

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 872667 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **872667**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 35/78
C11B 1/10**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **16.06.1987**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **16.06.1987**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **18.12.1987**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

17.06.1986 IT 20813_A/86

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Indena S.p.A., Via Ripamonti, 99, 20141 MILANO, ITALIA, (IT)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bombardelli, Ezio, 20141 MILANO, ITALIA, (IT)

2 •Pozzi, Roberto, Italy, ITALIA, (IT)

3 •Bertani, Marco, Italy, ITALIA, (IT)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä öljyä sisältävien hedelmien uuttamiseksi.

Förfarande för extraktion av olja innehållande frukter.

- 1 Menetelmä öljypitoisten hedelmien uuttamiseksi
Förfarande för extrahering av oljehaltiga frukter

5

Oheinen keksintö kohdistuu uuteen menetelmään öljypitoisten hedelmien, erityisesti *Serenoa repens*-kasvin hedelmien, uuttamiseksi.

- 10 *Serenoa repens*-kasvin, joka on Yhdysvalloissa, Pohjois-Afrikassa ja Espanjassa kasvava pieni palmu, hedelmiä on käytetty jo pitkän aikaa alkoholi-, hydroalkoholi- ja öljypitoisten uutteiden valmistamiseen, joita uutteita voidaan käyttää eturauhasen kasvaimen liittyvien patologisten tilojen hoitoon. *Serenoa repens*-kasvin käyttö tähän tarkoitukseen on tunnettu jo pitkän aikaa (katso esimerkiksi teos "Dispensatory of the United States of America", 1888). Tunnettua on myös lääkeaineen uuttaminen apolaarisilla liuottimilla sekä osittain tällä tavalla saatavan öljyn kvalitatiivinen ja kvantitatiivinen koostumus.

- 20 Jokin aika sitten alalla kuvattiin (ranskalainen patenttihakemus 2 480 754) menetelmä *Serenoa repens*-uutteiden valmistamiseksi apolaarisilla liuottimilla, petroolieetterillä tai halogenoiduilla hiilivedyillä uuttamalla hapettumista estävien aineiden läsnäollessa, inertin kaasun ilmakehässä. Tässä menetelmässä hapettumista estävien aineiden
25 lisääminen uutossa käytettyyn väliaineeseen sekä inertin kaasun käyttö pääasiallisissa teollisissa vaiheissa lopullisten tuotteiden valmistamiseksi on olennaista, jotta uutteen suurina prosentuaalisina pitoisuuksina sisältämien rasvahappojen ja tyydyttymättömien alkoholien hapettuminen saataisiin estetyksi. Saatu uute on käsiteltävä tämän
30 jälkeen hiilellä epätoivottujen aineiden poistamiseksi, ja se on kuivattava lopuksi.

- Keksinnön kohteena on se yllättävä havainto, että *Serenoa repens*-hedelmistä saadaan edullisesti valmistettua teollisesti ja selektiivisesti
35 öljypitoista uutetta uuttamalla se hiilidioksidilla CO₂ ylikriittisissä olosuhteissa ilman, että uuttovaiheeseen olisi lisättävä stabiloivasti

1 vaikuttavia luonnollisia tai synteettisiä lisäaineita, itse liuottimen estäessä uutteen hapettumisen, koska se poistaa ilman täydellisesti käytetystä väliaineesta. Tällä tavalla saadusta uutteesta ei tarvitse myöskään poistaa väriä.

5

Toistaiseksi tunnettuihin menetelmiin verrattuna keksinnön mukaisen menetelmän olennaisena etuna on se, että se tekee mahdolliseksi muuttumattoman lipidimateriaalin uuttamisen tuottaen liuottimen täydellisen haihduttamisen ja vettä poistavan aineen läsnäollessa toteutetun suodattamisen jälkeen uutetta, joka ei sisällä liuotinjäämiä eikä haihtumattomia kontaminoivia aineita, joita on tavallisesti läsnä teollisuudessa käytetyissä liuottimissa. Lisäksi tätä uutetta voidaan käyttää suoraan useimmissa tavallisissa farmaseuttisissa valmisteissa uutetta tätä enempää puhdistamatta. Saadut tuotteet voidaan valinnaisesti 15 kuivata vakuuissa alueella 35-80 °C olevissa lämpötiloissa.

Oheisen keksinnön kohteena olevassa menetelmässä uutto toteutetaan alueella 30-50 °C olevissa lämpötiloissa, ja alueella 100-350 baaria olevissa paineissa. Menetelmässä haihduttaminen tapahtuu alueella 20- 20 30 °C olevissa lämpötiloissa, ja alueella 50-70 olevissa paineissa.

Näissä työskentelyolosuhteissa saadaan tuotteiden kuivaamisen jälkeen pysyvä kellanoranssi, vedetön ja hajuton öljy, joka on menetelmässä erotetuista osista haihtuvin.

25

Saatujen tuotteiden kemialliset ja fysikaaliset ominaisuudet ovat:

- paksuus: noin 0,9;
- taitekerroin: noin 1,45 20 °C:n lämpötilassa;
- 30 - saippuoitumattomien aineiden pitoisuus: noin 3 %.

Nämä saippuoitumattomat aineet koostuvat pääasiallisesti fytosterolien, joista tärkein on β -sitosteroli, seoksista, sekä tyydyttyneiden C₂₀-C₃₀-alkoholien, joista tärkein on oktakosanoli, seoksista.

35

Normaalioloissa β -sitosterolin pitoisuus vaihtelee alueella 0,2-0,35%,

1 kun taas n-oktakosanolin pitoisuus vaihtelee alueella 0,1-0,2 %.

Kyseisessä öljyssä nämä alkoholit ja sterolit ovat läsnä estereinä, sekä mitättöminä määrinä vapaassa muodossa.

5

Näiden alkoholien ja sterolien kvantitatiivinen määrittäminen voidaan toteuttaa vaivattomasti kaasukromatografisesti kapillaarikolonnia käyttäen, metanolyysin ja silyloinnin jälkeen, kirjallisuudessa kuvatuilla menetelmillä (Martinelli et al., Sixth International Symposium on Capillary Chromatography, Riva del Garda, toukokuu 14, 1985).

10

Tällä tavalla saadulla öljyllä todettiin biokemiallisissa ja farmakologisissa kokeissa merkittävää antiandrogeenista, hormoneja säätelevää ja turvotusta estävää vaikutusta, yhtäpitävästi kirjallisuudessa samankaltaisilla, kuitenkin mutkikkaammilla menetelmillä valmistetuilla tuotteilla saatujen tulosten kanssa.

15

Seuraavassa esitetyt esimerkit havainnollistavat keksintöä sitä kuitenkaan millään tavalla rajoittamatta.

20

Esimerkki 1

Tilavuudeltaan 5 litran suuruisessa uuttolaitteessa, joka oli varustettu lämmityslaitteella sekä kaikilla paineen säätämiseksi välttämättömillä välineillä, uutettiin 1,2 kg *Serenoa repens*-hedelmiä, jotka oli jauhettu hienoksi kylmässä (-20 °C:n lämpötilassa) murskaamalla.

25

Lääkeainetta uutettiin 2 tunnin ajan käyttäen tämän jälkeen 10 litraa jatkuvasti kierrätettyä hiilidioksidia CO₂, 35 °C:n lämpötilassa ja 250 baarin paineessa. Liuottimen haihduttamisen jälkeen uutettu materiaali otettiin talteen ja sitä kuivattiin 2 elohopeamillimetrin (2 mm Hg) paineessa ja 45 °C:n lämpötilassa 24 tunnin ajan.

30

Tällä tavalla saatiin 0,138 kg kellanoranssia kirkasta öljyä, jolla oli seuraavat ominaisuudet:

35

- 1 - paksuus: 0,896
- taitekerroin: 1,46
- saippuoitumattomien aineiden pitoisuus: 2,52 %
- saippuoitumisluku: 230
- 5 - vapaiden rasvahappojen pitoisuus: 86 %.

Esimerkki 2

10 Tilavuudeltaan 5 litran suuruudessa uuttolaitteessa, joka oli varustettu lämmityslaitteella sekä kaikilla paineen nostamiseksi ja säätämiseksi välttämättömillä välineillä, uutettiin esimerkissä 1 kuvatulla tavalla 1,2 kg *Serenoa repens*-hedelmiä, jotka oli jauhettu hienoksi kylmässä.

15 Lääkeainetta uutettiin 2 tunnin ajan yhteensä 10 litralla jatkuvasti kierrätettyä hiilidioksidia CO_2 45 °C:n lämpötilassa ja 220 baarin paineessa, pitäen lauhduttajassa vallitseva lämpötila arvossa 25 °C ja paine arvossa 50 baaria.

20 Sen jälkeen, kun uutto oli suoritettu täydellisesti loppuun, ja kun CO_2 oli haihdutettu täydellisesti lauhduttimesta, vedellä kyllästynyt uutettu öljy otettiin talteen ja suodatettiin siten, että läsnä oli 12 g vedetöntä natriumsulfaattia.

25 Tällöin saatiin 145 g kellanoranssia öljyä; öljy kuivattiin täysin vedettömäksi vakuumissa 2 elohopeamillimetrin paineessa ja 50 °C:n lämpötilassa, ja sen ominaisuudet olivat samat kuin esimerkissä 1 saadulla öljyllä.

30

35

1 Patenttivaatimukset

L 9

1. Menetelmä lääkeaineiden uuttamiseksi öljypitoisista hedelmistä,
t u n n e t t u siitä, että liuottimena käytetään hiilidioksidia CO₂
5 ylikriittisissä olosuhteissa.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä,
että uuttamiseen käytetyt öljypitoiset hedelmät ovat *Serenoa repens*-
kasvin hedelmiä.
- 10 3. Patenttivaatimuksen 1 ja 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u
siitä, että uuttaminen toteutetaan alueella 30-50 °C olevissa lämpöti-
loissa, ja alueella 100-350 baaria olevissa paineissa.
- 15 4. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että uuttovaiheen jälkeen CO₂ haihdutetaan
alueella 20-30 °C olevissa lämpötiloissa ja alueella 50-70 olevissa
paineissa.
- 20 5. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että saadusta uutteesta voidaan tämän jälkeen
poistaa vettä.
- 25 6. Minkä tahansa edellä esitetyn patenttivaatimuksen mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että uutto toteutetaan jatkuvana jaksena.

30

35

1 Patentkrav

1. Förfarande för extraktion av läkemedel ur oljehaltiga frukter,
k ä n n e t e c k n a t därav, att koldioxid CO₂ i överkritiska för-
5 hållanden används som lösningsmedel.
2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav,
att de vid extraktionen använda oljehaltiga frukterna är Serenoa repens-
frukter.
- 10 3. Förfarande enligt patentkrav 1 och 2, k ä n n e t e c k n a t
därav, att extraktionen genomförs i en temperatur inom området 30-50°C
och vid ett tryck inom området 100-350 bar.
- 15 4. Förfarande enligt vilket som helst av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t därav, att CO₂ avdunstras efter extraktions-
steget i en temperatur inom området 20-30°C och vid ett tryck inom
området 50-70 bar.
- 20 5. Förfarande enligt vilket som helst av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t därav, att det erhållna extraktet därefter
kan utsättas för dehydrering.
- 25 6. Förfarande enligt vilket som helst av föregående patentkrav,
k ä n n e t e c k n a t därav, att extraktionen utförs i en konti-
nuerlig cykel.

30

35



Missing part