

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/042080 A1

(43) Fecha de publicación internacional
5 de abril de 2012 (05.04.2012)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C12P 7/62 (2006.01) *A23L 1/30* (2006.01)
A61K 31/215 (2006.01) *C08K 5/10* (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)

las Delicias, E-41013 Sevilla (ES). **TRUJILLO PÉREZ-LANZAC, Mariana** [ES/ES]; Universidad de Sevilla, Pabellón de Brasil, Paseo de las Delicias, E-41013 Sevilla (ES).

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070613

(74) Mandatario: **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
1 de septiembre de 2011 (01.09.2011)

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201031431
27 de septiembre de 2010 (27.09.2010) ES

(71) Solicitantes (*para todos los Estados designados salvo US*): **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES). **UNIVERSIDAD DE SEVILLA** [ES/ES]; Pabellón de Brasil, Paseo de las Delicias, E-41013 Sevilla (ES).

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): **CERT VENTULÁ, Arturo** [ES/ES]; Instituto de la Grasa, Avenida Padre García Tejero, 4, E-41012 Sevilla (ES). **ROMERO SEGURA, Ana** [ES/ES]; Instituto de la Grasa, Avenida Padre García Tejero, 4, E-41012 Sevilla (ES). **MATEOS BRIZ, Raquel** [ES/ES]; Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos y Nutrición, José Antonio Novais, 10, E-28040 Madrid (ES). **ALCUDIA GONZÁLEZ, Felipe** [ES/ES]; Universidad de Sevilla, Pabellón de Brasil, Paseo de las Delicias, s/n, E-41013 Sevilla (ES). **ESPARTERO SÁNCHEZ, José Luis** [ES/ES]; Universidad de Sevilla, Pabellón de Brasil, Paseo de

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OILS AND FATS WITH A HIGH ANTIOXIDANT CONTENT

(54) Título : PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE ACEITES O GRASAS CON ALTO CONTENIDO ANTIOXIDANTE

(57) Abstract: The invention relates to a novel method for producing oils and fats with a high anti-oxidant content, as a result of the action of compounds of a phenolic nature, and more concretely, as a result of hydroxytyrosol and fatty esters of hydroxytyrosyl.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de aceites o grasas con alto contenido antioxidante, debido a la acción de compuestos de naturaleza fenólica y en concreto debido al hidroxitiroso y esteres grasos de hidroxitiroso.



WO 2012/042080 A1

**Procedimiento de obtención de aceites o grasas con alto contenido
antioxidante**

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de obtención de
5 aceites o grasas con alto contenido antioxidante, debido a la acción de
compuestos de naturaleza fenólica y en concreto debido al hidroxitirosol y a
esteres grasos de hidroxitirosilo.

La presente invención se enfoca dentro del área de desarrollos en el sector de
10 la alimentación, cosmética y farmacia.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

Los antioxidantes se añaden a los aceites y grasas con el fin de evitar la
15 formación de colores y sabores indeseables originados en la oxidación de los
lípidos [*Food Antioxidants*, B.J.F. HUDSON ed., Elsevier, London 1990]. Un
amplio grado de aditivos antioxidantes son usados comúnmente en la
preparación de alimentos grasos [*Real Decreto 142/2002, Boletín Oficial del
Estado de 20/02/2002, pp. 6756 y subsiguientes modificaciones*] y cosméticos
20 [*Inventario de Ingredientes Cosméticos, Centro de Publicaciones del Ministerio
de Salud y Consumo, Madrid, 1996*], de origen natural y sintético, dependiendo
de la naturaleza, carácter lipófilo y uso del producto que debe ser protegido de
la oxidación.

25 Dentro del grupo de los antioxidantes naturales, el hidroxitirosol (también
llamado 2-(3,4-dihroxifenil)etanol) y sus derivados secoiridoideos, que se
encuentran presentes en el aceite de oliva, muestran una capacidad
antioxidante mucho mayor que los aditivos antioxidantes normalmente
utilizados en alimentos grasos, tales como tocoferoles (de origen natural) y
30 butilhidroxitolueno (de origen sintético) [*M. SERVILI, et al., Riv. Ital. Sostanze
Grasse, 73 (1996) 55*]. Sin embargo, el hidroxitirosol es muy poco soluble en
grasas por su carácter polar y los derivados secoiridoideos son muy lábiles y

amargos, por lo que el uso de extractos de productos del olivo como aditivos antioxidantes es muy limitado.

Recientemente se han descrito procedimientos para el aislamiento y purificación de hidroxitirosol a partir de los residuos generados en el proceso de obtención del aceite de oliva [J. FERNÁNDEZ-BOLAÑOS, US 6,849,770 B2, 2005] y del agua de lavado obtenida en la preparación de las aceitunas de mesa estilo Español [M. BRENES et al., J. Agric. Food Chem. 49 (1995) 2702] que permiten obtener este compuesto a un bajo coste. Estos extractos concentrados tienen consistencia siruposa, lo cual añadido a su poca solubilidad en grasas hacen que sólo se alcanzan bajas concentraciones, que en muchos casos son insuficientes para conferir un efecto antioxidante adecuado a la grasa. En consecuencia se han investigado los esteres de hidroxitirosilo con los ácidos grasos de 2 a 24 átomos de carbono ya que son solubles en grasas, no son amargos y tienen capacidad antioxidante similar a la del hidroxitirosol libre, tanto en matrices lipídicas como en sistemas biológicos [M. TRUJILLO et al., J. Agric. Food Chem., 54 (2006) 3779]. Una referencia sobre la preparación del acetato de hidroxitirosilo a partir del 2-(2,3-dimetoxifenil) etanol en 5 pasos fue publicada por Baraldi et al. [P.G. BARALDI et al., Liebigs Ann. Chem., 83 (1983) 684]. También se ha descrito una síntesis del acetato en 3 pasos a partir del hidroxitirosol [M.H. GORDON, J. Agric. Food Chem., 49 (2001) 2480]. Ambos procedimientos son largos y los rendimientos son bajos.

Se han descrito métodos generales de preparación de los esteres grasos de hidroxitirosilo por reacción del hidroxitirosol con compuestos acílicos en distintos medios, utilizando diversos catalizadores ácidos y enzimas. Los compuestos acílicos han sido ácidos grasos [G.J.H. BUISMAN et al., Biotechnology Lett., 20 (1998) 131], esteres alquílicos de ácidos grasos [WO 0216628 A1 CSIC-Universidad de Sevilla 28/02/2002] y cloruros de ácidos grasos [WO 03082798 A1, PULEVA BIOTECH, S.A., 09/10/2003; WO 03082259 A1, PULEVA BIOTECH S.A., 09/10/2003]. En particular, se ha

descrito la obtención de una mezcla de palmitato, oleato y linoleato de hidroxitirosilo por reacción del hidroxitirosol con aceite de oliva utilizando ácido sulfúrico como catalizador [WO 2004/005237, ejemplo método B, CSIC-Universidad de Sevilla 15/01/2004]. En estos procedimientos se persigue la
5 obtención de los ésteres con una pureza suficiente para su uso alimentario, por lo que se procede a la eliminación del catalizador y disolvente, y a la purificación del producto por cromatografía. Estas manipulaciones encarecen los productos y limitan en gran medida su utilización como aditivo, en competencia con otros que se utilizan habitualmente.

10

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención permite obtener aceites y grasas con un alto contenido antioxidante debido al hidroxitirosol y ésteres grasos de hidroxitirosilo, mediante
15 una sencilla reacción directa del aceite o grasa con hidroxitirosol, de forma que el aceite o grasa obtenidos puede utilizarse como aditivo para otros aceites y grasas, conservando las propiedades antioxidantes del hidroxitirosol.

El hidroxitirosol es un compuesto fenólico de origen natural que tiene una alta
20 capacidad antioxidante con propiedades beneficiosas para la salud que puede ser utilizado con ventaja como aditivo en aceites y grasas, en sustitución de los antioxidantes fenólicos sintéticos (BHA, BHT, TBHQ, galatos) actualmente utilizados en la industria agroalimentaria y cosmética.

25 Por lo tanto la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de aceites o grasas con alto contenido en antioxidantes, en concreto por su alto contenido en ésteres grasos de hidroxitirosilo

En general, el procedimiento objeto de la presente invención comprende la
30 reacción del hidroxitirosol, adsorbido sobre un soporte sólido, con los componentes glicéricos del aceite o grasa, utilizando un catalizador enzimático.

Con este procedimiento se consigue que hasta el 90% del hidroxitirosol pase al aceite como una mezcla de hidroxitirosol y sus esteres de ácidos grasos.

5 Con este procedimiento se puede obtener un aceite o grasa con alta concentración de derivados de hidroxitirosilo que puede utilizarse directamente como aditivo antioxidante para aceites y grasas, sin necesidad de obtener y purificar previamente los esteres hidroxitirosilo.

10 Un primer aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento de obtención de aceites o grasas con alto contenido antioxidante que comprende las siguientes etapas:

- a) adsorción del hidroxitirosol sobre un soporte sólido.
- 15 b) agitación de la mezcla anterior con un aceite o grasa en presencia de un catalizador.
- c) separación de los sólidos de la mezcla, para eliminar el soporte, el catalizador y las impurezas hidrofílicas del hidroxitirosol, para obtener
20 fácilmente el aceite que contiene hidroxitirosol libre y sus esteres.

Según una realización preferida, el hidroxitirosol, que tiene una consistencia siruposa, puede ser sintético o un extracto de origen natural, obtenido de hojas de olivo, productos residuales de la elaboración del aceite de oliva,
25 principalmente agua de vegetación, o del agua de lavado de la preparación de aceitunas de mesa estilo español. El hidroxitirosol procedente de extractos vegetales es un concentrado que tiene como impurezas compuestos de naturaleza hidrofílica. El hidroxitirosol tiene una riqueza que varía entre el 1% y el 100% (en peso) dependiendo del proceso de purificación a que ha sido
30 sometido, siendo la mayor parte de las impurezas de naturaleza hidrófila.

Según otra realización preferida, el soporte sólido es pulverulento y químicamente inerte. Además puede ser un polvo de naturaleza mineral u orgánica, de origen natural o sintético, con diámetro de partícula inferior a 5 mm y sin actividad química, el cual mezclado con el hidroxitirosol siruposo
5 forma un polvo suelto que se dispersa en el seno del aceite, facilitando el contacto entre el hidroxitirosol y el aceite o grasa.

Según otra realización preferida, si el soporte de polvo es de naturaleza mineral, este puede ser tierra de radiolarios, tierra de infusorios, tierra de
10 diatomeas, talco, carbonato cálcico, arcillas decolorantes o gel de sílice, con un diámetro de partícula inferior a 5 mm.

Según otra realización preferida el soporte de polvo es de naturaleza orgánica y puede ser de tipo celulósico, de ciclodextrinas o de polímeros sintéticos.
15

Según otra realización preferida, la proporción entre el hidroxitirosol y el soporte sólido es desde 1:0,5 hasta 1:50 en peso, preferiblemente desde 1:1 hasta 1:25.

20 Según otra realización preferida, en la etapa b) el aceite o grasa es de naturaleza glicerídica, de origen vegetal, animal o sintético, así como crudo o procedente de transformaciones físicas de aceites y grasas (refinado o fraccionado) o químicas (hidrogenado).

25 Según otra realización preferida, en la etapa b) el catalizador es de tipo enzimático y es del tipo lipasa y puede estar como polvo, liofilizado o como enzima inmovilizada sobre un soporte ya sea sólido o en forma de gel.

Según otra realización preferida, en la etapa b) la mezcla (hidroxitirosilo y
30 soporte) con un aceite o grasa en presencia de un catalizador está en una proporción inferior a 1:10.000 (en peso).

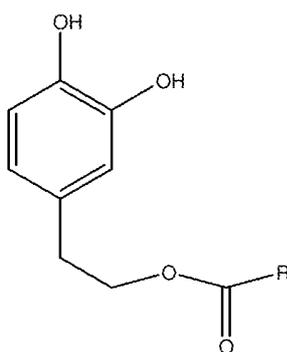
Según otra realización preferida, en la etapa b), la agitación se lleva a cabo a una temperatura entre 10 y 100 °C, durante un periodo de tiempo entre 1 minuto y 1 mes,

- 5 En otra realización preferida, en la etapa c), la separación de los sólidos de la mezcla de reacción se realiza mediante filtración, sedimentación o centrifugación.

10 Según una realización preferida, la filtración del aceite se puede llevar a cabo en filtros de papel, celulosa, polímeros o tierras filtrantes (tierra de infusorios, silicagel), para separar el aceite del soporte sólido, el catalizador e impurezas del hidroxitirosol insolubles en grasas.

15 La filtración se lleva a cabo a presión atmosférica, sobrepresión hasta 2 atmósferas o a vacío, a temperaturas entre 15 °C y 100 °C.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere al aceite o grasa antioxidante que comprende hidroxitirosol y los ésteres de hidroxitirosilo, de fórmula general (I), de los ácidos grasos mayoritarios que componen el aceite o
20 grasa utilizada.



25 donde R es un grupo alquilo o alquenilo de 3 a 23 átomos de carbono, en una concentración total que puede alcanzar hasta los 2.000 milimoles/kg.

30

Se entiende en la presente invención que los ácidos grasos mayoritarios del aceite o grasa utilizada son y sin sentido limitativo, tan solo ilustrativo los que se muestran en la tabla 1.

Oliva		Girasol alto oleico		Soja	
%		%		%	
Palmítico (C16:0)	11	Palmítico (C16:0)	4	Palmítico (C16:0)	10
Esteárico (C18:0)	3	Esteárico (C18:0)	6	Esteárico (C18:0)	4
Oleico (C18:1)	76	Oleico (C18:1)	82	Oleico (C18:1)	21
Linoleico (C18:2)	8	Linoleico (C18:2)	7	Linoleico (C18:2)	55
				Linolénico (C18:3)	9
Girasol normal		Colza		Palma	
%		%		%	
Palmítico (C16:0)	7	Palmítico (C16:0)	5	Palmítico (C16:0)	44
Esteárico (C18:0)	4	Esteárico (C18:0)	2	Esteárico (C18:0)	5
Oleico (C18:1)	23	Oleico (C18:1)	59	Oleico (C18:1)	38
Linoleico (C18:2)	64	Linoleico (C18:2)	21	Linoleico (C18:2)	10
		Linolénico (C18:3)	10		
Sebo		Pescado (menhaden oil)		Palmiste	
%		%		%	
Mirístico (C14:0)	3	Mirístico (C14:0)	6	C8:0	5
Palmítico (C16:0)	26	Palmítico (C16:0)	16	C10:0	4
Palmitoleico(C16:1)	4	Palmitoleico(C16:1)	9	Láurico (C10:0)	47
Esteárico (C18:0)	19	Esteárico (C18:0)	3	Mirístico (C14:0)	16
Oleico (C18:1)	42	Oleico (C18:1)	10	Palmítico (C16:0)	8
Linoleico (C18:2)	4	C18:4	3	Esteárico	3

				(C18:0)	
		EPA (C20:5)	13	Oleico (C18:1)	14
		DHA (C22:6)	14	Linoleico (C18:2)	3

Tabla 1

5 En cada caso los ésteres de hidroxitirosilo que se forman son los de estos ácidos mayoritarios, aunque la proporción entre ellos no es igual a la que existe entre los ácidos grasos, aunque sí es parecida.

10 A parte de estos ácidos de la tabla, los aceites contienen otros ácidos en proporciones menores que no intervienen en la reacción o lo hacen en cantidad tal que sus ésteres de hidroxitirosilo no se detectan en cantidades significativas en el producto final.

15 Según una realización preferida, los ésteres de hidroxitirosilo derivan de ácidos grasos saturados o insaturados.

Según otra realización preferida el radical R de los ésteres de ácidos grasos de hidroxitirosilo, es un grupo alquilo de 3 a 23 átomos de carbono cuando los ácidos grasos son saturados.

20 Según otra realización preferida el radical R de los ésteres de ácidos grasos de hidroxitirosilo, es un grupo alquenilo de 13 a 23 átomos de carbono cuando los ácidos grasos son insaturados.

25 Otra realización preferida, se refiere al aceite o la grasa para su uso como medicamento.

Un tercer aspecto de la presente invención, se refiere a una composición nutricional, cosmética o farmacéutica que comprende el aceite obtenido por el presente procedimiento.

- 5 En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende al menos el aceite o grasa y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.

10 En otra realización preferida, la composición farmacéutica además comprende otro principio activo.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere al uso del aceite o grasa obtenido como aditivo antioxidante.

- 15 Según una realización preferida, el aceite o grasa obtenidos, se usa como bloqueador de radicales libres.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a la composición nutricional como nutraceutico.

20

Un sexto aspecto de la presente invención se refiere al aceite o la grasa y a la composición nutricional como aditivo en alimentos funcionales.

25 Un séptimo aspecto de la presente invención se refiere al aceite o la grasa obtenidos y a la composición cosmética como producto cosmético.

Un octavo aspecto de la presente invención se refiere al aceite o grasa obtenidos como preparado farmacéutico.

30 Un noveno aspecto de la presente invención se refiere al uso del aceite o grasa para la fabricación de un medicamento.

En una realización preferida el aceite o grasa se usa para la fabricación de un medicamento que comprende como principios activos o excipientes sustancias lipídicas susceptibles de oxidación, para la protección de la oxidación de los componentes lipídicos, sólo o junto con otros antioxidantes naturales (tocoferoles) o sintéticos (BHA, BHT, TBHQ, galatos). Como por ejemplo y sin sentido limitativo: Vitamina E, preparados de ácidos grasos omega-3.

En preparados que utilizan excipientes de naturaleza grasa, se usa para prevenir la oxidación del excipiente, prolongando la vida útil del preparado.

10

Como principio activo tienen actividad como antiagregante plaquetario y como preventivo de enfermedades neurodegenerativas.

En otra realización preferida el aceite o grasa se usa para la preparación de un medicamento con actividad antiagregante plaquetaria o para la prevención de enfermedades neurodegenerativas.

Un décimo aspecto de la presente invención se refiere al uso del aceite o grasa obtenidos, como aceite funcionalizado con concentraciones de compuestos de hidroxitirosol inferiores a 2 milimol/kg.

En la presente invención el término "alquilo" se refiere a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 23 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, azida, ácido carboxílico o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de entre amino, amido, éster carboxílico, éter, tiol, acilamino o carboxamido. alcóxido, tiol, amino, acilamino, ciano, carboxilato, carboxamida, carboxiéster, arilo o heteroarilo o combinaciones de estos grupos. Cuando el grupo alquilo está sustituido, lo está preferentemente por un o varios grupos amina, amida o éter, que a su vez

30

pueden estar o no sustituidos por grupos alquilo, amida, cicloalquilo o éteres y estos a su vez, pueden estar igualmente sustituidos o no.

5 El compuesto descrito en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas, cosméticas y nutricionales que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una
10 composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende el compuesto anteriormente descrito, o una sal, profármaco o solvato del mismo.

15 En una realización preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e.
20 almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril sulfato de sodio.

25 Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por los métodos convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.

30 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

5 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, intraperitoneal o intravenosa. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

10

La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de la presente invención son administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4
15 veces diarias, con una dosis total entre 0.1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

20 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

25 En la presente invención se entiende como "nutracéutico" o "alimento funcional", un alimento que posee un efecto beneficioso sobre la salud. Del mismo modo, el término nutracéutico puede aplicarse a extractos o compuestos químicos obtenidos de alimentos comunes. Ejemplos de alimentos a los que se les atribuyen propiedades nutracéuticas son el aceite de oliva, el vino tinto, el
30 brócoli, la soja etc. Los nutracéuticos son normalmente empleados en mezclas nutricionales y en la industria farmacéutica. Del mismo modo que algunos alimentos pueden ser clasificados como nutracéuticos, también se clasifican así

a algunos suplementos nutricionales, como por ejemplo ácidos grasos como los omega-3 derivados del aceite de pescado y de algunos vegetales o los antioxidantes y vitaminas.

- 5 En la presente invención se entiende como "alimento funcional" a aquellos alimentos que son elaborados no sólo por sus características nutricionales sino también para cumplir una *función específica* como puede ser el mejorar la salud y reducir el riesgo de contraer enfermedades. Para ello se les agregan componentes biológicamente activos, como minerales, vitaminas, ácidos grasos, fibra alimenticia o antioxidantes, etc.

- 10 En la presente invención se entiende como "cosmético" a aquellas preparaciones constituidas por sustancias naturales o sintéticos o sus mezclas, de uso externo en las diversas partes del cuerpo humano: piel, sistema capilar, uñas, labios, órganos genitales externos, dientes y membranas mucosas de la cavidad oral, con el objeto exclusivo o principal de higienizarlas, perfumarlas, cambiarles su apariencia, protegerlos o mantenerlos en buen estado y /o corregir olores corporales.

- 20 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

- 30 A continuación se ilustra la invención mediante unos ensayos realizados, que demuestran la efectividad del procedimiento descrito en la presente invención.

Ejemplo 1

500 mg de hidroxitirosol siruposo con una riqueza del 96% se mezclaron con 3,5 g de tierra de infusorios (con tamaño de partícula inferior a 0,2 mm) para obtener un sólido pulverulento. La mezcla se dispersó por agitación en 40 g de aceite de girasol refinado comestible y se añadieron 50 mg de la enzima lipasa *Candida antarctica* (actividad $\geq 1,0$ U/mg).

La mezcla se mantuvo en agitación durante 24 horas, a una temperatura de 38 °C.

La mezcla resultante se filtró a través de papel de filtro en un embudo Buchner a vacío y se obtuvieron 37,8 g de aceite que contiene derivados de hidroxitirosol en las concentraciones siguientes:

Hidroxitirosol libre: 1,1 milimoles/kg
Palmitato+oleato de hidroxitirosilo: 22,4 milimoles/kg
Estearato de hidroxitirosilo: 5,6 milimoles/kg
Linoleato de hidroxitirosilo: 41,2 milimoles/kg
Total: 70,3 milimoles/kg

Rendimiento de hidroxitirosol libre + esteres de hidroxitirosilo solubilizados en el aceite: 85,2%.

La composición en ácidos grasos mayoritarios del aceite de girasol de partida fue:

Palmítico: 6,5 %
Esteárico: 3,8 %
Oleico: 22,8 %
Linoleico: 63,5 %

Ejemplo 2

154 mg de un concentrado siruposo, obtenido a partir del agua residual producida en un molino de aceite, con un contenido de 52% de hidroxitirosol, se mezclaron con 800 mg de talco (con tamaño de partícula inferior a 0,2 mm) para obtener un sólido pulverulento. La mezcla se dispersó por agitación en 10 g de aceite de pescado (Menhaden oil) refinado comestible y se añadieron 150 mg de la enzima lipasa *Candida antártica* recombinante expresada en *Aspergillus oryzae*, inmovilizada sobre resina acrílica (actividad ≥ 10.000 U/g). La mezcla se mantuvo en agitación durante 48 horas, en atmósfera de nitrógeno, a una temperatura de 38 °C. La mezcla resultante se filtró a través de papel de filtro a presión atmosférica y se obtuvieron 9,4 g de aceite que contiene derivados de hidroxitirosol en las concentraciones siguientes:

15 Hidroxitirosol libre: 1.9 milimoles/kg
 Miristato de hidroxitirosilo: 4.5 milimoles/kg
 Palmitato+oleato de hidroxitirosilo: 17.2 milimoles/kg
 Palmitoleato de hidroxitirosilo: 4,2 milimoles/kg
 Estearato de hidroxitirosilo: 2,8 milimoles/kg
20 Octadecatetraenoato + eicosapentaenoato + docosaheptaenoato de
 hidroxitirosilo: 14,0 milimoles/kg
 Total: 44,6 milimoles/kg

25 Rendimiento de hidroxitirosol libre + ester de hidroxitirosilo solubilizados en
 el aceite: 80,7 %

La composición en ácidos grasos mayoritarios del aceite de pescado de partida fue:

30 Mirístico: 6,5 %
 Palmítico: 15,8 %
 Palmitoleico: 9,2 %

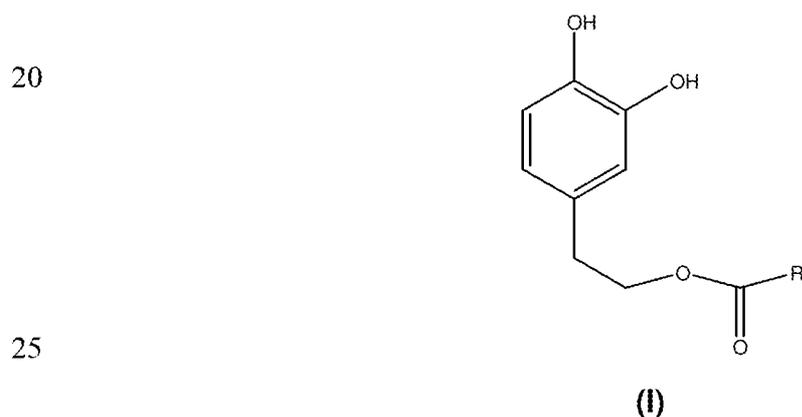
5 Esteárico:3,2 %
Oleico:10,1 %
Octadecatetraenoico: 3,0 %
Eicosapentaenoico (EPA): 13,0 %
Docosahexaenoico (DHA):13,9 %

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de aceites o grasas antioxidantes que comprende las etapas de:
- 5
- a) adsorción de hidroxitirosol sobre un soporte sólido;
- b) agitación de la mezcla de la etapa a) con un aceite o grasa en presencia de un catalizador; y
- 10
- c) separación del soporte, del catalizador y de las impurezas hidrofílicas del hidroxitirosol, del aceite o grasa.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el hidroxitirosol, es de naturaleza sintética o es un extracto de origen natural.
- 15
3. El procedimiento según la reivindicación 2, donde el hidroxitirosol es de origen natural, obtenido de hojas de olivo o de productos residuales de la elaboración del aceite de oliva.
- 20
4. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el soporte sólido es pulverulento y químicamente inerte.
5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde el soporte es un polvo de naturaleza mineral u orgánica, de origen natural o sintético, con diámetro de partícula inferior a 5 mm.
- 25
6. El procedimiento según la reivindicación 5, donde el soporte es de naturaleza mineral y está formado por tierra de radiolarios, tierra de infusorios, tierra de diatomeas, talco, carbonato cálcico, arcillas decolorantes o gel de sílice.
- 30

7. El procedimiento según la reivindicación 5, donde el soporte es de naturaleza orgánica y es de tipo celulósico, de ciclodextrinas o de polímeros sintéticos.
- 5 8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el hidroxitirosol y el soporte están en una proporción desde 1:0,5 hasta 1:50 en peso.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, donde el hidroxitirosol y el
10 soporte están en una proporción desde 1:1 hasta 1:25 en peso.
10. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el aceite o grasa es de naturaleza glicéridica, de origen vegetal, animal o sintético, así como crudo o procedente de transformaciones físicas de aceites y grasas, refinado o
15 fraccionado, o químicas, hidrogenado.
11. El procedimiento según la reivindicación 1, donde el catalizador es de tipo enzimático.
- 20 12. El procedimiento según la reivindicación 11, donde el catalizador enzimático es una lipasa.
13. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, donde el catalizador enzimático esta como polvo, liofilizado o como enzima
25 inmovilizada sobre un soporte.
14. El procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa b) la mezcla obtenida en la etapa a) con el aceite o grasa en presencia de un catalizador, está en una proporción inferior a 1:10.000 en peso.

15. El procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa b), la agitación se lleva a cabo a una temperatura entre 10 y 100 °C, durante un periodo de tiempo entre 1 minuto y 1 mes.
- 5 16. El procedimiento según la reivindicación 1, donde en la etapa c), la separación de los sólidos de la mezcla de reacción se lleva a cabo mediante filtración, sedimentación o centrifugación.
17. El procedimiento según la reivindicación 16, donde la filtración del aceite se
10 lleva a cabo en filtros de papel, celulosa, polímeros o tierras filtrantes.
18. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 16 ó 17, donde la filtración se lleva a cabo a presión atmosférica, sobrepresión hasta 2 atmósferas o a vacío y a temperaturas entre 15 °C y 100 °C.
- 15 19. El aceite o grasa antioxidante, que comprende hidroxitirosol libre y los ésteres de hidroxitirosilo, de fórmula general (I), de los ácidos grasos del aceite o grasa utilizada,



- donde R es un grupo alquilo o alquenilo de 3 a 23 átomos de carbono.
- 30 20. El aceite o grasa según la reivindicación 19, donde los ésteres de hidroxitirosilo derivan de ácidos grasos saturados o insaturados.

21. El aceite o grasa según la reivindicación 20, donde el ácido graso es de tipo saturado y R es un grupo alquilo de 3 a 23 átomos de carbono.
22. El aceite o grasa según la reivindicación 20, donde el ácido graso es de tipo insaturado y R es un grupo alquenoilo de 13 a 23 átomos de carbono.
23. El aceite o grasa según las reivindicaciones 19 a 22, para su uso como medicamento.
24. Composición nutricional, que comprende el aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22.
25. Composición cosmética, que comprende el aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22.
26. Composición farmacéutica, que comprende al menos el aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22 y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.
27. La composición farmacéutica según la reivindicación 26, que comprende además otro principio activo.
28. Uso del aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22 como antioxidante.
29. El uso según la reivindicación 28, como bloqueador de radicales libres.
30. Uso del aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22 o de la composición nutricional de la reivindicación 24, como nutracéutico.
31. Uso del aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22 o de la composición nutricional de la reivindicación 24, como aditivo en alimentos funcionales.

32. Uso del aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22 o de la composición cosmética de la reivindicación 25, como producto cosmético.
- 5 33. Uso del aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22, para la fabricación de un medicamento.
34. El uso del aceite o grasa según la reivindicación 33 para la preparación de un medicamento con actividad antiagregante plaquetaria o para la prevención de enfermedades neurodegenerativas.
- 10 35. El uso del aceite o grasa según la reivindicación 33 para la preparación de un medicamento que comprenda como principios activos o excipientes sustancias lipídicas susceptibles de oxidación, para la protección de la oxidación de los componentes lipídicos, sólo o junto con otros antioxidantes naturales o sintéticos.
- 15 36. Uso del aceite o grasa de las reivindicaciones 19 a 22, como aceite funcionalizado.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C12P, A61K, A23L, C08K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ES 2233208 A1 (PULEVA BIOTECH, S.A.) 01.06.2005, Page 3, lines 19-35, 45-46; page 4, lines 47-48; page 4, line 60- page 5, line 24; page 5, line 65; page 6, line 23 and page 7, lines 6-12; fórmula (I) and abstract.	19-24, 30, 31, 36
X	FR 2919800 (SOCIETE LA BIOCHIMIE APPLIQUEE SOLABIA) 13.02.2009, Page 1, line 5-25; page 3, line 9-22; page 4, line 20-33; page 6, lines 15-26 and claim 9.	19-23, 25, 29, 32
X	US 2003/0236202 A1 (GEELINGS ET AL) 25.12.2003, Paragraphs [0002]- [0004], [0015], [0058], [0061] and [0062] and claim 1.	19-24, 26-31, 33-36

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
26/01/2012

Date of mailing of the international search report
(01/02/2012)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
S. González Peñalba

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3493025

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070613

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2003/0225160 A1 (GEERLINGS ET AL) 04.12.2003, Paragraphs [0001], [0011], [0012], [0046] and claims 6, 10 and 24.	19-33, 35, 36
X	US 2005/0154058 A1 (GONZALEZ ET AL) 14.07.2005, Paragraphs [0002]-[0003], [0014]-[0016], [0018], [0033] and [0044]	19-36

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070613

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
ES2233208 AB	01.06.2005	NONE	
----- FR2919800 AB	----- 13.02.2009	----- NONE	
----- US2003236202 A	----- 25.12.2003	----- WO03082259 A CA2480987 AC AU2002302489 A EP1494658 AB EP20020730093 JP2005531523 A JP4342952B2 B ES2256472 T DE60208544 T NZ536157 A	----- 09.10.2003 09.10.2003 13.10.2003 12.01.2005 03.04.2002 20.10.2005 14.10.2009 16.07.2006 16.11.2006 30.11.2006
----- US2003225160 A	----- 04.12.2003	----- WO03082798 A CA2525867 AC AU2003216929 A AU2003216929 B ES2193874 AB US7098246 B EP1516866 AB EP20030712147 JP2005521720 A JP4455065B2 B AT332887 T ES2266791 T DE60306781 T	----- 09.10.2003 09.10.2003 13.10.2003 26.10.2006 01.11.2003 29.08.2006 23.03.2005 03.04.2003 21.07.2005 21.04.2010 15.08.2006 01.03.2007 09.08.2007
----- US2005154058 A	----- 14.07.2005	----- WO2004005237 AB AU2003244661 A MA27315 A EP1541544 A EP20030738140 JP2005531641 A ES2246603 AB	----- 15.01.2004 23.01.2004 02.05.2005 15.06.2005 02.07.2003 20.10.2005 16.02.2006
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070613

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12P7/62 (2006.01)
A61K31/215 (2006.01)
A61K8/37 (2006.01)
A23L1/30 (2006.01)
C08K5/10 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070613

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C12P, A61K, A23L, C08K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	ES 2233208 A1 (PULEVA BIOTECH, S.A.) 01.06.2005, Página 3, líneas 19-35, 45-46; página 4, líneas 47-48; página 4, línea 60- página 5, línea 24; página 5, línea 65; página 6, línea 23 y página 7, líneas 6-12; fórmula (I) y resumen.	19-24, 30, 31, 36
X	FR 2919800 (SOCIETE LA BIOCHIMIE APPLIQUEE SOLABIA) 13.02.2009, Página 1, línea 5-25; página 3, línea 9-22; página 4, línea 20-33; página 6, líneas 15-26 y reivindicación 9.	19-23, 25, 29, 32
X	US 2003/0236202 A1 (GEELINGS ET AL) 25.12.2003, Párrafos [0002]- [0004], [0015], [0058], [0061] y [0062] y reivindicación 1.	19-24, 26-31, 33-36

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).

"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.

"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
26/01/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
01-FEBRERO-2012 (01/02/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
S. González Peñalba

Nº de teléfono 91 3493025

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2011/070613

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	US 2003/0225160 A1 (GEERLINGS ET AL) 04.12.2003, Párrafos [0001], [0011], [0012], [0046] y reivindicaciones 6, 10 y 24.	19-33, 35, 36
X	US 2005/0154058 A1 (GONZALEZ ET AL) 14.07.2005, Párrafos [0002]-[0003], [0014]-[0016], [0018], [0033] y [0044]	19-36

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2011/070613

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
ES2233208 AB	01.06.2005	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
FR2919800 AB	13.02.2009	NINGUNO	
-----	-----	-----	-----
US2003236202 A	25.12.2003	WO03082259 A CA2480987 AC AU2002302489 A EP1494658 AB EP20020730093 JP2005531523 A JP4342952B2 B ES2256472 T DE60208544 T NZ536157 A	09.10.2003 09.10.2003 13.10.2003 12.01.2005 03.04.2002 20.10.2005 14.10.2009 16.07.2006 16.11.2006 30.11.2006
-----	-----	-----	-----
US2003225160 A	04.12.2003	WO03082798 A CA2525867 AC AU2003216929 A AU2003216929 B ES2193874 AB US7098246 B EP1516866 AB EP20030712147 JP2005521720 A JP4455065B2 B AT332887 T ES2266791 T DE60306781 T	09.10.2003 09.10.2003 13.10.2003 26.10.2006 01.11.2003 29.08.2006 23.03.2005 03.04.2003 21.07.2005 21.04.2010 15.08.2006 01.03.2007 09.08.2007
-----	-----	-----	-----
US2005154058 A	14.07.2005	WO2004005237 AB AU2003244661 A MA27315 A EP1541544 A EP20030738140 JP2005531641 A ES2246603 AB	15.01.2004 23.01.2004 02.05.2005 15.06.2005 02.07.2003 20.10.2005 16.02.2006
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C12P7/62 (2006.01)
A61K31/215 (2006.01)
A61K8/37 (2006.01)
A23L1/30 (2006.01)
C08K5/10 (2006.01)