotitas en el rango de 0,01 a 0,5 µm y preferiblemente 0,03 a 0,3 µm, donde preferiblemente por lo menos 50 % de todas los gotitas poseen un diámetro de 0,05 a 0,09 µm y en particular 0,04 a 0,06 µm. De modo correspondiente al estado de la técnica, la producción de las emulsiones PIT puede ocurrir en forma discontinua, por consiguiente en operación en lote, sin embargo es ejecutada preferiblemente en modo continuo, puesto que por esta vía se alcanza una reducida distribución de tamaño de los gotitas. Por un lado, tales productos son naturalmente útiles para la reutilización técnica, son adecuados también por ejemplo para el empleo en discriminaciones masivas ("pruebas de tamizaje"), las cuales son orientadas comúnmente por soluciones acuosas de prueba.

Realización del método de extracción

En la primera forma de operar de la presente invención, primero que todo se produce la emulsión PIT según uno de los métodos relatados arriba, mediante empleo de una fase oleosa y una fase acuosa, donde se recurre preferiblemente a la forma de producción de microreacción continua. Por regla general, se suspende en la emulsión PIT la materia de partida que contiene el principio activo y se calienta hasta por encima de la respectiva temperatura de inversión de fases. Si esta no se conoce, entonces puede seguirse la formación de la emulsión por la conductividad: con la temperatura ascendente la conductividad baja con la reducción de la cantidad de fase acuosa continua y alcanza el valor cero por encima del PIT. La extracción es realizada al alcanzar o bien superar el PIT por un periodo suficiente de tiempo, los casos individuales pueden ser muy diferentes, sin embargo como regla es de por lo menos una hora y raras veces es más de cuatro horas. A continuación se enfrían nuevamente las muestras y se separan por filtración los componentes insolubles. Los concentrados así obtenidos del principio activo pueden ya representar productos terminados que pueden ser vendidos, sin embargo en muchos casos es recomendable una ulterior purificación y enriquecimiento. A ellos pertenecen en particular una nueva separación de la emulsión PIT en una fase acuosa y una fase oleosa lo cual es alcanzado por ejemplo por ruptura de la emulsión mediante ultrafiltración o bien filtración por membrana. Analíticamente se verifica que -dependiendo del principio activo -una parte muy mayoritaria, es decir más de 80 y en particular más del 90 % de los principios activos -por regla general lipofílicos - se encuentran en la fase orgánica. Así mismo, la fase orgánica puede ahora ser empleada como tal como producto para la venta por ejemplo para la industria cosmética. Sin embargo, es posible emplear otra extracción por solventes y enriquecer los principios activos en una fase orgánica polar, a partir de la cual se obtiene en forma sólida mediante cristalización o secado por atomización o congelación.

De modo alternativo, también se ejecuta la extracción mediante formación *insitu* de las emulsiones PIT. Para ello, en lugar de las emulsiones PIT listas se emplean aquí sus componentes individuales y se calientan con los materiales de partida que contienen el principio activo, por encima de la temperatura de inversión de fases. Esto ocurre preferiblemente mediante aplicación de energía de agitación, para generar gotitas tan pequeñas como sea posible.

La ventaja de esta forma de operar consiste en que también se usa material húmedo para la extracción, se eligen los componentes de extracción según requerimientos operacionales (por ejemplo prevención del riesgo de explosión), mediante la selección de la mezcla surfactante/aceite se controla la selectividad, y el tipo de conducción de proceso hace posible el ajuste de una tensión de superficie límite efectivamente mínima.

Aplicabilidad comercial

Otro objetivo de la presente inscripción de patentes se refiere al empleo de emulsiones PIT como agentes de extracción para materiales de partida que contienen principios activos, en particular materiales vegetales, especialmente sus hojas, flores, frutos, cáscaras, tallos, raíces, semillas o pepitas.

Ejemplos

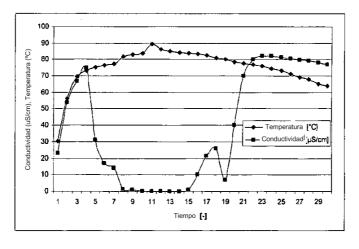
Ejemplo 1

15

20

Producción discontinua ("lote") de una emulsión PIT

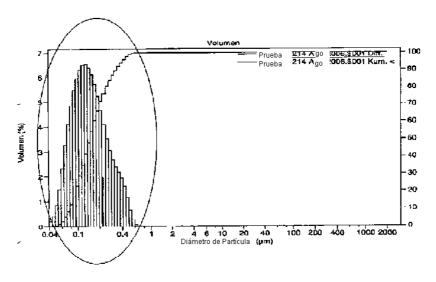
En un matraz de 250 ml se mezclaron mutuamente bajo intensa agitación 3,1 g de estearato de glicerina (Cutina® GMS), 6,9 g de Ceteareth-12 (Eumulgin® B1), 22,5 g de dicaprililéter (Cetiol® OE), 22,5 g de dioctilciclohexano (Cetiol® S), 5 g de glicerina y 40 ml de agua y se calentó en un periodo de 140 min de 25 °C a 95 °C. A continuación se enfrió nuevamente la mezcla en un periodo de 20 min hasta la temperatura de partida. Para seguir la formación de la emulsión se hizo seguimiento a la conductividad como función del tiempo. La ilustración 1 muestra la curva de transcurso.



llustr. 1

Diagrama de Temperatura/conductividad

La conductividad desciende con la temperatura ascendente y alrededor de la temperatura PIT alcanza el valor cero; con temperatura descendente aumenta nuevamente la conductividad. Esto es para clarificar que por debajo de la temperatura PIT esta presente una emulsión aceite en agua, en la cual el agua representa la fase continua, por encima de la temperatura PIT el aceite forma entonces la fase continúa, lo cual conduce a la pérdida de la conductividad. En el transcurso de la curva indica también claramente la formación de una emulsión PIT. La mezcla así obtenida mostró las propiedades conocidas para las emulsiones PIT, es decir alta estabilidad, cualquier miscibilidad con agua, muy pequeño tamaño de los gotitas así como un leve tono azuloso. Además se tomaron muestras y se determinó su tamaño de gotitas con un aparato Coulter LS para la medición del tamaño de partículas (ilustración 2)



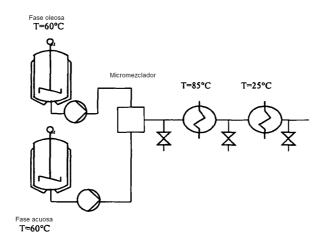
Ilustr. 2

Distribución del tamaño de partícula en producción en lote de emulsiones PIT

Ejemplo 2

5 Producción continua de una emulsión PIT

Para el rápido atemperado y subsiguiente rápido enfriamiento en la producción continua de la emulsión PIT se interconectaron un micromezclador del tipo Starlaminator 30, IMM con dos microintercambiadores de calor. Como recipientes para las fases de agua y aceite sirvieron dos reactores de vidrio de doble camisa de 15 litros; el diagrama de flujo es mostrado en la ilustración 3.



10

Ilustr. 3

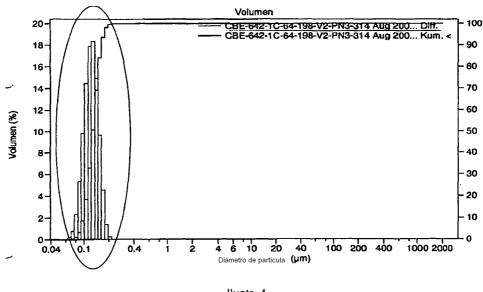
Diagrama de flujo para la producción continua de emulsiones PIT

Se colocaron por separado en un tanque de suministro y se calentaron previamente a T=60℃ la fase oleos a consistente en 1,24 kg de Cutina® GMS, 2,76 kg de Eumulgin® B1, 9,00 kg de Cetiol® OE y 9,00 kg de Cetiol® S así como la fase acuosa consistente en 2 kg de glicerina disueltos en 16 kg de agua destilada. En ello, se agitaron ambas fases. Las dos fases (fase oleosa: fase acuosa -1,22:1) fueron bombeadas al micromezclador con dos diferentes corrientes de volumen (6 L/h y 12 L/h) y se mezclaron allí. La mezcla se calentó en un microintercambiador de calor a 85 ℃ directamente d espués del mezclador StarLam30, de modo que se superó la temperatura de inversión de fases (81 ℃). A continu ación se enfrió la emulsión en un microintercambiador de calor a una temperatura de T=25℃ y se reunieron en un reci piente almacenamiento. Después del micromezclador y después de los dos intercambiadores de calor se tomó en cada caso una muestra y se determinó su temperatura y

15

conductividad. Antes del primer intercambiador de calor, la conductividad estuvo en aproximadamente 55 μ S/cm, después del primer microintercambiador de calor bajó a un valor de 0,1 μ S/cm para subir después del enfriamiento de la emulsión a aproximadamente 60 μ S/cm. Con ello pudo probarse la formación de verdaderas emulsiones PIT.

Adicionalmente se tomaron muestras y se determinó su tamaño de gotitas con un equipo medidor de tamaño de partículas Coulter LS (ilustración 4).



llustr. 4

Distribución del tamaño de partícula en producción continua de emulsiones PIT

Los tamaños medios de las partículas son aproximadamente 0,125 µm más pequeños que los tamaños de partículas que se alcanzaron en el método de lote (aproximadamente 0,165 µm).

Ejemplo 3

10

15

5

Extracción de materiales vegetales con emulsiones PIT

Se desmenuzaron diferentes materiales vegetales de partida (hojas de olivo, cáscaras de naranja, polvo de café) y se añadieron a una emulsión producida según los ejemplos 1 o bien 2. A continuación se calentaron las preparaciones bajo agitación durante 4 h a una temperatura de aproximadamente 90 °C, es decir cerca de la temperatura de inversión de fases. Después del enfriamiento se filtraron primero que todos las mezclas para separar los residuos insolubles, y después se sometió a una ultrafiltración para generar una fase acuosa y una fase oleosa. Se determinó el contenido de principios activos vegetales en las dos fases, mediante extracción con acetonitrilo y subsiguiente análisis de HPLC. Los resultados son compilados en la tabla 1:

20 Tabla 1

Extracción de fase acuosa y oleosa				
Material de partida	Fase acuosa [mg]	Fase oleosa [mg]	Cantidad total [mg]	Fracción del principio activo en la fase oleosa [%]
Hojas de olivo	60,0	340,0	400,0	85
Cáscara de naranja	46,0	114,0	160,0	91
Polvo de café	2,4	91,6	94,0	97

Por esta vía se pudo mostrar que los principios activos vegetales se enriquecen muy predominantemente, es decir en cantidades entre 85 y 97 %, en la fase oleosa.

Ejemplo 4

Emulsiones PIT de comparación con otros agentes de extracción

5 Se trató 1 kg de hojas de olivo con en cada caso 2 litros de diferentes agentes de extracción por 4 h a 90 °C y a continuación se determinó el contenido de oleuropeina mediante HPLC; en ello se igualó a 100 % el contenido más alto y se refirieron a él todos los otros resultados. En la tabla 2 se compilan los resultados:

Tabla 2

Extracción de Oleuropeina	
Agente de extracción	Contenido de Oleuropeina
Emulsión PIT según el ejemplo 2	100
Etanol	74,3
Acetonitrilo	42,0
Etilmetilcetona	40,7
Dicaprililéter	0

10 Los resultados muestran claramente que mediante el empleo de emulsiones PIT se extrae aproximadamente 25 % más principio activo que por ejemplo con el agente estándar de extracción etanol.

Ejemplo 5

Extracción in situ de zeaxantina y luteína

Se mezclaron 2 kg de una fase oleosa según el ejemplo 2 a T₁=50°C con 750 g de hojas de tagetes en florescencia por t=30 min. A continuación se añadieron 5 litros de agua destilada y se calentó la mezcla a T₂=95°C (ΔT=0,5°C/min). Después del enfriamiento se filtraron primero que todo las mezclas, para separar los residuos insolubles y después se les sometió a una ultrafiltración para generar una fase acuosa y una fase oleosa. El contenido de zeaxantina y luteína -referido a la cantidad total- ascendió en la fase oleosa a 92 % y en la fase acuosa a 8 %.

REIVINDICACIONES

- 1. Método para la producción de concentrados de principios activos, caracterizado porque
 - (a) se pone en contacto un material de partida que contiene el principio activo con una emulsión PIT,
 - (b) se calientan las mezclas a una temperatura por encima de la temperatura de inversión de fases de la emulsión PIT y se dejan allí por un periodo de tiempo suficiente,
 - (c) se enfrían y se filtran las mezclas así como dado el caso
 - (d) se les somete a una ultrafiltración y/o

5

20

- (e) a un extracción adicional con solvente.
- 2. Método para la producción de concentrados de principios activos caracterizado porque
- (a) se pone en contacto un material de partida que contiene un principio activo con una mezcla acuosa de lípidos y emulsificantes, adecuada para la formación de emulsiones PIT,
 - (b) se calienta la mezcla bajo fuerte cizallamiento a una temperatura por encima de la temperatura de inversión de fases para formar insitu una emulsión PIT y se deja allí por un periodo suficiente de tiempo.
 - (c) se enfrían y filtran las mezclas así como dado el caso
- 15 (d) se les somete a una ultrafiltración y/o
 - (e) a otra extracción con solvente.
 - 3. Método según las reivindicaciones 1 y/o 2, caracterizado porque como materiales de partida que contienen el principio activo se emplean hojas, flores, frutas, cáscaras, tallos, raíces, semillas o pepitas de vegetales, que son elegidos de entre el grupo formado por Ginkgo biloba, Camellia sinensis, Oleacea europensis, Glyzyrrhiza glabra, Vaccinium myrtillus, Trifolium pratense, Litchi sinensis, Vitis vinifera, Brassica oleracea, Punica granatum, Petroselinium crispum, Centella asiatica, Passiflora incarnata, Melissa officinalis, Medicago sativa, Valeriana officinalis, Hoodia gordonii, Castanea sativa, Salix alba, Tagetes así como Hapagophytum procumbens.
 - 4. Método según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque como materiales de partida que contienen principios activos se emplean cáscaras de frutas cítricas o polvo de café.
- 5. Método según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se emplean emulsiones PIT, que contienen lípidos y emulsificantes en relaciones de peso 90:10 a 70:30.
 - 6. Método según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se emplean o bien se producen *insitu* emulsiones PIT, que exhiben una distribución de tamaño de gotitas en el rango de 0,01 a 0,5 μ m.
- 7. Método según por lo menos una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque se emplean o bien se producen *insitu* emulsiones PIT, que exhiben una distribución de tamaño de gotitas en las cuales por lo menos 50 % de todas los gotitas poseen un diámetro en el rango de 0,05 a 0,09 μm.
 - 8. Empleo de emulsiones PIT como agentes de extracción para materiales de partida que contienen principios activos.
- 9. Empleo según la reivindicación 8, caracterizado porque los materiales de partida que contienen principios activos representan hojas, flores, frutas, cáscaras, tallos, raíces, semillas o pepitpepitasas.