(19) **UA** (11) **77 308** (13) **C2**

(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20041210601, 04.06.2003

(24) Дата начала действия патента: 15.11.2006

(30) Приоритет: 10.06.2002 EP 02356104.6

(46) Дата публикации: 15.11.2006C07C 403/00 20060101AFI20060521RMUA C09B 61/00 20060101ALI20060310RMUA C09B 67/00 20060101ALI20060310RMUA C30B 1/00 20060101ALI20051110RMUA

(86) Заявка PCT: PCT/IB03/02101, 20030604

(72) Изобретатель: **Кеснель Яник, FR**

(73) Патентовладелец: **АДИСЕО ФРАНС С.А.С., FR**

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛОВ КАРОТИНОИДОВ

(57) Реферат:

Способ получения кристаллов каротиноидов из растительного экстракционного эфирного масла, которое содержит каротиноиды, который включает: (a) введение экстракционного эфирного масла в органический растворитель, спирт и основу при температуре кипения органического растворителя с образованием способной омыляться реакционной смеси; (b) выдерживание этой способной омыляться реакционной смеси на протяжении времени, достаточного для завершения реакции омыления, получая в результате этого омыленный продукт; (c) непроизвольное деление омыленного продукта на две фазы - органическую фазу и водную фазу; (d) разделение фаз и экстракцию водной фазы; (e) перегонку упомянутой органической фазы с целью получения кристаллов каротиноидов.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 11, 15.11.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

UA 77308 C2

UA 77308 C2

(19) UA (11) 77 308 (13) C2

(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL PROPERTY

(12) DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION

(21), (22) Application: 20041210601, 04.06.2003

(24) Effective date for property rights: 15.11.2006

(30) Priority: 10.06.2002 EP 02356104.6

(46) Publication date: 15.11.2006C07C 403/00 20060101AFI20060521RMUA C09B 61/00 20060101ALI20060310RMUA C09B 67/00 20060101ALI20060310RMUA C30B 1/00 20060101ALI20051110RMUA

(86) PCT application:
PCT/IB03/02101, 20030604

(72) Inventor:
Kesnel Yannik, FR

(73) Proprietor:
ADISSEO FRANCE S.A.S., FR

(54) A process for the production of carotenoid crystals

(57) Abstract:

A process for the production of carotenoid crystals from a carotenoid-containing plant oleoresin which process comprises (a) a first step of introducing the oleoresin to an organic solvent, an alcohol and a base under reflux temperature of the organic solvent to form a saponification reaction mixture; (b) maintaining said saponification reaction mixture for a period of time sufficient to complete the saponification reaction, thereby producing a saponified product, (c) allowing the resulting saponifiied product to separate into two phases comprising an organic phase and an aqueous phase, (d) separating said phases and extracting the aqueous phase; (e) distilling said organic phase to obtain the carotenoid crystals.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 11, 15.11.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 77308 C2

UA 77308 C2

(19) UA (11) 77 308 (13) C2

(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20041210601, 04.06.2003

(24) Дата набуття чинності: 15.11.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 10.06.2002 EP 02356104.6

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.11.2006C07C 403/00 20060101AFI20060521RMUA C09B 61/00 20060101ALI20060310RMUA C09B 67/00 20060101ALI20060310RMUA C30B 1/00 20060101ALI20051110RMUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору PCT:
PCT/IB03/02101, 20030604

(72) Винахідник(и):
Кеснель Янік , FR

(73) Власник(и):
АДІСЕО ФРАНС С.А.С., FR

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ КРИСТАЛІВ КАРОТИНОЇДІВ

(57) Реферат:

Спосіб одержання кристалів каротиноїдів з рослинної екстракційної ефірної олії, що містить каротиноїди, який включає: (a) введення екстракційної ефірної олії в органічний розчинник, спирт і основу при температурі кипіння органічного розчинника з утворенням здатної омилюватися реакційної суміші; (b) витримування цієї здатної омилюватися реакційної суміші протягом часу, достатнього для завершення реакції омилення, одержуючи в результаті цього омилений продукт; (c) мимовільний поділ омиленого продукту на дві фази - органічну фазу і водну фазу; (d) розділення фаз і екстракцію водної фази; (e) перегонку згаданої органічної фази з метою одержання кристалів каротиноїдів.

UA 77308 C2

UA 77308 C2

Опис винаходу

Цей винахід відноситься до утворення і виділення каротиноїдних сполук і, зокрема, до виділення кристалів ксантофілів із квіток чорнобривців.

Каротиноїди широко зустрічаються, наприклад, у природі, у фруктах, овочах, листі, мікроорганізмах і морських організмах. Каротиноїди використовують як антиоксиданти, харчові барвники та при лікуванні з метою попередження захворювання на рак. Ці сполуки можна легко екстрагувати з їхнього природного джерела за допомогою класичного методу екстракції, такого як описаний [у патенті США №6191293]. Однак одержувана концентрація каротиноїдів недостатньо висока для використання сирої екстракційної ефірної олії безпосередньо при споживанні людиною.

Відомі альтернативні хімічні способи утворення, виділення й очищення каротиноїдів, такі як спосіб, [розкритий у US 5648564]. При застосуванні цього способу в промисловому масштабі одержувані кількості кристалів ксантофілів невеликі: звичайно вихід і чистота складають 59% і 79% відповідно. Схожий спосіб, [розкритий у WO 01/94279], пропонує вихід 80% і чистоту 70-51%. Аналогічні проблеми існують у способах, [розкритих у WO 01/28966, ES 2099683, WO 99/20587 і EP 0732378].

Поряд з цим, згадані способи попереднього рівня техніки, зважаючи на все, засновані на використанні великих об'ємів стоків, що значно забруднені лугом, як правило, гідроксидом калію, і водорозчинним органічним розчинником, як правило, 1,3-пропандіолом. У результаті цей продукт необхідно обробляти, що передбачає введення у промисловий спосіб додаткової дорогої стадії. Крім того, виділення кристалів каротиноїдів у таких процесах здійснюють шляхом центрифугування, ймовірно через високу в'язкість сирої реакційної суміші, що вимагає дорогого устаткування і великих капіталовкладень.

Цей винахід передбачає спосіб, у якому усунуті згадані вище недоліки попереднього рівня техніки, і, відповідно, цей винахід пропонує спосіб одержання кристалів каротиноїдів з рослинної екстракційної ефірної олії, що містить каротиноїди, який включає: (a) введення на першій стадії екстракційної ефірної олії в органічний розчинник, спирт і основу при температурі кипіння органічного розчинника з утворенням здатної омилюватися реакційної суміші; (b) витримування цієї здатної омилюватися реакційної суміші протягом часу, достатнього для завершення реакції омилення, одержуючи в результаті цього омилений продукт; (c) самовільний поділ омиленого продукту на дві фази - органічну фазу і водну фазу; (d) розділення фаз і екстракцію водної фази; (e) перегонку згаданої органічної фази з метою одержання кристалів каротиноїдів.

Спосіб даного винаходу, в порівнянні з відомими способами попереднього рівня техніки, має ту перевагу, що вихід продукту є більш високим, і цей продукт має більш високу чистоту. Одержані кристали не вимагають очищення.

Поряд з цим, винахід пропонує спосіб одержання чистих каротиноїдів, таких як каротени і ксантофіли, які знаходяться цілком у транс-конформації. У процесі перегонки відбувається ізомеризація цис-ізомерів. У результаті продукт, безпосередньо одержаний у результаті застосування способу запропонованого даним винаходом, придатний для споживання людиною чи як харчова добавка. Іншою перевагою цього винаходу є те, що об'єм стоків, що утворюються в процесі, у 2-32 рази менше об'ємів стоків у відомих способах. Використовувані розчинники відганяються наприкінці процесу і можуть бути використані повторно, забезпечуючи тим самим екологічно чистий спосіб одержання каротиноїдів. Крім того, використовуване у способі устаткування є простим, необхідність у центрифузі чи пристрої для сублімаційного сушіння відсутня, і це є привабливим з точки зору виробництва у промислових масштабах.

Спосіб запропонований даним винаходом відноситься до екстракції кристалів каротиноїдів з рослин, що містять каротиноїди. Каротиноїди, одержані способом запропонованим даним винаходом включають ксантофіли, наприклад, лютеїн, зеаксантин, капсорубін, капсантин, астаксантин і каталксантин, а також каротини, такі як бета-каротин і лікопен. Рослинами, що містять каротиноїди є переважно ті, які відомі високим вмістом бажаного складного ефіру каротиноїду, і серед них, квіти і ягоди чорнобривців. Ефірну олію екстрагують за допомогою способів, відомих з рівня техніки.

У першій стадії цього винаходу екстракційну ефірну олію змішують з органічним розчинником, спиртом і основою з утворенням здатної омилюватися реакційної суміші. Придатним органічним розчинником є органічний розчинник, що не змішується з водою, наприклад вуглеводень, такий як пентан, гексан, гептан і толуол; прості ефіри, такі як діізопропіловий ефір, метил-трет-бутиловий ефір (МТБЕ) , диетиловий ефір; хлоровані розчинники, такі як дихлорметан, дихлоретан, монохлорбензол (МХБ). Кількість розчинника може складати від 0,5 до 10л на 1кг ефірної олії, переважно від 1 до 4л на 1кг ефірної олії.

Що стосується спирту, ним може бути спирт, обраний з метанолу, етанолу, пропанолу, ізопропанолу, трет-бутанолу і бутанолу. Кращим спиртом є ізопропанол чи пропанол. Спирт використовують у кількості від 0,5 до 10л на 1кг ефірної олії, краще від 1 до 4л на 1кг ефірної олії.

Що стосується основи, у число придатних основ входять гідроксиди лужних металів, наприклад, гідроксид літію, натрію і калію; карбонати лужних металів, наприклад, карбонат літію, натрію і калію. Кращою основою є гідроксид натрію чи калію.

Першу стадію способу здійснюють за температури кипіння розчинника. Реагуючі речовини витримують за температури кипіння протягом часу, достатнього для завершення реакції омилення. Утворений омилений продукт складається з двох фаз, а саме, органічної фази і водної фази. Обидві фази самовільно розділяються, після чого водну фазу видаляють з реакційної системи. Органічну фазу, що залишилася, переганяють, видаляючи сліди розчинників, і одержують у результаті цього кристали каротиноїдів. Цю стадію способу зручно

UA 77308 C2

UA 77308 C2

проводити за температури від 50 до 100°С, краще від 80 до 85°С. Під час стадії перегонки для підтримки об'єму рідини доцільно безупинно вводити в систему воду.

Кристали, що утворилися, можуть бути відділені фільтрацією. Фільтрацію можна проводити за температури від 50 до 100°С. Виділені кристали після цього можуть бути промиті. Промивання можна здійснювати водою чи яким-небудь придатним розчинником, таким як ацетонітрил, чи яким-небудь спиртом (метанолом, етанолом, пропанолом, ізопропанолом і т.і.). Якщо використовують воду, цю стадію можна проводити за температури від 50 до 100°С, краще від 80 до 85°С. Якщо використовують розчинник, такий як ацетонітрил чи який-небудь спирт, цю стадію можна проводити за температури від -5 до 40°С, краще від 20 до 25°С.

Кількість води переважно складає від 1 до 20кг/л, бажано від 5 до 10кг/л.

Одержані кристали мають високу чистоту, звичайно від 85 до 99%, як правило, вище 95%. Вихід продукту звичайно складає від 40 до 90%, як правило від 70 до 80%.

Даний винахід описується далі в деталях з посиланнями на наступні приклади:

Приклад 1

72,8г екстракційної ефірної олії чорнобривців (отриманої від фірми Naturex, Франція, зі вмістом 128г каротиноїдів на 1кг ефірної олії) розчиняють в умовах кипіння в 150мл гексану і 150мл ізопропанолу. Потім вводять 150мл водного розчину гідроксиду натрію (30%-ного) і витримують суру реакційну суміш при кипінні і сильному перемішуванні в атмосфері азоту до завершення омилення (2,5 години, конверсія більш 97% на підставі даних рідинної хроматографії високого розрізнення (РХВР). У цей момент перемішування припиняють і суміш швидко розділяють на дві фази (верхню органічну фазу і нижню водну фазу) . Нижню водну фазу видаляють. Органічні розчинники (гексан і ізопропанол) відганяють, одночасно вводячи 500мл нагрітої (90 °С) води, підтримуючи вхідний потік приблизно рівним вихідному потоку, так щоб загальний об'єм рідкої фази не перевищував 600мл. Наприкінці перегонки суру суміш, яка містить водну рідку фазу і кристалічний каротиноїд, фільтрують з метою виділення закристалізованого каротиноїда. Осад на фільтрі промивають трьома 150-мл порціями теплої води, потім трьома 150-мл порціями ацетонітрилу кімнатної температури і потім трьома 150-мл порціями гексану кімнатної температури. Сліди розчинника, що залишилися, видаляють при зниженому тиску і кімнатній температурі. Одержують 6,76г оранжево-червоних кристалів чистого ксантофілу (вихід 72,3% на загальну кількість каротиноїдів). Кристали аналізують за допомогою РХВР: 91,2% лише транс-лютеіну, 8,8% лише транс-зеаксантину, цис-ізомерів та інших каротиноїдів не виявлено, загальний вихід каротиноїдів більш 95%.

Приклад 2

82,5г екстракційної ефірної олії чорнобривців (отриманої від фірми Plants Lipids Limited, Індія, зі вмістом 100г каротиноїдів на 1кг ефірної олії) розчиняють в умовах кипіння в 150мл гексану і 150мл ізопропанолу. Потім вводять 150мл водного розчину гідроксиду натрію (30%-ного) і витримують суру реакційну суміш при кипінні і сильному перемішуванні в атмосфері азоту до завершення омилення (2,5 години, конверсія більш 97% на підставі даних РХВР). У цей момент перемішування припиняють і суміш швидко розділяють на дві фази (верхню органічну фазу і нижню водну фазу). Нижню фазу (водну фазу) видаляють. Органічні розчинники (гексан і ізопропанол) відганяють, одночасно вводячи 500мл нагрітої (90 °С) води, підтримуючи вхідний потік приблизно рівним вихідному потоку, так щоб загальний об'єм рідкої фази не перевищував 600мл. Наприкінці перегонки суру суміш, яка містить водну рідку фазу і закристалізований каротиноїд, фільтрують з метою виділення кристалічних каротиноїдів. Осад на фільтрі промивають трьома 150-мл порціями теплої води, потім трьома 150-мл порціями етанолу кімнатної температури. Сліди розчинника, що залишилися, видаляють при зниженому тиску і кімнатній температурі. Одержують 6,45г оранжево-червоних кристалів чистого ксантофілу (вихід 78,2% на загальну кількість каротиноїдів). Ці кристали аналізують за допомогою РХВР: 91,2% лише транс-лютеіну, 8,8% лише транс-зеаксантину, цис-ізомерів та інших каротиноїдів не виявлено, загальний вихід каротиноїдів більш 95%.

Приклад 3

56,1г екстракційної ефірної олії чорнобривців (отриманої від фірми Naturex, Франція, зі вмістом 128г каротиноїдів на 1кг ефірної олії) розчиняють в умовах кипіння в 150мл гексану і 150мл ізопропанолу. Потім уводять 150мл водного розчину гідроксиду натрію (30%-ного) і витримують суру реакційну суміш при кипінні і сильному перемішуванні в атмосфері азоту до завершення омилення (2,5 години, конверсія більш 97% на підставі даних РХВР) . У цей момент перемішування припиняють і суміш швидко розділяють на дві фази: верхню органічну фазу і нижню водну фазу. Нижню водну фазу видаляють. Органічну фазу повільно вливають у 500мл нагрітої (95°С) води і відразу відганяють органічні розчинники, регулюючи вхідний потік так, щоб об'єм усередині був менш 600мл. Наприкінці додавання нагрівання продовжують до завершення відгону органічних розчинників, після чого кристали каротиноїдів збирають за допомогою фільтрації. Осад на фільтрі промивають трьома 150-мл порціями теплої води, потім трьома 150-мл порціями гексану кімнатної температури. Сліди розчинника, що залишилися, видаляють при зниженому тиску і кімнатній температурі. Одержують 3,5г оранжево-червоних кристалів чистого ксантофілу (вихід 51% на загальну кількість каротиноїдів і 92% на вміст каротиноїдів). Ці кристали аналізують за допомогою РХВР: 93% лише транс-лютеіну, 7% лише транс-зеаксантину, цис-ізомерів та інших каротиноїдів не виявлено, загальний вихід каротиноїдів більш 95%.

Приклади 4-17

Комерційно доступну екстракційну ефірну олію чорнобривців розчиняють у 10мл гептану при 45 °С, 2,5мл бутанолу і 2мл водного розчину гідроксиду натрію (30%-ного). Суміш перемішують в інертній атмосфері протягом 5 годин. Перемішування припиняють і суміш швидко розділяють на дві фази. Розділення двох фаз і наступну

UA 77308 C2

обробку проводять як у прикладі 1. Вихід продукту показаний у приведеній нижче таблиці 1.

Таблиця 1

Приклад	Маса (мг)	Конверсія, % (5год.)	Визначено каротиноїда (мг)	Відношення транс/цис	Вихід, % (на ефірну олію)	Вихід, % (на загальний вміст каротиноїдів)
4	97,3	>97	110,5	87/13	11,4%	88,2%
5		>97	113,3	87/13		
6	111,6	>97	119,2	90/10	11,4%	92,2%
7		>97	118,4	90/10		
8	120,8	>97	126,2	83/17	10,6%	87,5%
9		>97	124,7	84/16		
10	108,8	>97	137,2	94/6	12,4%	93,6%
11		>97	138,4	94/6		
12	112,1	>97	114,9	82/18	10,2%	86,5%
13		>97	113,4	82/18		
14	132,4	>97	146,6	91/9	11,1%	84, 9%
15		>97	146,0	92/8		
16	131,9	>97	139,4	89/11	10,6%	86,92%
17		>97	139,0	90/10		

Приклади 18-23

1г екстракційної ефірної олії (отриманої від фірми Plant Lipids Limited, 100г каротиноїдів у 1кг) розчиняють у різних розчинниках, як зазначено в приведеній нижче таблиці 2, додають спирт і потім 3мл гідроксидів лужних металів. Реакційну суміш перемішують в інертній атмосфері до завершення реакції.

Таблиця 2

Приклад	Розчинник	Спирт	Основа (30%-на)	T°C	Час (годин)	Конверсія (%)
18	МТБЕ	Бутанол	KOH	50	3	>95%
19	Толуол	Бутанол	NaOH	60	5	>95%
20	$C_2H_4Cl_2$	Ізопропанол	NaOH	60	3	>95%
21		Трет-BuOH	KOH	60	3	>95%
22	МХБ	Пропанол	KOH	60	3	>95%
23		2-Бутанол	NaOH	60	3	>95%

Формула винаходу

1. Спосіб одержання кристалів каротиноїдів з рослинної екстракційної ефірної олії, що містить каротиноїди, який включає:

(a) введення екстракційної ефірної олії в органічний розчинник, спирт і основу при температурі кипіння органічного розчинника з утворенням здатної омилюватися реакційної суміші;

(b) витримування цієї здатної омилюватися реакційної суміші протягом часу, достатнього для завершення реакції омилення, одержуючи в результаті цього омилений продукт;

(c) мимовільний поділ омиленого продукту на дві фази: органічну фазу і водну фазу;

(d) розділення фаз і екстракцію водної фази;

(e) перегонку згаданої органічної фази з одержанням кристалів каротиноїдів.

2. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що органічним розчинником є органічний розчинник, який не змішується з водою.

3. Спосіб за п. 2, який **відрізняється** тим, що органічним розчинником є вуглеводень, простий ефір чи хлорований розчинник.

4. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що органічним розчинником є вуглеводень, вибраний з таких вуглеводнів як пентан, гексан, гептан і толуол.

5. Спосіб за кожним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що спирт вибирають з метанолу, етанолу, пропанолу, ізопропанолу, трет-бутанолу і бутанолу.

6. Спосіб за кожним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що основу вибирають з гідроксиду лужного металу чи карбонату лужного металу.

7. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що основою є гідроксид літію, натрію чи калію.

8. Спосіб за кожним з попередніх пунктів, який **відрізняється** тим, що при перегонці в систему безупинно вводять воду.

Офіційний бюлетень "Промислоава власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 11, 15.11.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

UA 77308 C2

UA 77308 C2