



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113966382 A

(43) 申请公布日 2022.01.21

(21) 申请号 202080039411.5

(22) 申请日 2020.05.18

(30) 优先权数据

266991 2019.05.29 IL

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.11.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IL2020/050542 2020.05.18

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/240537 EN 2020.12.03

(71) 申请人 阿沃梅德有限公司

地址 以色列, 罗什平纳

(72) 发明人 Y·德沃里利维 O·巴山

奥哈德·巴山

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245

代理人 颜芳

(51) Int.Cl.

C11B 1/10 (2006.01)

A23D 9/02 (2006.01)

A23L 19/00 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

A61K 8/34 (2006.01)

A61Q 19/00 (2006.01)

B01D 11/02 (2006.01)

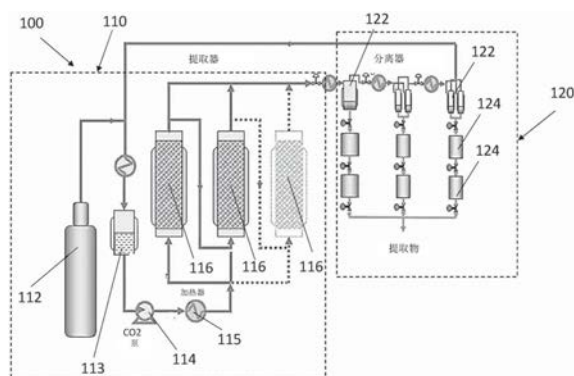
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54) 发明名称

利用超临界CO₂提取多羟基化脂肪醇的方法

(57) 摘要

本申请公开了提取多羟基化脂肪醇的方法。方法可以包括:将粉碎的鳄梨种子加入一个或多个提取室;使超临界CO₂流体流动通过在一个或多个提取室中的粉碎的鳄梨种子;以及从流动通过粉碎的鳄梨种子的超临界CO₂分离提取并溶解在超临界CO₂中的多羟基化脂肪醇。超临界CO₂流体可以是用于溶解和提取多羟基化脂肪醇的唯一溶剂。



1. 提取多羟基化脂肪醇 (PFA) 的方法, 所述方法包括:
将粉碎的鳄梨种子加入到一个或多个提取室;
在100巴至200巴的压力范围下, 使超临界CO₂流体流动通过所述一个或多个提取室中的所述粉碎的鳄梨种子; 以及
从流动通过所述粉碎的鳄梨种子的所述超临界CO₂分离被提取并溶解在所述超临界CO₂中的所述PFA,
其中所述超临界CO₂流体是用于溶解和提取来自所述种子的所述PFA的唯一溶剂。
2. 根据权利要求1所述的方法, 其进一步包括, 在将所述粉碎的鳄梨种子加入所述一个或多个提取室之前, 将所述粉碎的鳄梨种子干燥到至多20wt. %的湿度水平。
3. 根据权利要求1或权利要求2所述的方法, 其中所述粉碎的鳄梨种子具有至多2mm的颗粒尺寸。
4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述超临界CO₂流体具有30℃至80℃的温度范围。
5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中使所述超临界CO₂流体流动包括:
获得液化的CO₂;
增加所述液化的CO₂的压力以达到所需的超临界压力;
将加压的液体CO₂加热以达到所需的超临界温度; 以及
将所述超临界CO₂流体加入所述一个或多个提取室。
6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中分离所述PFA包括:
将流动通过所述粉碎的鳄梨种子的所述超临界CO₂引入到具有两个或更多个分离阶段的分离器中。
7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中对于每千克粉碎的鳄梨种子, 提取和收集至少1克所述PFA。
8. 根据权利要求9所述的方法, 其中从1kg粉碎的鳄梨种子生产至少1克所述PFA的时间为至多5小时。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 进一步包括:
收集从所述PFA分离的CO₂; 以及
再循环收集的CO₂。
10. 无毒PFA提取物, 其包含少于0.5ppm的助溶剂。

利用超临界CO₂提取多羟基化脂肪醇的方法

技术领域

[0001] 本发明总体上涉及提取多羟基化脂肪醇的方法。更具体地,本发明涉及利用超临界CO₂提取多羟基化脂肪醇的方法。

背景技术

[0002] 多羟基化脂肪醇具有已知的美容和药物益处,例如T细胞增殖抑制显著增加,这可在治疗炎症和各种致病状况(如特应性皮炎、接触性皮炎、类风湿性关节炎等)时非常有用。多羟基化脂肪醇(PFA)是晶体亲脂分子。PFA分子具有长脂肪族(大部分是C17)链,其中一端以双键或三键(炔键)不饱和,且另一端具有三个羟基。一些PFA分子是极性的,并且其他是非极性的分子。不同类型的PFA分子的极性取决于羟基、双键或三键或其它极性基团在分子中的存在。因此,由于所有已知溶剂是极性的(例如,适于提取极性提取物)或非极性的(例如,适于提取非极性提取物),几乎不可能使用相同的溶剂提取所有PFA分子。

[0003] 利用有机溶剂,例如甲醇、乙酸烷酯(例如乙酸丁酯)和类似物,可以从鳄梨种子提取一些类型的PFA。这些有机溶剂是有毒和环境不友好的。因此,包含利用有机溶剂提取的PFA的任何美容和药物产品必须被清除任何残留溶剂。

[0004] 有三种溶剂被认为是无毒素的(例如,无毒的),即水、乙醇和超临界CO₂。水和乙醇是极性溶剂,不适于油和非极性PFA分子的提取。超临界CO₂本质上是非极性,并且其是适于提取非极性化合物(如,油和一些低分子量挥发性极性化合物)的溶剂。然而,其对嵌入细胞壁中的极性植物化学物质(如极性PFA分子)的提取较不有效。

[0005] 此外,即使是对于非极性提取物(如来自粉碎的种子的油),本领域已知的实践包括向超临界CO₂添加7-15wt.%的有机助溶剂。已知这种添加对于从粉碎的种子提取油是必需的。因此,在所有已知的商业(生产)线中,都在(生产)线中包括助溶剂罐以向超临界CO₂添加助溶剂。添加的助溶剂可以增强超临界CO₂的溶剂化能力,并提高生物活性化合物的回收(例如,生物活性化合物经由细胞壁的扩散)。这种工艺用于从粉碎的种子(如柠檬、柑橘、橙子、西瓜、西葫芦、西红柿和类似物)提取油。虽然用量小于单纯基于有机助溶剂的方法,但有机助溶剂仍需被去除和再循环,并可使提取的油被残留的助溶剂污染。任何使用这种助溶剂的工艺都不能被视为100%环境友好或无毒的。

[0006] 因此,使用单一溶剂从鳄梨种子提取所有PFA分子的无毒工艺有很大的益处。

发明内容

[0007] 本发明的一些方面可涉及提取多羟基化脂肪醇的方法。该方法的实施方式可包括:将粉碎的鳄梨种子加入一个或多个提取室;使超临界CO₂流体流动通过在一个或多个提取室中的粉碎的鳄梨种子;以及从流动通过粉碎的鳄梨种子的超临界CO₂分离被提取并溶解在超临界CO₂中的多羟基化脂肪醇。在一些实施方式中,超临界CO₂流体是用于溶解和提取多羟基化脂肪醇的唯一溶剂。

[0008] 在一些实施方式中,方法可进一步包括将粉碎的鳄梨种子干燥至多20wt.%的

湿度水平。在一些实施方式中,粉碎的鳄梨种子可以具有至多2mm的颗粒尺寸。在一些实施方式中,超临界CO₂流体可以具有30℃至80℃的温度范围。在一些实施方式中,超临界CO₂流体具有100巴至200巴的压力范围。

[0009] 在一些实施方式中,使超临界CO₂流体流动可包括:获得液化的CO₂;增加液化的CO₂的压力以达到所需的超临界压力;将加压的液体CO₂加热以达到所需的超临界温度;以及将超临界CO₂流体加入所述一个或多个提取室。

[0010] 在一些实施方式中,分离多羟基化脂肪醇可以包括:将流动通过粉碎的鳄梨种子的超临界CO₂引入具有两个或更多个分离阶段的分离器中。在一些实施方式中,对于每千克(kg)粉碎的鳄梨种子,提取和收集至少1克(gr)多羟基化脂肪醇。在一些实施方式中,从1kg粉碎的鳄梨种子生产至少1 gr多羟基化脂肪醇的时间为至多5小时。

[0011] 在一些实施方式中,方法可进一步包括收集从多羟基化脂肪醇分离的CO₂;并再循环收集的CO₂。

[0012] 本发明的一些方面可涉及包含小于0.5ppm的助溶剂的无毒多羟基化脂肪醇提取物。

附图说明

[0013] 被视为本发明的主题在说明书的结尾部分中被具体指出并明确主张。然而,本发明,关于组织和操作方法连同其目的、特征和优点,可通过参考以下详细描述在结合附图阅读时得到最好理解,其中:

[0014] 图1是根据本发明的一些实施方式的提取系统的示例;和

[0015] 图2是根据本发明的一些实施方式的利用超临界CO₂提取PFA的方法的流程图。

[0016] 应该理解,为示例简单和清楚起见,图中所示的元件不一定是按比例绘制的。例如,为清楚起见,一些元件相对于其它元件的尺寸可能被夸大。进一步,在认为适当的情况下,参考编号可以在多图中反复指示相应的或类似的元件。

具体实施方式

[0017] 在下面的详细描述中,为了提供对本发明的透彻理解,阐述了许多具体细节。然而,本领域技术人员将理解,本发明可以在没有这些具体细节的情况下实践。在其它实例中,公知的方法、程序和部件、模块、单元和/或电路没有被详细描述,从而不遮蔽本发明。关于一个实施方式描述的一些特征或元件可以与关于其它实施方式描述的特征或元件组合。为了清楚起见,相同或相似特征或元件的讨论可不被反复赘述。

[0018] 尽管本发明的实施方式在这方面不受限制,使用诸如例如“处理”、“计算”、“估算”、“确定”、“建立”、“分析”、“检查”等术语的讨论可指计算机、计算平台、计算系统或其它电子计算装置的操作(一该或多个)和/或处理(一个或多个),其操纵表示为计算机寄存器和/或存储器内物理(例如,电子)量的数据和/或将其转化为计算机寄存器和/或存储器或可存储指令以执行操作和/或处理的其它信息非瞬时存储介质内的类似地表示为物理量的其它数据。尽管本发明的实施方式在这方面不受限制,但本文使用的术语“多个(plurality和a plurality)”可以包括例如“多个(multiple)”或“两个或更多个”。术语“多个(plurality和a plurality)”可贯穿本说明书用于描述两个或更多个部件、装置、元件、单

元、参数等。该术语组在在本文中使用时可以包括一个或多个事项。除非明确说明，本文描述的方法实施方式不受限于特定顺序或次序。另外，一些所述方法实施方式或其元件可以同时地、在相同时间点，或同步地存在或进行。

[0019] 本发明的方面可涉及在没有任何另外的助溶剂的情况下，利用超临界CO₂提取所有PFA分子（极性和非极性分子两者）的方法。尽管使用超临界CO₂从种子提取油的现有技术方法需要添加7-15wt.%的助溶剂，但本申请人出人意料地发现，在利用超临界CO₂从鳄梨种子中提取PFA时，不需要这样的添加，同时维持或甚至增加所需的生产收率。此外，尽管已知超临界CO₂是非极性溶剂，但根据本发明实施方式的提取方法造成极性和非极性PFA分子两者的提取。因此，不同于现有技术方法，根据本发明的一些实施方式的方法和提取物可以是完全无毒或无助溶剂的。根据本发明实施方式的方法可以通过任何已知的超临界CO₂提取系统执行，例如，图1中示例的系统。

[0020] 现在参考图1，其是根据本发明的一些实施方式的提取系统100的示例。系统100可以包括提取单元110和分离单元120。提取单元110可包括：被配置以容纳CO₂的CO₂储存器112、被配置以冷凝和液化CO₂的冷凝器113、用于增加CO₂的提取压力的泵114（例如，双活塞泵）和用于将加压的CO₂加热到超临界条件的加热器115。因此，离开加热器115的CO₂是超临界CO₂流体。如本文所用，超临界CO₂流体可指代可具有液体CO₂的密度（例如，600-1600kg/m³）和CO₂气体的溶解力（溶解度）的CO₂流体。在一些实施方式中，超临界CO₂流体可以具有30℃至80℃的温度范围。在一些实施方式中，超临界CO₂流体可具有100巴至400巴的压力范围，例如，100巴至200巴。

[0021] 在一些实施方式中，将超临界CO₂流体被引入提取单元110中包括的一个或多个提取室116中。一个或多个提取室116可以预先装载粉碎的种子，例如粉碎的鳄梨种子。使超临界CO₂流体流动通过在一个或多个提取室116的至少一个中的粉碎的种子。在一些实施方式中，PFA可以从粉碎的种子中溶解到超临界CO₂流体中，以形成超临界CO₂溶液。在一些实施方式中，也可以在该工艺中从粉碎的鳄梨种子提取其它材料，例如生育酚、类胡萝卜素、不饱和脂肪酸等。本领域技术人员将理解，在根据本发明实施方式的系统中不需要助溶剂储存器。

[0022] 在一些实施方式中，可将包括提取的PFA的超临界CO₂溶液引入分离单元120中进行分离。分离单元120可以包括一个或多个分离器122，每个分离器与一个或多个罐124流体连接。在一些实施方式中，分离单元120可进一步包括一个或多个过滤器和用于收集分离的PFA的一个或多个容器（未示例）。在一些实施方式中，分离器122可各自包括罐，在此超临界CO₂溶液可用背压调节器降压并且被维持在期望的温度（例如，30-60℃），直到CO₂可逐渐转化为气体。在一些实施方式中，为了避免压力和温度变化，工艺可以在两个或更多个分离器122中分几个阶段进行。蒸发的CO₂可以被再循环并冷凝成液体CO₂。

[0023] 本领域技术人员将理解，本发明不限于本文公开的和图1中示例的系统100，其仅作为实例给出。

[0024] 参考图2，其是根据本发明的一些实施方式的提取PFA的方法的流程图。在步骤210中，可将粉碎的鳄梨种子引入一个或多个提取室（例如，一个或多个室116）。在一些实施方式中，鳄梨种子可以用任何已知的方法（例如，研磨、碾磨等）粉碎。在一些实施方式中，粉碎的鳄梨种子可具有至多2mm、1mm、500μm、150μm或更小的颗粒尺寸（例如，平均直径）。在一些

实施方式中,颗粒尺寸越小,暴露于超临界CO₂流体的比表面积越高,因此PFA从各颗粒的提取率越高。因此,颗粒尺寸越小,提取工艺的收率越高。

[0025] 未干燥的原料鳄梨种子可在室温下被粉碎。在一些实施方式中,粉碎的种子可以被干燥,使得粉碎的种子可以具有至多20wt.%的湿度水平,例如,至多18wt.%,至多15wt.%,至多12wt.%或更低。PFA不溶于水,因此水的存在阻碍PFA扩散到超临界CO₂流体中。此外,如果其不含有水,则更容易再循环CO₂。

[0026] 在一些实施方式中,粉碎的种子可在15-45℃的温度范围被培育至少24小时,例如约48小时。

[0027] 在步骤220中,可使超临界CO₂流体流动通过所述一个或多个提取室(例如室116)中的至少一个中的粉碎的鳄梨种子。如上文关于图1所公开,超临界CO₂流体可以通过将CO₂加压和加热到超临界条件来获得。本发明的一些实施方式可以包括:获得液化的CO₂,增加液化的CO₂的压力以达到所需的超临界压力,和加热该加压的液体CO₂以达到所需的超临界温度;以及将超临界CO₂流体加入至少一个提取室。

[0028] 在一些实施方式中,超临界CO₂流体可以具有液体CO₂的密度和PFA在超临界CO₂气体中的溶解力(溶解度)。在一些实施方式中,超临界CO₂流体可以具有30℃至80℃的温度范围。在一些实施方式中,超临界CO₂流体具有100巴至400巴的压力范围,例如200巴。

[0029] 在一些实施方式中,在超临界CO₂流体流动和润湿粉碎的鳄梨种子时,可从粉碎的鳄梨种子颗粒的表面区域提取PFA。PFA可被溶解到超临界CO₂流体中。在一些实施方式中,溶解到超临界CO₂流体中的PFA可以包括极性和非极性PFA分子两者。

[0030] 在步骤230中,可将提取并溶解在超临界CO₂中的PFA从流动通过粉碎的鳄梨种子的超临界CO₂分离。在一些实施方式中,来自鳄梨种子细胞内的PFA可以从细胞扩散并溶解在超临界CO₂中。在一些实施方式中,超临界CO₂流体可以是用于溶解和提取PFA的唯一溶剂。

[0031] 在一些实施方式中,提取的PFA可以是无毒的和/或无助溶剂提取的PFA,包括极性和非极性PFA分子两者。如本文所用,术语无毒是指助溶剂量低于要求的标准(例如,低于20ppm)或最低检测限,例如,低于0.5ppm、低于0.1ppm或低于0.06ppm,例如利用顶空气相色谱法(HSGC)测量)。在一些实施方式中,最低检测限可取决于产品材料的类型(油、糊、固体、溶液等)、有毒助溶剂的类型等。

[0032] 在一些实施方式中,对于每kg粉碎的鳄梨种子,可以提取和收集至少1克,例如至少1.4克、1.5克、2克、3克或更多的PFA。在一些实施方式中,从1kg粉碎的鳄梨种子生产至少1克PFA的时间为至多5小时。

[0033] 实验结果

[0034] 将3批次的2-4.5kg的粉碎的鳄梨种子加入提取室中,如室116。每批次暴露于具有以下压力的45℃的8kg流动超临界CO₂流体:100、350和450巴。该过程中不使用另外的助溶剂。超临界CO₂流体的流速为21至25kg/小时。表1总结了获得的PFA的结果。

[0035] 表1

[0036]

批次编号	1	2	3
鳄梨种类	Reed	Hass	Pinkerton
粉碎的种子的重量[Kg]	2.02	4.5	3.2
含水量	8-12%	8-12%	8-12%

总生产时间	4h	4h	4h 35min
PFA提取的总量**	26.0gr	65.1gr	53.0gr
总生产收率(%,干重)	1.3%	1.4%	1.7%

[0037] **PFA提取可包括PFA(例如,10-40wt.%)和其它附加物,如生育酚、类胡萝卜素和不饱和脂肪酸。PFA包括极性和非极性PFA分子两者。

[0038] 本领域已知,基于溶剂(例如,乙酸乙酯、己烷等)的提取工艺的一般生产收率为0.6-0.8%。如上表1中明确所示,根据本发明实施方式的工艺可以在不使用任何助溶剂的情况下造成更高的生产收率。

[0039] 使用与在前实验相同的原料,将另外5批次的10-15kg粉碎的鳄梨种子和2批次的87-92kg粉碎的鳄梨种子加入提取室,如室116。使小规模批次暴露于115-430kg流动超临界CO₂流体,并且使大规模批次暴露于1350kg流动超临界CO₂流体,该流动超临界CO₂流体具有以下压力:100、120、160和任选地280巴,处于45℃。该过程中不使用另外的助溶剂。超临界CO₂流体的流速为30-67kg/小时用于小规模批次,且430kg/小时用于大规模批次。表2总结了获得的PFA的结果。

[0040] 表2

批次编号	1		2			3	4	5	6	7
鳄梨种类	Reed		Reed			Reed	Reed	Reed	Reed	Hass
粉碎的种子的重量[Kg]	15.0		13.5			13.5	13.5	10.0	87.7	91.5
提取压力(巴)	100 巴	280 巴*	100 巴	120 巴	160 巴	120 巴	160 巴	120 巴	160 巴	160 巴
PFA提取的总量**	320g		295g***			227g	310g	142g	2.09kg	2.12
总生产收率(%,干重)	2.1%		2.2%			1.7%	2.3%	1.4%	2.4%	2.3%

[0042] *采用280巴压力在此阶段提取了大量不期望的化合物。

[0043] **PFA提取可包括PFA(例如,10-40wt.%)和其它附加物,如生育酚、类胡萝卜素和不饱和脂肪酸。PFA包括极性和非极性PFA分子两者。

[0044] ***在较高的压力下获得的提取物中最高百分比的PFA。

[0045] 如表2中所示,随着压力增加,收率增加并且选择性降低,相应地,更多化合物被提取,这导致整个提取物的外观和气味的变化。在200巴以上提取的批次呈现为深绿色提取物,其具有有难闻的气味和较大量不期望的化合物(如色素)。提取过程中较高的压力能够实现较高收率的生产。

[0046] 因此,根据本发明实施方式的工艺是无毒素的(例如,无毒的),并且可以提供高质量的PFA,包含任何可能的残留的有毒溶剂。

[0047] 虽然本发明的某些特征已经在本文中被示例和描述,但本领域技术人员可想到多种改动、取代、改变和等同形式。因此,将理解,所附权利要求书意图覆盖落入本发明的实际精神范围内的所有这种改动和改变。

[0048] 各种实施方式已被展示。这些实施方式中的每一个当然可以包括来自所展示的其它实施方式的特征,并且未具体描述的实施方式可以包括本文描述的各种特征。

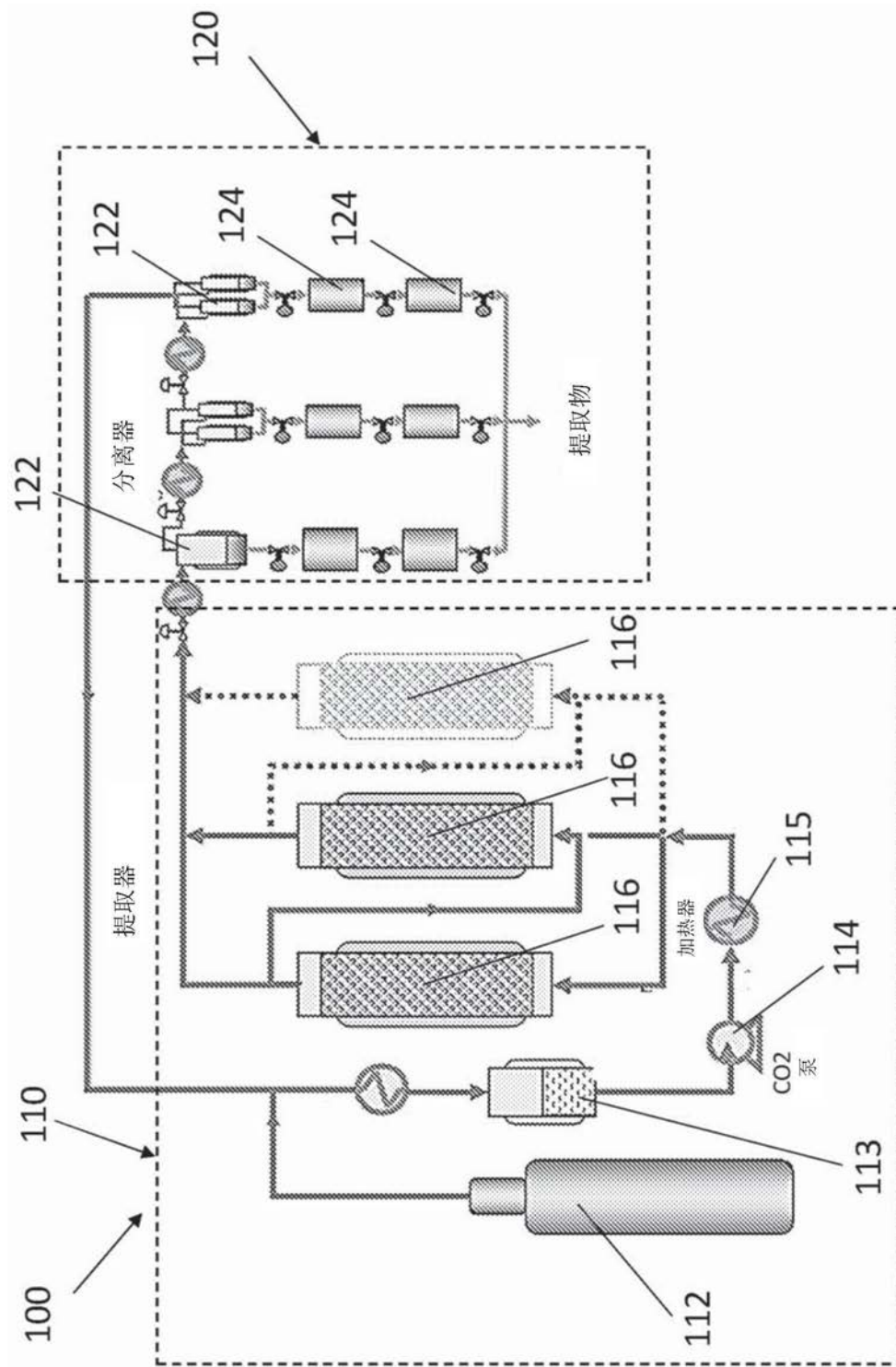


图1

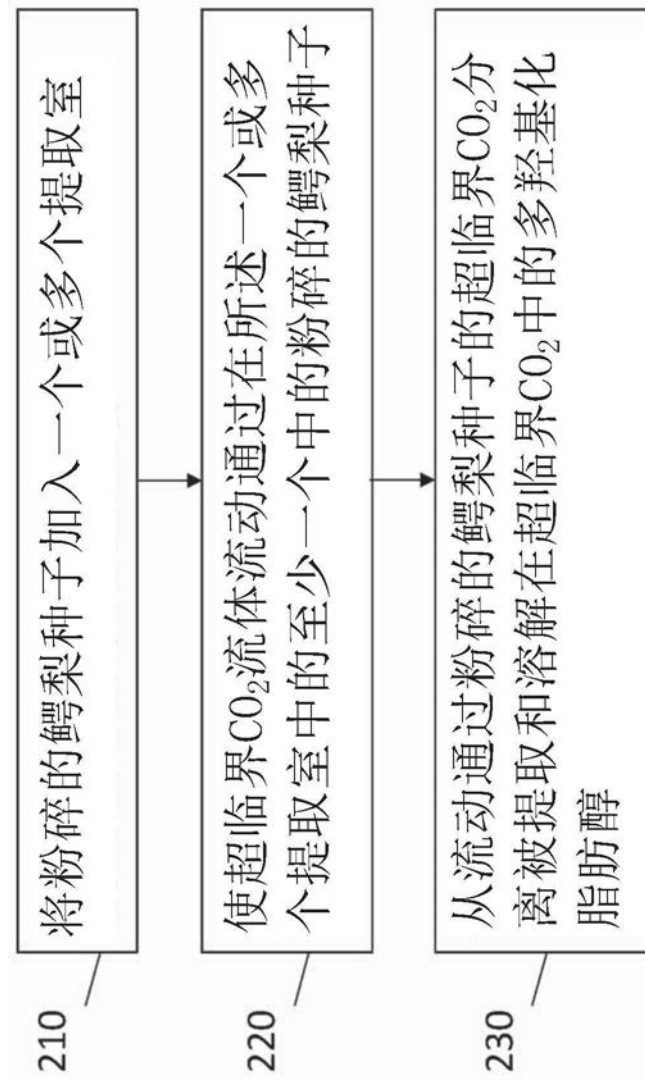


图2