

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 484**

51 Int. Cl.:

**C11B 1/10** (2006.01)

**C11B 3/00** (2006.01)

**C11B 11/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.02.2015 PCT/EP2015/052462**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15121156**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.02.2015 E 15704748 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.12.2018 EP 3105308**

54 Título: **Método para producir composiciones enriquecidas en vitamina E, especialmente enriquecidas en tocotrienol, a partir de aceites naturales**

30 Prioridad:

**11.02.2014 EP 14154662**

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

**22.07.2019**

73 Titular/es:

**EVONIK DEGUSSA GMBH (100.0%)  
Rellinghauser Straße 1-11  
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**BOAM, ANDREW;  
BOUWHUIS, YURI;  
KOLEVA, VELICHKA YORDANOVA;  
ROCHA, MARIA INES FONTES y  
SCHWARM, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 720 484 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método para producir composiciones enriquecidas en vitamina E, especialmente enriquecidas en tocotrienol, a partir de aceites naturales

5 La presente invención se refiere generalmente a un procedimiento para fabricar productos enriquecidos en contenido de vitamina E, especialmente en tocotrienol. En otro aspecto, se refiere al uso de un disolvente orgánico inmiscible para extraer componentes de la vitamina E, en particular tocotrienoles, a partir de aceite natural, de manera que se generan dos productos: (1) una primera fase que es sustancialmente el contenido de glicéridos del aceite inicial, y (2) una segunda fase que está sustancialmente empobrecida en glicéridos y enriquecida en contenido de componentes de la vitamina E con respecto al aceite inicial. En otro aspecto, se refiere a la separación preferente de ácidos grasos libres y componentes de la vitamina E, especialmente tocotrienoles, contenidos en el disolvente extractor usando membranas de nanofiltración, de manera que los ácidos grasos libres permean la membrana con el disolvente, y la membrana retiene los componentes de la vitamina E. En particular, el procedimiento comprende utilizar membranas de nanofiltración de disolventes orgánicos para retener componentes de la vitamina E, mientras que permiten que permeen el disolvente y el ácido graso libre, y de este modo maximizan el enriquecimiento y recuperación de componentes de la vitamina E, especialmente tocotrienoles, a la vez que proporcionan una corriente de permeado de disolvente rica en ácidos grasos libres. La composición de material retenido por la membrana comprende una mezcla enriquecida en tocoferoles y tocotrienoles, es decir, una vez que el disolvente se elimina del material retenido, la concentración de tocoferoles (dependiendo del disolvente usado para la extracción), y en particular de tocotrienoles, es mayor que en el aceite natural bruto inicial, y esto constituye el producto deseado enriquecido en tocotrienol.

Los aceites vegetales son naturalmente ricos en ácidos grasos libres (FFA) y en antioxidantes solubles en grasas, tales como tocoferol (TP) y tocotrienol (TT). Aunque son compuestos de gran valor, típicamente se destruyen en el procedimiento industrial convencional de refinado del aceite usando una destilación a temperatura elevada.

25 Los aceites naturales se extraen de una amplia variedad de materias primas vegetales, microbianas, de algas, animales, marinas, de agua dulce y de peces, por ejemplo nuez de palma, maíz, soja, cocos, cacahuete, aceitunas, girasol, salvado de arroz, pescado azul, krill y marisco. En algunos casos, por ejemplo aceitunas, una forma particularmente pura de aceite (por ejemplo aceite de oliva virgen) se forma triturando mecánicamente y prensando la materia prima para liberar el aceite. Sin embargo, en la mayoría de las materias primas, la concentración de aceite es baja, y la materia prima preparada se mezcla habitualmente con un disolvente apropiado para extraer el aceite, y entonces el aceite se concentra evaporando el disolvente. Algunas veces se usan la destilación a vapor y la extracción con fluidos supercríticos (por ejemplo dióxido de carbono supercrítico) para extraer los aceites. Sin embargo, en la mayoría de los casos, se usan disolventes orgánicos estándar.

30 La composición de aceite extraído consta predominantemente de ácidos grasos libres y glicéridos (mono-, di- y triésteres de glicerol con ácidos grasos). Sin embargo, algunos aceites naturales también contienen un número de componentes menores (incluyendo, pero sin limitarse a, vitaminas, antioxidantes, carotenoides, polifenoles, compuestos de sabor y de fragancia, etc.), muchos de los cuales tienen un valor significativo pero están presentes en concentraciones bajas en el aceite natural.

35 Un grupo particular de componentes menores que ha recibido una gran atención recientemente son las vitaminas, particularmente el grupo de la vitamina E, y específicamente los compuestos de tocotrienol presentes en la vitamina E.

40 La vitamina E consiste en un grupo de ocho compuestos estructuralmente similares que consisten en cuatro tocoferoles y cuatro tocotrienoles. La vitamina E es una vitamina soluble en grasas, con propiedades antioxidantes. Los tocoferoles son los compuestos de vitamina E más comunes, y se han estudiado muy ampliamente. Los tocotrienoles solamente se identificaron como un grupo distinto de compuestos en la década de 1980, y desde entonces han habido indicaciones de un amplio intervalo de beneficios asociados con el consumo de tocotrienoles, incluyendo propiedades reductoras del colesterol, beneficios cardiovasculares, propiedades contra el cáncer, beneficios para pacientes que sufren apoplejías, menos incidencia de diabetes, etc. (véase, por ejemplo, Wong y Radhakrishnan (Nutrition Reviews, 70(9), p. 483-490 (2012)). Además, se ha dado a conocer que los tocotrienoles tienen un poder antioxidante significativamente mayor que los tocoferoles, y esto ha conducido a que los tocotrienoles sean descritos como "supervitamina E". Estos beneficios médicos y de salud reputados han generado un considerable interés en tocotrienoles en años recientes, y esto ha conducido a una mayor demanda de productos que contengan tocotrienol. Sin embargo, a pesar de que la vitamina E se encuentra en un amplio intervalo de aceites vegetales, los tocotrienoles son generalmente el componente minoritario de la vitamina E en la mayoría de los aceites vegetales.

55 Las fuentes de vitamina E que contienen una mayor proporción de tocotrienoles incluyen aceite de palma roja, aceite de achiote, aceite de salvado de arroz, y aceite de cebada. En volumen, el aceite de palma roja se produce en las cantidades más grandes, y tiene el potencial de proporcionar una gran cantidad de tocotrienoles al mercado, ya que actualmente es un recurso relativamente sin explotar.

- En el procesamiento convencional de aceites vegetales, el aceite es extraído de la matriz vegetativa usando un disolvente orgánico, y éste coextrae los componentes minoritarios, tales como vitaminas, así como los ácidos grasos libres y glicéridos. Los aceites se someten típicamente a varios pretratamientos tales como eliminación del disolvente, desengomado, desacidificación (refinado químico o físico), desodorización, y blanqueamiento, para generar el producto oleoso de glicéridos. Los procedimientos de producción de aceite vegetal se optimizan para producir grandes rendimientos del aceite de glicérido refinado, y no los componentes valiosos minoritarios tales como la vitamina E. Algo de vitamina E se puede recuperar como condensado a partir de corrientes del destilado; sin embargo, puesto que la vitamina E es térmicamente sensible, gran parte de la vitamina E se pierde a través de daño térmico durante las etapas de procesamiento tales como refinado físico, blanqueamiento y desodorización. Este es particularmente el caso para el aceite de palma, en el que el color rojo natural (debido a carotenoides en el aceite) se considera que es una impureza indeseable en aceite producido para alimentación, y se destruye a través de un proceso de blanqueamiento térmico – las condiciones relativamente severas de este proceso de blanqueamiento térmico también destruye gran parte de la vitamina E (particularmente los tocotrienoles más inestables) presente en el aceite.
- Se puede entender por alguien experto en la técnica que aunque las técnicas de refinado de aceite convencionales son prácticas y de uso muy extendido, presentan un gran número de limitaciones y problemas al usuario. Esto es particularmente cierto para aceites naturales que contienen pequeñas cantidades de especies de gran valor sensibles a la temperatura, en las que hay un deseo de retirar selectivamente las especies de gran valor (por ejemplo vitamina E y tocotrienoles) a la vez que se mantienen rendimientos elevados del aceite natural.
- En la bibliografía se ha descrito un gran número de métodos para abordar el problema de producir tocotrienoles a partir de aceites naturales.
- El documento US 5157132 describe un método para generar un producto de tocotrienol enriquecido. El método requiere en primer lugar la transesterificación de un aceite de glicérido para formar ésteres metílicos de ácido graso y glicerol. Después, los tocotrienoles se enriquecen a partir de la fase de ésteres metílicos de ácido graso usando disolventes orgánicos convencionales en una secuencia de etapas que implica la extracción líquido-líquido, la evaporación, la precipitación, la filtración sólido-líquido, y la adsorción.
- El documento US 7544822 describe un método para generar un producto de tocoferoles y tocotrienol enriquecido a partir de aceites vegetales y comestibles. El documento '822 enseña que el aceite se debería de transesterificar en primer lugar con un alcohol monohidroxilado, y después, la disolución de éster metílico de ácido graso resultante se somete a una serie de procedimientos de destilación molecular y cristalización, a fin de generar un producto enriquecido y purificado. El procedimiento tal como se reivindica es complejo, y además destruye el aceite de glicérido, que tiene cierto valor por sí mismo.
- El documento US 8048462 enseña el uso de dióxido de carbono supercrítico y de propano casi crítico para generar fracciones enriquecidas de compuestos naturales a través de una combinación de extracción selectiva de compuestos a partir de aceite de palma o derivados de aceite de palma, y usando después técnicas de adsorción con dióxido de carbono supercrítico y propano casi crítico como eluyentes, para purificar posteriormente los extractos.
- El documento US 6350453 describe la generación de un producto enriquecido en tocotrienol a partir de un material de subproducto formado cuando se fabrica colorante de achiote a partir de la planta *Bixa orellana*. El procedimiento es un procedimiento a base de destilación que utiliza destilación molecular para separar la fracción de tocotrienol de los otros componentes, tal como geranilgeraniol.
- Otras diversas patentes también describen procedimientos basados en adsorción, extracción y destilación, para generar composiciones de tocotrienol enriquecidas; éstas incluyen los documentos US 6224717, US 7507847, WO 2010/125988, WO 2012/154613.
- Otro enfoque que se ha dado a conocer en alguna bibliografía es aplicar filtración de membrana, para separar compuestos de gran valor de aceites naturales. Por ejemplo, Darnoko y Cheryan (JAOCS, 83(4), p. 365-370 (2006)) evaluaron tres membranas en busca de su capacidad para separar carotenoides de una disolución de éster metílico de palma roja. Se observó el rechazo moderado de carotenoides por las membranas. No se describe ninguna información referida a tocotrienoles. Othman et al (J. Mem. Sci., 348, p. 287-297 (2010)) estudiaron la eliminación de impurezas generadas durante la producción de biodiésel (ésteres metílicos) a partir de aceite de palma roja. Sin embargo, no evaluaron la eliminación de tocotrienoles.
- Othman et al (J. Applied Sciences, 10(12), p. 1187-1191 (2010)) también publicaron una revisión pequeña de métodos para extraer carotenoides y vitamina E a partir de aceite de palma. La revisión describe brevemente un número de aspectos de las operaciones unitarias usadas comercialmente – extracción con disolvente, adsorción, y transesterificación/destilación molecular. La tecnología de membrana se cita de pasada, pero no se discute. La revisión enseña que los alcanos, es decir, hexano, y alcoholes de cadena corta se pueden usar para extraer aceite, pero que hay un número de desventajas a la hora de usar disolvente orgánico, y los fluidos supercríticos son

también disolventes viables, pero tienen un número de desventajas debido a la elevada presión de trabajo. No se da ninguna directriz al lector para disolventes o procedimientos favorecidos.

5 La Solicitud de Patente U.S. nº 2010/0130761 (WO 2008/002154) describe el uso de membranas para desacidificar aceite de pescado y otros aceites de glicéridos. Esta descripción utiliza el hecho de que los ácidos grasos libres se disuelven más fácilmente en disolventes alcohólicos inmiscibles (por ejemplo etanol) que los triglicéridos para producir un extracto enriquecido en ácidos grasos libres. Además de los ácidos grasos libres, una porción del aceite de triglicérido también se disuelve en el disolvente alcohólico. Se usa una membrana de nanofiltración para separar los ácidos grasos libres del aceite de triglicérido en el extracto etanólico, para maximizar el rendimiento recuperado del aceite de triglicérido. En este procedimiento se selecciona una membrana de poliimida de bajo peso molecular de corte (corte de peso molecular por debajo de 400 g.mol<sup>-1</sup>) para permitir la permeación de los ácidos grasos libres, pero retener los triglicéridos. En el documento WO'154, se realiza la desacidificación del aceite de pescado bruto vía extracción con disolvente. Es necesario un tratamiento adicional del residuo del procedimiento de extracción para obtener el aceite de pescado purificado. La filtración con membrana solo se usa para el tratamiento de la corriente de producto secundario. De este modo, este procedimiento no es muy eficiente, y sigue existiendo la necesidad de un procedimiento más económico para obtener fosfolípidos y aceites de triglicérido muy purificados a partir de aceites brutos. Este trabajo no describe ninguna enseñanza con respecto a compuestos de gran valor, tales como vitaminas, y en particular tocoferoles y tocotrienoles.

20 Ahora et al. (Desalination, 191, p. 454-466 (2006)) describen una investigación del potencial de aplicar membranas hidrófobas no porosas en el procesamiento de aceite de palma. Evalúan el potencial de separar fosfolípidos, glicéridos, aceites grasos libres, carotenos y antioxidantes (es decir, tocoferoles y tocotrienoles) a partir de aceite de palma bruto. Comentan que las membranas tienen el potencial de reducir significativamente la pérdida de tocoferoles y tocotrienoles durante el procesamiento del aceite de palma, en vez de las pérdidas de 45-85% observadas en procedimientos de refinado convencionales. Sin embargo, a partir de su estudio, concluyen que las membranas son capaces de separar eficazmente fosfolípidos a partir de glicéridos, pero no hay ninguna selectividad significativa por carotenos, tocoferoles y tocotrienoles frente a glicéridos en aceite de palma.

25 Estos estudios, particularmente Arora et al., no motivarían a nadie experto en la técnica a aplicar una solución a base de membranas a la separación de tocoferoles y tocotrienoles a partir de aceite de palma.

30 El documento WO 2013/068443 describe un procedimiento para obtener un concentrado que comprende al menos un componente natural procedente de una mezcla de aceites de ácidos grasos no marinos, que comprende: (a) mezclar la mezcla de aceites de ácidos grasos no marinos con un disolvente orgánico para formar una disolución; (b) hacer pasar la disolución a través de al menos una membrana selectiva, en el que se forma un retenido que comprende un contenido de aceite, y se forma un permeado que comprende el al menos un componente natural; y (c) eliminar el disolvente orgánico del permeado para formar un concentrado que comprende el al menos un componente natural, en el que el al menos un componente natural es vitamina E.

35 S. Koike et al., J. Am. Oil Chem. Soc. 79 (2002) 937-942 describen la separación de constituyentes oleosos de una mezcla de lípidos con una membrana compuesta no porosa de silicona-poliimida tras diluir la mezcla lipídica con etanol o hexano. La mezcla de lípidos fue un hidrolizado de lipasas de aceite de girasol rico en ácido oleico, que contiene 31% en peso de triglicéridos, 28% en peso de diglicéridos, 9% en peso de monoglicéridos, y 32% en peso de ácidos grasos libres. No se describe ninguna separación de fases para diluir la mezcla de lípidos.

40 De este modo, sigue existiendo la necesidad en la técnica de un procedimiento más eficiente para retirar vitamina E, específicamente tocotrienoles y tocoferoles, de una mezcla de aceites de ácidos grasos, tal como aceite de triglicérido o de fosfolípido, en particular aceite de palma.

45 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para aislar componentes de la vitamina E a partir de mezclas de aceites de ácidos grasos sin las desventajas de los procedimientos de la técnica anterior, que tiene respectivamente menos desventajas en comparación con los procedimientos descritos en la técnica anterior.

Un objeto especial de la presente invención fue proporcionar un procedimiento que permitiese incrementar la relación de tocotrienol a tocoferol en comparación con la relación en la mezcla de aceites bruta.

50 En otro objeto especial de la presente invención, el procedimiento debería permitir el aislamiento de más de un producto. Por ejemplo, debería ser posible aislar como un producto una mezcla de aceites de ácidos grasos purificada, y un segundo producto con un mayor contenido de vitamina E.

En objetos especiales adicionales, el procedimiento de la invención debería ser fácil de manipular, de escala flexible, eficiente energéticamente, y económico.

El alcance de la presente invención se define mediante las reivindicaciones.

55 Por lo tanto, se describe aquí un procedimiento que puede lograr el efecto de extraer y concentrar tocoferoles y tocotrienoles a partir de una mezcla de aceites de ácidos grasos vegetales. El procedimiento descrito puede

simplificar el tratamiento de una mezcla de aceites de ácidos grasos para generar una mezcla concentrada o enriquecida de tocotrienol y tocoferoles, que posteriormente se puede tratar para aislar una mezcla específica de tocoferoles y tocotrienoles, o concentrar adicionalmente los tocoferoles y tocotrienoles, a la vez que mantiene el rendimiento y la calidad de la mezcla de aceites de ácidos grasos. En particular, el procedimiento descrito se puede usar para generar una composición de vitamina E enriquecida a partir de aceites vegetales, tal como aceite de salvado de arroz, aceite de coco, o aceite de soja. Más preferiblemente, el procedimiento descrito se puede usar para generar una composición enriquecida de tocoferoles y tocotrienol a partir de aceite de palma.

La presente invención se refiere a un procedimiento para generar productos, que comparados con la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial, y tras eliminar cualquier disolvente, están enriquecidos en al menos un componente de la vitamina E, en particular de tocotrienol, que comprende:

(a) mezclar la mezcla de aceites de ácidos grasos con un disolvente orgánico inmiscible, para formar una mezcla bifásica heterogénea;

(b) separar las dos fases para formar una primera fase (fase oleosa) que contiene principalmente la mezcla de aceites de ácidos grasos empobrecida en vitamina E, en particular la parte principal de la fracción oleosa, y una segunda fase que comprende el disolvente orgánico, componentes de la vitamina E, y opcionalmente una o más de una impureza. Preferiblemente, la segunda fase contiene principalmente el disolvente junto con, preferiblemente la mayoría de, los componentes de la vitamina E, y opcionalmente impurezas. Habitualmente no se puede evitar que los ácidos grasos libres y una pequeña cantidad de los aceites se coextraigan con los componentes de la vitamina E;

(c) hacer pasar la segunda fase obtenida en (b) a través de al menos una membrana selectiva, en el que se forma un retenido que comprende los componentes deseados de la vitamina E procedentes de la segunda fase y opcionalmente una porción de la mezcla de aceites de ácidos grasos que se ha disuelto en el disolvente, y se forma un permeado que comprende el disolvente y cualquier componente que no sea retenido por la membrana, en particular impurezas y ácidos grasos libres;

(d) eliminar el disolvente orgánico del retenido obtenido en (c) para proporcionar como producto 1 una composición enriquecida en vitamina E, en comparación con el aceite bruto. La concentración de al menos un compuesto del grupo de tocoferoles/tocotrienoles, preferiblemente un tocotrienol, en la composición enriquecida en vitamina E tiene una mayor concentración en comparación con la mezcla de aceites de ácidos grasos original, y

(e) recuperar opcionalmente el disolvente orgánico del permeado obtenido en la etapa (c) para formar como producto 3 una composición de impurezas. Preferiblemente, el disolvente se puede reciclar y reutilizar, especialmente preferido en la etapa (a) del procedimiento, y

(f) eliminar opcionalmente cualquier disolvente de la primera fase (fase oleosa) obtenida en la etapa (b), para obtener como producto 2 una mezcla de aceites de ácidos grasos empobrecida en componentes de la vitamina E en comparación con la materia prima, preferiblemente que está compuesta sustancialmente del contenido de glicérido de la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial. Preferiblemente, el disolvente orgánico recuperado se reutiliza, especialmente preferido en la etapa (a),

en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende aceites de triglicéridos, aceites de fosfolípidos, y cualquier combinación de los mismos, y

en el que la membrana usada en la etapa (c) se caracteriza por un rechazo  $R_{vit}$  de los componentes diana de la vitamina E, tocoferoles y tocotrienol, preferiblemente los compuestos de tocotrienol, que es mayor que el rechazo de la membrana de las impurezas  $R_{imp}$  que permean a través de la membrana. De este modo, las cantidades principales de tocoferol y tocotrienol se extraen de la mezcla de aceites de ácidos grasos, y son retenidas por la membrana.

El disolvente orgánico preferido usado en la etapa (a) se describirá más tarde. Sin embargo, los disolventes orgánicos preferidos particulares se seleccionan de alcoholes primarios, tales como metanol o etanol, o iso-propanol, y mezclas de disolventes que contienen alcoholes primarios, en las que el disolvente o disolventes no alcohólicos pueden incluir un disolvente orgánico adicional, un gas licuado o un gas supercrítico. Las condiciones de extracción preferida se describen también más tarde. Sin embargo, la extracción preferida particular se lleva a cabo en el intervalo de temperaturas de 30-80°C y a una presión de (i) 1-10 atm absolutas cuando se usan disolventes orgánicos, (ii) 1-80 atm absolutas cuando se usa un sistema de disolvente que contiene gases licuados, y (iii) 1-400 atm absolutas cuando se usa un sistema de disolvente que contiene gases supercríticos.

Más abajo se proporcionarán detalles sobre las membranas usadas en la etapa (c). Sin embargo, se prefieren particularmente membranas selectivas que tienen un corte de peso molecular en el intervalo de alrededor de 200 g.mol<sup>-1</sup> a alrededor de 800 g.mol<sup>-1</sup>, y la filtración se lleva a cabo a una presión transmembránica en el intervalo de 5 a 70 bares y a una temperatura en el intervalo de 20 a 70°C.

En la etapa (d), preferiblemente se usa una o más técnicas de procesamiento térmico, tales como destilación, preferiblemente a presión reducida para mantener una menor temperatura de destilación, o evaporación combinada opcionalmente con un proceso de separación con membrana tal como nanofiltración con disolvente orgánico, destilación con membrana o permeación de vapor, para proporcionar la eliminación del disolvente.

- 5 En las etapas (e) y (f) opcionales, el disolvente se elimina preferiblemente usando una técnica de separación térmica tal como destilación o evaporación, una separación a base de membrana tal como nanofiltración con disolvente orgánico, o una combinación de técnicas de separación con membrana y térmica, y el disolvente orgánico recuperado se puede reciclar y reutilizar en el procedimiento (a) de extracción con disolvente.

- 10 La presente invención se refiere además a un procedimiento para obtener un concentrado que comprende al menos un componente de la vitamina E (es decir, compuesto de tocoferol o de tocotrienol) a partir de una mezcla de aceites de ácidos grasos, que comprende las etapas (a) a (d) del procedimiento, y opcionalmente (e) y/o (f), como se describe anteriormente. Se ha de entender que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son ejemplares y simplemente explicativas, y no son restrictivas de la descripción tal como se reivindica.

Breve descripción de los dibujos

- 15 Figura 1: Un esquema del sistema de nanofiltración de flujo cruzado como se describe en los ejemplos.  
Figura 2: Predicciones del modelo frente a datos experimentales para PM 280.

Descripción

- 20 Más abajo se describen con mayor detalle aspectos particulares de la invención. Los términos y definiciones como se usan en la presente solicitud y como se aclaran aquí pretenden representar el significado dentro de la presente descripción.

- 25 Las formas singulares “un”, “una”, y “el/la” incluyen la referencia plural, excepto que el contexto dicte otra cosa. “%” significa “% en peso”, excepto que el contexto dicte otra cosa. Los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan “casi lo mismo que el número o valor citado”. Como se usa aquí, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” se deben entender generalmente que engloban  $\pm 30\%$  de una cantidad, frecuencia o valor especificados.

Como se usa aquí, la expresión “índice de acidez” de una grasa o un aceite significa la cantidad de ácidos libres presentes en una grasa o un aceite igual al número de miligramos de hidróxido de potasio necesarios para neutralizar un gramo del aceite, es decir, que el término sirve como un índice de la eficiencia de refinado. Esto significa que un índice de acidez elevado es característico de productos de aceites o de grasas de baja calidad.

- 30 La expresión “ácido o ácidos grasos” incluye, por ejemplo, hidrocarburos saturados o insaturados (por ejemplo, monoinsaturados y poliinsaturados), de cadena corta y de cadena larga, que comprenden un grupo ácido carboxílico.

- 35 Las expresiones “ácido o ácidos grasos libres” significa “ácido o ácidos grasos” (como se define anteriormente) que se encuentran de forma natural en el aceite y no están incorporados en una molécula de glicérido o de fosfolípido.  
La expresión “aceite o aceites de ácidos grasos” incluye aceites de todos los tipos de fuentes que se originan de entornos tanto marinos como no marinos que comprenden aceites de triglicéridos, aceites de fosfolípidos, o mezcla de los mismos. “De origen no marino” significa que el aceite se obtuvo de especies que no viven ni crecen en un océano, respectivamente agua salada. “Aceites marinos”, respectivamente “aceite de origen marino”, usándose ambos términos de forma análoga en la presente invención, derivan de especies, por ejemplo animales o plantas, que viven en el mar o en agua salada.

- 40 Las expresiones “vitamina E” y “tococromanol” se usan de forma sinónima en la presente invención. Habitualmente, “vitamina E” se usa en células animales y humanas para tocoferoles y tocotrienoles que tienen una función de vitamina E. En material vegetal, los tocoferoles y tocotrienoles no tienen función de vitamina E, incluso aunque tienen estructura química idéntica en comparación con los tocoferoles y tocotrienoles en células humanas y animales. De este modo, habitualmente, el término “tococromanol” se usa en material vegetal, e incluye tocoferoles y tocotrienoles que aparecen en el material vegetal. Dentro de la presente invención, los términos “vitamina E” y “tococromanoles” incluyen todos los tocoferoles y tocotrienoles que aparecen en las células humanas, animales o vegetales, en particular los ocho compuestos naturales descritos como tocoferoles o tocotrienoles, es decir,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\delta$ -tocoferol, y  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, y  $\delta$ -tocotrienol.

- 50 Las expresiones “compuesto natural” o “componentes naturales” se usan en la presente invención para definir compuestos no sintéticos presentes en el aceite de ácido graso. Algunos de estos compuestos naturales se pueden usar para nutrición humana o animal, o para otros fines. No están cubiertos por la expresión “compuesto natural” o “componentes naturales” el aceite de glicérido, los aceites de fosfolípido, y los ácidos grasos.

Las expresiones “enriquecida” o “con mayor contenido” significan que la concentración de un componente en una fase tras una etapa de separación, es decir, extracción en la etapa (a) o separación con membrana en la etapa (c), o tras ambas etapas de separación, es mayor que en la fase inicial antes de que tuviese lugar la separación. Para determinar si la concentración está “enriquecida”, los disolventes orgánicos se han de eliminar de la fase inicial y también de la fase separada, para eliminar los efectos de dilución del disolvente. Por ejemplo, el contenido de tocotrienol en el aceite bruto se compara con su contenido en el producto 1 tras la eliminación de los disolventes usados para la extracción y la separación con membrana.

#### Mezcla de aceites de ácidos grasos

Una mezcla de aceites de ácidos grasos, tal como un aceite de triglicérido o de fosfolípido, según la presente invención, son aceite o aceites, incluyendo aceite o aceites animales y/o no animales, o aceites derivados de los mismos procedentes de cualquiera de estos aceites. En algunas realizaciones de la presente invención, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos un aceite escogido de una grasa o aceite animal, aceites de una sola célula, aceite de algas, aceite a base de plantas, aceite microbiano, y combinaciones de los mismos.

Los aceites a base de plantas incluyen, por ejemplo, aceite de linaza, aceite de cáñola, aceite de mostaza, aceite de maíz, aceite de palma y aceite de soja. Los aceites de una sola célula/microbianos incluyen, por ejemplo, productos de Martek, Nutrinova, y Nagase & Co. Los aceites de una sola célula se definen a menudo como aceites derivados de células microbianas y que están destinados para el consumo humano. Véase, por ejemplo, Wynn y Ratledge, “Microbial oils: production, processing and markets for specialty long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids”, p. 43-76 en Brevik (Ed.), Long-Chain Omega-3 Specialty Oils, The Oily Press, P.J. Barnes & Associates, Bridgewater UK, 2007.

En una realización preferida, la mezcla de aceites de ácidos grasos usada en la presente invención comprende al menos un aceite vegetal. Los aceites vegetales incluyen aceites vegetales de triglicéridos, conocidos normalmente como triglicéridos de cadena larga, tales como aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de salvado de arroz, aceite de alazor, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de soja hidrogenado, y aceites vegetales hidrogenados; y triglicéridos de cadena media tales como los derivados de aceite de coco o aceite de semilla de palma. Además, algunos aceites vegetales de especialidad se pueden producir a partir del grano o semillas procedentes de un amplio intervalo de plantas. Tales aceites incluyen aceite de trigo, aceite de semilla de calabaza, aceite de linaza, aceite de semilla de uva, aceite de semilla de grosella negra, aceite de achiote, aceites de nuez, y otros diversos aceites. En realizaciones preferidas particulares, la mezcla de ácidos grasos comprende un aceite vegetal escogido de aceite de palma, aceite de soja, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de pepita de palma, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de linaza, aceite de salvado de arroz, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de almendra, aceite de pecán, aceite de pistacho, aceite de nuez, aceite de ricino, y aceite de jojoba, lo más preferido, de aceite de palma. Además, el aceite puede ser un aceite de fosfolípidos, o contener fosfolípido o fosfolípidos. Los fosfolípidos, encontrados a menudo en sustancias conocidas como “lecitina o lecitinas”, incluyen compuestos tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, y fosfatidilinositol. Las fuentes de fosfolípidos incluyen habas de soja, girasol, y yema de huevo.

En otras realizaciones de la presente descripción, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende al menos una grasa o aceite animal, tal como grasa de leche o de mantequilla, o tejido u órganos que contienen grasa procedentes de animales tales como, por ejemplo, ganado vacuno, cerdos, ovejas, o ganado aviar. Un ejemplo no limitante de aceite incluye aceites procedentes de algas.

En realizaciones adicionales de la presente descripción, la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende aceite procedente de bacterias o levaduras (tales como, por ejemplo, procedente de un procedimiento de fermentación).

La mezcla de aceites de ácidos grasos usada en la presente invención comprende preferiblemente aceites de triglicéridos y/o aceites de fosfolípidos, o cualquier combinación de los mismos. Además, la mezcla de aceites de ácidos grasos puede comprender más de 20%, preferiblemente más de 30%, particularmente preferido más de 40%, muy particularmente preferido más de 60%, especialmente preferido más de 60%, de triglicéridos y/o de aceites de fosfolípidos. El límite superior del contenido de aceites de triglicéridos y/o de fosfolípidos está preferiblemente por encima de 95%, particularmente preferido por encima de 90%, y muy particularmente preferido por encima de 80%. En realizaciones muy especiales, la mezcla de aceites de ácidos grasos ya comprende más de 80%, y lo más preferido más de 90%, de triglicéridos y/o aceites de fosfolípidos.

Los aceites de triglicéridos pueden contener ácidos grasos libres, así como mono- y diglicéridos procedentes de la hidrólisis de los triglicéridos. En la presente invención, los mono-glicéridos son considerados impurezas.

La materia prima preferida comprende como componentes principales tocotrienol/tocoferoles y di- y triglicéridos y/o fosfolípidos, dependiendo del aceite bruto.

En algunas realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos puede tener un índice de acidez mayor o igual a 10 mg de KOH/g. Por ejemplo, en al menos una realización, el índice de acidez de la mezcla de aceites de ácidos

grasos oscila de 10 a 25 mg de KOH/g. En otras realizaciones, la mezcla de aceites de ácidos grasos puede tener un índice de acidez que oscila de 0 a 25 mg de KOH/g.

5 El procedimiento de la invención es particularmente adecuado para producir composiciones enriquecidas en vitamina E, especialmente el contenido de tocotrienoles de la vitamina E, vía un procedimiento que encarnan tanto procedimientos de extracción como de separación con membrana. El procedimiento realizado en esta invención es mucho más simple y más eficiente que los procedimientos conocidos hasta ahora.

#### Membrana

10 Las membranas selectivas adecuadas para uso según la presente descripción incluyen membranas poliméricas y cerámicas, y membranas poliméricas/inorgánicas mixtas. El rechazo de membrana,  $R_i$ , es un término de la técnica definido como:

$$R_i = \left( 1 - \frac{C_{Pi}}{C_{Ri}} \right) \times 100\%(1)$$

15 en la que  $C_{P,i}$  = concentración de la especie  $i$  en el permeado, siendo el "permeado" el líquido que ha pasado a través de la membrana, y  $C_{R,i}$  = concentración de la especie  $i$  en el retenido, siendo el "retenido" el líquido que no ha pasado a través de la membrana. Se apreciará que una membrana es adecuada para el procedimiento descrito aquí si  $R(\text{Vit}) > R(\text{Impurezas})$ . Puesto que los componentes de la vitamina E tocotrienol/tocoferoles son los compuestos diana (Vit),  $R(\text{Vit})$  debe ser mayor que  $R(\text{Impurezas})$ .

20 La al menos una membrana selectiva según la presente descripción puede estar formada de cualquier material polimérico o cerámico que proporcione una capa separadora capaz de separar el contenido deseado de tocotrienol/tocoferoles de al menos una impureza natural presente en la mezcla de aceites de ácidos grasos. Por ejemplo, la al menos una membrana selectiva puede estar formada de, o comprender, un material escogido de materiales poliméricos adecuados para fabricar membranas de microfiltración, ultrafiltración, nanofiltración, o de ósmosis inversa, incluyendo polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), polidifluoruro de vinilideno (PVDF), polisulfona, polietersulfona, poliacrilonitrilo, poliamida, poliimida, poliamidaimida, polieterimida, acetato de celulosa, polianilina, polipirrol, polieteretercetona (PEEK), polibencimidazol, y mezclas de los mismos. La al menos una membrana selectiva se puede obtener mediante cualquier técnica conocida en la técnica, incluyendo sinterización, estirado, grabado de pistas, lixiviación del molde, polimerización interfacial, o inversión de fase. En al menos una realización, la al menos una membrana selectiva se puede reticular o tratar para mejorar su estabilidad en los disolventes del procedimiento. Por ejemplo, se puede hacer mención no limitante de las membranas descritas en el documento GB2437519.

30 En al menos una realización, la al menos una membrana selectiva es un material compuesto que comprende un soporte y una capa delgada, no porosa, permeable selectivamente. La capa delgada, no porosa, permeable selectivamente, se puede formar a partir de, o comprender, por ejemplo, un material escogido de elastómeros a base de polisiloxanos modificados, incluyendo elastómeros a base de polidimetilsiloxanos (PDMS), elastómeros a base de etileno-propileno y dieno (EPDM), elastómeros a base de polinorborneno, elastómeros a base de polioctenamero, elastómeros a base de poliuretano, elastómeros a base de caucho de butadieno y de nitrilo-butadieno, caucho natural, elastómeros a base de caucho de butilo, elastómeros a base de policloropreno (Neopreno), elastómeros de epiclohidrina, elastómeros de poliacrilato, elastómeros a base de polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), polidifluoruro de vinilideno (PVDF), amidas de bloques de poliéter (PEBAX), elastómeros de poliuretano, poliéter reticulado, poliamida, polianilina, polipirrol, y mezclas de los mismos.

40 En otra realización, la al menos una membrana selectiva se prepara a partir de un material inorgánico tal como, por ejemplo, carburo de silicio, óxido de silicio, óxido de circonio, óxido de titanio, y zeolitas, usando cualquier técnica conocida por aquellos de pericia en la técnica, tal como sinterización, lixiviación, o procesamiento de sol-gel.

45 En una realización adicional, la al menos una membrana selectiva comprende una membrana polimérica con matrices orgánicas o inorgánicas dispersas en forma de sólidos en polvo presentes en cantidades de hasta 20% en peso de la membrana polimérica. Las matrices de tamices moleculares de carbono se pueden preparar mediante pirólisis de cualquier material adecuado, como se describe en la patente U.S. nº 6.585.802. Las zeolitas, como se describen en la patente U.S. nº 6.755.900, también se pueden usar como una matriz inorgánica. Se pueden usar óxidos metálicos, por ejemplo dióxido de titanio, óxido de cinc, y dióxido de silicio, tales como los materiales disponibles de Evonik Industries AG (Alemania) con las marcas AEROSIL y ADNANO. También se pueden usar 50 óxidos de metales mixtos, tales como mezclas de óxidos de cerio, de circonio, y de magnesio. En al menos una realización, las matrices serán partículas menores que alrededor de 1,0 micrómetros de diámetro, por ejemplo menores que alrededor de 0,1 micrómetros de diámetro, tal como menores que alrededor de 0,01 micrómetros de diámetro.

En al menos una realización, la al menos una membrana selectiva comprende dos membranas. En otra realización, la al menos una membrana selectiva comprende tres membranas.

5 La al menos una membrana selectiva usada en la etapa (c), y opcionalmente en otras etapas de la presente invención, comprende una membrana de nanofiltración. Como se usa aquí, el término "nanofiltración" significa filtración de membrana que separa moléculas que tienen masas molares que oscilan de alrededor de 150 a alrededor de 1.500 Da. En al menos una realización, la presión transmembránica usada para la filtración oscila de alrededor de 0,3 MPa a alrededor de 7 MPa, preferiblemente alrededor de 0,5 MPa a alrededor de 7 MPa.

10 En al menos una realización, la al menos una membrana selectiva tiene un corte de peso molecular que oscila de alrededor de 150 g/mol a alrededor de 1.500 g/mol. Para los fines de esta solicitud, el corte de peso molecular se define según la metodología de See-Toh et al (2007) (Journal of Membrane Science, 291 (1-2), p. 120-125), en la que el corte de peso molecular se toma para que sea el peso molecular al cual se logra el rechazo del 90% de una serie de oligómeros de estireno. En una realización preferida, la al menos una membrana selectiva tiene un corte de peso molecular que oscila de alrededor de 200 g/mol a alrededor de 800 g/mol, particularmente preferido de alrededor de 200 g/mol a alrededor de 700 g/mol, y un corte de peso molecular muy particularmente preferido de 15 alrededor de 300 g/mol a alrededor de 600 g/mol.

20 Se han encontrado resultados particularmente buenos en el procedimiento de la presente invención si la membrana selectiva es una membrana hidrófoba. Para los fines de esta solicitud, "hidrófoba" significa que la membrana selectiva debería proporcionar un ángulo de contacto para el agua de más de 70° a 25°C, según se mide usando el método de gota sésil estática descrito en ASTM D7334. Las membranas selectivas preferidas tienen un ángulo de contacto para el agua de más de 75° a 25°C. Se prefieren especialmente las membranas selectivas que tienen un ángulo de contacto para agua de más de 90° a 25°C, y las más preferidas, de más de 95° a 25°C.

25 Las membranas hidrófobas particularmente preferidas de la presente invención son membranas de poliimida, hechas particularmente de forma preferida de P84 (CAS No. 9046-51-9) y P84HT (CAS No. 134119-41-8), y/o mezclas de las mismas. Las membranas de poliimida se pueden reticular opcionalmente según el documento GB 2437519. También son particularmente preferidas en la presente invención las membranas de poliimida revestidas, obtenidas de forma particularmente preferida de las membranas P84 y/o P84HT reticuladas o no reticuladas mencionadas anteriormente. Se han logrado resultados muy buenos con membranas de poliimida revestidas reticuladas o no reticuladas, hechas especialmente de P84 y/o P84HT, y/o mezclas de las mismas, en las que el revestimiento comprende acrilatos de silicona.

30 Los acrilatos de silicona preferidos particulares para revestir las membranas se describen en los documentos 6368382, US 5.733.663, JP 62-136212, P 59-225705, DE 102009047351 y en EP 1741481 A1. En particular, en la presente invención se prefiere la combinación de las poliimidias especialmente preferidas mencionadas anteriormente con los acrilatos de silicona reivindicados en los documentos DE 102009047351 y en EP 1741481 A1. Estas combinaciones son parte de la reivindicación de la presente invención.

### 35 Impurezas

El procedimiento de la presente invención se usa para generar como producto 1 una composición enriquecida en vitamina E, particularmente tocotrienoles, a partir de una mezcla de aceites de ácidos grasos. Además del contenido de di- y triglicéridos y fosfolípidos y vitamina E, la mezcla de aceites de ácidos grasos contiene un número de otros compuestos, por ejemplo menor peso molecular o con dimensiones moleculares más pequeñas. El término 40 "impurezas" incluye, pero no se limita a, por ejemplo, componentes naturales y no naturales indeseables presentes en el aceite bruto. "Indeseables" significa impurezas que no se desean en el producto diana enriquecido en vitamina E, especialmente tocotrienol. Los ejemplos no limitantes incluyen colorantes o ácidos grasos libres o compuestos que causan mal sabor o mal olor, etc. Sin embargo, las "impurezas" también pueden comprender componentes naturales y no naturales presentes en el aceite bruto que son inadecuados para el consumo humano o alimentación 45 animal, es decir, que son por ejemplo dañinos o causan mal sabor o mal olor, etc. En particular, las impurezas son compuestos que tienen un límite normativo para el consumo humano, por ejemplo debido a que se bioacumularían y podrían proporcionar efectos tóxicos, mutagénicos, carcinogénicos, etc., a lo largo del tiempo.

No se consideran explícitamente como impurezas en la presente invención los di- y triglicéridos, y los fosfolípidos.

50 La aplicación del procedimiento de la invención dará como resultado una mezcla de aceites de ácidos grasos que contiene concentraciones reducidas de impurezas y un contenido reducido de vitamina E, que se puede aislar como producto 2, una composición enriquecida en contenido de vitamina E, especialmente tocotrienol, que se aísla como producto 1, y una composición que contiene impurezas eliminadas de la mezcla de aceites de ácidos grasos y la composición rica en tocotrienol, que se puede aislar como producto 3. En ciertos casos, la aplicación del procedimiento proporcionará un producto 2 que contiene niveles de impurezas dentro de límites deseados y/o 55 normativos para, por ejemplo, el consumo humano.

La concentración y composición de las impurezas encontradas en la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial pueden variar. Por ejemplo, pueden variar en base a la geografía, especie, etc. En algunos casos, las impurezas pueden estar ausentes o por debajo del límite de detección, pero mediante la aplicación del procedimiento descrito

de la invención, las impurezas también se pueden concentrar. Adicionalmente, los métodos (por ejemplo, los métodos analíticos) usados para determinar el nivel o concentración de las impurezas encontradas en la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial, así como uno cualquiera de los productos 1 a 3, varían con respecto al límite de detección y al límite de cuantificación. Aunque para algunas de las impurezas pueden existir métodos consolidados, es decir, métodos validados, puede que no los haya para otras.

Otros ejemplos no limitantes de impurezas son colesterol libre y/o esterificado, ácidos grasos libres, componentes coloreados, productos de oxidación, fitosteroles, otros esteroides, hormonas lipófilas, monoglicéridos, astaxantina, cantaxantina, otros carotenoides, xantofila, y componentes que crean olor y sabor indeseado en el aceite, tal como aldehídos y/o cetonas. En al menos una realización, la eliminación de componentes coloreados da como resultado productos que tienen mejor color; y la eliminación de componentes que crean olor y sabor indeseados da como resultado una mezcla de aceites de ácidos grasos que tiene un perfil de sabor mejorado.

Una clase importante de impurezas son los contaminantes medioambientales. Los aceites procedentes de áreas contaminadas pueden contener, por ejemplo, niveles elevados de contaminantes medioambientales que hacen a la mezcla de aceites de ácidos grasos libres inadecuada para el consumo humano o alimentación animal. El procedimiento de la invención puede eliminar contaminantes medioambientales, produciendo de ese modo productos adecuados para el consumo humano o uso como alimentación animal y/o de peces a partir de aceites muy contaminados.

Procedimiento para producir composiciones enriquecidas en tocoferol y procedimiento para reducir al menos una impureza de una mezcla de aceites de ácidos grasos

Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a un procedimiento para obtener una composición enriquecida en al menos un componente de la vitamina E, preferiblemente en tocotrienol, a partir de una mezcla de aceites de ácidos grasos como se define anteriormente usando un procedimiento de extracción con disolventes seguido de al menos una etapa de separación por membrana. Adicionalmente, algunas realizaciones de la presente descripción se refieren a un procedimiento para reducir impurezas a partir de dicha mezcla de aceites de ácidos grasos usando un procedimiento de extracción con disolventes y al menos una membrana selectiva.

En la etapa (a) del procedimiento de la invención, la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial se mezcla con un disolvente orgánico para formar una mezcla bifásica en una o más etapas de equilibrio de la extracción líquido-líquido. El mezclado de las dos fases se puede lograr mediante cualquier técnica conocida por alguien de pericia en la técnica, tal como, por ejemplo, vía una mezcladora estática en línea, una mezcladora dinámica en línea, y/o una vasija de mezclado que contiene un agitador mecánico. La separación de las dos fases se puede lograr mediante cualquier técnica conocida por alguien en la técnica, tal como, por ejemplo, separación por gravedad, centrifugación y/o coalescencia. Además, el mezclado y sedimentación de las dos fases se puede lograr en una unidad de extracción con disolvente dedicada, tal como, por ejemplo, un sistema de contactor centrífugo, un sistema de columna empaquetada, un sistema de columna pulsada, un sistema de contactor de rotor, o cualquier otro medio conocido por alguien experto en la técnica.

La expresión "disolvente orgánico" incluye, por ejemplo, un líquido orgánico con un peso molecular menor que 300 Daltons. El término "disolvente" incluye una mezcla de disolventes orgánicos, así como una mezcla de disolventes orgánicos y agua, que puede ser útil como un componente minoritario en la mezcla de disolventes.

A título de ejemplo no limitante, los disolventes orgánicos incluyen compuestos aromáticos, alcanos, cetonas, glicoles, disolventes clorados, ésteres, éteres, aminas, nitrilos, aldehídos, alcoholes, fenoles, amidas, ácidos carboxílicos, furanos, CO<sub>2</sub>, y disolventes apróticos dipolares, y sus mezclas y con agua, que puede ser útil como componente minoritario en la mezcla de disolventes.

Preferiblemente, los disolventes orgánicos usados en la presente invención son aquellos aprobados para aplicaciones de grado alimentario, especialmente según el Anexo I de la Directiva 2009/32/EC del Parlamento Europeo y del Consejo de Europa de 23 de abril de 2009; los más preferidos son disolventes de grado alimentario seleccionados de la lista que comprende propano, butano, acetato de etilo, etanol, dióxido de carbono, acetona, óxido nitroso, hexano, acetato de metilo, etil metilcetona, diclorometano, metanol, propan-2-ol, éter dietílico, hexano, ciclohexano, butan-1-ol, butan-2-ol, y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, y mezclas de los mismos, y como mezcla con agua, que puede ser útil como un componente minoritario en la mezcla de disolventes.

A título de ejemplo no limitante, cuando se extraen mezclas de aceites de ácidos grasos no polares, por ejemplo aceites de triglicéridos, los disolventes orgánicos preferidos para formar una mezcla bifásica comprenderán etanol, metanol, propan-2-ol, butan-1-ol, butan-2-ol, y mezclas de los mismos y con otros disolventes orgánicos y opcionalmente con agua, que puede ser útil como un componente minoritario en la mezcla de disolventes.

A título de ejemplo no limitante, cuando se extraen mezclas de aceites de ácidos grasos polares, por ejemplo aceites de fosfolípidos, los disolventes orgánicos preferidos para formar una mezcla bifásica comprenderán propano, butano, acetato de etilo, acetona, hexano, acetato de metilo, etil metilcetona, diclorometano, éter dietílico, hexano, ciclohexano, 1,1,1,2-tetrafluoroetano, y mezclas de los mismos y con otros disolventes orgánicos y opcionalmente con agua, que puede ser útil como un componente minoritario en la mezcla de disolventes.

5 Alguien de pericia en la técnica entenderá que (i) tanto la naturaleza química de los componentes como la cantidad relativa de componentes (por ejemplo ácidos grasos libres, triglicéridos, fosfolípidos, etc.) de la mezcla de aceites de ácidos grasos determinarán la selección de disolvente o disolventes orgánicos o mezcla o mezclas de disolventes orgánicos preferidos para mantener una mezcla bifásica y proporcionar la extracción de los componentes de la vitamina E, especialmente los compuestos de tocotrienol, y (ii) que estos disolventes y mezclas preferidos pueden no estar predichos a partir de las consideraciones teóricas solas.

Se han logrado resultados muy buenos cuando el disolvente se selecciona de alcoholes. Los disolventes particularmente preferidos se seleccionan de metanol, etanol, 1-propanol y 2-propanol. Los disolventes muy particularmente preferidos se seleccionan de metanol y etanol.

10 La expresión "disolvente orgánico" también puede incluir gases licuados o supercríticos, tales como propano, butano o dióxido de carbono, y mezclas de gases licuados o supercríticos y líquidos orgánicos (por ejemplo metanol o etanol).

15 Alguien experto en la técnica entenderá que el procedimiento de extracción se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de condiciones, dependiendo del disolvente usado. A título de ejemplo no limitante, las presiones de operación para el procedimiento de extracción pueden estar en el intervalo de 1 atm abs a 50 atm abs, preferiblemente en el intervalo de 1 atm abs a 20 atm abs, particularmente preferido 1 atm a 10 atm, y lo más preferido, en el intervalo 1 atm abs a 5 atm abs, cuando se usan disolventes líquidos orgánicos. Cuando se usan gases licuados o supercríticos, las presiones de operación para el procedimiento de extracción pueden estar, a título de ejemplo no limitante, en el intervalo de 1 atm abs a 1000 atm abs, preferiblemente en el intervalo de 5 atm abs a 600 atm abs, y lo más preferible, en el intervalo de 5 atm abs a 400 atm abs. Alguien experto en la técnica entenderá además que la temperatura de operación para el procedimiento de extracción puede estar, a título de ejemplo no limitante, en el intervalo de -20°C a 200°C, preferiblemente en el intervalo de 0°C a 150°C, particularmente preferido en el intervalo de 20°C a 100°C, y lo más preferible, en el intervalo de 30°C a 80°C.

25 Alguien experto en la técnica entenderá además que aplicando el procedimiento de extracción con disolvente se generan dos fases. La primera fase comprende principalmente la mezcla de aceites de ácidos grasos, y está empobrecida en vitamina E y opcionalmente empobrecida en al menos una impureza con respecto a la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial alimentada al sistema de extracción. La segunda fase contiene predominantemente el disolvente de extracción, vitamina E, la opcionalmente al menos una impureza, y la cantidad de mezcla de aceites de ácidos grasos que satura la composición de disolvente de extracción.

30 La composición de di-/triglicéridos y de fosfolípidos de la mezcla de aceites de ácidos grasos en la primera fase es esencialmente la misma que la de la mezcla de aceites de ácidos grasos de la alimentación inicial, manteniendo así la relación natural de los diferentes ácidos grasos en la mezcla de aceites de ácidos grasos. En algunas realizaciones de la invención, esta primera fase se convertirá en un producto 2 por sí mismo una vez que se haya evaporado cualquier disolvente de extracción disuelto en la mezcla de aceites de ácidos grasos. En realizaciones adicionales de la invención, la primera fase se procesará adicionalmente en operaciones unitarias adicionales conocidas por aquellos de pericia en la técnica; a título de ejemplo no limitante, estas operaciones pueden incluir winterización, precipitación con urea, destilación (incluyendo destilación fraccionada y molecular), adsorción, extracción, calentamiento térmico, y reacción (incluyendo procedimientos de hidrogenación).

40 Como se indica más abajo, la segunda fase se somete a filtración de membrana para separar los componentes de la vitamina E de las impurezas coextraídas durante la etapa (a). Habitualmente, la segunda fase se somete a filtración de membrana sin etapas de purificación adicionales entre medias. En una alternativa especial pero también preferida, el procedimiento de la invención comprende, sin embargo, una etapa de enfriamiento del extracto, es decir, la segunda fase, antes de someter la fase a filtración de membrana en la etapa (c). Esto hace que los ácidos grasos libres comprendidos en la segunda fase precipiten, y se puedan separar fácilmente mediante filtración.

45 Opcionalmente, se pueden añadir a la disolución aditivos que se complejan con ácidos grasos, tales como urea, para potenciar la precipitación. En esta alternativa, se ha de aceptar una etapa del procedimiento adicional; sin embargo, en casos complicados, la etapa adicional puede ayudar a mejorar significativamente la calidad del producto 1.

50 La separación de los componentes de la vitamina E de las impurezas se puede lograr haciendo pasar la disolución del extracto rica en vitamina E (segunda fase como se menciona anteriormente) a través de al menos una membrana selectiva que retiene el contenido de vitamina E, es decir, en forma de un retenido, y permite la permeación de las impurezas así como de los ácidos grasos, es decir, en forma de un permeado. Para permear el contenido a través de la membrana se usa una fuerza conductora, por ejemplo una presión aplicada. En al menos una realización, la presión aplicada oscila de 1 a 100 bares. Por ejemplo, la presión aplicada puede oscilar de 5 a 70 bares, tal como de 15 a 60 bares.

Como se indica anteriormente, el método de la invención se puede usar para obtener como producto 1 un concentrado que comprende al menos un componente de la vitamina E, en particular para incrementar el contenido de tocotrienol de la vitamina E a partir de una mezcla de aceites de ácidos grasos usando el procedimiento de

extracción descrito y las membranas selectivas, que da como resultado la formación de una composición enriquecida en al menos un componente de la vitamina E, en particular tocotrienoles, con respecto a la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial.

5 El procedimiento de la invención permite el aislamiento de la mayoría de los componentes de la vitamina E a partir del aceite de ácido graso inicial. Sin embargo, los inventores encontraron sorprendentemente que también es posible, si se desea, obtener un producto 1 que tiene una composición diferente de los componentes de la vitamina E en comparación con el aceite de ácidos grasos inicial. Encontraron que el uso de un disolvente orgánico específico o mezcla de disolventes orgánicos, en la etapa (a), permite extraer selectivamente tocotrienoles y obtener un producto 1 con una mayor relación de tocotrienol a tocoferol que en la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial.

10 En una realización especial y preferida, el procedimiento de la invención comprende por lo tanto una etapa de selección del disolvente para un disolvente adecuado, y una etapa de cribado del disolvente, en la que se ensayan diferentes disolventes orgánicos y preferiblemente también diferentes relaciones de mezclamiento de disolvente orgánico a mezcla de aceites de ácidos grasos. Para que sea adecuado para la "extracción" selectiva, el disolvente orgánico debe formar una mezcla bifásica tras el contacto con la mezcla de aceites de ácidos grasos. La expresión "disolvente orgánico", en esta realización especial, se define análogamente a la definición general dada anteriormente, es decir, incluye también mezclas de disolventes orgánicos y mezclas de disolventes orgánicos y agua.

El cribado del disolvente comprende, para cada disolvente orgánico o mezcla de disolventes ensayado, las siguientes etapas:

20 - Extraer una muestra de la mezcla de aceites de ácidos grasos con un disolvente orgánico o mezcla de disolventes para obtener una fracción del fondo y una fracción del extracto. Se prefiere que la muestra ensayada sea idéntica a la mezcla de aceites de ácidos grasos usada como materia prima para la etapa (a) del procedimiento de la invención.

25 - Medir la concentración de al menos un tocoferol y al menos un tocotrienol en la fracción del fondo, así como en la fracción del extracto. Como se demuestra en el Ejemplo 2 más abajo, habitualmente hay diferentes tipos de tocotrienoles y tocoferoles comprendidos en la mezcla de aceites bruta. Incluso si hay más de un tipo de tocotrienol y/o tocoferol en la mezcla de aceites bruta, habitualmente es suficiente, a fin de reducir el esfuerzo, analizar la concentración de un tipo de tocotrienol y un tipo de tocoferol. Sin embargo, los resultados del cribado son más característicos si se miden las concentraciones de todos los tipos de tocotrienol y un tipo de tocoferol, que por lo tanto se prefiere.

30 - En la siguiente etapa, se calculan los coeficientes de reparto PC para al menos un tocotrienol y al menos un tocoferol comprendidos en la mezcla de aceites de ácidos grasos, preferiblemente para todos los tipos de tocotrienoles y tocoferoles para los que se han medido las concentraciones en la etapa anterior. El PC se define como la relación de la concentración de un tocotrienol o tocoferol en la fracción del extracto a la concentración del mismo tocotrienol o tocoferol en la fracción del fondo. Como se explica anteriormente, es suficiente calcular un PC para un tipo de tocotrienol y un tipo de tocoferol; preferiblemente, sin embargo, se calculan los PC para más tipos comprendidos en la materia prima. Especialmente preferido, los cálculos se realizan para todos los tipos.

40 En la etapa de selección del disolvente, un disolvente se selecciona para la etapa (a) que tiene un  $PC_{\text{Tocotrienol}}$  que es mayor que el  $PC_{\text{Tocofeol}}$  para al menos una relación de mezclamiento de disolvente orgánico a mezcla de aceites de ácidos grasos aplicada durante la extracción. Como se muestra en el Ejemplo 2 más abajo, los PC de tocotrienol y tocoferol dependen del disolvente, pero también de la relación de disolvente a mezcla de aceites de ácidos grasos escogida para la extracción. Por lo tanto, puede ocurrir que un disolvente tenga un mayor  $PC_{\text{Tocotrienol}}$  que el  $PC_{\text{Tocofeol}}$  solamente para una relación específica o un intervalo específico de relaciones de disolvente a mezcla de aceites de ácidos grasos. En ese caso, se prefiere usar tal disolvente en una relación de disolvente/aceite a la que  $PC_{\text{Tocotrienol}}$  es mayor que  $PC_{\text{Tocofeol}}$  en la etapa (a) del procedimiento de la invención.

Si  $PC_{\text{Tocotrienol}}$  y  $PC_{\text{Tocofeol}}$  ya son conocidos o son obtenibles de forma diferente, esto también está comprendido en esta realización especial de la presente invención. Solamente es necesario que se conozcan los PC para seleccionar un disolvente para la etapa (a).

50 De este modo, en esta realización especial se prefiere especialmente usar un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos cuya relación de  $PC_{\text{Tocotrienol}}$  a  $PC_{\text{Tocofeol}}$  está en el intervalo de >1 a alrededor de 1000, preferiblemente de 1,05 a 500, más preferido de 1,1 a 100, incluso más preferido 1,5 a 100, y lo más preferido, de 2 a 50. Los disolventes orgánicos o mezclas de disolventes particularmente preferidos para obtener el producto 1 con un contenido muy elevado de tocotrienol y un contenido menor de tocoferol comprenden, para lípidos no polares, alcoholes primarios, particularmente metanol, y para lípidos polares, comprenden alcanos o disolventes con polaridad similar.

En la etapa (c), la segunda fase que contiene el disolvente de extracción se pone en contacto con la primera superficie de la membrana, preferiblemente haciendo fluir la disolución tangencialmente a lo largo de la primera

superficie. Este procedimiento preferido es conocido habitualmente como filtración de “flujo cruzado” o filtración de “flujo tangencial”. Como resultado, el contenido de vitamina E se retiene como el retenido, y la al menos una impureza permea a través de la al menos una membrana selectiva para formar el material del permeado. La presente invención comprende realizaciones en las que la segunda fase que contiene el disolvente de extracción se pone en contacto con al menos una superficie de más de una membrana selectiva, por ejemplo dos o tres membranas selectivas. En una realización especial y ejemplo no limitante, la segunda fase que contiene el disolvente de extracción se puede poner en contacto en primer lugar con una superficie de la primera membrana selectiva para eliminar impurezas que permean a través de esta primera membrana, y después, el retenido que comprende la segunda fase que contiene el contenido de disolvente de extracción procedente de la primera membrana selectiva se pone en contacto con una primera superficie de una segunda membrana selectiva para eliminar impurezas que permean a través de esta segunda membrana. Las membranas primera y segunda seleccionadas pueden ser iguales, o las membranas seleccionadas pueden ser diferentes a fin de efectuar la permeación de diferentes impurezas con las diferentes membranas. Alguien experto en la técnica entenderá que puede ser necesaria la puesta en contacto de la segunda fase que contiene el disolvente de extracción con tres o más membranas selectivas, para proporcionar el producto deseado.

En una realización adicional, la segunda fase que contiene el disolvente de extracción se puede poner en contacto con una primera superficie de una primera membrana selectiva para generar un retenido que comprende el contenido de vitamina E y un permeado empobrecido en vitamina E. El permeado puede contener una concentración suficiente de vitamina E de forma que la disolución del permeado procedente de la primera membrana selectiva se pone en contacto entonces con la primera superficie de una segunda membrana selectiva para generar un retenido adicional que comprende el contenido de vitamina E y una corriente de permeado que contiene la al menos una impureza. Estará claro para alguien experto en la técnica que al procesar la disolución del primer permeado con una segunda membrana, se incrementará el rendimiento del contenido deseado de vitamina E. Además, estará claro para alguien experto en la técnica que son factibles configuraciones del procedimiento que incluyen tanto una serie de membranas selectivas que procesan la segunda fase que contiene el disolvente de extracción y el retenido que comprende el contenido de vitamina E, como una serie de membranas selectivas que procesan la disolución del permeado procedente de cualesquiera otras membranas selectivas.

De este modo, en al menos una realización, el procedimiento descrito aquí comprende además mezclar opcionalmente el retenido con un disolvente orgánico para formar una disolución de retenido; hacer pasar la disolución de retenido a través de la al menos una membrana selectiva, en la que se forma un segundo retenido que comprende contenido de vitamina E, y se forma un segundo permeado que comprende al menos una impureza; y eliminar el disolvente orgánico del segundo retenido para formar una segunda composición enriquecida en vitamina E. En todavía otra realización, el procedimiento descrito aquí comprende además mezclar opcionalmente el permeado con un disolvente orgánico para formar una disolución de permeado; y hacer pasar la disolución de permeado a través de la al menos una membrana selectiva, en la que se forma un segundo retenido que comprende contenido de vitamina E, y se forma un segundo permeado que comprende al menos una impureza.

En al menos una realización, la repetición del procedimiento de mezclado, paso y eliminación puede continuar durante un período de tiempo que oscila desde alrededor de 10 minutos hasta alrededor de 20 horas. Por ejemplo, en una realización, la repetición del procedimiento de mezclado, paso y eliminación continúa durante un período de tiempo que oscila desde alrededor de 30 minutos hasta alrededor de cinco horas. Cuando se usa filtración de flujo tangencial (algunas veces denominada también como filtración de flujo cruzado) para hacer pasar la disolución a través de la superficie de al menos una membrana selectiva, el procedimiento puede comprender una velocidad lineal en la superficie de la membrana que oscila desde alrededor de 0,1 m/s hasta alrededor de 5 m/s, tal como, por ejemplo, de alrededor de 0,5 m/s a alrededor de 3 m/s.

En el procedimiento descrito aquí, preferiblemente se usa diafiltración para potenciar el enriquecimiento del contenido de tocotrienol en la composición del extracto rico en vitamina E. La diafiltración es conocida por los expertos en la técnica, y es el procedimiento mediante el cual se añade disolvente reciente a una disolución sometida a filtración, para potenciar la cantidad de especies de menor peso molecular que permean a través de la membrana. La diafiltración es un procedimiento de filtración de líquido en el que un líquido de alimentación que contiene al menos dos solutos está en contacto con una membrana y se somete a presión de manera que cierta fracción del líquido pasa a través de la membrana, en el que al menos un soluto tiene un mayor rechazo en la membrana que al menos algún otro soluto. Se alimenta líquido adicional al lado a presión de la membrana, para compensar el líquido que permea a través de la membrana. Las relaciones entre la concentración del soluto mucho más retenido y la concentración del soluto menos retenido, en el permeado y el retenido, varía dinámicamente, incrementando en el retenido y disminuyendo en el permeado. De este modo, en al menos una realización, el paso de la disolución a través de la al menos una membrana selectiva comprende la diafiltración.

Un método muy particularmente preferido para la presente invención es una combinación de flujo cruzado y diafiltración. En comparación con otros procedimientos conocidos como la filtración directa, el procedimiento preferido de la presente invención proporciona varias ventajas como: menos ensuciamiento; menos pérdida de material, mayor tiempo de vida del aparato. En resumen, se puede lograr una mayor eficiencia.

Opcionalmente, cualquier contenido de disolvente que quede en el retenido rico en vitamina E se elimina en la etapa (d), dando como resultado la formación de una composición rica en vitamina E como producto 1. La composición rica en vitamina E se puede tratar entonces opcionalmente para generar composiciones que comprenden mayores concentraciones de vitamina E, y/o enriquecidas adicionalmente de forma específica en la fracción de tocotrienol de la vitamina E. En algunas realizaciones, se pueden llevar a cabo etapas de extracción con disolvente adicionales sobre la composición rica en vitamina E, para concentrar o aislar la vitamina E, y específicamente los compuestos de tocotrienol. Otras técnicas para tratar la composición rica en vitamina E incluyen al menos un procedimiento de adsorción que comprende al menos un absorbente o adsorbente para eliminar componentes que no son de la vitamina E y/o impurezas restantes. Por ejemplo, en al menos una realización, la vitamina E purificada se trata con carbón activado u otro absorbente o adsorbente apropiado, tal como formas de sílice, que, por ejemplo, pueden eliminar el ácido graso libre que quede en el producto. En realizaciones adicionales, se puede usar cualquier absorbente o adsorbente apropiado, tal como sílice modificada, para unir selectivamente la vitamina E, o específicamente el contenido de tocotrienol, y de este modo dar una separación de los compuestos deseados de vitamina E/tocotrienol de los otros componentes en la composición. En aún otras realizaciones, se pueden usar técnicas de destilación para enriquecer adicionalmente o aislar la vitamina E, y específicamente los tocotrienoles. A título de ejemplo no limitante, tales técnicas de destilación pueden incluir destilación fraccionada y destilación molecular. En todavía otras realizaciones, se pueden usar técnicas de cromatografía de líquidos para concentrar o aislar la vitamina E y específicamente los compuestos de tocotrienol; estas técnicas cromatográficas pueden incluir HPLC (cromatografía de líquidos de alta presión) o cromatografía supercrítica.

En la etapa (e), el contenido de disolvente en el material del permeado que contiene al menos una impureza se recupera opcionalmente. El contenido de disolvente recuperado se puede reutilizar entonces en la extracción con disolvente en la etapa (a). A título de ejemplo no limitante, el disolvente se puede recuperar mediante un procedimiento térmico tal como evaporación instantánea o evaporación por película delgada, o se puede recuperar usando un procedimiento de filtración por membrana en el que la al menos una impureza es retenida por la membrana de filtración. Además, en al menos una realización, el material del permeado se somete a procesamiento adicional para recuperar los componentes deseados dentro de la al menos una especie de impureza. La recuperación subsiguiente de los compuestos deseados como producto 3 se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante destilación molecular, evaporación de trayectoria corta, o procedimientos cromatográficos, tales como HPLC (cromatografía de líquidos de alta presión) o cromatografía supercrítica, dependiendo de la aplicación.

Además, la mezcla de aceites de ácidos grasos bruta se puede procesar previamente en una o varias etapas antes de constituir el material de partida en el procedimiento de extracción con disolvente como se describe anteriormente. Un ejemplo de tal etapa de procesamiento es aquella en la que la mezcla de aceites de ácidos grasos se puede someter a lavado con agua y secado. Las etapas de procesamiento previo de lavado y secado pueden evitar la acumulación de componentes en el sistema que puede ocasionar el ensuciamiento en las membranas. Como alternativa, para los mismos fines, se puede usar el refinado cáustico o el lavado con ácido.

Para llevar a cabo la etapa de lavado de la mezcla de aceites de ácidos grasos con una fase acuosa (por ejemplo, agua, cáustico o ácido) y de secado, por ejemplo, la mezcla de aceites de ácidos grasos se puede mezclar con la fase acuosa mediante una mezcladora estática. La separación entre la mezcla de aceites de ácidos grasos y la fase acuosa se puede llevar a cabo, por ejemplo, en una centrifugadora, o mediante separación gravimétrica en un tanque. El residuo se puede eliminar entonces, por ejemplo, a vacío en una secadora.

Es sabido que en el refinado convencional de aceites vegetales (por ejemplo, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de girasol y aceite de palma), las etapas de refinado físico y desodorización, que son procedimientos de separación térmica (destilación), generarán una corriente de "desecho" que contiene vitamina E. El procedimiento es eficaz eliminando vitamina E de la mezcla de aceites de ácidos grasos; sin embargo, la naturaleza térmicamente sensible de la vitamina E (debido a sus características antioxidantes) significa que una porción significativa de la vitamina E es dañada durante estas técnicas de procesamiento térmico. Esto es particularmente cierto de la especie de tocotrienol más valiosa y más poderosamente antioxidante, que puede tener rendimientos muy bajos a partir de las técnicas típicas de procesamiento térmico usadas en el refinado de aceites vegetales. El rendimiento de vitamina E, y específicamente de tocotrienoles, será significativamente menor a partir de las técnicas convencionales de refinado térmico para aceites vegetales que el que se puede lograr usando el método descrito. Las temperaturas en los procedimientos convencionales de refinado de aceites vegetales pueden estar en el intervalo de 170 a 250°C, o incluso mayores. El procedimiento descrito aquí se puede llevar a cabo típicamente a temperaturas que oscilan de 30 a 50°C, dependiendo de la solubilidad de la mezcla de aceites de ácidos grasos en el disolvente de elección, con un rendimiento excelente de vitamina E, específicamente del contenido de tocotrienol. En al menos una realización, el procedimiento se puede llevar a cabo a una temperatura que oscila de alrededor de -10°C a alrededor de 60°C, tal como, por ejemplo, de alrededor de 25°C a alrededor de 50°C.

El método descrito se puede usar con aceites de triglicéridos o de fosfolípidos con prácticamente cualquier nivel de ácidos grasos libres, así como con aceites con índices de acidez elevados, por ejemplo aceites con índices de acidez que oscilan de alrededor de 0 a alrededor de 25 mg de KOH/g, preferiblemente alrededor de 0,2 a alrededor de 25 mg de KOH/g.

Se sabe que los ácidos grasos poliinsaturados en particular son vulnerables a la degradación térmica. Comparado con los otros métodos conocidos para generar disoluciones ricas en vitamina E, el método descrito aquí se puede llevar a cabo eficazmente en condiciones de temperatura "suaves". Los otros métodos conocidos implican mayores temperaturas, que pueden ser dañinas para los ácidos grasos poliinsaturados. A título de ejemplo, se pueden llevar a cabo filtraciones de membrana a casi temperatura ambiente en el intervalo de -10°C a +60°C, que se considera que son temperaturas "suaves" que minimizan el daño térmico sobre materiales sensibles a la temperatura. Las temperaturas por encima de 100°C, y por ejemplo, temperaturas por encima de 150°C, son consideradas "dañinas" para ácidos grasos poliinsaturados omega-3, debido a la rápida aparición de la oxidación e isomerización en el aceite, conduciendo a compuestos indeseados que reducen la calidad del aceite. Esto significa que usando el procedimiento de esta invención, la mezcla de aceites de ácidos grasos, producto 2, procedente de aplicar este procedimiento tiene esencialmente la misma composición de ácidos grasos que la mezcla de aceites de ácidos grasos alimentada al procedimiento, lo que puede ser una ventaja significativa ya que mantiene el valor y la calidad de la mezcla de aceites de ácidos grasos.

Además, el método descrito aquí se puede adaptar a diferentes requisitos para el rendimiento y/o contenido de especies individuales de tocoferol/tocotrienol. Por ejemplo, es posible seleccionar el disolvente de extracción para maximizar la cantidad de vitamina E (es decir, tanto tocoferoles como tocotrienoles) extraída a partir de la mezcla de aceites de ácidos grasos seleccionando un disolvente que proporcione valores elevados del coeficiente de reparto para todos los compuestos de la vitamina E con respecto a otros sistemas de disolventes. Sin embargo, ventajosamente, también es posible seleccionar un disolvente o disolventes que muestren valores preferentes del coeficiente de reparto para uno o más compuestos de vitamina E, de manera que ese compuesto o compuestos con mayor coeficiente de reparto se enriquezcan selectivamente en la disolución del extracto de disolvente con respecto a los otros compuestos de la vitamina E. De este modo, se entenderá por alguien experto en la técnica que es factible escoger sistemas de disolventes que dependen del rendimiento o selectividad dianas del procedimiento. De este modo, el método descrito aquí es muy flexible: el rendimiento y selectividad de la extracción se pueden variar para suministrar diferentes requisitos de producto, así como para procesar diferentes mezclas de aceites de ácidos grasos de partida (que pueden comprender diferentes concentraciones de contenido de aceite de ácidos grasos, contenido de glicéridos y de fosfolípidos, impurezas, y/o contenido de vitamina E, por ejemplo).

Una ventaja del procedimiento de la presente invención se puede observar en el hecho de que es posible aislar uno o simultáneamente dos o tres productos siempre que se desee.

#### Composición o composiciones resultantes

La presente descripción también se refiere a composiciones que resultan del procedimiento descrito aquí. Tales composiciones pueden incluir el retenido, el aceite purificado, y/o el material del permeado. La descripción también se refiere al aceite purificado (la fase oleosa que resulta de la etapa de extracción con disolvente del procedimiento descrito) tras el procesamiento adicional, por ejemplo procedimientos de adsorción y destilación, que forma un aceite de glicéridos o de fosfolípidos de grado alimentario o de grado para piensos. En al menos alguna otra realización, el aceite purificado comprende aceite de palma. En al menos alguna otra realización, el procedimiento descrito produce un aceite de glicéridos o de fosfolípidos de grado alimentario o de grado para pienso, con una reducción de al menos 80% en al menos una impureza con respecto al aceite bruto.

En todavía otra realización, el procedimiento descrito produce una composición, tal como el retenido procedente del procedimiento de filtración con membrana, que comprende una mayor concentración de vitamina E, fitosteroles (procedentes de aceites vegetales), colesterol (procedentes de aceites de fuentes animales), astaxantina, cantaxantina, colores naturales, tales como beta-caroteno u otros carotenoides, hormonas lipófilas, y xantofila, con respecto al aceite bruto. En al menos una realización adicional, el procedimiento produce una composición, tal como el retenido, que está enriquecida en tocotrienoles con respecto al aceite bruto. En al menos una realización adicional, la composición de tocotrienol enriquecida, tal como el retenido, se puede combinar opcionalmente, por ejemplo, con un procedimiento de adsorción, extracción o destilación, para generar una composición que contiene al menos 10% en peso de tocotrienoles. En todavía al menos una realización adicional, la composición de tocotrienol enriquecida se puede procesar opcionalmente además con, por ejemplo, destilación molecular o cromatografía, para generar composiciones que contienen combinaciones particulares de tocotrienoles con o sin tocoferoles, o para aislar compuestos de tocotrienol específicos.

#### **Ejemplo 1 de referencia: Extracción de una sola etapa**

La extracción es un procedimiento para la separación de uno o más componentes en una disolución líquida mediante el contacto con un segundo líquido inmiscible denominado un disolvente. La separación se producirá si los componentes en la disolución original se distribuyen diferentemente entre las dos fases.

Puesto que la primera etapa del procedimiento de la presente invención es una etapa de extracción, en este ejemplo 1 de referencia se realiza un cribado de los disolventes potenciales.

Primero se evaluó el metanol para determinar su eficiencia a la hora de extraer  $\alpha$ -tocoferol y FFA a partir de tres aceites vegetales. Se mezclaron 200-300 ml de aceite con el disolvente usando un agitador magnético a 35°C. La

mezcla se separa por gravedad, y el aceite permaneció en la parte inferior. Los coeficientes de reparto de  $\alpha$ -tocoferol y FFA se obtuvieron midiendo la concentración de ambos compuestos en el extracto y en la fracción del fondo, sin evaporación del disolvente. El coeficiente de reparto se calcula como sigue:  $PC = (\text{concentración en el extracto})/(\text{concentración en la fracción del fondo})$ . La Tabla 1 resume el coeficiente de reparto para la extracción con metanol con tres aceites vegetales.

Tabla 1: Coeficiente de reparto de FFA y  $\alpha$ -tocoferol.

	Relación disolvente:aceite	Coeficiente de reparto	
		Ácidos grasos libres	$\alpha$ -tocoferol
Aceite de palma	2:1	0,85	0,15
Aceite de salvado de arroz	2:1	0,40	0,20
Aceite de colza	3:1	0,34	0,39

Realizando un balance de masas en el ejemplo del aceite de colza, se ha de multiplicar 0,39 por 3 (tres veces más disolvente que en la fracción del aceite). De este modo, hay más tocoferol en el extracto que en la fracción del aceite (1,17:1).

El metanol parece ser menos eficiente para extraer  $\alpha$ -tocoferol del aceite de palma. Esto se puede justificar debido al elevado contenido de glicéridos y FFA en comparación con los otros dos aceites.

El aceite de colza tiene un PC muy próximo de FFA y  $\alpha$ -tocoferol para proporcionar una extracción factible.

El etanol es también un disolvente no miscible con el aceite, pero es "atractivo" para compuestos valiosos. Se evaluaron el metanol y el etanol para determinar su eficiencia extrayendo tanto tocoferoles como tocotrienoles a partir de aceite de palma en una relación de disolvente/aceite de 3:1. Los coeficientes de reparto de tocoferoles y tocotrienoles se obtuvieron midiendo la concentración de compuestos valiosos en el extracto y en la fracción del fondo, como se puede observar en la tabla 2.

Tabla 2: Coeficiente de reparto medio de tocoferol y tocotrienol.

Disolvente de extracción	PC medio de TP y TT
Metanol	0,30
Etanol al 99%	1,03
Etanol al 96%	0,94

El etanol es más eficiente como disolvente de extracción. El etanol al 96% se escogió para una investigación posterior en base a su estabilidad para extraer TT y TP y la relación precio/valor.

### Ejemplo 2 de referencia: Coeficientes de reparto de tocoferoles y tocotrienoles

Se continuó el cribado de disolventes del ejemplo 1 de referencia. Sin embargo, en el ejemplo 2 de referencia, se evaluó si es posible extraer selectivamente TT, respectivamente TP, es decir, si es posible enriquecer selectivamente solo TT o TP.

La Tabla 3 proporciona valores de los valores individuales de los coeficientes de reparto de los compuestos de tocoferol y de tocotrienol encontrados en el aceite de palma. Los valores se midieron poniendo en contacto aceite de palma y etanol (representado como PC Eth en la Tabla 3), y aceite de palma y metanol (representado como PC Meth en la Tabla 3), a las relaciones de aceite a disolvente señaladas en la tabla - por ejemplo, PC Eth 1:5 significa que se puso en contacto un volumen de aceite de palma con 5 volúmenes de etanol. La Tabla 3 muestra que, para un disolvente y una relación de aceite a disolvente dados, se miden diferentes coeficientes de reparto para los diferentes compuestos de tocoferol/tocotrienol - indicando que las especies se pueden extraer selectivamente. Además, se puede observar que, de media, el coeficiente de reparto para la extracción con etanol es mayor que para metanol, indicando que, para una relación de aceite a disolvente dada, es posible seleccionar disolventes que proporcionarán un mayor rendimiento.

Tabla 3. Valores del coeficiente de reparto de tocoferoles y tocotrienoles individuales.

Muestra	Delta-tocoferol	Delta-tocotrienol	Alfa-tocoferol	Gamma-tocotrienol
PC Eth 1:1	0,50	1,13	0,30	0,72
PC Eth 1:2	0,47	1,81	0,31	0,81
PC Eth 1:3		1,71	0,25	0,85
PC Eth 1:5	0,53	2,04	0,42	0,79
PC Eth 1:7	0,29	2,71	0,22	0,53
PC Meth 1:1	0,25	2,33	0,21	1,17
PC Meth 1:2	0,07	2,21	0,15	0,64
PC Meth 1:3		1,87	0,21	0,76
PC Meth 1:5	0,09	0,93	0,11	0,46
PC Meth 1:7	0,01	1,39	0,09	0,36

**Ejemplo 3 de referencia: Extracción de múltiples etapas**

5 Para evaluar adicionalmente cómo se puede optimizar la etapa (a) del procedimiento de la presente invención, se realizó una extracción de múltiples etapas.

10 La extracción de múltiples etapas se puede disponer de manera en cocorriente, en corriente cruzada, o en contracorriente. En cocorriente, el extracto de la primera etapa (disolvente más compuestos valiosos) se envía subsiguientemente a una alimentación reciente en la segunda etapa. Esta metodología se repite entonces hasta la eliminación deseada. En la extracción de múltiples etapas en corriente cruzada, se añade disolvente reciente a cada etapa para una única disolución de alimentación. La disposición en contracorriente da normalmente el mejor compromiso entre una concentración elevada de extracto y un grado elevado de extracción de soluto. El disolvente reciente se añade en contracorriente con la disolución de alimentación.

15 Se usó metanol para extraer TP, TT y FFA de aceite de palma. Se mezclaron 200-300 ml de aceite en una relación 1:2 con el disolvente usando un agitador magnético a 35°C. La mezcla se separa por gravedad, y el aceite permanece en la parte inferior. Los coeficientes de reparto de  $\alpha$ -tocoferol y FFA se obtuvieron midiendo la concentración de compuestos valiosos en el extracto y en la fracción del fondo. La Tabla 4 resume el coeficiente de reparto para la extracción con metanol con aceite de palma en cuatro etapas de contracorriente y cocorriente.

Tabla 4: Coeficiente de reparto de FFA y  $\alpha$ -tocoferol.

Etapa de extracción	Corriente cruzada		Cocorriente	
	PC medio de TP y TT	PC de FFA	PC medio de TP y TT	PC de FFA
1ª etapa	0,29	0,85	0,32	0,85
2ª etapa	0,29	0,75	0,17	0,83
3ª etapa	0,29	0,70	0,32	0,88
4ª etapa	0,29	0,55	0,23	0,93

20 Se creó una simulación matemática para evaluar las etapas mínimas necesarias y cuál es la mejor combinación de uso del disolvente y relaciones de aceite de palma:disolvente para lograr un enriquecimiento elevado en TP y TT. La Tabla 5 resume las cuatro mejores opciones usando el coeficiente PC experimental para FFA y TP/TT, incluyendo el factor de enriquecimiento tras el procedimiento de OSN.

Tabla 5: Resumen global del procedimiento de extracción y separación con membrana combinadas.

Procedimiento	Corriente cruzada		Corriente	Contracorriente
Número de etapas	4	3	4	4
Relación de aceite:disolvente	1:1 1:1 1:1 1:3	1:1 1:21:3	1:2	1:3

Procedimiento	Corriente cruzada		Corriente	Contracorriente
Volumen de extracción, l	6,09	6,11	2	3
Rendimiento de TP y TT, %	74,0	73,0	80,7	92,2
Factor de enriquecimiento, %	15	12	12	9
Enriquecimiento total, %	94	94	107	117

El uso de un procedimiento de múltiples etapas puede proporcionar un gran enriquecimiento de TP y TT en el producto final. La contracorriente es el procedimiento con la mejor combinación de enriquecimiento y uso de disolvente.

#### 5 Ejemplo 1 inventivo:

Etapa (a) Extracción:

Se mezclaron 200-300 ml de aceite de palma con metanol usando un agitador magnético a 35°C. La mezcla se separa por gravedad, y el aceite permanece en la parte inferior. El extracto se eliminó entonces, y los compuestos valiosos se extrajeron nuevamente del aceite de palma con metanol puro. Los coeficientes de reparto de TP, TT y FFA (ácidos grasos libres) se obtuvieron midiendo la concentración de compuestos valiosos en el extracto y en la fracción del fondo, como en el ejemplo 1 de referencia. La Tabla 6 resume el coeficiente de reparto para la extracción con metanol de dos etapas.

Tabla 6. Coeficiente de reparto de FFA, TP y TT

Etapa de extracción	PC medio de TP y TT	PC de FFA
1ª etapa	0,29	0,85
2ª etapa	0,29	0,75

#### 15 Etapa (c) Separación del extracto con membrana

Materiales y métodos

El aparato de filtración de flujo cruzado METcell (Evonik Membrane Extraction Technology Ltd., Londres, Reino Unido) consistió en una vasija de alimentación de 800 ml de capacidad y un bucle de recirculación con bomba a través de dos a seis celdas de flujo cruzado conectadas en serie. En la Figura 1 se muestra esquemáticamente el sistema de flujo cruzado. El mezclado en las celdas de flujo cruzado se proporciona mediante caudal desde la bomba de engranajes (bomba de recirculación en la Figura 1): el caudal se introdujo tangencialmente a la superficie de la membrana en el diámetro exterior del disco de membrana, y siguió un patrón de flujo en espiral hasta un punto de descarga en el centro de la celda/disco de filtración. Los discos de la membrana de nanofiltración se acondicionaron con metanol a una presión y temperatura de operación hasta que se obtuvo un flujo constante, para asegurarse de que cualesquiera conservantes/agentes de acondicionamiento se eliminaron de la membrana por lavado, y se obtuvo una compactación máxima de la membrana.

La mezcla de ensayo se permeó entonces a través de cada disco de la membrana acondicionado, a la temperatura y presión de operación deseadas. Las muestras de las disoluciones de alimentación, de permeado y de retenido se recogieron para análisis.

La Tabla 7 enumera las membranas usadas para el estudio, y sus cortes de peso molecular nominales respectivos (MWCO). Todas las membranas son membranas de nanofiltración con disolvente orgánico hechas de políimida P84.

Tabla 7: Membrana usada para el cribado con metanol

Entrada	Tipo de membrana	MWCO nominal de la membrana, g.mol <sup>-1</sup>	Nombre acortado
1	DuraMemTM	500	DM 500
2	DuraMemTM	300	DM 300
3	PuraMemTM	280	PM 280

Resultados y discusión

Comportamiento de la membrana

5 El comportamiento de la membrana se evaluó observando (i) el flujo del permeado a través de la membrana durante un período de tiempo fijo; y (ii) los valores de rechazo de peso seco, FFA, TT y TP. Usando estos parámetros, se evaluó la eficiencia de la separación de TP y TT y glicéridos.

(i) El flujo del disolvente, J (medido en L·m<sup>-2</sup>·h, o LMH), se calculó usando la siguiente ecuación:

$$\text{Flujo, } J = \left( \frac{V_p}{A_m t} \right) \quad (\text{Ecuación 1})$$

en la que V<sub>p</sub> es el volumen (L) permeado a través de la membrana; A<sub>m</sub> es el área de la membrana (m<sup>2</sup>); y t (h) es el tiempo que tarda el volumen en permear.

10 (ii) El rechazo de una especie se usa para medir la capacidad de la membrana para separar esa especie entre disoluciones del permeado y del retenido. Se define mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Rechazo (\%)} = \left( 1 - \frac{\text{Concentración del permeado}}{\text{Concentración del retenido}} \right) \times 100\% \quad (\text{Ecuación 2})$$

15 Se considera que se logra un buen comportamiento de la membrana cuando el flujo es mayor que 10 LMH, el rechazo de TP y de TT es +95%, y los valores de rechazo de peso seco y de FFA son idealmente menores que 50%, pero son aceptables sin son menores que 80%.

Cribado

20 Antes de caracterizar las membranas, primero se acondicionaron con disolvente puro a la presión y temperatura de filtración deseadas, para eliminar el agente de acondicionamiento presente en las membranas. Después, se drenó cualquier disolvente residual, y un volumen fijo de disolución de aceite de palma bruto y disolvente se mezcló y se colocó en el tanque de alimentación. Para este trabajo, se seleccionó metanol como el disolvente del procedimiento. El contenido de aceite de palma se extrajo dos veces con una relación de aceite:disolvente de 1:2.

25 Las membranas se ensayaron entonces en flujo cruzado continuo a la presión y temperatura de operación especificadas. Las muestras de permeado y de retenido se recogieron tras 4 horas de filtración. Las muestras de retenido y de permeado se analizaron entonces para cada membrana para determinar el comportamiento de las membranas. La Tabla 8 presenta los datos a partir de los ensayos de cribado.

Tabla 8: Resultados del experimento de cribado con extracto metanólico

	DM 500	DM 300	PM 280	DM 500	DM 300	PM 280	DM 500	DM 300	PM 280
Presión, bares	30			20			20		
Temperatura, °C	30			30			40		
Caudal, LMH	113,6	70,7	92,1	94,3	79,3	75,0	109,3	96,4	85,7
Rechazo de peso seco, %	62,5	96,0	74,6	72,5	85,3	71,4	72,6	85,7	69,0
Rechazo de FFA, %	68,4	88,2	63,8	69,4	84,9	69,4	71,4	85,6	65,2
Rechazo medio de TP y TT, %	92,5	95,2	95,0	94,1	98,2	97,8	93,7	94,5	96,7

30 DM 300 muestra un buen rechazo de todos los compuestos disueltos en cualesquiera parámetros escogidos. Esta membrana es adecuada para una etapa (d) a (f) posterior para la recuperación del disolvente. Tanto DM 500 como PM 280 muestran tanto un flujo elevado del permeado como un bajo rechazo para FFA y “peso seco” (una medida indirecta del contenido de glicéridos del aceite), indicando que son adecuadas para esta etapa (c) de separación. Aunque los rechazos tanto de TP como de TT son elevados, PM 280 sería la membrana preferida para un procedimiento, debido a la diferencia en el rechazo entre estos compuestos y los compuestos coextraíbles. La

temperatura y presión de operación más adecuadas serán 20 bares y 30°C, debido a mayores valores de rechazo de TP y TT.

**Ejemplo 2 inventivo: Procedimiento por lotes y de diafiltración**

5 En base a los resultados de los experimentos en el ejemplo 1 inventivo, se llevó a cabo un número de simulaciones para evaluar si la membrana identificada y las condiciones de operación serían capaces de proporcionar un procedimiento viable.

Las simulaciones se llevaron a cabo usando un modelo A de balance de masas diferencial. Se usó una diafiltración de volumen constante por lotes y por lote alimentado para evaluar la posibilidad de lograr un enriquecimiento de 20 veces de TP y TT en el producto final.

10 Se llevó a cabo un experimento para evaluar la validez de las predicciones a partir del modelo matemático.

Materiales y métodos

Se usó el mismo aparato de filtración de flujo cruzado METcell (Evonik Membrane Extraction Technology Ltd., Londres, Reino Unido) como en el ejemplo 1 inventivo. Como membranas, se usaron DM 500 y PM 280.

Resultados y discusión

15 Comportamiento de la membrana

El comportamiento de la membrana se evaluó como se describió en el ejemplo 1 inventivo.

Cribado: lote y diafiltración

20 Para la caracterización de las membranas, la membrana se acondicionó en primer lugar con disolvente puro a la presión y temperatura de operación para eliminar el agente de acondicionamiento presente en las membranas. Después, se drenó cualquier disolvente residual, y se colocaron en el tanque de alimentación 0,8 l de una disolución de extracto (generada a partir de dos extracciones secuenciales de aceite de palma a metanol 1:2). La membrana se ensayó entonces en continuo a la presión y temperatura de operación hasta que se alcanzó un flujo constante. El experimento se reanudó entonces aplicando el primer procedimiento de concentración por lotes para el enriquecimiento de TP/TT reduciendo el volumen de alimentación 10 veces, seguido de la metodología de diafiltración, para la eliminación de FFA. Este procedimiento consiste en una permeación continua de la disolución rica en FFA y glicéridos mientras se añade disolvente reciente a la misma velocidad que el caudal del permeado, de manera que el volumen en el tanque de alimentación permanece constante. Las muestras de permeado y de retenido se recogieron en el punto final del lote y diafiltración. El experimento tuvo un total de 2 volúmenes de diafiltración para DM 500, y 3 para PM 280. Los resultados del comportamiento de separación logrados, y el flujo de las membranas durante cada ensayo, se describen en la Tabla 9.

25

30

Tabla 9: Sumario de los resultados del comportamiento de la membrana durante el lote y diafiltración.

	DM 500			PM 280		
	Compactación de la membrana	Lote Final	DF Final	Compactación de la membrana	Lote Final	DF Final
Presión, bares	30			20		
Temperatura, °C	30			30		
Caudal, LMH	68,1	32,9	34,6	67,7	23,8	14,6
Rechazo de peso seco, %	73,2	68,8	68,4	54,3	65,5	63,9
Rechazo de FFA, %	72,1	60,9	66,2	40,2	39,0	22,5
Rechazo medio de TP y TT, %	92,5	n/a	94,3	99,0	90,9	81,3
Enriquecimiento final en TP y TT	4	n/a	20	4,2	n/a	35
Eliminación de FFA, %	n/a	18,2	46,1	n/a	80,1	97,1
n/a – resultado no disponible						

Tanto PM 280 como DM 500 proporcionan un enriquecimiento elevado en TP y TT. Aunque el flujo para DM 500 es mayor durante el procedimiento, PM 280 puede eliminar del extracto hasta 97% de FFA.

5 El uso de PM 280 en un procedimiento de concentración por lotes y 3 volúmenes de diafiltración es suficiente para lograr un buen enriquecimiento en TP y TT, así como una buena eliminación de FFA en el extracto. Las predicciones del modelo son consistentes con los valores medidos, como se observa en la figura 2.

Sumario de los ejemplos

Los ejemplos y ejemplos de referencia muestran que el procedimiento de la invención es muy adecuado para obtener:

- 10
- Como producto 1: una fracción de vitamina E muy enriquecida y pura, en la que la relación de TT y TC se puede ajustar seleccionando un disolvente apropiado, como se muestra en los ejemplos de referencia.
  - Como producto 2: una fracción de aceite pura, debido a que los componentes de la vitamina E así como FFA se extrajeron en la etapa (a), como se muestra en los ejemplos de referencia.

15 Los ejemplos también muestran que están disponibles membranas específicas como DM 300 para recuperar sin problemas los disolventes de las fases finales sin la necesidad de un tratamiento a temperatura elevada de los componentes de la vitamina E sensibles a la temperatura.

Los ejemplos, junto con la información proporcionada en la descripción, permiten a un experto en la técnica ajustar el procedimiento a otros aceites brutos.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento, que comprende:

(a) mezclar una mezcla de aceites de ácidos grasos, que comprende componentes de la vitamina E, con un disolvente orgánico inmiscible, para formar una mezcla bifásica heterogénea;

5 (b) separar la mezcla bifásica resultante para proporcionar una primera fase que comprende principalmente la fracción de aceite de ácidos grasos, y una segunda fase que comprende el disolvente orgánico, componentes de la vitamina E, y opcionalmente al menos una impureza;

10 (c) hacer pasar la segunda fase obtenida en (b) a través de al menos una membrana selectiva, en la que se forma un retenido que comprende la cantidad principal de los componentes deseados de la vitamina E procedentes de la segunda fase, y se forma un permeado que comprende el disolvente y cualquier componente que no sea retenido por la membrana, preferiblemente al menos un componente de impurezas;

(d) eliminar el disolvente orgánico del retenido obtenido en la etapa (c) para proporcionar como producto 1 una composición enriquecida en al menos un componente de la vitamina E, preferiblemente enriquecida en tocotrienol, en comparación con la mezcla de aceite bruto;

15 (e) eliminar opcionalmente el disolvente orgánico del permeado obtenido en la etapa (c) para formar como producto 3 una composición de impurezas, en el que la eliminación del disolvente es seguida preferiblemente de la reutilización del disolvente orgánico recuperado, preferiblemente en la etapa (a), y

20 (f) opcionalmente separar el disolvente de la primera fase obtenida en la etapa (b), para obtener como producto 2 una mezcla de aceites de ácidos grasos empobrecida en componentes de la vitamina E en comparación con la materia prima; en el que la separación del disolvente de la primera fase es seguida preferiblemente de la reutilización del disolvente orgánico recuperado, preferiblemente en la etapa (a);

en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos comprende aceites de triglicéridos, aceites de fosfolípidos, y cualquier combinación de los mismos, y

25 en el que la membrana usada en la etapa (c) se caracteriza por un rechazo  $R_{vit}$  de los componentes diana de la vitamina E, preferiblemente compuestos de tocotrienol, que es mayor que el rechazo de la membrana de al menos una especie de impureza  $R_{imp}$ .

2. El procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que el procedimiento comprende una etapa de selección del disolvente y una etapa de cribado del disolvente,

30 en el que, en la etapa de cribado del disolvente, se determinan los coeficientes de reparto PC para disolventes orgánicos o mezclas de los mismos, opcionalmente para diferentes relaciones de mezclado de disolvente orgánico a mezcla de aceites de ácidos grasos, mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

- extraer una muestra de una mezcla de aceites de ácidos grasos con un disolvente orgánico o mezcla de disolventes para obtener una fracción del fondo y una fracción del extracto,

35 - medir la concentración de al menos un tocoferol y al menos un tocotrienol en la fracción del fondo, así como en la fracción del extracto, y

- calcular los coeficientes de reparto  $PCTocotrienol = \text{concentración de un tocotrienol en el extracto} / \text{concentración del mismo tocotrienol en la fracción del fondo}$ , y  $PCTocoferol = \text{concentración de un tocoferol en el extracto} / \text{concentración del mismo tocoferol en la fracción del fondo}$ , para al menos un tocotrienol y al menos un tocoferol comprendidos en la mezcla de aceites de ácidos grasos,

40 y

en el que, en la etapa de selección del disolvente, se selecciona un disolvente orgánico para uso en la etapa (a) que tiene un  $PCTocotrienol$  que es mayor que el  $PCTocoferol$  para al menos una relación de mezclado de disolvente orgánico a mezcla de aceites de ácidos grasos.

45 3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que se selecciona un disolvente orgánico para la etapa (a) que tiene una relación del  $PCTocotrienol$  a  $PCTocoferol$  para al menos una relación de mezclado de disolvente orgánico a mezcla de aceites de ácidos grasos de  $>1$  hasta alrededor de 1000, preferiblemente de 1,05 a 500, de manera más preferida de 1,1 a 100, de manera todavía más preferida 1,5 a 100, y de manera muy preferida de 2 a 50.

4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

en el que el procedimiento en la etapa a) comprende un procedimiento de extracción con disolvente seleccionado del grupo que consiste en procedimientos de extracción en etapas de equilibrio a contracorriente, corriente cruzada o cocorriente, o una combinación de al menos dos de estos procedimientos;

y/o

- 5 en el que la etapa (a) del procedimiento se efectúa a una presión de (i) 1-10 atm absolutas cuando se usan disolventes orgánicos distintos de gases licuados o supercríticos, (ii) 1-80 atm absolutas cuando se usa un sistema de disolvente orgánico que contiene o consiste en gases licuados, y (iii) 1-400 atm absolutas cuando se usa un sistema de disolvente orgánico que contiene o consiste en gases supercríticos;

y/o

- 10 en el que el procedimiento en la etapa (a) se efectúa a una temperatura en el intervalo de -20°C a 200°C, preferiblemente en el intervalo de 0°C a 150°C, y lo más preferible, en el intervalo de 20°C a 100°C.

5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

- 15 en el que el paso de la segunda fase obtenida en la etapa (b) a través de la al menos una membrana selectiva en la etapa (c) comprende diafiltración o filtración en flujo cruzado/flujo tangencial, preferiblemente con una velocidad lineal que oscila de alrededor de 0,1 m/s a alrededor de 5 m/s, de manera particularmente preferida con alrededor de 0,5 m/s a alrededor de 3 m/s, o una combinación de diafiltración o filtración en flujo cruzado,

y/o

en el que la etapa (c) del procedimiento se lleva a cabo a una temperatura que oscila de alrededor de -10°C a alrededor de 60°C, preferiblemente de alrededor de 25°C a alrededor de 50°C,

- 20 y/o

en el que la presión de filtración en la etapa (c) oscila de alrededor de 5 bares a alrededor de 70 bares, preferiblemente de alrededor de 15 bares a alrededor de 60 bares.

- 25 6. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además someter el retenido obtenido en la etapa (c), o el producto 1 obtenido después de la etapa (d), a al menos una etapa de procesamiento adicional, haciéndolo pasar preferiblemente a través de al menos una segunda membrana selectiva para formar un segundo retenido que comprende un contenido enriquecido de componentes de la vitamina E, preferiblemente tocotrienol, y un segundo permeado que comprende al menos un compuesto de impureza, en el que la al menos una segunda membrana selectiva puede ser la misma que, o diferente de, la al menos una membrana selectiva.

7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,

- 30 que comprende además tratar la composición enriquecida en vitamina E, preferiblemente enriquecida en tocotrienol, obtenida después de la etapa (c) o (d), con al menos un procedimiento de adsorción que comprende al menos un absorbente o adsorbente, o al menos un procedimiento de extracción con disolvente, o al menos un procedimiento de destilación o evaporación, o al menos un procedimiento de cromatografía;

y/o

- 35 que comprende además recuperar cualquier disolvente en las etapas (e) y/o (f), preferiblemente para reutilizarlo en la etapa (a),

y/o

- 40 que comprende además repetir las etapas individuales del procedimiento en la etapa c), en particular mezclando, haciendo pasar, y eliminando, durante un periodo de tiempo que oscila de alrededor de 10 minutos a alrededor de veinte horas.

8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,

en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial tiene un índice de acidez en el intervalo de 0,2 mg de KOH/g a 25 mg de KOH/g, y/o

- 45 en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial comprende más de 20%, preferiblemente más de 30%, de manera particularmente preferida más de 40%, de manera muy particularmente preferida más de 50%, de manera especialmente preferida más de 60%, de aceites de triglicéridos y/o de fosfolípidos, y/o en el que el límite superior del contenido de aceites de triglicéridos y/o de fosfolípidos es preferiblemente 98%, de manera particularmente preferida 95%, y de manera muy particularmente preferida 85%,

y/o

en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial comprende más de 100 ppm de tocoferoles y tocotrienoles totales, preferiblemente más de 250 ppm de tocoferoles y tocotrienoles totales, de manera particularmente preferida más de 500 ppm de tocoferoles y tocotrienoles totales, y de manera muy particularmente preferida más de 750 ppm de tocoferoles y tocotrienoles totales.

5 9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,

en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial comprende al menos de alrededor de 10% a alrededor de 30% en peso de ácidos grasos omega-3,

y/o

10 en el que la mezcla de aceites de ácidos grasos inicial comprende aceite vegetal, preferiblemente aceite vegetal escogido de aceite de palma, aceite de soja, aceite de colza, aceite de girasol, aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de pepita de palma, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de semilla de uva, aceite de avellana, aceite de linaza, aceite de salvado de arroz, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de almendra, aceite de pecán, aceite de pistacho, aceite de nogal, aceite de ricino, aceite de jojoba, aceite de karité, aceite de achiote, aceite derivado de fuentes marinas, preferiblemente fuentes escogidas de aceite de pescado, aceite de invertebrados marinos, aceite de algas marinas, aceite derivado de algas o microbios, y/o aceite o grasa animal, preferiblemente aceite o grasa de leche.

10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,

20 en el que la al menos una impureza se escoge de colesterol libre, colesterol esterificado, esteroides, esteroides esterificados, compuestos fenólicos, ácidos grasos libres, monoglicéridos, productos de oxidación, componentes que crean olor y/o sabor indeseados en la mezcla de aceites de ácidos grasos, vitamina A, vitamina D, astaxantina, cantaxantina, y otros carotenoides,

y/o

25 en el que la al menos una impureza es un contaminante ambiental, especialmente bifenilos policlorados (PCBs), difenil éteres polibromados (PBDEs), agroquímicos, plaguicidas clorados, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs), hexaclorociclohexanos (HCH), diclorodifeniltricloroetano (DDT), dioxinas, furanos, y no-orto PCBs.

30 11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el disolvente orgánico comprende o consiste en hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, cetonas, ésteres, alcoholes, gases licuados, y gases supercríticos, y mezclas de los mismos, preferiblemente el disolvente orgánico se selecciona de alcoholes primarios, tales como metanol o etanol, o iso-propanol, y mezclas de disolventes que contienen dichos alcoholes, en el que el disolvente o disolventes no alcohólicos pueden incluir un disolvente orgánico adicional, un gas licuado o un gas supercrítico, en particular propano y dióxido de carbono, o agua.

35 12. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la al menos una membrana selectiva comprende un material escogido de polietileno, polipropileno, politetrafluoroetileno (PTFE), polidifluoruro de vinilideno (PVDF), polisulfona, polietersulfona, poliácridonitrilo, poliamida, poliimida, poliamidaimida, polieterimida, acetato de celulosa, polianilina, polipirrol, polieteretercetona (PEEK), polibencimidazol, y mezclas de los mismos.

13. El procedimiento según la reivindicación 12,

40 en el que la al menos una membrana selectiva tiene un corte de peso molecular que oscila de alrededor de 150 g/mol a alrededor de 1.500 g/mol, preferiblemente de alrededor de 200 g/mol a alrededor de 800 g/mol, de manera particularmente preferida de alrededor de 200 g/mol a alrededor de 700 g/mol, y de manera muy particularmente preferida un corte de peso molecular de alrededor de 300 g/mol a alrededor de 600 g/mol,

y/o

en el que la al menos una membrana selectiva proporciona un ángulo de contacto para el agua de más de 70° a 25°C, según se mide usando el método de gota sésil estática, preferiblemente de más de 75° a 25°C, de manera especialmente preferida de más de 90° a 25°C, y de manera muy preferida de más de 95° a 25°C,

45 y/o

50 en el que las membranas hidrófobas particularmente preferidas de la presente invención son membranas de poliimida, de manera particularmente preferida hechas de P84, cuyo número de registro CAS es 9046-51-9, y/o P84HT, cuyo número de registro CAS es 134119-41-8, y/o mezclas de las mismas, que pueden estar opcionalmente reticuladas y/o revestidas con un compuesto orgánico, especialmente con acrilatos de silicona como agentes de revestimiento.

14. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el permeado en la etapa (c) comprende al menos uno de colesterol libre, colesterol esterificado, esteroides, esteroides esterificados, compuestos

fenólicos, productos de oxidación, componentes que crean olor y/o sabor indeseados en la mezcla oleosa, vitamina A, vitamina D, astaxantina, cantaxantina, y otros carotenoides con una concentración incrementada en comparación con la mezcla de aceites de ácidos grasos.

- 5 15. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además purificar la composición enriquecida en vitamina E, preferiblemente en tocotrienol, obtenida tras la etapa (c) o (d), usando un método escogido de HPLC, cromatografía con fluidos supercríticos, destilación, destilación molecular, evaporación de trayectoria corta, evaporación por película delgada, extracción, absorción, cristalización, y cualquier combinación de los mismos.

