



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 335 754**

51 Int. Cl.:  
**C07J 9/00** (2006.01)  
**C11B 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03701377 .8**  
96 Fecha de presentación : **27.01.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1470149**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.10.2004**

54 Título: **Procedimiento destilativo para extraer y purificar fitosteroles y fitostanoles de pez de taloio.**

30 Prioridad: **28.01.2002 US 60022**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**05.04.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**05.04.2010**

73 Titular/es: **Cognis IP Management GmbH**  
**Henkelstrasse 67**  
**40589 Düsseldorf, DE**

72 Inventor/es: **Schultz, Michael, E. y**  
**Sonnier, William, E.**

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 335 754 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

Procedimiento destilativo para extraer y purificar fitosteroles y fitostanoles de pez de taloíl.

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a la separación y la purificación de materiales no saponificables, tales como fitosteroles y fitostanoles, de pez de taloíl.

10 **Antecedentes de la invención**

Los esteroides son compuestos presentes en la naturaleza que realizan muchas funciones celulares críticas. Los fitosteroles, tales como campesterol, estigmasterol, campestanol y beta-sitosterol en plantas, ergosterol en hongos y colesterol en animales, son cada uno componentes principales de las membranas celulares y subcelulares en sus respectivos tipos de células. La fuente dietética de fitosteroles en seres humanos procede de material de plantas, es decir, vegetales y aceites de plantas. La dieta occidental media contiene aproximadamente 60-80 mg de fitosteroles al día, lo que puede contrastarse con una dieta vegetariana, que proporciona aproximadamente 500 mg al día. Recientemente, estos esteroides de plantas dietéticos han recibido una gran atención debido a sus posibles propiedades anticancerosas y su capacidad para disminuir los niveles de colesterol cuando se aportan como alimento a un número de especies de mamíferos, incluyendo seres humanos.

Generalmente, se acepta que los fitosteroles ofrecen una combinación única de seguridad a largo plazo, eficacia y versatilidad en el tratamiento de seres humanos. Los retos en curso con respecto a los fitosteroles son en su aislamiento, *extracción* y *purificación* de fuentes de plantas, y en determinar fuentes *adicionales* que sean económicas y manejables a gran escala.

Tradicionalmente, los fitosteroles se han aislado de fuentes tales como aceite de maíz, aceite de germen de trigo, pez de haba de soja y pez de aceite de maíz. De forma similar, se ha usado la pez de taloíl, que se obtiene durante el procedimiento de preparación de papel a partir de madera, particularmente madera de pino. Generalmente, en un procedimiento denominado el "Procedimiento Kraft", virutas de madera se digieren o cuecen durante 2 horas a 170°C en un licor acuoso que contiene hidróxido sódico y sulfuro sódico. La digestión deslignifica las virutas de madera y da lugar a pasta papelera celulósica, jabones sódicos de resina de trementina, jabones sódicos grasos, productos de degradación de lignina y un número de otros productos químicos. Los jabones sódicos de resina de trementina, los jabones sódicos grasos y otros compuestos hidrófobos, que permanecen en el licor de cocción, se separan concentrando el licor haciéndolos espumarse o flotar hasta la superficie (de ahí el término "espumas").

Las espumas comprenden generalmente, junto con jabones sódicos de resina de trementina y jabones sódicos grasos, compuestos hidrófobos tales como fitosteroles, fitostanoles, ésteres, alcoholes grasos, ceras y terpenos, a menudo denominados colectivamente la fracción no saponificable. Después de la acidulación de la espuma, el resultado es taloíl crudo. Este se destila a continuación para retirar los materiales volátiles dejando una "pez" como residuo. Los fitosteroles y sus análogos saturados pueden aislarse bien de la espuma o bien de la pez. Oy Kaukas AB en Finlandia ha estado poniendo en práctica la extracción comercial de fitosteroles del jabón de la espuma desde 1981. Patentes ejemplares en esta área incluyen: la Patente de EE. UU. N° 4.044.031 de Johansson *et al.*, que describe un procedimiento de extracción de hexano para la retirada de esteroides de espumas de jabón de sulfato crudo; la Patente de EE. UU. N° 3.965.085 de Oy Kaukas, que usa, para el aislamiento de fitosteroles del jabón, una mezcla de disolventes que comprende hexano, acetona, metanol y agua; y la Patente de EE. UU. N° 5.770.749 de Kutney *et al.*, que muestra un procedimiento de extracción de esteroides de jabón de formación de pasta papelera en el que la mezcla de disolventes comprende agua, cetona, un hidrocarburo y no comprende alcohol.

Un número de investigadores ha intentado extraer eficazmente fitosteroles de pez. En la Patente de EE. UU. N° 2.715.638, Albrecht *et al.* muestran el uso de una cantidad de solución alcalina diluida para neutralizar los ácidos grasos y de resina de trementina de la pez pero en una cantidad para saponificar los ésteres esteróicos. A continuación, la fase orgánica restante se separa y se saponifica con una solución alcalina alcohólica para convertir los ésteres esteróicos en esteroides libres para la dilución subsiguiente en agua caliente para precipitar los esteroides mediante enfriamiento.

La Patente de Estados Unidos N° 3.840.570 de Jullan proporciona un procedimiento para preparar esteroides a partir de pez de taloíl mediante extracción en una mezcla de agua-alcohol-hidrocarburo, seguido por saponificación y purificación subsiguiente. El material de partida en este procedimiento es pez de taloíl de la que se extraen fitosteroles y diversas impurezas. Se sabe que, en cualquier procedimiento de purificación de pez de taloíl, el alcohol de cadena larga y las impurezas ácidas son particularmente difíciles de separar de los esteroides (que son ellos mismos alcoholes de alto peso molecular). Este procedimiento es engorroso ya que implica varias etapas de extracción con disolvente con diferentes disolventes polares y no polares. La recuperación de los disolventes sería necesariamente compleja.

La Patente de EE. UU. N° 6.297.353 de Diaz *et al.* muestra un método para obtener materiales no saponificables a partir de taloíl crudo o sus productos de destilación a vacío, incluyendo ácidos grasos de taloíl, ácidos de resina de trementina de taloíl, taloíl destilado o pez, que comprende:

## ES 2 335 754 T3

- 1) “neutralizar” el material de partida con hidróxido sódico y/o hidróxido potásico;
- 2) deshidratar/secar la mezcla hasta un nivel de humedad no mayor de 10%;
- 5 3) destilar en dos columnas de destilación de corto recorrido; y
- 4) recoger el destilado libre de jabón y el residuo libre de compuestos neutros.

10 En los ejemplos de Diaz, particularmente 7 y 8, parece que el residuo de la destilación se extrae con hexano y etanol y a continuación se valora con ácido sulfúrico (columna 11, líneas 21-28 y columna 12 líneas 30-34). Los autores reivindican no saponificar el material de partida sino en cambio neutralizar, de ese modo *manteniendo*, en oposición a rompiendo, los enlaces éster.

15 Otros investigadores se han dirigido al punto del procesamiento de la pez de taloil: Patente de Estados Unidos N° 2.835.682 de Steiner y Fritz; Patente de Estados Unidos N° 2.573.891 de Christenson, Patente de EE. UU. N° 3.926.936 de Lehtinen, Patente de EE. UU. N° 4.524.024 de Hughes y Patente de EE. UU. N° 3.887.537 de Harada. En Harada, la pez se saponifica en primer lugar con una base de metal alcalino y un alcohol de bajo peso molecular y a continuación la mezcla se introduce en un evaporador de película delgada para retirar material de bajo punto de ebullición tal como agua, alcohol y materiales no saponificables ligeros. La fracción de cola del primer evaporador se alimenta a continuación a un segundo evaporador de película delgada en el que los materiales no saponificables, incluyendo los fitosteroles, se retiran como fracciones finales ligeras y un jabón fundido se recupera como la fracción de cola. Lehtinen muestra la recuperación de ácidos grasos y ácidos de resina de trementina haciendo reaccionar la pez con un álcali a 200-300°C, en la cantidad de 5 a 25% de pez de taloil, antes de la destilación a vacío de la mezcla calentada para recuperar los ácidos grasos y los ácidos de resina de trementina en la fracción de destilado.

Un objetivo de la presente invención es obviar o mitigar las desventajas e insuficiencias de los procedimientos conocidos previos.

### 30 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento para aislar y purificar fitosteroles y fitostanoles de pez de taloil, que comprende:

- 35 a) alimentar la pez a una primera columna de destilación;
- b) destilar la pez para retirar ácidos de resina de trementina y ácidos grasos en exceso para formar una pez destilada;
- 40 c) saponificar la pez destilada con una solución acuosa de una o más bases de metales alcalinos para formar una pez saponificada;
- d) neutralizar la pez saponificada con una cantidad de ácido suficiente para alcanzar un pH final de entre 5,8 y 6,3, formando de ese modo una pez neutralizada;
- 45 e) dejar que la pez neutralizada se separe en fases durante un período de al menos 12 horas o hasta que el contenido de agua de la pez, durante la separación de fases, sea menor de 15%, formando de ese modo una pez sedimentada y una fase acuosa;
- 50 f) retirar sustancialmente toda el agua restante de la pez sedimentada para formar una pez modificada;
- g) destilar la pez modificada en una segunda columna de destilación para retirar fracciones finales ligeras de la pez modificada y para producir una fracción de cola que comprende fitosteroles y/o fitostanoles libres;
- 55 h) destilar solo la fracción de cola en una tercera columna de destilación para producir un destilado de fase ligera que comprende fitosteroles y/o fitostanoles libres;
- i) disolver sólo el destilado de fase ligera en un disolvente que comprende al menos un alcohol para producir una solución de fitosteroles y/o fitostanoles;
- 60 j) enfriar la solución para formar una suspensión con fitosteroles y/o fitostanoles cristalizados en la misma; y
- k) lavar, filtrar y secar la suspensión para aislar del filtrado los fitosteroles y/o fitostanoles cristalizados.

65 La presente invención comprende además composiciones de fitosteroles y/o fitostanoles preparadas de acuerdo con el procedimiento descrito en la presente memoria.

**Breve referencia a los dibujos**

Diversos aspectos de la invención se ilustrarán mediante los siguientes dibujos no limitativos, en los que:

5 la Figura 1 es un organigrama de un procedimiento de extracción y purificación de pez de taloíl de acuerdo con la presente invención;

la Figura 2 es un organigrama de una realización del procedimiento de la presente invención.

**10 Realizaciones preferidas de la invención**

La presente invención proporciona un método único para el procesamiento de pez de taloíl con el propósito específico de separar los fitosteroles y fitostanoles de la misma. El término “fitosteroles y/o fitostanoles”, según se usa en la presente memoria para referirse a la mezcla extraída y purificada de pez de taloíl de acuerdo con la presente invención, se refiere a una mezcla, la mayoría de la cual comprende fitosteroles y/o fitostanoles. Se entiende que el término “pez de taloíl” o “pez”, posteriormente en la presente memoria, significa el producto residual bituminoso oscuro de la destilación de taloíl crudo, habiéndose producido el último mediante acidulación de jabón de espuma. El jabón de espuma, a su vez, se produce mediante la evaporación de licor negro, uno de los productos del “Procedimiento Kraft”, en el que virutas de madera se digieren con una solución alcalina. Las etapas para producir pez a partir de virutas de madera son bien conocidas y puestas en práctica en la especialidad y no se detallarán en la presente memoria.

Desde una perspectiva técnica, de todos los productos derivados de madera o silvicultura, son el jabón y la pez los que son más adecuados para el aislamiento y la purificación de fitosteroles. Tanto el jabón como la pez tienen sus ventajas y desventajas como materiales de partida. Durante la destilación de taloíl a alta temperatura, puede producirse alguna descomposición térmica de los constituyentes volátiles o los fitosteroles, con el resultado de que estas sustancias descompuestas permanecen en la pez. Sin embargo, dos ventajas de la pez que no pueden pasarse por alto son que tiene una concentración de esteroides superior que el jabón (hasta 18% de su masa) y tiene un volumen hasta seis veces menor en comparación con el jabón, lo que la hace más económica para trabajar con ella. Dentro del alcance de la presente invención, se proporciona un procedimiento de extracción y purificación que es eficaz para producir buenos rendimientos de fitosteroles a partir de la pez a las altas puridades requeridas para usos farmacéuticos, nutracéuticos y alimentarios.

Las virutas de madera a partir de las cuales deriva originalmente el material de partida (pez) de la presente invención pueden ser de cualquier variedad de madera dura o madera blanda de árbol, incluyendo, pero no limitada a, abeto, cedro, pino, picea, roble, cicuta y álamo. Lo más preferiblemente, las virutas a partir de las cuales se produce la pez son de cualquier variedad de maderas de bosques del noroeste del Pacífico o el sureste americano o Europa.

Se sabe que la pez de taloíl incluye una variedad de fitosteroles libres y esterificados incluyendo, pero no limitados a, sitosterol, estigmasterol, campesterol y sus equivalentes saturados. Los esteroides y estanoles libres, una vez extraídos y purificados de la pez, pueden usarse como tales en productos farmacéuticos, productos nutracéuticos, alimentos, bebidas y similares, o pueden modificarse químicamente para conferir propiedades tales como estabilidad o solubilidad. Ejemplos de tal manipulación se proporcionan en WO-A-01/00653, WO-A-00/78789, WO-A-01/32679, WO-A-99/63841, WO-A-01/66560 y la Patente de EE. UU. N° 6.087.353, todas las cuales están cedidas a Forbes Medi-Tech Inc.

Se conoce la extracción de esteroides de pez usando una etapa de saponificación inicial seguida por una destilación en dos etapas: Patente de EE. UU. N° 3.887.537 de Harada. Además, se conoce la extracción de esteroides de pez mediante un procedimiento que implica las siguientes etapas:

- 50 1) una base de metal alcalino se añade a la pez y se mezcla a temperaturas elevadas para saponificar;
- 2) un ácido mineral fuerte se añade a continuación a la pez neutralizada para neutralizar;
- 55 3) la pez neutralizada se calienta a continuación bajo vacío para retirar el agua en exceso - el resultado neto es una “pez modificada”;
- 4) esta pez modificada se añade a un evaporador de película rotativa para retirar las “fracciones finales ligeras” de la pez. La porción de cola comprende los fitosteroles.
- 60 5) la porción de cola se mueve hasta un segundo evaporador, esta vez de “película delgada”, para destilar los fitosteroles a un destilado de “fase ligera”;
- 6) a continuación, el destilado de fase ligera se calienta y se remueve en alcohol para disolver los fitosteroles;
- 65 7) la solución se enfría y se mezcla a alta velocidad produciendo una suspensión que se enfría, se lava y se filtra hasta sequedad. Se recuperan cristales de fitosterol.

## ES 2 335 754 T3

La familia de solicitudes que cubre este procedimiento incluye la Solicitud de Patente Canadiense N° 2.230.373 y WO-A-99/42471, todas las cuales son poseídas por el presente cesionario. Sin embargo, lo que se proporciona dentro del alcance de la presente invención es un procedimiento superior que sobrepasa todos los otros procedimientos de extracción y purificación de pez conocidos en términos de rendimiento de esteroides y eficacia. Los cambios que distinguen a la presente invención de la divulgación y las reivindicaciones de WO-A-99/42471 no son meramente hábito sino que representan mejoras significativas, hasta ahora no reconocidas, como se hará evidente más adelante.

El primer aspecto del procedimiento de la presente invención, que es crítico, es alimentar la pez a una primera columna de destilación y posteriormente destilar la pez. Esta etapa de destilación preliminar sirve para dos propósitos. En primer lugar, los ácidos de resina de trementina y los ácidos grasos en exceso se retiran haciendo de ese modo la etapa de saponificación subsiguiente más eficaz en términos de conversión de ésteres esterilicos en esteroides libres. En segundo lugar, la destilación reduce la cantidad de base de metal alcalino requerida para la saponificación y la cantidad de ácido requerida para la neutralización subsiguiente. En una realización preferida, la pez se destila para alcanzar un índice de acidez de menos de 40, lo más preferiblemente menos de 30. Esta etapa es particularmente importante en fuentes de pez que tienen índices de acidez altos. La columna de destilación puede seleccionarse del grupo que consiste en columnas de destilación de corto recorrido, columnas de evaporación de película rotativa y columnas de destilación molecular. En una realización preferida, la columna de destilación usada en esta etapa es una columna de evaporación de película rotativa. En ninguno de los procedimientos anteriores se usa este pretratamiento de la pez.

La segunda etapa del procedimiento de la presente invención es la saponificación de la pez destilada añadiendo una solución acuosa de una o más bases de metal alcalino. Bases preferidas incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico o combinaciones de ambos. Aunque en alguna medida dependiente de la fuente de pez, el porcentaje en peso de metal alcalino con respecto a la pez debe estar en el intervalo de 1% a 30%. Más preferiblemente, el intervalo es de 1 a 10% o de 1 a 15% sobre una base anhidra. Para fuentes de pez con índices de acidez altos, deben usarse una base de metal más alcalino y tiempos de reacción más prolongados para alcanzar una conversión satisfactoria del éster esterilico en esteroide libre. Por ejemplo, una fuente de pez con un índice de acidez de 50 requeriría que el porcentaje en peso de metal alcalino a pez estuviera en el intervalo de 20% a 25%. Preferiblemente, la saponificación se efectúa a una temperatura en el intervalo de 100°C a 250°C durante un período en el intervalo de 60 a 300 minutos, más preferiblemente 120-240 minutos.

La tercera etapa es neutralizar la pez saponificada con uno o más ácidos para alcanzar un pH final de entre 5,8 y 6,3. Es crítico alcanzar un pH dentro de este intervalo. Un pH superior dará como resultado dificultad en las etapas de retirada de agua subsiguientes. Un pH inferior catalizará la reversión de los esteroides libres hasta su forma esterificada durante el almacenamiento y el manejo, reduciendo de ese modo significativamente el rendimiento final de esteroides libres. Preferiblemente, la neutralización se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 90°C a 130°C, más preferiblemente en el intervalo de 100°C a 120°C, más preferiblemente de 101°C a 120°C y lo más preferiblemente de 105°C a 118°C durante un período de 1 a 10 horas. Se prefieren temperaturas en el extremo superior del intervalo ya que esto reduce la viscosidad y permite una mezcladura más eficaz de la pez y el ácido, facilitando de ese modo una neutralización más rápida. Ácidos que pueden usarse incluyen todos los ácidos orgánicos y minerales, incluyendo, pero no limitados a, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico o cualquier combinación de los mismos. En una realización preferida, la etapa de neutralización se lleva a cabo bajo agitación y/o mezcladura vigorosas. Pueden usarse procedimientos tanto discontinuos como continuos. En el caso de un sistema continuo, se prefiere usar un mezclador en este paso. En WO-A-99/42471 no se realiza una descripción de la temperatura de neutralización superior preferida.

La cuarta etapa es permitir que la pez neutralizada sedimente durante un período de al menos 12 horas o hasta que el contenido de agua de la pez, durante la separación de fases, sea menor de 15%, formándose de ese modo una pez sedimentada y una fase acuosa. En esta etapa, el agua añadida durante las etapas previas de saponificación y neutralización se retira, preferiblemente mediante separación de fases y evaporación (separación por arrastre). Esta sedimentación puede alcanzarse manteniendo la pez neutralizada en un recipiente durante el período de tiempo requerido sin agitación. La sedimentación puede producirse en el mismo recipiente que las etapas de saponificación y neutralización previas o en un recipiente separado. Lo que es crítico es que el contenido de agua al terminar esta etapa debe ser menor de 15%, más preferiblemente menor de 10%, de otro modo la pez será demasiado viscosa después de la retirada de agua final y difícil de procesar más aguas abajo debido al alto contenido de sales de neutralización. Se prefiere que la temperatura para esta etapa de sedimentación se mantenga a la temperatura de la etapa de neutralización previa. Este tipo de etapa de sedimentación o una apreciación de sus beneficios no se describen en ninguna de las publicaciones previas.

Adicionalmente, puede incluirse una segunda etapa de separación de fases, en la que la fase acuosa retirada en el primer procedimiento de sedimentación se transfiere a otro recipiente para una separación de fases secundaria. Durante la primera etapa de separación de fases, existe una capa de "trapo" o emulsión entre la fase acuosa y la fase orgánica, que debe retirarse para mejorar la calidad de la pez antes de las etapas de destilación aguas abajo. En el recipiente secundario, se deja que se separe la capa de trapo "sedimentando" adicionalmente sin agitación. Se prefiere que la temperatura para esta segunda etapa de separación de fases se mantenga a la temperatura de la etapa de sedimentación previa.

Después de la etapa o las etapas de sedimentación, y a pesar de la retirada de agua en la etapa previa, la pez debe deshidratarse adicionalmente, es decir, sustancialmente toda el agua restante procedente de la pez sedimentada debe retirarse. Esto puede conseguirse por cualquier medio que facilite el desprendimiento en masa de agua de la

## ES 2 335 754 T3

fase orgánica, por ejemplo, calentando a una temperatura suficiente o calentando bajo condiciones de vacío. Lo más preferiblemente, el agua debe retirarse usando una separación por arrastre a presión en la que la presión no es mayor que la atmosférica y la temperatura se mantiene por debajo de 105°C para prevenir la reversión de los esteroides libres hasta ésteres esterilícos a medida que se retira el agua.

Se prefiere que la temperatura de la pez después de la etapa de deshidratación se enfríe hasta menos de aproximadamente 80°C, según se apunta anteriormente, para evitar la reversión de los esteroides libres hasta ésteres esterilícos. Por otra parte, si la pez deshidratada ha de almacenarse antes del inicio de las etapas de procesamiento aguas abajo, debe enfriarse y mantenerse a una temperatura de aproximadamente 60°C o menos.

Todas las etapas, descritas hasta ahora, se refieren a diversos pretratamientos de la pez “en bruto” (residuo de destilación de taloil crudo) antes de que se someta a las etapas de extracción subsiguientes. El modo particular en el que se modifica la pez es crítico para el éxito del procedimiento de la presente invención. De acuerdo con esto, el término pez “modificada”, con el alcance de la presente invención, se refiere a una pez que, *como mínimo*, se ha sometido a:

- destilación anterior a la saponificación, preferiblemente para alcanzar un índice de acidez de menos de 40
- saponificación, preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 100°C a 250°C durante un período en el intervalo de 60 a 300 minutos
- neutralización para alcanzar un pH en el intervalo de 5,8 a 6,3, preferiblemente a una temperatura que supera 100°C y con agitación vigorosa
- al menos una sedimentación/separación de fases, y
- deshidratación, preferiblemente a una presión no mayor que la presión atmosférica y a una temperatura por debajo de 105°C.

Después de la deshidratación, la pez “modificada” está en la forma más apropiada y eficaz para las dos etapas de destilación a vacío subsiguientes (la segunda y la tercera del procedimiento) que siguen. Las columnas de destilación descendentes de corto recorrido con o sin rascador, las centrífugas de columna de destilación de corto recorrido planas, giratorias u otras, las columnas de destilación de corto recorrido de múltiples pasos, las columnas de destilación molecular, las columnas de evaporación de película rotativa y las columnas de evaporación de película delgada son todas adecuadas para el uso dentro de la presente invención. En un modo preferido, se usan evaporadores de película rotativa o columnas de destilación de corto recorrido. Las condiciones de destilación se describen con más detalle posteriormente. En una realización, un desgasificador puede hacerse funcionar justo antes del segundo paso de destilación evaporativa para ayudar en la retirada de agua residual y componentes de bajo punto de ebullición.

El destilado de fase ligera resultante de la tercera destilación comprende fitosteroides y/o fitostanoles libres. Subsiguientemente, se disuelve inmediatamente en un disolvente que comprende al menos un alcohol para producir una solución de fitosteroides y/o fitostanoles. La solución se enfría a continuación para formar una suspensión con fitosteroides y/o fitostanoles cristalizados en la misma y, por último, la suspensión se lava y se filtra para aislar los fitosteroides y/o fitostanoles cristalizados del filtrado. Preferiblemente, el disolvente usado para disolver el destilado de fase ligera comprende al menos un alcohol monohidroxilado de bajo peso molecular. Disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, y ésteres de acetato de los mismos, cetonas tales como acetona, metil-etil-cetona (MEK), metil-isobutil-cetona (MIBK), hidrocarburos C1 a C8 o mezclas de los mismos.

### 50 *Organigramas*

Durante el funcionamiento, y con referencia a las Figuras 1 y 2, en las que números iguales en cualquier parte se refieren al mismo elemento, el procedimiento preferido de la presente invención es como sigue:

Dentro del bloque 20, se proporciona la serie de etapas requeridas para producir una “pez 19 modificada” de acuerdo con la presente invención. Pez 1 de taloil se introduce en un evaporador 2 de película rotativa y se destila para retirar ácidos grasos y ácidos de resina de trementina en exceso, 3, produciendo de ese modo pez 4 destilada. Preferiblemente, este evaporador funciona en el intervalo de 100 a 10.000 micras de presión y a una temperatura en el intervalo de 240° a 285°C. Generalmente, dependiendo del caudal y la fuente de pez, lleva menos de un minuto alcanzar el índice de acidez deseado de 40 o menos. El índice de acidez de la pez puede determinarse tomando una muestra y valorando.

La pez 4 destilada se añade a continuación con una base 5 de metal alcalino a un reactor 6. La cantidad de base de metal alcalino con relación a la pez destilada preferiblemente debe ser suficiente para facilitar la saponificación sustancialmente completa o completa de la pez destilada. Generalmente, se prefiere una solución acuosa de una base de metal alcalino tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o una combinación de los mismos. Estos compuestos o combinaciones proporcionarán una alcalinidad relativamente alta por un coste relativamente razonable. Si se usan tales compuestos o combinaciones, entonces la proporción estequiométrica de base 5 de metal alcalino a pez 4 destilada que

## ES 2 335 754 T3

se requiere teóricamente para alcanzar la conversión completa típicamente puede ser aproximadamente 1% en peso. Factores que pueden influir en la cantidad precisa de base que ha de usarse incluyen las características específicas de la pez 1 de taloil y la pez 4 destilada (características que pueden diferir de partida a partida y de fuente a fuente) y, del modo más importante, el índice de acidez de la pez de taloil. Para fuentes de pez que tienen un alto índice de acidez, se requieren más base y un tiempo de reacción más prolongado para alcanzar una conversión satisfactoria de los ésteres esterilicos en esteroides libres.

Sin embargo, lo que es importante apuntar es que la cantidad de base requerida en esta etapa de saponificación, dentro del alcance de la presente invención, es menor que la requerida en procedimientos de saponificación previos debido al hecho de que la pez 1 de taloil se destila antes de la saponificación. Esto se debe, en parte, al hecho de que, en procedimientos conocidos previos, una cantidad significativa de la base se consume en la reacción con otros componentes de la pez tales como ácidos de resina de trementina y ácidos grasos. Una porción sustancial de estos componentes no deseados se retira en el evaporador 2 liberando la base para reaccionar con los ésteres esterilicos. No obstante, para proporcionar una fuerza conductora fuerte para la reacción de saponificación y para asegurar la conversión sustancialmente completa o completa de los ésteres esterilicos en esteroides libres, la proporción de base de metal alcalino a pez 4 destilada puede estar en el intervalo de 1 a 15% en peso. En una realización preferida, la pez 4 destilada se saponifica con sosa cáustica (hidróxido sódico) al 50% diluida hasta una concentración de entre 7 y 12%, lo más preferiblemente 9,5%.

La mezcla se recibe en un reactor 6 con suficiente vigor para mantener el contacto entre la pez 4 destilada y la base 5 de metal alcalino. Típicamente, una temperatura de funcionamiento en el intervalo de 100° a 250°C, más específicamente de 120° a 160°C y lo más específicamente 145°C, durante un período de tiempo en el intervalo de 120 a 240 minutos será suficiente para facilitar la conversión deseada.

Después de la saponificación en el reactor 6, la pez 7 saponificada se descarga a un segundo reactor 9 para la etapa de neutralización. El ácido 8 se añade al reactor 9 con este propósito. En una realización alternativa, esta etapa de neutralización se produce en el reactor 6 (el ácido 8 se añade directamente al reactor 6), el mismo recipiente que se usaba en la etapa de saponificación. De cualquier modo, es crítico que el pH final de esta etapa caiga dentro del intervalo de 5,8 a 6,3. Un pH superior dará como resultado una dificultad en las etapas de retirada de agua subsiguientes. Un pH inferior catalizará la reversión de los esteroides libres en su forma esterificada durante el almacenamiento y el manejo, reduciendo de ese modo significativamente el rendimiento final de esteroides libres. Preferiblemente, la neutralización se lleva a cabo a una temperatura en el intervalo de 90°C a 130°C, más preferiblemente en el intervalo de 100°C a 120°C, durante un período de 1 a 10 horas. Lo más preferible es que la temperatura sea mayor de 100°C. Se prefieren temperaturas en el extremo superior del intervalo ya que esto reduce la viscosidad y permite una mezcla más eficaz de la pez y el ácido, facilitando de ese modo la neutralización más rápida. Se prefiere la neutralización continua frente a la discontinua.

El ácido 8 puede ser un ácido orgánico simple tal como ácido acético o ácido fórmico, ambos de los cuales son comercialmente prácticos. Alternativamente, el ácido 8 puede ser un ácido mineral tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o ácido fosfórico. Estos son ácidos minerales relativamente fuertes y se prefieren a ácidos más débiles tales como ácido bórico. En una realización preferida, el ácido 8 es bien ácido fosfórico al 75% u 85% o bien ácido sulfúrico al 93-98%.

De acuerdo con esto, se añade suficiente ácido al reactor 9 (o al reactor 6 si se usa un recipiente para ambas etapas) para alcanzar un pH de la fase acuosa entre 5,8 y 6,3, dando de ese modo una pez 10 neutralizada. Se requiere una verificación para alcanzar este pH. Lo más preferido es que esta etapa de neutralización se lleve a cabo bajo agitación vigorosa, a una temperatura en el intervalo de 90°C a 105°C durante un período de tiempo suficiente para alcanzar un pH dentro del intervalo deseado. La cronología varía considerablemente dependiendo de si el procedimiento es discontinuo o continuo. Por ejemplo, el primero puede emplear sólo minutos para alcanzar el pH deseado, el último, una o más horas.

La pez 10 neutralizada se introduce en el recipiente 11 de sedimentación y se mantiene sin agitación durante un período de al menos 12 horas o hasta que el contenido de agua de la pez neutralizada es menor de 15%, preferiblemente menor de 10% en peso, dando de ese modo una pez 13 sedimentada y una fase 12 acuosa, la última de las cuales se descarta. El contenido de agua puede medirse mediante valoración de Krlki. Alternativamente, esta etapa de sedimentación puede producirse en cualquiera de los reactores 6 ó 9. Los factores clave son que no haya agitación en el recipiente y que el contenido de agua de la pez sea suficientemente reducido, hasta al menos dentro de los parámetros descritos en la presente memoria. En la realización más preferida, la pez 13 sedimentada se somete a una separación de fases secundaria en el depósito 14 de recepción para retirar la capa 15 de trapo y dar pez 16 ultrasedimentada. Una vez más, la pez se mantiene sin agitación y durante un período de 2 a 24 horas dependiendo del tamaño y la geometría del recipiente.

A pesar de la retirada significativa y crítica de agua durante las una o dos etapas de separación de fases previas, queda algo de agua en la pez ultrasedimentada que debe retirarse o retirarse sustancialmente antes de las etapas de destilación aguas abajo. De acuerdo con esto, la pez 16 ultrasedimentada se transfiere al reactor 17 y se somete a separación por arrastre bien a vacío o bien a presión atmosférica, es decir, para separar por arrastre o evaporar el agua restante, dando de ese modo la pez 19 modificada. En una realización, la temperatura en el reactor 17 se mantiene por debajo de 105° y el agua 18 se retira mediante separación por arrastre atmosférica. Esto puede ser continuo o

## ES 2 335 754 T3

discontinuo, aunque se prefiere lo último. Temperaturas por debajo de 105°C se prefieren para esta realización, ya que temperaturas superiores provocarán la reversión de algunos esteroides hasta su forma de éster. En otra, aunque menos preferida, realización, el agua 18 se retira separando por arrastre a vacío la pez 16 ultrasedimentada, es decir, calentando la pez (hasta aproximadamente 149°C) hasta que el contenido de agua es menos de 1%. Debido a esta separación por arrastre a vacío, la pez 19 modificada se enfría inmediatamente hasta una temperatura de menos de aproximadamente 80°C para prevenir o minimizar la reversión de esteroides libres hasta ésteres esterilizados.

La pez 19 modificada se introduce en un evaporador 21 de película rotativa de baja presión para la retirada de fracciones 23 finales ligeras. Estas fracciones finales ligeras comprenderán los ácidos grasos y ácidos de resina de trementina que no se retiraban en la destilación anterior a la saponificación. La fracción 22 de cola contiene los fitosteroides libres y se retira del evaporador 21 y se mueve hacia un segundo evaporador 24 de película rotativa de baja presión. El evaporador 24 sirve para destilar fitosteroides libres presentes en la fracción 22 hasta el destilado 25 de fase ligera. El destilado 25 también comprende alcoholes grasos, ácidos grasos, ácidos de resina de trementina y ésteres cerosos de alto peso molecular. Una fracción 26 de cola se almacena y puede usarse como un combustible o material de alimentación para otras industrias.

Las condiciones de reacción específicas (por ejemplo: temperatura, presión y tiempo de permanencia) dentro de cada uno de los evaporadores 21 y 24 variarán dependiendo de las características y el tipo de la pez que sirve de fuente así como del tipo de evaporador empleado. Estas condiciones también pueden variar dependiendo de si la pez modificada se “desgasifica” antes de la introducción de la pez 19 modificada en el evaporador 21. En una realización preferida, se usa un desgasificador (no mostrado en las figuras) para retirar agua residual y otros componentes de bajo punto de ebullición. Generalmente, el desgasificador funciona a aproximadamente 1000 a 10.000 micras y de 100°C a 175°C. La gama preferida de condiciones de destilación dentro del evaporador 21 es como sigue: temperatura de 190°C a 230°C y presión de 1000 a 15.000 micras. La gama preferida de condiciones de destilación dentro del evaporador 24 es como sigue: temperatura de 250° a 315°C y presión de 100 a 5.000 micras.

Durante esta destilación en dos pasos, existen dos factores que pueden incrementar significativamente la pureza del producto final. En primer lugar, el control de la velocidad de alimentación a los evaporadores 21 y 24 es importante debido a la formación de incrustaciones potencial de los dispositivos de absorción en frío dentro de los evaporadores que protegen los sistemas de vacío. Una velocidad de alimentación demasiado alta hará el procedimiento comercialmente inviable. Sin embargo, está totalmente dentro de la esfera de un experto en la técnica maximizar estas condiciones.

En segundo lugar, el control del contenido de esteroides en los cortes de destilación producidos en los evaporadores 21 y 24 puede medirse mediante análisis de GC y esta información usarse para controlar la temperatura y la velocidad de alimentación. Una vez más, está totalmente dentro de la esfera de un experto en la técnica maximizar estas condiciones.

El destilado 25 de fase ligera se introduce en un reactor 27 adicional, en el que se calienta y se remueve hasta que se ha producido la disolución en un disolvente 28 añadido. El disolvente 28, según se apunta anteriormente, puede incluir un alcohol y puede incluir agua. Se ha encontrado que la disolución eficaz de esteroides libres se produce a más de 65°C, más preferiblemente más de 70°C, y usando una relación de disolvente a destilado de 0,5-1,5. Pueden usarse otras temperaturas, sin embargo, la solubilidad de los fitosteroides disminuirá a menudo que se baja la temperatura. Hasta cierto punto, la temperatura preferida depende de la relación de disolvente a destilado. Cuanto más disolvente se use, menor será la temperatura de destilación y viceversa. Sin embargo, una cantidad superior de disolvente afecta negativamente al rendimiento, de modo que debe buscarse un equilibrio. Está totalmente dentro de la esfera de un experto en la técnica encontrar este “equilibrio”.

Cuando se ha producido la disolución, dando una solución de fitosteroides y fitostanoles, la última se enfría en el reactor 27, formando de ese modo una suspensión con los fitosteroides y los fitostanoles cristalizados en la misma. Típicamente, la temperatura a la que se efectúa la cristalización puede estar en el intervalo de 0 a 40°C (cuantas más impurezas, mayor será la temperatura requerida para la cristalización).

La suspensión 29 enfriada se lava y se hace pasar a través de un aparato de filtración comercial 30, ventajosamente usando disolvente 31 añadido. En una forma preferida, el disolvente 31 es el mismo disolvente que el usado en la etapa de cristalización (disolvente 28), el lavado de disolvente está a temperatura ambiente y la relación de lavado es de 0,5:1 a 1,5-1 con relación al caudal de suspensión al aparato 30. El secado se produce en un secador continuo dando fitosteroides y fitostanoles 32 purificados y filtrado 33 gastado.

En un aspecto adicional de la presente invención, y según se representa en la Figura 2, el filtrado 33 gastado se recupera, se separa por arrastre del disolvente 35 en el reactor 34 (un sistema de reciclado de disolvente) dando filtrado 36 separado por arrastre, y a continuación se trata térmicamente para convertir cualesquiera esteroides libres en ésteres esterilizados en el recipiente 37. El producto 38 de este procedimiento de reciclado puede alimentarse a continuación simultáneamente a la columna 2 de destilación anterior a la saponificación.

Ha de entenderse que todas las etapas del procedimiento descritas en la presente memoria pueden efectuarse en un formato discontinuo o continuo.

## ES 2 335 754 T3

### Ejemplo 1

#### *Preparación de "Pez Modificada"*

5 861 g de pez de taloil (TOP, B.C. Chemicals, origen noroeste de Canadá) que contiene 17,1% de esteroides totales (como ésteres de ácidos grasos y de resina de trementina), 172 g de NaOH (solución al 50%) y 640 g de agua desionizada se cargaron a un reactor de autoclave de laboratorio de 2 litros (Autoclave Engineers) equipado con un agitador mecánico y una repisa de calentamiento eléctrico. El contenido se calentó hasta 140-160°C y se mantuvo durante 1 h con remoción. Se observó una presión resultante de 2,76-4,14 bar (40-60 psig). La masa se enfrió hasta  
10 95°C y se añadieron 124 g de ácido fosfórico (85%). Se observó una ligera exoterma relacionada con la neutralización y la masa se calentó adicionalmente hasta 110°C para facilitar la mezcla. La masa se removió 30 min., después de lo cual se dejó sedimentar, sin remover, durante 2 h, mientras se mantenía la temperatura a 100-110°C. La temperatura se redujo hasta 95°C y la fase acuosa pesada se retiró a través de una válvula de fondo. 754 g de salmuera acuosa de amarillo transparente a parda que contenía principalmente sales de neutralización se retiraron justo hasta  
15 que se observara el límite de fase de la fase ligera orgánica bituminosa. 1014 g de fase orgánica ligera que contiene los esteroides hidrolizados, ácidos grasos y de resina de trementina, agua residual y sales de neutralización se descargaron a un matraz de fondo redondo, de vidrio, de 3 bocas, de 2 litros, equipado con un condensador, un agitador y una manta de calentamiento eléctrico. La masa neutralizada se calentó, con remoción, hasta 105°C, cuando el agua residual empezaba a eliminarse por ebullición. La temperatura se incrementó gradualmente hasta 135°C, durante lo cual  
20 se recogían aproximadamente 100 ml de agua. Se aplicó gradualmente un vacío al sistema por medio de una bomba mecánica. Se alcanzó un vacío final de 68,6 cm (27 pulgadas), durante lo cual se recogían 25 ml adicionales de agua. El vacío se liberó y los productos se recogieron. Se obtuvo un total de 131 g de agua separada por arrastre y 879 g de pez modificada. El análisis por GC de la pez modificada mostraba 154 mg/g (15,4%) de esteroides como el alcohol libre. La pez modificada así obtenida es adecuada como una alimentación para el equipo de destilación de alto vacío con el propósito de enriquecer adicionalmente el componente esteroideo.

### Ejemplo 2

#### *Destilación de Pez Modificada*

La pez modificada producida mediante el método del Ejemplo 1 se cargó a la cuba de alimentación de un aparato de destilación de corto recorrido a escala de laboratorio (UIC modelo KD-6, acero inoxidable). Este aparato es bien conocido por los que tienen práctica en la técnica y consiste en un evaporador cilíndrico calentado y un condensador  
35 coaxial. Una bomba de vacío mecánica proporciona los medios para hacer funcionar el sistema a presiones reducidas en el intervalo de 0,01 mbar a 1.000 mbar. Un mecanismo rotativo extiende el material de alimentación líquido en una película delgada sobre la superficie del evaporador afectando de ese modo a una porción del material de alimentación que ha de evaporarse. El material de alimentación vaporizado es transportado por difusión gaseosa a la superficie del condensador coaxial donde se condensa en una fase líquida conocida hasta ahora como destilado. La porción no  
40 vaporizada de la alimentación, conocida hasta ahora como residuo, fluye por gravedad y la acción de bombeo de las rasquetas hasta un punto de recogida en el que se retira del sistema por medio de una bomba mecánica. De forma similar, el destilado se recoge y se retira. El aparato así descrito proporciona por lo tanto medios para separar una alimentación de múltiples componentes en un destilado y fracciones residuales basándose en los diversos puntos de ebullición y el comportamiento de equilibrio gas-líquido de los componentes. Pueden emplearse etapas de evaporación  
45 adicionales para separar el destilado y/o el residuo en más fracciones. Estas etapas adicionales pueden alcanzarse empleando un aparato de destilación de corto recorrido adicional o haciendo pasar las fracciones destiladas a través de una sola unidad de corto recorrido de un modo discontinuo.

Aproximadamente 3.500 g (alrededor de 1 galón) de pez modificada se alimentaron continuamente al evaporador calentado que se hizo funcionar en el intervalo de 160-180°C y a una presión en el intervalo de 3-5 mbar. La velocidad de alimentación era aprox. 3.500 g/h. Se alcanzaba una relación de destilado a residuo de 5:95. Esta separación inicial de la alimentación en fracciones de destilado de aproximadamente 2-10% y fracciones de residuo correspondientes de 90-98% es ventajosa debido a que retira niveles bajos de agua residual no retirada en etapas de secado previas y también separa ciertos componentes de bajo punto de ebullición de la pez que son perjudiciales para etapas de  
55 destilación y purificación subsiguientes. La relación óptima de destilado a residuo de esta separación inicial, conocida hasta ahora como precorte, es variable y depende de los niveles de estas fracciones ligeras en la alimentación. Las condiciones relativamente suaves y la fracción de baja masa del destilado tomada en el precorte dan como resultado pérdidas de esteroides solo mínimas.

La fracción de residuo de 95% obtenida en la operación de precorte se alimentó de nuevo al aparato de destilación de corto recorrido. Temperaturas del evaporador en el intervalo 240-260°C y presiones en el intervalo 0,5-1,5 mbar se emplearon para alcanzar una relación de destilado a residuo de aproximadamente 40:60. Esta fracción de destilado de 40% nominal es variable y debe determinarse experimentalmente para diversos materiales de alimentación de pez de taloil. En el presente ejemplo, se analizó mediante GC que la fracción de destilado de 40% nominal contenía 28,2%  
65 de esteroides libres. El destilado así obtenido es adecuado para la purificación subsiguiente mediante cristalización en disolvente. Ha de entenderse que son posibles recuperaciones superiores de esteroide en las fracciones de destilado, pero niveles superiores de impurezas que hierven simultáneamente que también pueden estar presentes en el destilado pueden tener un efecto perjudicial sobre la pureza del producto final obtenido.

## ES 2 335 754 T3

### Ejemplo 3

#### *Cristalización de Destilado Enriquecido en Esteroles*

5 En un matraz Erlenmeyer de 250 ml, 40,0 g del destilado de 40% nominal obtenido en el Ejemplo 2 se combinaron con 60,0 g de una mezcla de disolventes comprendida por 80% de metanol y 20% de isopropanol. La mezcla se calentó sobre una placa calefactora junto hasta por debajo de la ebullición (alrededor de 60-65°C) efectuando de ese modo la disolución completa del destilado en el disolvente dando como resultado un líquido transparente color caramelo sin sólidos visibles. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente (alrededor de 20-25°C) con turbulencia ocasional. Empiezan a formarse en la solución cristales aciculares a aproximadamente 55°C, que rápidamente alcanzaba un carácter similar a una suspensión espesada. La suspensión a temperatura ambiente se filtró a vacío en un embudo Buchner y la torta filtrante resultante se lavó con dos porciones de 30 ml de la combinación de disolventes. Los cristales blancos brillantes se secaron en un horno de vacío a 70°C durante 1 h para dar 8,3 g de producto seco. El análisis de GC mostraba 96,3% de esteroides. El punto de fusión era 138,3°C.

### Ejemplo 4

#### *Preparación a Escala Industrial de Pez Modificada*

20 En un procedimiento análogo al Ejemplo 1, 6.035 kg (13.304 libras) de pez de taloil (TOP, B.C. Chemicals, origen noroeste de Canadá), 1116 kg (2460 libras) de sosa cáustica líquida (50% calidad industrial) y 4695 kg (10.350 libras) de agua (potable municipal) se cargaron a un reactor de acero inoxidable de 15.142 l (4.000 galones). El reactor se calentó por medio de presión de vapor de agua sobre un serpentín de calentamiento interno hasta una temperatura final de 144,4°C (292°F) durante un período de 3 h. Se mantuvo agitación moderada para asegurar que todas las fases permanecieran bien dispersadas. La temperatura se disminuyó hasta aproximadamente 93,3-98,9°C (200-210°F) durante un período de una hora por medio de agua de enfriamiento en el serpentín interno. Se cargaron 1.174 kg (2.589 libras) de ácido fosfórico al 75%. La mezcladura se mantuvo durante una hora después de la adición del ácido. Después de 30 min de tiempo de sedimentación, se tomó una muestra acuosa de la salida del fondo del reactor. El pH de la muestra era 5,9. La partida de saponificación neutralizada se transfirió a un depósito de sedimentación de 60.567 l (16.000 galones). Una segunda partida saponificada y neutralizada idéntica se preparó y se transfirió al depósito de sedimentación. Las partidas combinadas se dejaron sedimentar durante 12 h. La temperatura se mantuvo a 87,8-93,3°C (190-200°F) durante el período de sedimentación. Al final del período de sedimentación, una fase pesada de salmuera acuosa se drenó del depósito mientras un operario verificaba un vidrio de observación para detectar la superficie de contacto de las fases. Se retiraba un total de 18.870 l (4.985 galones) de capa de salmuera. La capa orgánica restante se muestreó con respecto al contenido de agua y mostraba 4,2% de agua mediante valoración de Karl Fischer. La capa orgánica se calentó a presión atmosférica por medio de presión de vapor de agua sobre un serpentín interno hasta una temperatura final de 112,8°C (235°F). El agua residual se vaporizó súbitamente y se condensó por medio de un condensador superior. El tiempo de separación por arrastre era aproximadamente 2 h. Se tomó una muestra final de pez modificada y mostraba un contenido de agua de 0,98%. El análisis cromatográfico de gases adicional mostraba 16,84% de esteroides totales (ésteres y alcohol combinados) y 15,16% de esteroides libres (solo forma alcohólica).

### Ejemplo 5

#### *Destilación a Escala Industrial de Pez Modificada*

50 Pez modificada tal como la preparada en el Ejemplo 4. se alimentó continuamente a un sistema de destilación de corto recorrido de dos pasos (UIC KD-1200, superficies del evaporador 12 m<sup>2</sup>). El sistema se conectó en serie, alimentándose la corriente de residuo (pesada) procedente de primer paso directamente al segundo paso. La temperatura de las superficies de evaporación se controla por medio de un sistema de circulación de aire caliente. Las superficies de condensación para cada paso pueden controlarse independientemente por medio de un sistema de circulación de agua templada. Puede aspirarse vacío en cualquier paso independientemente por medio de bombas de vacío mecánicas equipadas con intensificadores tipo Roots de 2 pasos. El agua residual y los gases disueltos se separan de la alimentación antes del primer paso del evaporador, por medio de un depósito de vaporización súbita. Antes de la vaporización súbita, la temperatura de la alimentación puede calentarse por encima de su temperatura de almacenamiento por medio de un cambiador de calor de envuelta y tubo calentado con vapor de agua. Los siguientes parámetros del procedimiento representan valores medios a lo largo de un período continuo de 24 h:

60	Temp Aliment.:	136,7°C (278°F)
	Velocidad Aliment.:	15,0 kg/min. (33,5 libras/min.)
	Temp. Evap. 1:	193,3°C (380°F)
65	Presión Evap. 1:	4,5 mm de Hg abs.

## ES 2 335 754 T3

	Temp Cond. 1:	23,9°C (75°F)
	Flujo Dest. 1:	1,4 kg/min. (3,4 libras/min)
5	Flujo Residuo 1:	13,6 kg/min (30,1 libras/min.)
	Temp. Evap. 2:	266,1 (511°F)
	Presión Evap. 2:	1,6 mm de Hg abs.
10	Temp Cond. 2:	45°C (113°F)
	Flujo Dest. 2:	5,9 kg/min (13,6 libras/min.)
15	Flujo Residuo 2:	7,3 kg/min (16,5 libras/min.).

El destilado así obtenido del efecto del evaporador N° 2 se analizó subsiguientemente mediante GC y se encontró que contenía 22,6% de esterol libre.

### Ejemplo 6

#### *Cristalización a Escala Industrial de Destilado Enriquecido en Esteroles*

9.072 kg (20.000 libras) de destilado enriquecido en esteroides tal como el producido en el Ejemplo 5 se cargaron a un reactor de depósito removido de acero inoxidable con camisa de 24.605 l (6.500 galones). Asimismo, se cargaron 9.072 kg (20.000 libras) de una combinación de disolventes de composición 80% de metanol y 20% de isopropanol. La mezcla se calentó por medio de presión de vapor de agua sobre la camisa hasta una temperatura de 71,1°C (160°F) y se mantuvo durante 1 h bajo agitación moderada. La mezcla calentada se alimentó a 45,4 kg/min (100 libras/min) a un cristizador continuo de superficie rascada de dos pasos (Armstrong) de construcción de acero inoxidable. El primer paso del cristizador se enfrió por medio de agua de la torre de enfriamiento de 25,5°C (78°F) de temperatura media sobre su camisa. La camisa del segundo paso estaba conectada a un sistema de agua refrigerada mantenido a 7,2°C (45°F). La temperatura media entre pasos de la masa del cristizador era 50°C (122°F). La temperatura media de salida era 29,4°C (85°F). La suspensión así cristalizada se recogió en un depósito amortiguador de acero inoxidable de 24.605 l (6.500 galones) equipado con agitador y bomba de recirculación. La suspensión se alimentó a un filtro continuo con correa de vacío hermético al vapor (Pannevis) a una velocidad media de 15,9 l/min. (35 lb/min). La acción de vacío de los filtros sirve para separar los cristales de esterol de las aguas madres. Diversos dispositivos, tales como vertederos de superficie y barras de pulverización, permiten que la torta filtrante se lave con disolvente reciente. La torta filtrante se lava y se seca hasta una humedad media de 30-40% antes de descargarse del filtro a través de una válvula giratoria estanca al aire. La torta húmeda descargada se alimenta directamente a un secador de bandeja giratoria continuo (Wyssmont Turbo-Dryer) con lo que el disolvente residual se retira hasta un nivel de < 1%. Los cristales esteróicos secados se descargan del secador a través de una segunda válvula giratoria estanca al aire, donde pueden recogerse en un recipiente adecuado o procesarse adicionalmente. En el presente caso, se obtuvieron 1.401 kg (3.088 libras) de polvo cristalino esteróico seco. El análisis por GC mostraba 96,2% de esteroides. El punto de fusión de los esteroides era 138,4°C.

# ES 2 335 754 T3

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para aislar y purificar fitosteroles y fitostanoles de pez de taloil, que comprende:

- a) alimentar la pez a una primera columna de destilación;
- b) destilar la pez para retirar ácidos de resina de trementina y ácidos grasos en exceso para formar una pez destilada;
- c) saponificar la pez destilada con una solución acuosa de una o más bases de metales alcalinos para formar una pez saponificada;
- d) neutralizar la pez saponificada con una cantidad de ácido suficiente para alcanzar un pH final de entre 5,8 y 6,3, formando de ese modo una pez neutralizada;
- e) dejar que la pez neutralizada se separe en fases durante un período de al menos 12 horas o hasta que el contenido de agua de la pez, durante la separación de fases, sea menor de 15%, formando de ese modo una pez sedimentada y una fase acuosa;
- f) retirar sustancialmente toda el agua restante de la pez sedimentada para formar una pez modificada;
- g) destilar la pez modificada en una segunda columna de destilación para retirar fracciones finales ligeras de la pez modificada y para producir una fracción de cola que comprende fitosteroles y/o fitostanoles libres;
- h) destilar solo la fracción de cola en una tercera columna de destilación para producir un destilado de fase ligera que comprende fitosteroles y/o fitostanoles libres;
- i) disolver sólo el destilado de fase ligera en un disolvente que comprende al menos un alcohol para producir una solución de fitosteroles y/o fitostanoles;
- j) enfriar la solución para formar una suspensión con fitosteroles y/o fitostanoles cristalizados en la misma; y
- k) lavar, filtrar y secar la suspensión para aislar del filtrado los fitosteroles y/o fitostanoles cristalizados.

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la etapa b), la pez se destila para alcanzar un índice de acidez de menos de 40.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la etapa b), la pez se destila para alcanzar un índice de acidez de menos de 30.

4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las columnas de destilación en las etapas b), g) y h) se seleccionan del grupo que consiste en columnas de destilación de corto recorrido, columnas de evaporación de película rotativa, columnas de evaporación de película delgada y columnas de destilación molecular.

5. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la columna de destilación en las etapas b), g) y h) es una columna de evaporación de película rotativa.

6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se proporciona una alimentación simultánea adicional a la primera columna de destilación, siendo dicha alimentación el filtrado procedente de la etapa k), **caracterizado** porque el filtrado se pretrata para separarlo por arrastre de los disolventes y para convertir sustancialmente todos los esteroides libres del mismo en ésteres esterílicos.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, en la etapa d), la pez saponificada se neutraliza a una temperatura que supera 100°C durante un período de 1 a 10 horas.

8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que las etapas c) y d) se producen en el mismo recipiente de reacción.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa d) se lleva a cabo bajo agitación vigorosa.

10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa d) se mezclan el ácido y la pez.

11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la etapa e) se lleva a cabo sin agitación.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que se proporciona una etapa adicional, después de la etapa e), que comprende someter la fase acuosa a una segunda separación de fases.

## ES 2 335 754 T3

13. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque la etapa de retirar sustancialmente toda el agua restante de la pez sedimentada en la etapa f) para formar una pez modificada comprende el uso de un separador de arrastre de agua, en el que la presión no es mayor que la atmosférica y la temperatura está por debajo de 105°C.

5

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que:

a) la temperatura se enfría a 80°C o menos después del separador de arrastre de agua; y

10

b) la temperatura se enfría más a 60°C o menos si la pez modificada ha de almacenarse antes del inicio de la etapa g).

15

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base de metal alcalino se selecciona del grupo que consiste en hidróxido sódico, hidróxido potásico o combinaciones de ambos.

16. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el ácido mineral se selecciona del grupo que consiste en ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico o cualquier combinación de los mismos.

20

17. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el disolvente en la etapa i) comprende un alcohol monohidroxilado de bajo peso molecular seleccionado del grupo que consiste en metanol, etanol e isopropanol.

18. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 17, en el que el disolvente en la etapa i) comprende además ésteres de acetato de metanol, etanol o isopropanol, cetonas o hidrocarburos C1 a C8, o mezclas de los mismos.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Figura 1

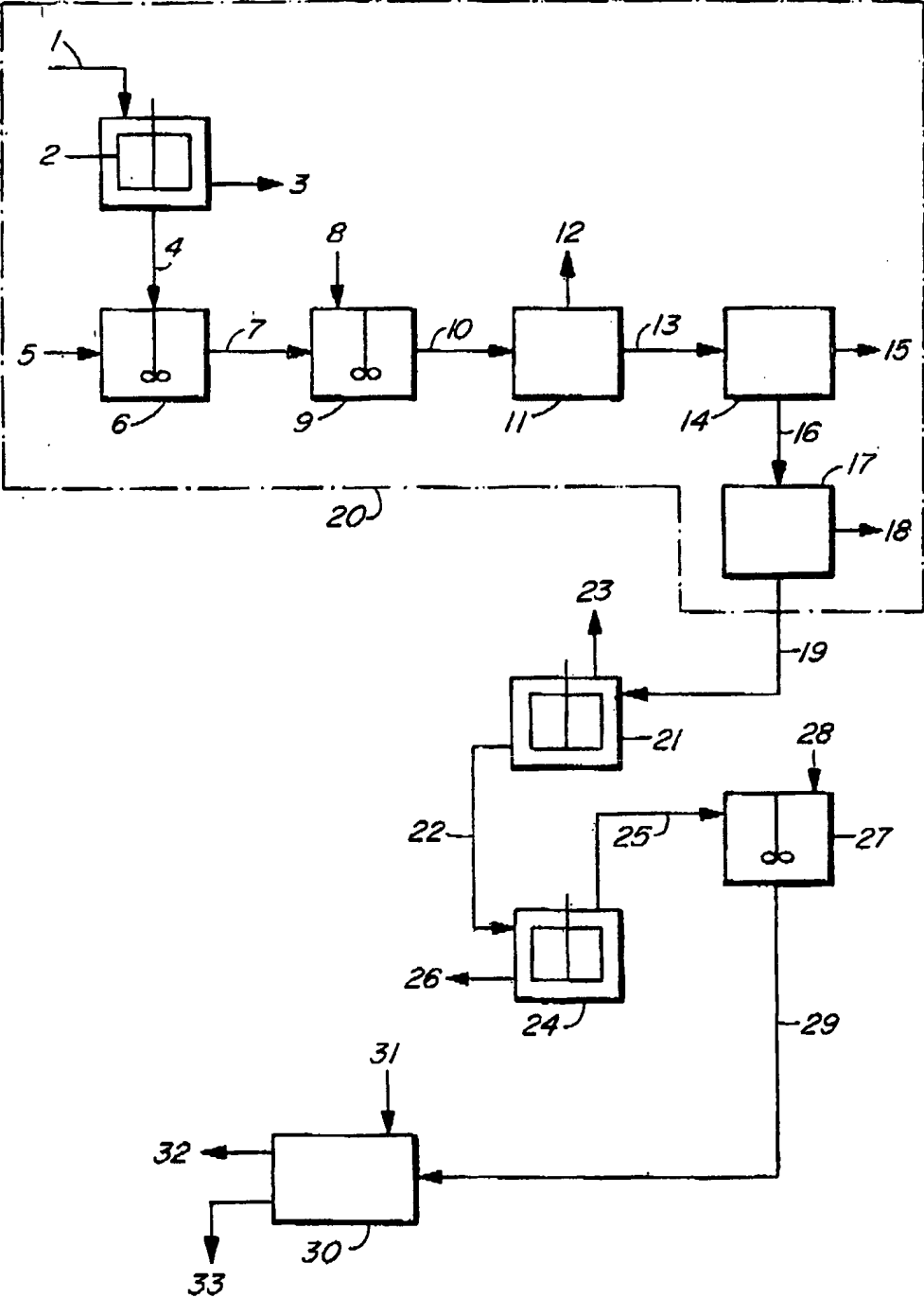


Figura 2

