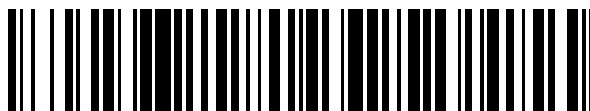


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 454**

51 Int. Cl.:

C11B 3/14	(2006.01)	A61K 31/56	(2006.01)
A61K 8/31	(2006.01)		
A61K 8/63	(2006.01)		
C07D 311/72	(2006.01)		
A61K 8/67	(2006.01)		
A61Q 19/06	(2006.01)		
A61Q 19/08	(2006.01)		
A61K 8/97	(2007.01)		
A61K 31/20	(2006.01)		
A61K 31/355	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.01.2012 PCT/EP2012/051602**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12104319**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.01.2012 E 12702238 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2670827**

54 Título: **Utilización de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales para obtener un insaponificable total purificado de aceite vegetal**

30 Prioridad:

31.01.2011 FR 1150742
31.01.2011 US 201161438023 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.06.2019

73 Titular/es:

LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)
1, Place des Saisons
92048 Paris La Défense Cedex, FR

72 Inventor/es:

LEGRAND, JACQUES;
SAUNOIS, ALEX;
BAUDOUIN, CAROLINE y
MSIKA, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 717 454 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

Utilización de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales para obtener un insaponificable total purificado de aceite vegetal.

5 La presente invención se refiere al utilización de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales para obtener un insaponificable total purificado de aceite vegetal libre de las impurezas presentes inicialmente en dicho co-producto, ventajosamente libre de compuestos sápidos y/u olorosos y/o de los compuestos químicos que resultan de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales. La invención se refiere asimismo a un procedimiento de obtención de un insaponificable total purificado de aceite vegetal a partir de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales.

El insaponificable constituye la fracción de un cuerpo graso que, después de la acción prolongada de una base alcalina, permanece insoluble en agua y puede ser extraído por un disolvente orgánico.

15 Los aceites vegetales contienen típicamente entre 0,5% y 2% de insaponificables (Schwartz, 1988; Hamilton y Rossel, 1986).

20 Cuatro grandes grupos o familias de sustancias están presentes en la mayoría de los insaponificables de aceites vegetales. El grupo más importante está representado generalmente por el que reúne los esteroides incluyendo los alcoholes triterpénicos pentacíclicos y los 4-metilesteroides. El segundo grupo está constituido generalmente por los tocoferoles que pueden integrar unos tocotrienoles. Los otros dos grupos son los alcoholes alifáticos y los hidrocarburos saturados e insaturados.

25 La composición cualitativa y cuantitativa de estas fracciones insaponificables varía en función de la naturaleza de los aceites vegetales a partir de los cuales se extraen los insaponificables.

Numerosas actividades biológicas han sido atribuidas a estos compuestos. A menudo se utilizan en numerosas aplicaciones en los campos de la farmacia, de la cosmética y de la alimentación.

30 En particular, los esteroides se utilizan en general por sus propiedades hipocolesterolemiantes, anti-inflamatorias, anti-envejecimiento. Los tocoferoles, denominados más frecuentemente vitamina E y tocotrienoles, son unos antioxidantes naturales, reconocidos por sus efectos antioxidantes *in vivo* e *in vitro*, así como por sus propiedades vitamínicas. El escualeno, principal representante de los hidrocarburos, en su forma natural e hidrogenada presenta también unas propiedades fisicoquímicas particulares que le permiten desempeñar un papel en formulaciones farmacéuticas y cosméticas.

35 Generalmente, los esteroides, los tocoferoles o también el escualeno son unas fracciones de insaponificables -o un constituyente específico de los insaponificables en el caso de escualeno- de diferente naturaleza fisicoquímica que han sido aislados y purificados a partir de insaponificables de aceites vegetales.

40 Así se han desarrollado varios procedimientos para extraer selectivamente estas fracciones de insaponificables a partir de los aceites vegetales. Estos procedimientos integran mayoritariamente unas etapas intermedias de concentración, cristalización fraccionada, precipitación, partición por disolventes o destilación molecular, que tienen como objetivo limitar los volúmenes a tratar en la etapa final de extracción líquido/líquido del insaponificable. Sin embargo, en vista del precio de las materias primas, y de las etapas a realizar y de los volúmenes a tratar, estos procedimientos no son económicamente viables.

45 La utilización de los sub-productos del refinado de aceites parece por lo tanto una alternativa menos costosa para producir los insaponificables de aceites vegetales.

50 En particular, los destilados de desodorización DD representan un sub-producto de la industria del refinado de aceites particularmente ricos en insaponificables. En la última etapa del refinado de aceites vegetales, se realiza una operación de desodorización por inyección de vapor seco en el aceite mantenido bajo vacío a alta temperatura. Se trata de una destilación con arrastre por el vapor de agua de los componentes más volátiles del aceite, en particular los compuestos responsables del olor y del sabor, denominados a veces los "flavores", ácidos grasos libres, pero también unas sustancias derivadas de la degradación de los aceites y/o unas trazas de contaminantes.

55 Las condiciones de vacío y temperatura utilizadas en la desodorización, acopladas con la inyección de vapor, favorecen el arrastre de una parte de los constituyentes del insaponificable del aceite. El sub-producto representado por el condensado de los vapores de separación por arrastre de vapor ("*stripage*") de aceites vegetales contiene por lo tanto una concentración en insaponificable notable, y que justifica su recuperación en la industria de extracción de las fracciones de los insaponificables.

60 Según las condiciones de refinado seleccionadas y las prestaciones de los aparatos industriales, así como de los

sistemas de condensación y de separación de los destilados de desodorización, se pueden obtener unos factores de enriquecimiento en insaponificable muy variables, con respecto al aceite bruto de partida. Se sitúan entre 5 y 25.

- 5 En el caso del aceite de soja, por ejemplo, se pueden obtener unos contenidos de 20%, 20% y 3,5%, respectivamente, para los esteroides, los tocoferoles y el escualeno en los DD.

Existen así diversos procedimientos de extracción que permiten aislar y purificar los tocoferoles o los esteroides a partir de co-productos de la industria del refinado de aceites vegetales.

- 10 Se puede citar así la solicitud FR 2 803 598 del solicitante que describe un procedimiento de extracción selectiva de fracciones específicas de insaponificables, tales como los tocoferoles (vitamina E) y los esteroides, por cristalización o extracción líquido/líquido, utilizando un disolvente particular como el cloro-1-butano, a partir de un aceite vegetal o un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales.

- 15 Se puede citar también por ejemplo la solicitud WO 2010/004193 que describe un procedimiento que permite extraer por fraccionamiento de las fracciones aisladas y purificadas del insaponificable, tales como el escualeno, los esteroides y la vitamina E, a partir de condensados de refinado físico y/o de destilados de desodorización de aceite vegetal, en particular por destilación y cristalización. La cristalización permite en particular aislar y purificar los esteroides y la destilación fraccionada o molecular permite aislar y purificar la vitamina E.

- 20 Se puede citar también la solicitud US 2004/0030166 que describe un procedimiento de tratamiento de un destilado de desodorización de aceite para obtener los esteroides y tocoferoles.

- 25 Así, los procedimientos de extracción de la técnica anterior permiten extraer unas fracciones específicas purificadas de los insaponificables de aceites vegetales a partir de sub-productos de la industria del refinado de aceites vegetales, pero no permiten, debido a las propiedades fisicoquímicas de las diferentes fracciones, extraer un insaponificable total purificado, que contiene preferentemente el conjunto de las familias o constituyentes naturalmente presentes en el insaponificable de un aceite determinado.

- 30 Ahora bien, además de los constituyentes propios del insaponificable, otros compuestos tales como impurezas están presentes en los co-productos de la industria del refinado de aceites vegetales, tales como los DD, que no presentan ningún potencial de actividad interesante, que desnaturalizan el producto o que demuestran un factor de toxicidad reconocida. Se pueden citar en particular:

- 35
- unos compuestos sápidos y/u olorosos tales como el deca-2,4-dienal-(E,E), el hexanal, el hexanol, el 1-hexanol-2-etil, los terpenos como el β -cariofileno, etc.;
 - 40 - unos compuestos químicos que resultan de la alteración y la degradación de aceites, tales como los aldehídos, las cetonas, los hidrocarburos ligeros, etc.;
 - unos contaminantes: trazas de residuos fitosanitarios tales como los pesticidas, etc.;
 - 45 - unos contaminantes que pueden resultar de contaminaciones cruzadas (brasicasterol, etc.).

- 50 Así, los volúmenes manipulados en las unidades que tratan los aceites vegetales son muy importantes y proceden de numerosos orígenes (palma, soja, girasol, colza, cacahuete, etc.). Las mismas unidades pueden tratar por lo tanto alternativamente diferentes orígenes de aceites, lo cual exige un control particular de la trazabilidad y del acondicionamiento de los DD fabricados y una gestión estricta de las limpiezas, pero lo cual genera asimismo riesgos de contaminaciones cruzadas.

- 55 De esta manera, es muy frecuente detectar en los DD, y más particularmente en los DD de soja, un compuesto como el brasicasterol. El brasicasterol es uno de los constituyentes característicos del aceite de colza. De esta manera, un contenido importante en brasicasterol permite sospechar con una alta probabilidad la presencia de aceite de colza. Se trata así de un trazador que permite determinar la pureza de los aceites y de los insaponificables, en particular la de la soja, y que permite identificar esta contaminación.

- 60 Debido a su presencia sistemática en forma de trazas como intermediario en el metabolismo de los vegetales, el brasicasterol puede ser detectado sistemáticamente en los insaponificables, pero la causa más recurrente de la presencia de este compuesto en los insaponificables producidos a partir de DD es la utilización de una materia prima procedente de una mezcla de diferentes aceites, y en particular del aceite de colza.

- 65 Se han establecido unas normas para controlar la presencia de este trazador y para garantizar la pureza de los productos preparados. En particular, el Codex Alimentarius determina normas y recomendaciones para la seguridad sanitaria de los alimentos, mientras que la Farmacopea Europea fija por su parte unas normas para los medicamentos.

A título de ejemplo, estas dos organizaciones acuerdan sus evaluaciones para limitar al 0,3% de los esteroides totales el contenido relativo en brasicasterol en el insaponificable de aceite de soja.

5 Mientras que todos los esquemas de extracción se orientan hacia la purificación de familias específicas con respecto a las propiedades fisicoquímicas diferentes de estas últimas entre ellas, existía una necesidad de desarrollar un nuevo procedimiento destinado a obtener el conjunto de los constituyentes y familias de constituyentes que componen el insaponificable de un aceite de vegetal específico a partir de sub-productos de la industria del refinado de aceite, tales como los DD, eliminando al mismo tiempo selectivamente y de manera
10 sustancial las diversas impurezas presentes en dichos sub-productos sin degradar cualitativamente y cuantitativamente los diferentes constituyentes que componen dicho insaponificable.

La presente invención satisfará esta necesidad. El solicitante ha descubierto así un nuevo procedimiento de obtención de un insaponificable total de aceite vegetal, de composición reproducible, garante de su origen,
15 sustancialmente liberado de las varias impurezas presentes en los sub-productos de partida, y en el que se conservan los diferentes constituyentes del insaponificable sin ser degradados.

El procedimiento de acuerdo con la presente invención es así un procedimiento de extracción selectiva del insaponificable total de aceite vegetal a partir de un producto de partida que contiene numerosas impurezas, lo cual era difícil y no se había realizado hasta el momento, teniendo en cuenta el hecho de que el insaponificable total está constituido por una mezcla de compuestos de naturalezas químicas muy diversas y que presenta unas propiedades fisico-químicas muy diferentes.

Además, la comparación de las composiciones de los insaponificables de los diferentes aceites vegetales revela una variabilidad importante en los contenidos relativos de los principales constituyentes. También destaca la presencia de compuestos específicos en relación con unos aceites particulares. Por lo tanto no era evidente conseguir extraer el conjunto de los compuestos y familias de compuestos que constituyen los insaponificables de diversos aceites vegetales con un buen rendimiento, sin degradación, conservando al mismo tiempo la composición del insaponificable de cada aceite de origen.

El solicitante ha descubierto así un procedimiento de extracción que responde a todas estas exigencias, y en particular, permitiendo conservar dentro de cada gran familia de insaponificables la composición relativa de los compuestos principales que caracteriza su aceite de origen. La composición del insaponificable total obtenido según el procedimiento de la presente invención permite determinar por lo tanto de qué tipo de aceite vegetal
35 procede el producto preparado.

Por último, la utilización de una materia prima considerada como un sub-producto de la industria del aceite presenta ciertamente una riqueza interesante en insaponificable como se ha visto anteriormente, pero recoge asimismo numerosos compuestos indeseables, olorosos, sápidos, inestables y tóxicos. Todos estos compuestos indeseables en los aceites alimenticios refinados que son perjudiciales para la salud también lo son igualmente para las aplicaciones de los insaponificables en cosmética, nutracéutica o en el campo farmacéutico.

Habitualmente, en los procedimientos de la técnica anterior que prevén purificar los aceites vegetales, este tipo de compuestos indeseables pueden ser eliminados de los aceites vegetales por lo menos en parte mediante una etapa de desodorización cuando tiene lugar el refinado del aceite. Esta etapa de desodorización se realiza generalmente por separación por arrastre de vapor en unas condiciones extremas. Típicamente, se aplica un vacío del orden de 2 a 4 mbar y una temperatura que puede alcanzar 250°C, bajo corriente de vapor, lo cual provoca una pérdida significativa en insaponificable, demostrando así el carácter no selectivo de una operación de este tipo.

Por consiguiente, la utilización de un procedimiento idéntico para purificar un insaponificable por desodorización, en las mismas condiciones que las utilizadas para los aceites, no conduciría a la purificación selectiva del insaponificable, generaría pérdidas importantes de compuestos recuperables y provocaría sistemáticamente una modificación de la composición del insaponificable.

Puesto que todos los componentes de la mezcla a purificar tienen unas presiones de vapor muy similares, parece difícil prever así un fraccionamiento y una eliminación selectiva de los compuestos indeseables en unas condiciones de vacío y temperatura estabilizadas de desodorización.

60 Por otro lado, el procedimiento de desodorización mediante separación por arrastre de vapor sigue las leyes de Raoult y Dalton. A partir de estas leyes, Sarkadi (J.A.O.C.S. 35, 472-475, 1958) ha propuesto una fórmula de base que permite definir el impacto de los diferentes parámetros en la eficacia del procedimiento.

$$n_{\text{vap}} = \frac{n_{\text{aceite}} P^{\circ}}{EP_v} \ln \frac{C_1^0}{C_1}$$

n_{vap} : el número de moles de vapor
 n_{aceite} : el número de moles de aceite
 P^0 : la presión total de desodorización
 P_v : la presión de vapor de saturación del compuesto a eliminar
 C_i^0 y C_i : concentración inicial y final del compuesto a eliminar
 E : coeficiente de eficacia

5 Se puede constatar así, a la vista de esta fórmula, que en la desodorización intervienen e interactúan numerosos parámetros. A partir de esta fórmula, parece por lo tanto que las condiciones de funcionamiento de separación y de eliminación de las impurezas son muy difíciles de prever, tanto como múltiples compuestos a eliminar comprenda la mezcla y para la mayoría de los cuales las características de presión de vapor y las concentraciones de partida no son conocidas de manera precisa.

10 Por otra parte, el comportamiento de la mezcla a tratar cuando tiene lugar la fase de inyección de vapor está directamente relacionado con la presión y con la temperatura, así como con el caudal de vapor que, si está mal ajustado, provoca el arrastre vesicular, incluso la fuga, de la destilación durante las fases de fraccionamiento.

15 Una alternativa a la desodorización podría estar representada por la destilación fraccionada, pero este tipo de operación de ingeniería química realizada por lotes necesita unas temperaturas y unos tiempos de calentamiento importantes que son perjudiciales para la estabilidad de los componentes frágiles del insaponificable, y en particular de los tocoferoles.

20 Otra alternativa podría ser la destilación molecular, pero en vista del débil poder separador de esta tecnología, la destilación molecular no presentaba un interés particular para resolver el problema planteado.

25 Frente a estos hechos establecidos, uno de los objetivos principales de la invención era proponer un procedimiento que permita eliminar selectivamente las impurezas de los insaponificables totales extraídos de los co-productos de la industria del refinado de aceites.

30 El solicitante ha descubierto así un procedimiento novedoso de obtención de un insaponificable total de aceite vegetal que permite resolver este problema y evitar los inconvenientes de las técnicas anteriores, ventajosamente por la utilización de operaciones de separación por arrastre de vapor mediante un gas vector bajo vacío en unas condiciones de dominio perfecto de un gradiente de temperatura y de vacío en la instalación.

35 De manera particularmente ventajosa, el procedimiento o la utilización según la invención incluye en particular una etapa de eliminación sustancial de las impurezas potencialmente tóxicas de tipos compuestos sápidos y/u olorosos y/o compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales mediante la utilización de por lo menos una etapa de separación por arrastre de vapor mediante un gas vector con un gradiente temperatura y un gradiente de vacío específicos, ventajosamente a una temperatura creciente de 80°C a 250°C y una progresión de 0,5 a 2°C/min y bajo un vacío decreciente de 50 a 1 mbar y una progresión de 0,1 a 10 mbar/min, y aún más ventajosamente a una temperatura creciente de 145°C a 210°C y una progresión de 1°C/min y bajo un vacío decreciente de 30 a 2 mbar y una progresión de 0,5 a 5 mbar/min.

40 El procedimiento según la invención, que incluye en particular una etapa de separación por arrastre de vapor, conduce a la preparación de un insaponificable total sustancialmente liberado de cualquier compuesto que presenta un riesgo de toxicidad, tal como los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos que resultan de la alteración y de la degradación de aceites vegetales.

45 El procedimiento según la invención comprende ventajosamente la combinación de varias operaciones que permiten dominar y controlar con precisión la evolución y la transformación de los diferentes constituyentes específicos del insaponificable. El procedimiento según la presente invención permite librarse sustancialmente de las impurezas específicas de los co-productos de la industria del refinado de aceites vegetales, tales como los DD, y garantizar la calidad y la inocuidad del insaponificable obtenido.

50 Por otro lado, el procedimiento según la presente invención permite la obtención, con un rendimiento elevado, de un insaponificable total purificado que puede ser incorporado ventajosamente dentro de composiciones cosméticas, dermatológicas, farmacéuticas, o de dispositivos médicos, o también de composiciones alimenticias, de complementos alimenticios o de nutracéuticos, para los seres humanos o animales.

55 La presente invención tiene así por objeto la utilización de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales para obtener un insaponificable total purificado de aceite vegetal libre de las impurezas inicialmente presentes en dicho co-producto, tal como se define en la reivindicación 1.

60 El insaponificable de un cuerpo graso comprende el conjunto de los constituyentes que después de la hidrólisis básica, tales como la saponificación, son muy poco solubles o insolubles en agua y solubles en unos disolventes

orgánicos, tales como el éter etílico, los hidrocarburos aromáticos, los disolventes clorados, etc.

El insaponificable está compuesto por lo tanto por todos los componentes no-hidrolizables del cuerpo graso así como los que resultan principalmente de la saponificación de ésteres no glicerídicos de ácidos grasos (ésteres de esteroides, ceras, ésteres de tocoferoles, etc.). Como se ha mencionado anteriormente, las cuatro grandes familias que constituyen los insaponificables son los esteroides, los tocoferoles, los alcoholes alifáticos y los hidrocarburos alifáticos.

Mediante la expresión "insaponificable total de aceite vegetal", se entiende en el sentido de la presente invención todos los constituyentes y familias de constituyentes naturalmente presentes en el insaponificable del aceite considerado.

La apelación insaponificable total de aceite vegetal está así definida por su composición y su modo de preparación. El insaponificable total abarca todas las familias de constituyentes naturalmente presentes en el insaponificable del aceite de origen considerado. Se obtiene por extracción con la ayuda de un disolvente orgánico tal como se ha descrito en la definición anterior.

En el sentido de la presente invención, el insaponificable total de aceite vegetal no es el resultado de una o varias operaciones de fraccionamiento o de mezclado con vistas a obtener, en forma de fracción aislada y purificada, un compuesto o una familia de compuestos constituyente del insaponificable. Además, la composición del insaponificable total de aceite vegetal según la presente invención es equivalente, en términos de porcentajes relativos de los constituyentes de las distintas familias, a la del insaponificable del aceite de origen.

Mediante la expresión "insaponificable total de aceite vegetal purificado", se entiende en el sentido de la presente invención un insaponificable total, cuyas impurezas y productos tóxicos presentes en particular en el producto de partida han sido eliminados, ventajosamente cuya totalidad o la casi totalidad de impurezas o productos tóxicos presentes en particular en el producto de partida han sido eliminados. El insaponificable total purificado de aceite vegetal se obtiene mediante por lo menos una etapa de extracción del insaponificable total bruto de aceite vegetal a partir de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites, típicamente por saponificación y extracción líquido/líquido, y después mediante una etapa de purificación del insaponificable total bruto con el fin de eliminar las impurezas descritas anteriormente, ventajosamente por separación por arrastre de vapor.

Mediante la expresión "insaponificable total bruto de aceite vegetal" se entiende en el sentido de la presente invención el insaponificable aislado del co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales y libre de todos los constituyentes hidrolizables del cuerpo graso, es decir, libre de los constituyentes glicéridos del tipo ácidos grasos, mono, di y triglicéridos, preferentemente por saponificación y después extracción mediante un disolvente orgánico.

Por otro lado, ventajosamente según la presente invención, el insaponificable total de aceite vegetal purificado está libre de los disolventes residuales utilizados en la extracción del insaponificable a partir del co-producto de la industria del refinado de aceites.

En particular, el co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales utilizado en el marco de la presente invención es un destilado de desodorización (DD) de aceites vegetales y/o un condensado de refinado físico.

De manera particularmente ventajosa, el insaponificable total purificado según la invención está libre de los compuestos sápidos y/u olorosos tales como el deca-2,4-dienal-(E,E), el hexanal, el hexanol, el 1-hexanol-2-etilo, los terpenos como el β -cariofileno, etc., y/o de los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales, tales como los aldehídos, cetonas, hidrocarburos ligeros y terpenos, etc.

Uno de los fenómenos fundamentales de la alteración y la degradación de los aceites está representado por la oxidación. La alteración química de los cuerpos grasos insaturados por el oxígeno del aire comienza con la formación de peróxidos y después con la formación de productos de escisión. Estos productos de escisión son el resultado del corte de la cadena grasa a nivel de los dobles enlaces que conduce a la formación de compuestos de cadenas cortas como hidrocarburos, aldehídos y cetonas, todos volátiles, responsables del olor rancio de los cuerpos grasos oxidados. En el procedimiento de refinado de los cuerpos grasos, estos compuestos son eliminados durante la operación de desodorización y se encuentran concentrados en los destilados de desodorización. Se encuentran principalmente en el insaponificable extraído y deben ser separados selectivamente para retirar el insaponificable total de estos compuestos deletéreos.

Debido a su inestabilidad térmica y química, su olor y su sabor, confieren a las mezclas que los contienen una alta inestabilidad organoléptica, un olor y un sabor incompatible con una ingestión *per os*. Presentan asimismo debido a su estructura química un potencial de toxicidad no aceptable en términos de salud pública y seguridad.

La multitud de moléculas químicas representadas por estos compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos

químicos resultantes de la alteración y la degradación de los aceites dificultan su separación de la mezcla insaponificable total. El solicitante ha descubierto así de una manera sorprendente que sólo un dominio perfecto de los parámetros de funcionamiento, como son el vacío, la temperatura y la inyección de vapor, permite una eliminación selectiva y completa de estos compuestos sin pérdida significativa de los compuestos constitutivos del insaponificable y sin modificaciones de sus proporciones relativas.

Normalmente según la presente invención, el insaponificable total purificado contiene como máximo 1000 ppm, ventajosamente como máximo 500 ppm, incluso más ventajosamente como máximo 100 ppm, de compuestos sápidos y/u olorosos y/o compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales, con respecto a la masa total del insaponificable. Según la invención, los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales son eliminados por lo menos mediante una etapa de arrastre por separación mediante un gas vector con un gradiente de temperatura y de vacío, ventajosamente a una temperatura creciente de 80°C a 250°C, típicamente de 145°C a 210°C, y una progresión de 0,5 a 2°C/min, típicamente de 1°C/min, y bajo un vacío decreciente de 50 a 1 mbar, típicamente de 30 a 2 mbar y una progresión de 0,1 a 10 mbar/min, típicamente de 0,5 a 5 mbar/min.

Más particularmente, la etapa de separación por arrastre de vapor mediante un gas vector se lleva a cabo con un gradiente de temperatura y de vacío, a una temperatura creciente de 145°C a 210° C y una progresión de 1°C/min, y bajo un vacío decreciente de 30 a 2 mbar y una progresión de 0,5 a 5 mbar/min.

Por otro lado, ventajosamente según la invención, el insaponificable total purificado está libre de residuos de productos fitosanitarios del tipo pesticidas, tales como la aldrina, la dieldrina, los endosulfanos alfa, beta y sulfato o también el pirimifos-metilo, diclorvos y malatión, ventajosamente mediante por lo menos una etapa de separación por arrastre de vapor mediante un gas vector bajo vacío, típicamente a una temperatura comprendida entre 180°C y 250°C y bajo un vacío de 1 a 5 mbar.

Los productos fitosanitarios son unos compuestos utilizados en los cultivos y en el almacenamiento de semillas o están presentes de manera más global en nuestro medio ambiente. Pueden encontrarse así concentrados en los productos extraídos de plantas. Conviene eliminarlos para garantizar a los productos fabricados unos contenidos residuales compatibles con las especificaciones propuestas por las diferentes normativas (Límite Máximo de Residuo, LMR) y asegurar el control de sus riesgos químicos.

De manera ventajosa según la invención, la casi totalidad de los residuos de pesticidas presentes en el material de partida (co-producto) es eliminado o el contenido residual en el producto preparado (insaponificable total purificado) está reducido por debajo del límite cuantificable definido para los procedimientos analíticos utilizados.

Normalmente, el contenido en residuos de productos fitosanitarios, tales como pesticidas, se reduce en por lo menos un 95%, ventajosamente en por lo menos el 98%, y más ventajosamente aún en por lo menos un 99% en el insaponificable total purificado, con respecto al contenido en el material de partida (co-producto de la industria del refinado de aceites).

De manera particularmente ventajosa según la invención, el insaponificable total purificado de aceite vegetal está libre de los compuestos de los tipos siguientes: compuestos sápidos y/u olorosos, compuestos químicos resultantes de la alteración y la degradación de los aceites, tales como los aldehídos, cetonas, hidrocarburos ligeros, trazas de residuos fitosanitarios como los pesticidas. Además, el contenido residual en contaminantes que puede resultar de contaminaciones cruzadas (brassicasterol, etc.) está ventajosamente reducido.

Normalmente, en el marco de la presente invención, los co-productos de la industria del refinado de aceites vegetales proceden del aceite de soja, de girasol, de colza, de germen de trigo, de germen de maíz, de oliva, de palma, de palmiste, de algodón, de copra, de sésamo, de lupino, de nuez de coco, de cacahuete, de lino, de ricino, de semillas de uva, de semillas de cucurbita, de semillas de grosella negra, de semillas de melón, de semillas de tomate, de semillas de calabaza, de almendra, de avellana, de nuez, de onagra, de borraja, de cártamo, de camelina, de amapola.

En un modo de realización particular según la presente invención, el aceite vegetal utilizado en el marco de la invención es el aceite de soja o el aceite de girasol.

De manera particularmente ventajosa, el aceite vegetal utilizado en el marco de la invención es el aceite de soja.

La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de obtención de un insaponificable total purificado de aceite vegetal a partir de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales, estando dicho insaponificable total purificado libre de las impurezas inicialmente presentes en dicho co-producto, tal como se define en la reivindicación 4.

El procedimiento objeto de la presente invención comprende por lo menos una etapa de extracción del insaponificable total bruto de aceite vegetal a partir del o de los co-producto(s) de la industria del refinado de

aceites, típicamente por saponificación y extracción líquido/líquido, así como una etapa de purificación del insaponificable total bruto con el fin de eliminar las impurezas descritas anteriormente, ventajosamente mediante separación por arrastre de vapor.

5 En particular, el procedimiento objeto de la presente invención comprende las etapas sucesivas siguientes:

(1) Saponificación en medio hidroalcohólico mediante una base alcalina del tipo potasa,

10 (2) Extracción líquido-líquido mediante un disolvente orgánico de la mezcla de reacción procedente de la saponificación previamente diluida con agua,

(3) Lavado con el agua de la solución orgánica extraída, ventajosamente por extracción líquido/líquido,

15 (4) Evaporación del disolvente orgánico, y después

(5) Separación por arrastre de vapor mediante un gas vector bajo vacío con el fin de obtener un insaponificable total purificado de aceite vegetal,

20 caracterizado por que la separación por arrastre de vapor (5) mediante un gas vector bajo vacío comprende por lo menos una etapa (b) de arrastre con un gradiente de temperatura y de vacío, ventajosamente a una temperatura creciente de 80°C a 250°C, típicamente de 145°C a 210°C, y una progresión de 0,5 a 2°C/min, típicamente de 1°C/min, y bajo un vacío decreciente de 50 a 1 mbar, típicamente de 30 a 2 mbar y una progresión de 0,1 a 10 mbar/min, típicamente de 0,5 a 5 mbar/min con el fin de eliminar los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos que resultan de la alteración y de la degradación de los aceites

25 vegetales.

El procedimiento, objeto de la presente invención comprende ventajosamente una etapa previa de concentración en insaponificable del co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales, típicamente por destilación molecular, antes de la etapa (1) de saponificación.

30

Se trata así preferentemente de una concentración por destilación molecular.

35 Esta operación puede estar integrada en el procedimiento para permitir un enriquecimiento previo de los co-productos tales como los Destilados de Desodorización (DD) débilmente titulados en insaponificable. Esta etapa preliminar se basa en la desviación de los valores de la tensión de vapor que existe entre los ácidos grasos constituyentes mayoritarios de los DD, débilmente titulados en insaponificable y los componentes constitutivos del insaponificable.

40 Esta operación unitaria tiene por objetivo obtener, por destilación, una fracción enriquecida en insaponificable con el fin de minimizar las cantidades a saponificar y a extraer en las operaciones siguientes. Utilizando esta etapa, el objetivo no es purificar el producto, sino retirar del DD una fracción concentrada que contenga el máximo de compuestos buscados. Por ello, el corte efectuado no es crítico y su dominio se justifica sólo por la preocupación de acoplar en las fases aguas abajo un intermediario enriquecido en insaponificable.

45 El procedimiento específico de destilación molecular, que permite el fraccionamiento sin calentamiento continuo de la totalidad del medio, se utiliza de manera que se minimicen las degradaciones potenciales de los constituyentes termosensibles y oxidables.

50 El interés de utilizar esta tecnología en este estadio del procedimiento es reducir los volúmenes a tratar en las etapas corriente arriba por concentración de la materia prima y reducir así las cantidades de reactivos utilizados, los volúmenes de los disolventes utilizados, los volúmenes de los desechos y más generalmente aumentar la productividad de las instalaciones y reducir los costes de los insaponificables totales de aceites vegetales.

55 Según una característica particular de la presente invención, el procedimiento comprende así una etapa previa de destilación molecular, preferentemente a una temperatura de 100°C a 150°C aproximadamente manteniendo una presión comprendida entre 10^{-3} mmHg y 10^{-2} mmHg, es decir 0,13 Pa a 1,3 Pa, por ejemplo del orden de 10^{-3} mmHg. El co-producto es destilado típicamente en un destilador molecular de tipo centrífugo o con película rasqueta. Esta etapa de destilación molecular permite concentrar en un factor de 2 a 20 el contenido en insaponificable de los co-productos utilizados.

60

La etapa (1) de saponificación del co-producto de tipo DD del procedimiento se realiza en medio hidroalcohólico mediante una base alcalina del tipo potasa.

65 Las saponificación de los cuerpos grasos vegetales mediante una base alcalina es una reacción utilizada clásicamente en el campo de elaboración de aceites y de jabones, y más particularmente en los procedimientos analíticos que prevén dosificar el insaponificable de los cuerpos grasos. Mediante la utilización de esta reacción

química, el objetivo buscado es llegar a una reacción completa caracterizada por una ausencia de ésteres residuales. Los medios utilizados para alcanzarla son sistemáticamente la utilización de un exceso de reactivo y un medio de reacción homogéneo. La utilización de un alcohol como disolvente de reacción permite facilitar el contacto entre los reactivos y mantener un reflujo propicio para un tiempo de reacción óptimo.

5 Ventajosamente, la base utilizada es potasa o sosa. Típicamente, el medio hidroalcohólico es una mezcla de agua y de alcohol de cadenas cortas del tipo metanol o etanol principalmente.

10 La etapa (2) de extracción mediante un disolvente orgánico se realiza ventajosamente en una columna de extracción líquido/líquido.

15 Esta etapa permite extraer los constituyentes del insaponificable por medio de un disolvente orgánico apropiado. Ventajosamente está precedida por una operación de dilución por agua del medio de reacción para ajustar el título en alcohol de la solución y adaptarlo al equilibrio del sistema obtenido con el disolvente orgánico. Con la ayuda de una columna de extracción líquido/líquido, la inyección del disolvente a contracorriente de la solución hidroalcohólica permite la separación de los compuestos hidrófilos (jabones, glicerol, etc.) de los compuestos hidrófobos (insaponificable) por solubilización selectiva de estos últimos en el disolvente orgánico.

20 Se pueden utilizar varios disolventes orgánicos en la extracción líquido-líquido (2), tales como los alcanos, los disolventes clorados, los disolventes aromáticos fluorados, los terc-butiléteres, los disolventes que comprenden un átomo de silicio, el MeTHF y sus mezclas.

25 En un ejemplo de realización particular según la presente invención, el disolvente orgánico de la extracción líquido/líquido (2) es el 1,2-dicloroetano (DCE).

La etapa (3) de lavado con agua de la solución orgánica extraída es una etapa de purificación realizada ventajosamente por extracción líquido/líquido, típicamente sobre columna de extracción líquido/líquido (L/L).

30 El desmezclado entre las dos fases en contacto cuando tiene lugar la extracción no es total y permanecen en dispersión en la solución orgánica que contiene el insaponificable en solución unas finas gotitas de solución hidroalcohólica. Estas gotitas contienen unos compuestos hidrófilos tales como los jabones, el glicerol, el alcohol, etc., que conviene eliminar.

35 Realizada generalmente en modo continuo, la operación de lavado recurre a una columna que permite la inyección del agua de lavado a contracorriente de la fase orgánica. La relación de volumen fase orgánica/agua de lavado se ajusta para obtener una eficacia máxima con un mínimo de consumo de agua. Las proporciones utilizadas clásicamente dependen del tipo de columna de extracción utilizada y varían de 0,25 a 4, expresadas en relación de volumen de agua de lavado con respecto al volumen de la solución orgánica a lavar.

40 La etapa (4) de evaporación del disolvente orgánico consiste en eliminar el disolvente orgánico antes de proceder a la etapa (5) de separación por arrastre de vapor.

45 Se realiza en cualquier material utilizado clásicamente para evaporar un disolvente y recuperar un residuo parcial o totalmente desolvatado. A título de ejemplo, se puede utilizar para esta operación un evaporador de película caediza o un evaporador de placas.

50 En este estadio del procedimiento, el producto recuperado no está generalmente liberado totalmente del disolvente orgánico, ya que las tecnologías utilizadas y las condiciones de funcionamiento (temperatura, presión) no permiten eliminar la totalidad del disolvente. Una operación complementaria resulta generalmente necesaria para finalizar la separación del disolvente y garantizar un contenido residual en disolvente compatible con una utilización cosmética, nutracéutica o farmacéutica o como dispositivos médicos.

55 Por lo tanto es importante eliminar todos los disolventes residuales en la medida de lo posible, de manera que se cumplan las especificaciones del producto, las buenas prácticas de fabricación u otras exigencias relacionadas con la calidad. Por lo tanto, los productos acabados no pueden contener unas concentraciones de disolventes residuales que superen los niveles de inocuidad. De hecho, ciertos disolventes son conocidos por su toxicidad.

60 Ventajosamente según la invención, la separación por arrastre de vapor mediante un gas vector bajo vacío (5) comprende una etapa preliminar (a) de eliminación del disolvente orgánico residual, ventajosamente a una temperatura comprendida entre 80°C y 145°C y bajo un vacío de 200 a 30 mbar. Según la invención, la separación arrastre de vapor (5) mediante un gas vector bajo vacío comprende por lo menos una etapa (b) de arrastre de los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales, utilizando un gradiente de temperatura y de vacío específico. Típicamente, esta etapa (b) se realiza tras la etapa (a) mencionada anteriormente.

65 La etapa (b) de la separación por arrastre de vapor (5) mediante un gas vector bajo vacío se realiza

- 5 ventajosamente a una temperatura creciente de 80°C a 250°C, típicamente de 145°C a 210°C y una progresión de 0,5 a 2°C/min, típicamente de 1°C/min y bajo un vacío decreciente de 50 a 1 mbar, típicamente de 30 a 2 mbar y una progresión de 0,1 a 10 mbar/min, típicamente de 0,5 a 5 mbar/min, con el fin de eliminar los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales.
- Más particularmente, la etapa (b) de separación por arrastre de vapor (5) mediante un gas vector se realiza a una temperatura creciente de 145°C a 210°C y una progresión de 1°C/min y bajo un vacío decreciente de 30 a 2 mbar y una progresión de 0,5 a 5 mbar/min.
- 10 Un objetivo adicional de esta etapa de separación por arrastre de vapor (5) está representado así por la eliminación sistemática de los compuestos sápidos y/u olorosos y/o de los compuestos químicos resultantes de la alteración y la degradación de aceites (aldehídos, cetonas, hidrocarburos ligeros, etc.) y ventajosamente de las trazas de residuos fitosanitarios.
- 15 De manera particularmente ventajosa según la invención, la separación por arrastre de vapor (5) mediante un gas vector bajo vacío comprende además una etapa (c) de eliminación de los residuos de productos fitosanitarios del tipo pesticidas, ventajosamente a una temperatura comprendida entre 180°C y 250°C y bajo un vacío de 1 a 5 mbar y aún más ventajosamente a una temperatura de 210°C bajo un vacío de 2 mbar. Típicamente, esta etapa (c) se realiza tras la etapa (b) mencionada anteriormente.
- 20 La última etapa de separación por arrastre de vapor según la invención corresponde a la eliminación de los residuos de productos fitosanitarios tales como los pesticidas.
- 25 Como se ha visto anteriormente, conviene eliminarlos para garantizar a los productos fabricados unos contenidos residuales compatibles con las especificaciones propuestas por las diferentes normativas (Límite Máximo de Residuo, LMR) y asegurar el dominio del riesgo químico. La etapa (c) permite así preparar ventajosamente un insaponificable total purificado de aceite vegetal que contiene como máximo un contenido igual al LMR (Límite Máximo de Residuo) establecido por la Directiva Europea en vigor para los pesticidas.
- 30 Se ha descubierto así que la etapa de separación por arrastre de vapor gaseoso según la invención aplicando las condiciones particulares de temperatura, de vacío y de caudal de vapor seco o gas vector, permite una eliminación selectiva de las impurezas sin la pérdida de los constituyentes principales del insaponificable y sin modificación de sus proporciones relativas. Las condiciones particulares se obtienen aplicando un gradiente de temperatura correlacionado con el vacío, es decir haciendo progresar paralelamente la consigna de temperatura y de vacío con el fin de obtener una destilación selectiva de los constituyentes de la mezcla.
- 35 Esto se alcanza perfectamente mediante el procedimiento según la invención por una programación juiciosa de los gradientes de temperatura y del vacío respetando las fases de progresión lineal entrecortadas con fases estabilizadas en la etapa de separación por arrastre de vapor (5).
- 40 Es mediante la definición de una fase precisa del procedimiento y un control permanente de los parámetros de vacío y de temperatura y de adición del gas vector, como se puede obtener una eficacia máxima de la eliminación total de los diferentes constituyentes. Generalmente, la eliminación total de los compuestos sápidos y/u olorosos y/o de los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales, se puede obtener solamente si se elimina la totalidad del disolvente y asimismo para los pesticidas si las dos fases anteriores han sido dominadas perfectamente.
- 45 Según una característica particular según la invención, el gas vector de la separación por arrastre de vapor (5) es el vapor seco o un gas neutro como el nitrógeno.
- 50 De manera particularmente ventajosa según la invención, el conjunto de las operaciones separación por arrastre de vapor (5) mediante un gas vector bajo vacío, en particular las etapas (a), (b) y (c) de separación por arrastre de vapor se realizan en un único aparato, haciendo variar sucesivamente los diferentes parámetros de funcionamiento que permiten la eliminación progresiva y dominada de las impurezas presentes.
- 55 Esto conduce así a la reducción del número de etapas del procedimiento y a la mejora de su rendimiento y de su productividad.
- 60 El agrupamiento de estas diferentes fases de la separación por arrastre de vapor en un mismo equipo permite ventajosamente reducir así los tiempos de ciclo, las necesidades energéticas mediante un encadenamiento de las fases sin transferencia o enfriamiento y limitar el tiempo de mantenimiento a alta temperatura, reduciendo así los riesgos de descomposición térmica y oxidativa.
- 65 De manera inesperada, la presente invención conduce asimismo al descenso del contenido relativo en contaminantes, tales como el brasicasterol que pueden resultar de contaminaciones cruzadas. Una ventaja

significativa de esta propiedad es poder corregir parcialmente los impactos relacionados con la utilización de la materia prima DD y con sus riesgos inherentes de contaminaciones cruzadas entre diferentes fuentes de aceites vegetales, incluyendo la presencia de aceite de colza. En el caso específico del insaponificable total de aceite de soja, el procedimiento según la invención, y en particular las etapas de separación por arrastre de vapor (5), en particular la etapa (b), conduce ventajosamente a una disminución por debajo del contenido relativo de 0,3% necesario para responder a las exigencias de la normativa, en particular cuando el aceite vegetal es el aceite de soja.

La invención conduce asimismo de manera muy ventajosa a un insaponificable total de aceite vegetal que presenta todas las características de composición de la materia prima de la que procede y, más particularmente, del aceite vegetal de origen. Esta propiedad se obtiene gracias a la eliminación selectiva de las diferentes impurezas sin pérdidas de compuestos de interés.

Se describe a continuación un insaponificable total purificado de aceite vegetal susceptible de ser obtenido mediante el procedimiento según la invención, u obtenido directamente mediante el procedimiento según la invención, que contiene como máximo 1000 ppm, ventajosamente como máximo 500 ppm, incluso más ventajosamente como máximo 100 ppm, de compuestos sápidos y/u olorosos y/o de compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de aceites vegetales, con respecto a la masa total del insaponificable.

Ventajosamente, un insaponificable de este tipo tiene un contenido residual en productos fitosanitarios, tales como los pesticidas, de como máximo 5%, ventajosamente como máximo el 2% y aún más ventajosamente como máximo el 1%, en con respecto al contenido en el producto de partida del tipo co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales.

Normalmente, el contenido residual de productos fitosanitarios tales como los pesticidas se reduce así en el insaponificable total purificado en por lo menos un 95%, ventajosamente en por lo menos 98%, y aún más ventajosamente en por lo menos 99%, con respecto al contenido en el material de partida (co-producto de la industria del refinado de aceites).

Según una característica particular de la invención, el insaponificable total purificado de aceite vegetal contiene como máximo 100 ppm, ventajosamente como máximo 10 ppm, incluso más ventajosamente como máximo 5 ppm, de disolvente residual, con respecto a la masa total del insaponificable.

Según un ejemplo particular, el insaponificable total purificado de aceite vegetal es un insaponificable total purificado de aceite de soja y dicho insaponificable total purificado de aceite de soja contiene un contenido en brasicasterol inferior o igual al 0,3% con respecto a la masa de los esteroides totales del insaponificable.

Típicamente, el insaponificable total purificado de aceite vegetal es un insaponificable total purificado de aceite de soja que contiene escualeno con un contenido comprendido entre 0,5 y 15% en masa, ventajosamente entre 1 y 10% en masa, con respecto a la masa total del insaponificable.

Típicamente, un insaponificable total purificado de aceite de soja de este tipo contiene tocoferoles en contenido comprendido entre 10 y 50%, ventajosamente entre 20 y 40% en masa, con respecto a la masa total del insaponificable.

Ventajosamente, dichos tocoferoles contienen alfa-tocoferol con un contenido comprendido entre 2 y 40%, ventajosamente entre 5 y 20% en masa, con respecto a la masa total de los tocoferoles, gamma-tocoferol con un contenido comprendido entre 40 y 80%, ventajosamente entre 50 y 70% en masa, con respecto a la masa total de los tocoferoles, y delta-tocoferol con un contenido comprendido entre 10 y 50%, ventajosamente entre 15 y 40% en masa, con respecto a la masa total de los tocoferoles, en el insaponificable total purificado de aceite de soja.

Típicamente, dicho insaponificable total purificado de aceite de soja contiene asimismo esteroides con un contenido comprendido entre 30% y 70% en masa, ventajosamente entre 35% y 65% en masa, con respecto a la masa total del insaponificable.

Ventajosamente, dichos esteroides contienen campesterol con un contenido comprendido entre 10 y 40%, ventajosamente entre 15 y 30% en masa, con respecto a la masa total de los esteroides, estigmasterol con un contenido comprendido entre 10 y 35%, ventajosamente entre 15 y 25% en masa, con respecto a la masa total de los esteroides, y beta-sitosterol con un contenido comprendido entre 30 y 60%, ventajosamente entre 35 y 50% en masa, con respecto a la masa total de los esteroides, en el insaponificable total purificado de aceite de soja.

De manera particularmente ventajosa, el insaponificable total purificado de aceite vegetal es un insaponificable total purificado de aceite de soja que contiene escualeno, tocoferoles, en particular alfa tocoferol, gamma tocoferol y delta tocoferol, así como esteroides, en particular campesterol, estigmasterol y beta-sitosterol, con los

contenidos mencionados anteriormente.

Se describe asimismo una composición que contiene un insaponificable total purificado de aceite vegetal, ventajosamente a una concentración comprendida entre 0,1 y 98% en masa, incluso más ventajosamente de 30 a 70% en masa, con respecto a la masa total de la composición.

En particular, la composición contiene un insaponificable total purificado de aceite de soja tal como se ha descrito anteriormente en asociación con un insaponificable de aguacate tal como un insaponificable de aguacate furánico o un insaponificable de aguacate esterólico, preferentemente con un insaponificable de aguacate furánico, ventajosamente en una relación de aproximadamente 2/3 para la soja y 1/3 para el aguacate.

Por último, se describe asimismo un insaponificable total purificado de aceite vegetal tal como se ha descrito anteriormente o la composición tal como se ha descrito anteriormente para su utilización como medicamento, como dispositivo médico, como agente dermatológico, como agente cosmético o nutracéutico, en seres humanos o animales, ventajosamente en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos del tejido conjuntivo, tales como la artrosis, de las patologías articulares tales como los reumatismos, enfermedades periodontales tales como la gingivitis o la periodontitis, o también en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de la dermis y/o de la hipodermis tales como el envejecimiento cutáneo, las estrías y la celulitis, o también de los trastornos de la barrera epidérmica tales como las inflamaciones cutáneas, las pieles con tendencia atópica, el eccema atópico y las dermatitis irritativas y/o inflamatorias.

En particular, el procedimiento según la invención conduce a la preparación de un insaponificable total de aceite vegetal, y en el caso específico de una materia prima como la soja a un producto que puede ser utilizado, en asociación con un insaponificable de aceite de aguacate, en la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento de la artrosis.

Debido a su composición particular relacionada con la presencia de todos los constituyentes del insaponificable total de aceite de soja, dicho insaponificable total purificado de aceite de soja ha demostrado una actividad biológica superior a sus fracciones purificadas, en particular los esteroides, sobre los diferentes aspectos del metabolismo de los condrocitos, fibroblastos, odontoblastos.

En un ejemplo de realización particular, se puede utilizar el insaponificable total purificado de aceite vegetal de soja en asociación con un insaponificable de aguacate, ventajosamente en una mezcla de insaponificable de aguacate furánico y de insaponificable de soja, en una relación respectiva de aproximadamente 1/3-2/3.

Por otro lado, se entiende por "dispositivo médico" cualquier instrumento, aparato, equipo, material, producto, excepto los productos de origen humano, u otro artículo, solo o en asociación, destinado por el fabricante a ser utilizado en el ser humano con fines médicos, y cuya acción principal deseada no se obtiene por unos medios farmacológicos o inmunológicos ni por metabolismo, pero cuya función puede ser asistida por unos medios de este tipo.

Las cremas u otros productos tópicos también pueden ser unos dispositivos médicos, como es el caso por ejemplo para el tratamiento de la dermatitis atópica.

Por último, se describe la utilización cosmética de un insaponificable total purificado de aceite vegetal tal como se ha descrito anteriormente o de una composición tal como se ha descrito anteriormente para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos cutáneos de la dermis y/o de la hipodermis, tales como el envejecimiento, las estrías y la celulitis o también para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de la barrera epidérmica, tales como las pieles con tendencia atópica y las pieles que presentan dermatitis irritativas y/o inflamatorias.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar la invención:

Ejemplo 1

Composición de destilado de desodorización de soja

El mercado de los aceites y más particularmente del aceite de soja y de los DD, está muy condicionado por la disponibilidad de las semillas a nivel mundial y por las necesidades sin cesar crecientes de vitamina E y fitoesteroides para desarrollos en aplicaciones alimentarias, cosméticas o farmacéuticas.

Esta demanda incita a la industria de fabricación de aceites a optimizar los procedimientos de desodorización para llegar a unos DD que poseen una composición muy favorable para el reciclaje de las fracciones insaponificables.

Las modificaciones aportadas a los aparatos de desodorización prevén principalmente a aumentar la temperatura de desodorización y a instalar unos condensadores específicos para recoger destilados de desodorización

particularmente ricos en tocoferoles y fitoesteroles.

Es esta calidad de DD la que será tratada preferentemente por la invención novedosa.

5 A título de ejemplo, se proporciona una composición de destilado de desodorización de soja:

Esteroles y alcoholes triterpénicos	21%
Tocoferoles	18%
Escualeno	4%
Compuestos sápidos y olorosos	7%
Ácidos grasos	23%
Glicéridos	27%

Ejemplo 2

10 Destilación de un destilado de desodorización de soja

El procedimiento objeto de la presente invención puede comprender ventajosamente un tratamiento preliminar por destilación molecular en el caso de DD con un contenido reducido en insaponificable. Se aplicará para eliminar parte de la fracción ligera de los DD, constituida esencialmente por ácidos grasos, con el fin de obtener así un enriquecimiento en insaponificable de la materia prima utilizada en el procedimiento.

Este ensayo se ha realizado en un destilador molecular piloto de tipo centrífugo, con una capacidad máxima de 25 kg/hora. Este aparato está constituido por los elementos siguientes:

20 Un rotor circular cónico de 38 cm de diámetro,
Un serpentín de circulación de agua (condensador),
Dos canales de recuperación del residuo y del destilado,
Un sistema de calentamiento por inducción.

25 La unidad de vacío está compuesta por su parte, por una bomba de paleta (vacío primario) y por una bomba de difusión de aceite (vacío molecular).

El producto a ser tratado es bombeado previamente hacia un desgasificador continuo, constituido por un evaporador de tipo de capa delgada, con película caediza. Este tratamiento previo permite la eliminación antes de la destilación, de las eventuales trazas de agua (o de disolvente) y de gases disueltos que pudiera contener la materia prima. El producto así desgasificado es recogido a continuación por una nueva bomba, y después transferido al recinto de destilación (campana bajo vacío molecular). La alimentación con líquido se realiza en el centro del disco giratorio. Así, bajo el efecto de la fuerza centrífuga, el producto a destilar se extiende sobre el rotor en forma de una película delgada. Los vapores formados durante el proceso de destilación se condensarán entonces en las paredes de la campana y el serpentín de circulación de agua previsto para este fin. El destilado obtenido, al igual que la fracción pesada que fluye por una canal adyacente, es recogido por una bomba y así recuperado.

Los parámetros utilizados para esta operación son los siguientes:

40 Caudal de alimentación: 16 kg/h
Vacío: 10^{-2} mm de Hg
Temperatura de destilación: 110°C
Tasa de destilación: 44,5%

45 Composición de los productos:

Compuestos en g por 100 g	Materia prima DD	Residuo de destilación
Esteroles y alcoholes triterpénicos	22,0	36,5
Tocoferoles	10,1	17,1
Escualeno	6,1	6,9
Compuestos sápidos y olorosos	21,8	6,0
Ácidos grasos y glicéridos	27	31

Ejemplo 3

50 Destilación de un destilado de desodorización de girasol

Este ensayo se realizó en el mismo aparato que en el ejemplo 2. Los parámetros utilizados para esta operación

son los siguientes:

- 5 Caudal de alimentación: 18,5 kg/h
 Vacío: 10^{-2} mm de Hg
 Temperatura de destilación: 100°C
 Tasa de destilación: 82,5%

Composición de los productos:

Compuestos en g por 100 g	Materia prima DD	Residuo de destilación
Esteroles y alcoholes triterpénicos	1,1	7,9
Tocoferoles	0,1	0,6
Escualeno	0,4	1,7
Compuestos sápidos y olorosos	82	53,6
Insaponificable total	7,8	18,5
Ácidos grasos y glicéridos	10,2	31

10

Ejemplo 4

Realización del procedimiento en la soja

15 Materia prima utilizada:

Destilado de desodorización de aceite de soja

Composición:

20

Contenido en insaponificable total: 35,8%
 Contenido en esteroles: 20,5%
 Contenido en tocoferoles: 12,8%
 Contenido en escualeno: 2,6%
 25 Contenido en compuestos sápidos y olorosos 3,5%

Composición relativa en esteroles:

30

Beta-sitosterol: 42,3%
 Campesterol: 21,4%
 Estigmasterol: 20,9%
 Brasicasterol: 0,2%

Composición relativa en tocoferoles

35

Alfa-tocoferol: 15,3%
 Delta-tocoferol: 28,3%
 Gamma-tocoferol: 56,4%

40 Etapa (1) Saponificación:

En un reactor de 50 l equipado con una agitación mecánica de tipo ancla, con una envuelta doble calentador de vapor y con un condensador de reflujo, se introducen de forma sucesiva:

45

8,84 kg de destilado de desodorización de soja
 2,7 kg de solución de potasa
 20,6 l de alcohol

La mezcla se llevó a reflujo bajo agitación durante 3 horas.

50

Después de la dilución con agua la mezcla de reacción es transferida a una cuba inerte con nitrógeno que servirá para la alimentación de la columna de extracción líquido/líquido.

Etapa (2) Extracción:

55

Diámetro de la columna: 60 mm
 Caudal solución a extraer → 15 l/h
 Disolvente de extracción: 1,2-dicloroetano

Caudal disolvente de extracción → 18 l/h

Etapa (3) Lavado:

- 5 Diámetro de la columna: 60 mm
Caudal solución de lavado → 20 l/h
Relación agua/solución de lavado: 1
Caudal de agua → 20 l/h

10 Etapa (4) Purificación por evaporación:

La solución lavada es evaporada por tratamiento en un evaporador de tipo oleada caediza tubular calentada por vapor a 3 bar.

- 15 La solución es alimentada con un caudal regular de 6 l/h y se ajusta la temperatura de recirculación a 90°C.

Cuando se ha transferido toda la solución, la temperatura se incrementa gradualmente a 115°C y evaporación se detiene en cuanto ya no se detecta ningún caudal de disolvente destilado.

20 Etapa (5) Purificación mediante separación por arrastre de vapor (stripping) bajo vacío:

El producto es transferido entonces al reactor de separación por arrastre de vapor y se encadena la operación.

- 25 Después de la carga del producto en la cuba, se ajusta la temperatura a 90°C, y después el vacío desciende gradualmente a 50 mbar en 1 hora.

Entonces, la temperatura se eleva a 145°C con un incremento de 1°C/min.

- 30 En cuanto se alcanza la temperatura y ya no se detecta ningún caudal de disolvente a la salida del condensador, se inyecta vapor seco por el tubo rociador con un caudal controlado para mantener un burbujeo dominado.

Después de 1 hora de inyección, la temperatura se eleva a 210°C con un incremento de 1°C/min y al mismo tiempo el vacío disminuye a 2 mbar con una progresión de 1 mbar/min.

- 35 El destilado representado por los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos resultantes de la alteración y la degradación del aceite, es condensado y enfriado por el condensador, recogido en el recipiente de descarga y después evacuado hacia el exterior por una bomba.

- 40 La adición de vapor se mantiene entonces durante 5 h a la temperatura de 210°C. El producto es enfriado entonces bajo corriente de nitrógeno, y después trasegado tras la rotura del vacío.

El balance másico de la operación es el siguiente:

- 45 Destilado de desodorización utilizado: 8,84 kg
Compuestos sápidos y olorosos recuperados: 0,55 kg
Insaponificable total de soja preparado: 2,98 kg

Resultados:

		DD	IT	% recuperado
Contenido en esteroides (GC)		18,5%	53,2%	96,9
Relativo	Brassicasterol	0,2%	0,1%	16,8
Relativo	Campesterol	21,4%	20,5%	
	Estigmasterol	20,9%	20,6%	
	Beta sitosterol	42,3%	42,1%	
Contenido en tocoferoles totales (HPLC)		12,8%	35,4%	93,1
Relativo	Alfa-tocoferol	15,3%	15,1%	
	Gamma-tocoferol	56,4%	61,6%	
	Delta-tocoferol	28,3%	23,3%	
Contenido en escualeno		2,6%	4,1%	53,1
Contenido en compuestos sápidos y olorosos		3,5%	0,01%	
Residuos de pesticidas (mg/kg)		103 ¹	<LOQ ²	<99,5 ³
Contenido en insaponificable		35,8% ⁴	33,7% ⁵	94,1 ⁶

- 1 - Suma de los endosulfanos alfa, beta y sulfato.
- 2 - Límite cuantificable: 0,5 mg/kg para la suma de los endosulfanos.
- 3 - % de los residuos de pesticidas eliminados con respecto al contenido en el producto de partida: $(103 - 0,5) \times 100 / 103 = 99,5\%$.
- 4 - Contenido en insaponificable dosificado en el destilado de desodorización.
- 5 - % de rendimiento en insaponificable: masa de insaponificable total purificado obtenida con respecto a la masa de destilado de desodorización utilizada.
- 6 - % de rendimiento de extracción: masa de insaponificable total purificado obtenida con respecto a la masa teórica dosificada en el destilado de desodorización utilizada.

La composición del insaponificable total de soja purificado preparado demuestra las prestaciones del procedimiento reivindicado, a saber:

- 5 - preparar un insaponificable total de aceite de soja purificado a partir de un destilado de desodorización de soja,
- garantizar la presencia de las diferentes familias de compuestos constitutivas de un insaponificable de soja,
- 10 - garantizar la conservación de la composición relativa de las diferentes familias de componentes,
- eliminar los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales,
- 15 - reducir el contenido relativo en brasicasterol,
- eliminar las trazas de residuos de pesticidas,
- 20 - garantizar una tasa de recuperación importante de los diferentes componentes, y en particular de los esteroides y de los tocoferoles.

Ejemplo 5

25 Realización del procedimiento en el girasol

Se prepara un insaponificable total de girasol a partir de la materia prima destilada en el ejemplo 2 y utilizando la tecnología descrita en el ejemplo 4.

30 Los parámetros particulares utilizados son los siguientes:

Materia prima utilizada:

Destilado de desodorización de aceite de girasol

35

Composición:

Contenido en insaponificable total: 18,5%
 Contenido en esteroides: 7,9%
 Contenido en tocoferoles: 0,5%
 Contenido en escualeno: 1,7%
 Contenido en compuestos sápidos y olorosos 53,6%

40

Composición relativa en esteroides

45

Beta-sitosterol: 56,9%
 Campesterol: 11,1%
 Estigmasterol: 12,4%
 Delta7-estigmasterol: 5%
 Brasicasterol: 0,0%

50

Composición relativa en tocoferoles

55

Alfa-tocoferol: 87,5%
 Beta-tocoferol: 8,8%
 Gamma-tocoferol: 3,0%

Etapa (1) Saponificación:

En un reactor de 50 l equipado con una agitación mecánica de tipo ancla, con una envuelta doble calentador de vapor y con un condensador de reflujo, se introducen de forma sucesiva:

- 5
18 kg de destilado de desodorización de girasol concentrado por destilación molecular
9,5 kg de solución de potasa
40 l de alcohol

10 La mezcla se lleva a reflujo bajo agitación durante 5 horas.

Después de la dilución con agua, la mezcla de reacción se es transferida a una cuba inertizada con nitrógeno que servirá para la alimentación de la columna de extracción líquido/líquido agitada.

15 Etapa (2) Extracción:

- Diámetro de la columna: 60 mm
Caudal solución a extraer → 15 l/h
Disolvente de extracción: 1,2-dicloroetano
20 Caudal disolvente de extracción → 22,5 l/h

Etapa (3) Lavado:

- 25 Diámetro de la columna: 60 mm
Caudal solución de lavado → 15 l/h
Relación agua/solución de lavado: 1
Caudal de agua → 15 l/h

Etapa (4) Purificación por evaporación:

30 La solución lavada es evaporada por tratamiento en un evaporador tubular de tipo oleada caediza calentado por vapor a 3 bar.

35 La solución es alimentada con un caudal regular de 6 l/h y se ajusta la temperatura de recirculación a 90°C.

Cuando se ha transferido toda la solución, la temperatura se eleva gradualmente a 115°C y la evaporación se detiene en cuanto ya no se detecta ningún caudal de disolvente destilado.

Etapa (5) Purificación mediante separación por arrastre de vapor (stripping) bajo vacío:

40 El producto es transferido entonces al reactor de separación por arrastre de vapor y se encadena la operación.

Después de la carga del producto en la cuba, se ajusta la temperatura a 80°C, y luego el vacío desciende gradualmente a 50 mbar en 1 hora.

45 Entonces, la temperatura se eleva a 125°C con un incremento de 0,5°C/min.

En cuanto se alcanza la temperatura y ya no se detecta ningún caudal de disolvente a la salida del condensador, se inyecta vapor seco por el tubo rociador con un caudal controlado para mantener un burbujeo dominado.

50 Después de 1 hora de inyección, la temperatura se eleva a 210°C con un incremento de 1°C/min y al mismo tiempo el vacío desciende a 2 mbar.

55 El destilado representado por los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales es condensado y enfriado por el condensador, recogido en el recipiente de descarga, y evacuado después hacia el exterior por una bomba.

La adición de vapor se mantiene entonces durante 5 horas a la temperatura de 210°C.

60 El producto es enfriado entonces bajo corriente de nitrógeno, y después trasegado después de la rotura del vacío.

El balance másico de la operación es el siguiente:

- 65 Destilado de desodorización utilizado: 18 kg
Compuestos sápidos y olorosos recuperados: 0,23 kg

Insaponificable total de girasol preparado: 3,08 kg

		DD	Insaponificable total	% recuperado
Contenido en Esteroles (CPG)		7,9%	40,1%	90,4
Relativo	Brassicasterol	0,0%	0,0%	
	Campesterol	10,6%	11,7%	
	Estigmasterol	12,0%	12,9%	
	Beta-sitosterol	55,8%	57,7%	
	Δ 7-estigmasterol	4,8%	5,1%	
Contenido en Tocoferoles totales (HPLC)		0,6%	3,0%	97,1
Relativo	Alfa-tocoferol	87,5%	87,9%	
	Gamma-tocoferol	3,6%	5,1%	
	Beta-tocoferol	8,8%	6,9%	
Contenido en escualeno		1,7%	9,1%	95,3
Contenido en compuestos sápidos y oloroso		53,6%	0,01%	
Residuos de pesticidas mg/kg		12 ¹	<LOQ ²	<98,8 ³
Contenido en insaponificable		18,5% ⁴	17,8% ⁵	96,2 ⁶

1 - Suma de los contenidos de pirimifos-metilo, diclorvos y malatión.
2 - Límite cuantificable: 0,05 mg/kg para cada uno de los pesticidas, pirimifos-metilo, diclorvos y malatión.
3 - % de residuos de pesticidas eliminados con respecto al contenido en el producto de partida: $(12 - 0,15) \times 100 / 12 = 98,8\%$.
4 - Contenido en insaponificable dosificado en el destilado de desodorización.
5 - % rendimiento en insaponificable: masa de insaponificable total purificado obtenido con respecto a la masa de destilado de desodorización utilizada.
6 - % rendimiento de extracción: masa de insaponificable total purificado obtenido con respecto a la masa teórica dosificada en el destilado de desodorización utilizado.

Resultados:

5 La composición del insaponificable total purificado de girasol preparado demuestra el funcionamiento del procedimiento reclamado, que:

- 10
- preparar un insaponificable total de aceite de girasol purificado a partir de un destilado de desodorización de girasol previamente concentrado por destilación molecular,
 - garantizar la presencia de las diferentes familias de compuestos constitutivas de un insaponificable de girasol,
 - 15 - garantizar la conservación de la composición relativa de las diferentes familias de componentes,
 - eliminar los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales,
 - 20 - eliminar las trazas de residuos de pesticidas,
 - garantizar una tasa de recuperación importante de los diferentes componentes, y en particular de los esteroides y de los tocoferoles.

25 Ejemplo 6

Contraejemplo: extracción de insaponificable total a partir de aceite con destilación molecular (DM).

30 La preparación del insaponificable total de soja se ha realizado a partir de un aceite de soja refinado en dos etapas sucesivas:

1ª Etapa: Preparación de una fracción concentrada en insaponificable por destilación molecular utilizando la tecnología descrita en el ejemplo 2 y con los parámetros de funcionamiento siguientes:

- 35
- Caudal de alimentación: 15,5 kg/h
 - Vacío: 10^{-2} mm de Hg
 - Temperatura de destilación: 230°C
 - Tasa de destilación: 3,9%

40 2ª Etapa: Extracción del insaponificable total por saponificación, extracción por disolvente, y desodorización, utilizando las tecnologías de saponificación y de extracción descritas en el ejemplo 4.

Balance de material

- 5 Masa de aceite de soja refinado utilizada: 198 kg
 Tasa de destilación de la etapa 1: 3,9%
 Insaponificable total de soja extraído a partir del destilado de destilación molecular: 7,95%
 Insaponificable total de soja extraído a partir del aceite de soja: 0,31%
 Tasa de recuperación: 62%

- 10 Composición del insaponificable obtenido por DM del aceite de soja y extracción:

		Aceite	Insaponificable total	% recuperado
Contenido en Esteroles (CPG)		0,4%	61,0%	50,1
Relativo	Brasicasterol	0,3%	0,3%	
	Campesterol	18,4%	23,3%	
	Estigmasterol	15,9%	20,5%	
	Beta-sitosterol	45,4%	45,9%	
Contenido en tocoferoles totales (HPLC)		0,1%	27,0%	70,0
Relativo	Alfa-tocoferol	9,8%	7,3%	
	Gamma-tocoferol	67,7%	68,8%	
	Delta-tocoferol	22,6%	23,7%	
Contenido en escualeno		0,01%	0,6%	18,5
Contenido en insaponificable		0,50%	0,3%	62,0

Conclusión:

- 15 La composición del insaponificable total de soja preparado demuestra las propiedades siguientes del procedimiento de extracción a partir del aceite que utiliza una etapa de DM y una etapa de extracción:
- permite preparar un insaponificable total de aceite de soja a partir del aceite,
 - 20 - garantiza la presencia de las diferentes familias de componentes constitutivas de un insaponificable de soja,
 - garantiza la conservación de la composición relativa de las diferentes familias de componentes,
 - 25 - no garantiza una tasa de recuperación importante de los diferentes componentes, y en particular de los esteroides y del escualeno.

Ejemplo 7

- 30 **Ejemplo que demuestra la eficacia del procedimiento según la invención para la eliminación de los pesticidas.**

Las técnicas de desodorización y destilación molecular fueron comparadas con diferentes etapas de la preparación del insaponificable de soja a partir de un destilado de desodorización de aceite de soja según la invención. La figura 1 presenta así diferentes vías de extracción y de purificación del insaponificable de soja.

La vía de la izquierda de la figura 1 presenta así una etapa de destilación molecular a partir de un destilado de desodorización (DD) de aceite de soja, que conduce a la obtención de un residuo 2. El insaponificable total bruto 3 entonces se extrae a continuación a partir del residuo 2 por saponificación/extracción. Una destilación molecular a temperatura estabilizada a 210°C y 2 mbar se realizó sobre el insaponificable total bruto 3 para conducir al residuo 4.

La vía de la derecha de la figura 1 presenta así la obtención del insaponificable total bruto 5 de soja a partir de un destilado de desodorización (DD) de aceite de soja 1 por saponificación/extracción tal como se ha descrito en el ejemplo 4 anterior, de acuerdo con la presente invención. El insaponificable total bruto 5 es desodorizado a continuación por una parte para conducir al insaponificable desodorizado 6 mediante separación por arrastre de vapor a temperatura estabilizada a 210°C y 2 mbar. Por otro lado, el insaponificable total purificado de aceite de soja 7 según la invención se obtiene mediante separación por arrastre de vapor bajo vacío, a partir del insaponificable total bruto 5, utilizando un gradiente de temperatura y de vacío específico de acuerdo con la presente invención, aplicando en este caso las condiciones descritas en el ejemplo 4 anterior en la etapa (5).

Se efectuó la evaluación de la eliminación de los pesticidas en la eliminación de la aldrina y de la dieldrina y los resultados se presentan en la tabla 1 siguiente.

Tabla 1

Muestra	Código de muestra (véase la figura 1)	Aldrina mg/kg	Dieldrina mg/kg	Factor de reducción	
				Aldrina	Dieldrina
DD	1	0,41	3,40		
Residuo DD	2	0,20	0,72	2,05	4,7
Insaponificable bruto	3	0,49	2,20		
Residuo insaponificable después de la destilación molecular	4	0,1	1,00	4,9	2,2
Insaponificable bruto	5	0,44	6,86		
Insaponificable desodorizado	6	No detectado	0,30	>4,4	6,7
Insaponificable total purificado	7	No detectado	No detectado	>4,4	>69
No detectado: <LOQ (0,1 mg/kg)					

5 Conclusión

La técnica de destilación molecular aplicada antes o después de la etapa de extracción del insaponificable, presentada en la vía de la izquierda de la figura 1, permite reducir el contenido en pesticidas residuales, pero no desemboca en una eliminación completa.

10 La desodorización del insaponificable a una temperatura estabilizada de 210°C conduce a una eliminación de la dieldrina que no es completa.

15 Por el contrario, la separación por arrastre de vapor aplicada en las condiciones descritas en el ejemplo 4 según la invención conduce a una eliminación total de la dieldrina.

Ejemplo 8

Actividad biológica

20 La articulación está compuesta por varios tejidos, de los cuales los más importantes involucrados en patologías articulares tales como la artrosis, son el cartílago, la membrana sinovial, y el hueso subcondral.

25 El cartílago articular es un tejido conjuntivo que, dentro de la articulación, está en contacto por su capa más profunda con el hueso subcondral y por su capa más superficial con el fluido sinovial. Las propiedades únicas del cartílago están correlacionadas con la composición y la estructura de su matriz extracelular, que está compuesta mayoritariamente por una elevada proporción de proteoglicanos tales como el agregano, atrapados en una red densa de fibras de colágeno y por una gran cantidad de agua. El cartílago articular comprende unas células, condrocitos, responsables de la síntesis y del mantenimiento de la matriz extracelular del cartílago. En el
30 cartílago normal, hay un estado de equilibrio establecido entre la síntesis y la degradación de esta matriz extracelular.

35 Durante la artrosis, la homeostasis del cartílago es alterada a través de una perturbación del metabolismo del condrocito en el sentido de un aumento del catabolismo y una reducción en el anabolismo.

Una de las principales estrategias para los tratamientos anti-artrosis es inhibir o detener la destrucción del cartílago:

- 40 - inhibiendo los factores catabólicos como los mediadores inflamatorios,
- estimulando los mecanismos de reparación del cartílago, aumentando la síntesis de los compuestos principales de la matriz.

45 Se evaluaron los efectos de diferentes fracciones de insaponificables con potencial anti-artrosis en el metabolismo de condrocitos de cartílago humanos artrósicos cultivados en bolas de alginato durante 12 días. Se estudiaron diversos aspectos del metabolismo de los condrocitos con el fin de elaborar el perfil farmacológico de estos compuestos. Se estudiaron sus efectos en la producción de dianas anabólicas indispensables para la reconstrucción de la matriz cartilaginosa como el agregano (AGG) y el TGFbeta1 (TGFb1) y de dianas catabólicas implicadas en la destrucción de cartílago como la interleucina 6 (IL-6) y el monóxido de nitrógeno (NO).
50

El modelo de cultivo de condrocitos humanos en bola de alginato utilizado en este estudio permite imitar el entorno del condrocito en el cartílago.

El agrecano es el proteoglicano mayoritario y específico del cartílago hialino al que confiere una gran resistencia a las compresiones. Además, en la artrosis, el agrecano es deficitario y representa una diana terapéutica potencial.

5 El factor de crecimiento TGFbeta1 "transforming growth factor" desempeña un papel clave en la estimulación y la reparación de los componentes de la matriz extracelular. El TGFbeta es expresado por los condrocitos y es capaz de estimular la expresión de las moléculas matriciales. Además, el TGFbeta también es conocido por ejercer unos efectos antagonistas en la IL-1beta. Así, estimular el TGFbeta puede tener unos efectos beneficiosos en la prevención de la erosión progresiva del cartílago que ocurre en la artrosis.

10 Se midió la IL-6 ya que se trata de una citoquina de referencia para evaluar la respuesta inflamatoria de las células. Por otro lado, la IL-6 disminuye la expresión del colágeno de tipo II y del agrecano en condrocitos.

15 El monóxido de nitrógeno es una forma activada de oxígeno ubicuaria, involucrado en la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo. Los mediadores del estrés oxidativo desempeñan un papel no despreciable en la fisiopatología de la artrosis. En particular, el monóxido de nitrógeno se describe como contribuyente al desarrollo de lesiones artrósicas limitando las macromoléculas matriciales del cartílago por un lado e induciendo la muerte celular de los condrocitos por otro lado.

20 Las diferentes fracciones probadas son las siguientes:

- Fracción esterólica purificada de insaponificable de soja: contenido en esteroides >95%
- Fracción total de insaponificable de aguacate furánica = fracción furánica de insaponificable de aguacate + fracción alcoholes trihidroxilados de insaponificable de aguacate + fracción esterólica de insaponificable de aguacate + fracción escualeno
- Insaponificable total de soja purificado según la presente invención + fracción total de insaponificable de aguacate furánico

30 Los resultados se expresaron en cantidad de agrecano (en ng), de TGFbeta1 (en pg), de IL-6 (en pg) y de NO₂+NO₃ (en nmol) por µg de ADN. Se calcularon la media y la desviación estándar reducida (SEM) para cada condición de cultivo. Las medias obtenidas se compararon mediante la prueba no paramétrica U de Mann Whitney. El porcentaje de actividad de los compuestos se calculó con respecto al control (células no tratadas por los compuestos). Los resultados se ponderaron en función de la significatividad estadística. De esta manera: NS = sin actividad; p < 0,05 = +; p < 0,01 = ++; p < 0,001 = +++.

Efecto de las fracciones en la producción de agrecano

Condiciones	AGG ng/µg ADN	Desviación estándar	% con respecto al control	Significatividad
Control	9804,59	601,07		
Insaponificable total de soja purificado + fracción total de insaponificable de aguacate furánico	11568,00	522,58	118%	p<0,01=++
Fracción total de insaponificable de aguacate furánico + fracción de esterólica purificada de insaponificable de soja	9517,00	1215,57	97%	NS=0

40 Efecto de las fracciones en la producción de TGFbeta1

Condiciones	TGFb1 pg/µg ADN	Desviación estándar	% con respecto al control	Significatividad
Control	81,47	7,35		
Insaponificable total de soja purificado + fracción total de insaponificable de aguacate furánico	106,77'	9,29	131%	p<0,01=++
Fracción total de insaponificable de aguacate furánico + fracción de esterólica purificada de insaponificable de soja	96,59	7,07	118%	NS=0

Efecto de las fracciones en la producción de IL-6

Condiciones	IL-6 pg/ μ g ADN	Desviación estándar	% con respecto al control	Significatividad
Control	11104,73	905,06		
Insaponificable total de soja purificado + fracción total de insaponificable de aguacate furánico	7511,13	705,82	68%	p<0,001=+++
Fracción total de insaponificable de aguacate furánico + fracción de esterólica purificada de insaponificable de soja	9968,84	1365,94	90%	NS=0

Efecto de las fracciones en la producción de NO

Condiciones	NO ₂ +NO ₃ nmol/ μ g ADN	Desviación estándar	% con respecto al control	Significatividad
Control	64,82	0,89		
Insaponificable total de soja purificado + fracción total de insaponificable de aguacate furánico	54,74'	0,91	84%	p<0,01=++
Fracción total de insaponificable de aguacate furánico + fracción de esterólica purificada de insaponificable de soja	58,21	4,43	90%	NS=0

En conclusión:

- 10 La mezcla insaponificable total de soja purificado + la fracción total de insaponificable de aguacate furánico estimula el agregado y el TGF β 1 (++) e inhibe la IL-6 y el NO (+++) y dicha mezcla tiene una actividad superior a la mezcla de la fracción total de insaponificable de aguacate furánico + la fracción esterólica de purificada de insaponificable de soja, que no estimula ni el agregado, ni el TGF β 1, y no inhibe ni la IL-6, ni el NO.
- 15 Por consiguiente, sólo la combinación del insaponificable total de soja purificado según el procedimiento de la presente invención en mezcla con la fracción total de insaponificable de aguacate, ventajosamente de insaponificable furánico, tiene un espectro de actividad importante sobre el metabolismo del condrocito y presenta por lo tanto un interés en el tratamiento de la artrosis.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales, tal como un destilado de desodorización de aceites vegetales y/o un condensado de refinado físico para obtener un insaponificable total purificado de aceite vegetal que comprende todos los constituyentes y familias de constituyentes naturalmente presentes en el insaponificable de dicho aceite vegetal y libre de las impurezas inicialmente presentes en dicho co-producto, tales como unos compuestos sápidos y/u olorosos y/o unos compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de aceites vegetales, caracterizada por que el insaponificable total purificado de aceite vegetal se obtiene por lo menos mediante una etapa de saponificación y mediante eliminación de los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos que resultan de la alteración y de la degradación de aceites vegetales por lo menos mediante una etapa de separación por arrastre de vapor mediante un gas vector con un gradiente de temperatura y de vacío, ventajosamente a una temperatura creciente de 80°C a 250°C, típicamente de 145°C a 210°C, y una progresión de 0,5 a 2°C/min, típicamente de 1°C/min, y bajo un vacío decreciente de 50 a 1 mbar, típicamente de 30 a 2 mbar, y una progresión de 0,1 a 10 mbar/min, típicamente de 0,5 a 5 mbar/min.
2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el insaponificable total purificado está libre de los residuos de productos fitosanitarios del tipo pesticidas, ventajosamente por lo menos mediante una etapa de separación por arrastre de vapor mediante un gas vector bajo vacío, típicamente a una temperatura comprendida entre 180°C y 250°C y bajo un vacío de 1 a 5 mbar.
3. Utilización según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el aceite vegetal es el aceite de soja.
4. Procedimiento de obtención de un insaponificable total purificado de aceite vegetal a partir de por lo menos un co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales, comprendiendo dicho insaponificable total purificado todos los constituyentes y familias de constituyentes naturalmente presentes en el insaponificable de dicho aceite vegetal y estando libre de las impurezas inicialmente presentes en dicho co-producto, que comprende las etapas sucesivas siguientes:
- Opcionalmente, etapa previa de concentración en insaponificable del co-producto de la industria del refinado de aceites vegetales, ventajosamente por destilación molecular,
- (1) Saponificación en medio hidroalcohólico por una base alcalina del tipo potasa,
- (2) Extracción líquido-líquido mediante un disolvente orgánico, ventajosamente seleccionado de entre el grupo constituido por los alcanos, los disolventes clorados tales como el 1,2-dicloroetano (DCE), los disolventes aromáticos fluorados, los terc-butil éteres, los disolventes que comprenden un átomo de silicio, el MeTHF, y sus mezclas.
- (3) Lavado con agua de la solución orgánica extraída, ventajosamente por extracción líquido/líquido,
- (4) Evaporación del disolvente orgánico, y después
- (5) Separación por arrastre de vapor mediante un gas vector bajo vacío, tal como el vapor seco o el nitrógeno, para obtener un insaponificable total purificado de aceite vegetal,
- caracterizado por que la separación por arrastre de vapor (5) mediante un gas vector bajo vacío comprende por lo menos una etapa (b) de arrastre con un gradiente de temperatura y de vacío, ventajosamente a una temperatura creciente de 80°C a 250°C, típicamente de 145°C a 210°C, y una progresión de 0,5 a 2°C/min, típicamente de 1°C/min, y bajo un vacío decreciente de 50 a 1 mbar, típicamente de 30 a 2 mbar, y una progresión de 0,1 a 10 mbar/min, típicamente de 0,5 a 5 mbar/min, con el fin de eliminar los compuestos sápidos y/u olorosos y/o los compuestos químicos resultantes de la alteración y de la degradación de los aceites vegetales.
5. Procedimiento de obtención de un insaponificable total purificado de aceite vegetal según la reivindicación 4, caracterizado por que la separación por arrastre de vapor mediante un gas vector bajo vacío (5) comprende una etapa preliminar (a) de eliminación del disolvente orgánico residual, ventajosamente a una temperatura comprendida entre 80°C y 145°C y bajo un vacío de 200 a 30 mbar.
6. Procedimiento de obtención de un insaponificable total purificado de aceite vegetal según la reivindicación 4 o 5, caracterizado por que la separación por arrastre de vapor (5) mediante un gas vector bajo vacío comprende además una etapa (c) de eliminación de los residuos de productos fitosanitarios del tipo pesticidas, ventajosamente a una temperatura comprendida entre 180°C y 250°C y bajo un vacío de 1 a 5 mbar, y aún más ventajosamente a una temperatura de 210°C bajo un vacío de 2 mbar.

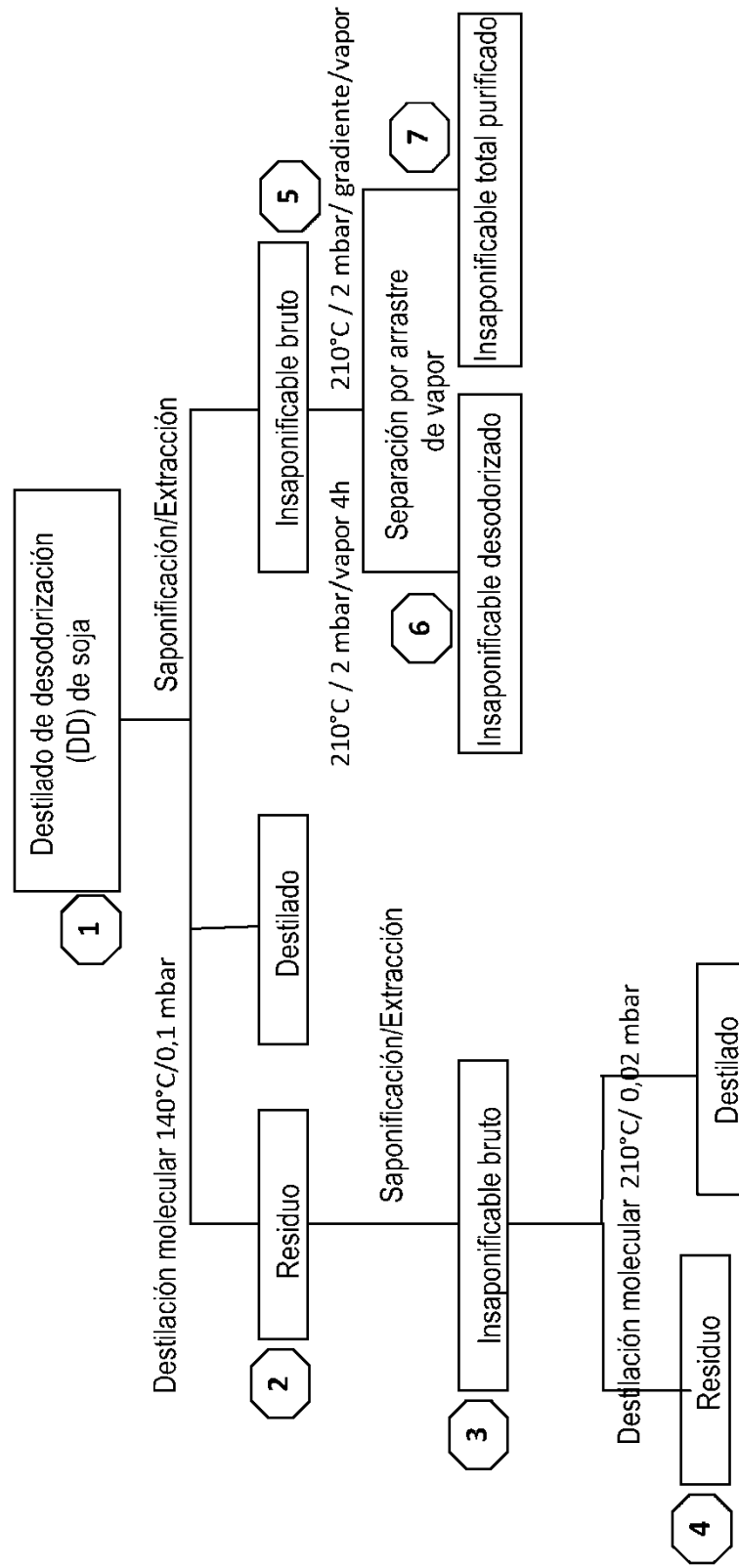


Figura 1