

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 318**

51 Int. Cl.:

C11B 7/00 (2006.01)
C07C 67/60 (2006.01)
C07C 69/587 (2006.01)
C11C 1/08 (2006.01)
C11C 1/00 (2006.01)
C07C 67/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2009 PCT/JP2009/004311**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.03.2010 WO2010029706**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2009 E 09812855 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2330177**

54 Título: **Método de adquisición de derivados de ácido graso altamente insaturados**

30 Prioridad:

10.09.2008 JP 2008231773

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.07.2017

73 Titular/es:

**Q.P. CORPORATION (50.0%)
4-13, Shibuya 1-chome
Shibuya-kuTokyo 150-0002, JP y
BIZEN CHEMICAL CO., LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SAKAGUCHI, HIROYUKI;
KOBAYASHI, HIDEAKI;
MISAWA, YOSHIHISA;
URYU, KEISUKE y
SHIMIZU, YOSHIO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 621 318 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

Método de adquisición de derivados de ácido graso altamente insaturados

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de obtener económicamente un derivado de ácido graso poliinsaturado que tiene excelente calidad adecuada para fármacos, preparaciones cosméticas, alimentos, y similares.

10 Técnica anterior

Un ácido graso poliinsaturado y derivados del mismo tienen muchas actividades fisiológicas tales como reducir el nivel de grasa en sangre, y se han usado como material de partida para fármacos, preparaciones cosméticas, alimentos y similares durante muchos años. Se han estudiado métodos de purificación de un ácido graso poliinsaturado y derivados del mismo que tienen alta pureza y excelente calidad.

Por ejemplo, se conoce una técnica de formación de complejo de plata (Documentos de patente 1 a 6). La técnica de formación de complejo de plata utiliza una propiedad en la que un ácido graso poliinsaturado y derivados del mismo llegan a ser solubles en agua como resultado de formar un complejo con un ión plata. Los Documentos de patente 1 a 4 desvelan que puede recircularse una sal de plata que se ha usado para purificar un ácido graso poliinsaturado y derivados del mismo. Sin embargo, una sal de plata se deteriora fácilmente. Cuando un ácido graso poliinsaturado y derivados del mismo se purifican usando una sal de plata que se ha deteriorado, no puede obtenerse un producto purificado excelente debido a que pueden mezclarse impurezas, o puede producirse un deterioro en el aroma. Por tanto, la realidad era que era muy difícil recircular una sal de plata. Cuando se purificó industrialmente un ácido graso poliinsaturado y derivados del mismo, fue necesario preparar una nueva solución acuosa de sal de plata para cada proceso de purificación. Esto aumenta significativamente el coste de purificación. Por tanto, se ha deseado la tecnología que hace posible recircular repetidamente una solución acuosa de sal de plata durante un largo periodo para proporcionar económicamente un ácido graso poliinsaturado y derivados del mismo que tienen excelente calidad. El Documento de patente 5 describe un método de purificación de ácido docosahexaenoico o su derivado, y el Documento de patente 6 describe un método de purificación de ácido eicosapentaenoico o su derivado, ambos a partir de una mezcla de ácidos grasos que existe de forma natural usando un complejo de solución de nitrato de plata que puede reutilizarse después de haberse separado, concentrado, y ajustado la concentración con agua.

35 Documento de la técnica relacionada**Documento de patente**

Documento de patente 1: Patente japonesa N.º 2786748
 Documento de patente 2: Patente japonesa N.º 2895258
 Documento de patente 3: Patente japonesa N.º 2935555
 Documento de patente 4: Patente japonesa N.º 3001954
 Documento de patente 5: Publicación de solicitud de patente japonesa N.º JP2001-335794
 Documento de patente 6: Publicación de solicitud de patente japonesa N.º JP2001-240893.

El documento JP2000-044983A desvela un método de purificación de éster etílico de DHA que comprende un ión plata de nitrato de plata fijado sobre una membrana que se usa para obtener un éster etílico de DHA de aceite de atún esterificado con etilo. Después de la recuperación del éster etílico de DHA, la membrana se lava con metanol y podría usarse repetidamente para el mismo proceso.

Divulgación de la invención**Problemas a resolver por la invención**

Es un objetivo de la presente invención proporcionar el derivado de ácido graso poliinsaturado económicamente mejorando la eficiencia de recirculación de la solución acuosa de sal de plata en la técnica de formación de complejo de plata.

Medios para resolver los problemas

Los inventores de la presente invención realizaron amplios estudios sobre un método de obtención de un derivado de ácido graso poliinsaturado usando una solución acuosa de sal de plata. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que un derivado de ácido graso poliinsaturado, que tiene excelente calidad, puede obtenerse mientras que se recircula repetidamente una solución acuosa de sal de plata ajustando el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata que va a recircularse para ser igual a o inferior a un valor dado. Este hallazgo ha conducido a la terminación de la presente invención. Los inventores también descubrieron que un derivado de ácido

graso poliinsaturado que tiene calidad más excelente puede obtenerse ajustando el valor de ácido de una mezcla de derivados de ácido graso que se pone en contacto con la solución acuosa de sal de plata para ser igual a o inferior a un valor dado.

5 Específicamente, la presente invención proporciona lo siguiente.

(1) Un método de obtención de un derivado de ácido graso poliinsaturado que comprende las etapas de:

- 10 i) poner en contacto una mezcla de derivados de ácido graso que incluye un derivado de ácido graso poliinsaturado con una solución acuosa de sal de plata para formar un complejo de ácido graso poliinsaturado-sal de plata;
- ii) obtener el derivado de ácido graso poliinsaturado por disociación de dicho complejo; y
- 15 iii) ajustar el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata a 0,2 meq o menos por gramo de plata de manera que la solución acuosa de sal de plata pueda recircularse en la etapa i).
- (2) El método según (1), en el que el contenido de ácido graso libre se ajusta a 0,2 meq o menos por gramo de plata poniendo en contacto la solución acuosa de sal de plata con un adsorbente.
- (3) El método según (1) o (2), en el que la mezcla de derivados de ácido graso antes de ponerse en contacto con la solución acuosa de sal de plata tiene un valor de ácido de 5 o menos.
- 20 (4) El método según uno cualquiera de (1) a (3), en el que el valor de ácido de la mezcla de derivados de ácido graso antes de ponerse en contacto con la solución acuosa de sal de plata se ajusta a 5 o menos poniendo en contacto la mezcla con un adsorbente.

25 Efectos de la invención

El método anterior de obtención de un derivado de ácido graso poliinsaturado hace posible recircular industrialmente la solución acuosa de sal de plata usada para la técnica de formación de complejo de plata. Por consiguiente, puede obtenerse económicamente un derivado de ácido graso poliinsaturado que tiene excelente calidad.

30 Descripción de realizaciones a modo de ejemplo

Un método de obtención de un derivado de ácido graso poliinsaturado según una realización de la presente invención se describe en detalle a continuación. Obsérvese que la unidad "%" usada en el presente documento se refiere a "% en masa".

35 El método de obtención de un derivado de ácido graso poliinsaturado según una realización de la presente invención incluye las etapas de: poner en contacto una mezcla de derivados de ácido graso con una solución acuosa de sal de plata, y ajustar el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata a 0,2 meq o menos por gramo de plata cuando se usa repetidamente la solución acuosa de sal de plata. Esto hace posible recircular la solución acuosa de sal de plata usada para el método anterior (técnica de formación de complejo de plata). Por consiguiente, puede obtenerse un derivado de ácido graso poliinsaturado que tiene excelente calidad incluso cuando se recircula la solución acuosa de sal de plata.

45 Más específicamente, el método según una realización de la presente invención incluye las etapas de poner en contacto una mezcla de derivados de ácido graso que se diferencian en el número de átomos de carbono y/o el grado de insaturación con una solución acuosa de sal de plata para formar un complejo soluble en agua de un derivado de ácido graso poliinsaturado, eliminar los derivados de ácido graso distintos del derivado de ácido graso poliinsaturado que no forman un complejo, disociar el derivado de ácido graso poliinsaturado del complejo para obtener el derivado de ácido graso poliinsaturado y ajustar el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata a 0,2 meq o menos por gramo de plata cuando se usa repetidamente la solución acuosa de sal de plata.

50 El término "ácido graso poliinsaturado" usado en el presente documento se refiere a un ácido graso insaturado que tiene 16 o más átomos de carbono e incluye dos o más dobles enlaces en la molécula. Ejemplos del ácido graso poliinsaturado incluyen ácido docosahexaenoico (C22:6, DHA), ácido eicosapentaenoico (C20:5, EPA), ácido araquidónico (C20:4, AA), ácido docosapentaenoico (C22:5, DHA), ácido estearidónico (C18:4), ácido linolénico (C18:3), ácido linoleico (C18:2), y similares. El derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido por el método según la presente invención se refiere a un derivado que no es un ácido graso libre. Ejemplos del derivado de ácido graso poliinsaturado incluyen derivados tipo éster (por ejemplo, éster metílico y ésteres etílicos), derivados tipo amida (por ejemplo, amida y metilamida), derivados tipo alcohol graso, triglicéridos, diglicéridos, monoglicéridos, y similares, de ácidos grasos poliinsaturados.

La sal de plata usada para el método según la presente invención no está particularmente limitada, en tanto que la sal de plata forme un complejo con un enlace insaturado en un ácido graso insaturado. Ejemplos de la sal de plata incluyen nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tricloroacetato de plata, trifluoroacetato de plata, y similares. La sal de plata se disuelve preferentemente en agua a una concentración del 15 % o más, más preferentemente del 20 % o más, y todavía más preferentemente del 40 % o más, para preparar una solución

acuosa de sal de plata que se usa para obtener el derivado de ácido graso poliinsaturado. El límite superior de la concentración de sal de plata en la solución acuosa de sal de plata puede ser la concentración de saturación.

El contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata puede calcularse por el principio del método de Duncombe modificado (Duncombe W. G.: Clin. Chem. Acta., 9, 122-125, 1964). Específicamente, se añade una solución de prueba de cobre a una muestra para obtener una sal formada de un ácido graso libre en la muestra y cobre. La sal se aísla usando un extrayente. Entonces se añade un reactivo de color que incluye batocuproína para producir un compuesto de quelato de cobre y batocuproína (amarillo-naranja). Entonces se mide la absorbancia del amarillo-naranja para determinar la concentración del ácido graso libre en la muestra.

En el método según la presente invención, la solución acuosa de sal de plata recogida puede ponerse en contacto con un adsorbente para ajustar el contenido de ácido graso libre a 0,2 meq o menos por gramo de plata antes de recircular la solución acuosa de sal de plata. Ejemplos del adsorbente incluyen carbono activo, alúmina activa, arcilla activa, arcilla ácida, gel de sílice, tierra de diatomeas, óxido de aluminio, óxido de magnesio, y similares. Estos adsorbentes pueden usarse tanto individualmente como en combinación.

La solución acuosa de sal de plata puede ponerse en contacto con el adsorbente por un método arbitrario. Por ejemplo, la solución acuosa de sal de plata puede ponerse en contacto con el adsorbente añadiendo el adsorbente a la solución acuosa de sal de plata, y agitando la mezcla, o pasando la solución acuosa de sal de plata a través de una columna rellena con el adsorbente.

El contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata recogida puede ajustarse a 0,2 meq o menos por gramo de plata antes de recircular la solución acuosa de sal de plata por dilución, ajuste de la concentración o extracción con un disolvente orgánico. La concentración de la solución acuosa de sal de plata recogida puede ajustarse evaporando agua (calentando a presión reducida), o añadiendo apropiadamente una sal de plata o agua mientras que se mide la gravedad específica.

El contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata a recircular es 0,2 meq o menos por gramo de plata, preferentemente 0,18 meq o menos por gramo de plata, y más preferentemente 0,12 meq o menos por gramo de plata, para obtener el derivado de ácido graso poliinsaturado resultante que tiene un aroma y valor de ácido preferibles.

En el método según la presente invención, es preferible ajustar el valor de ácido de la mezcla de derivados de ácido graso a 5 o menos antes de poner en contacto la mezcla con la solución acuosa de sal de plata. Esto suprime un aumento en el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata sometida al proceso anterior. Por consiguiente, el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata puede ajustarse fácilmente a 0,2 meq o menos por gramo de plata. Esto hace posible recircular eficientemente la solución acuosa de sal de plata.

En el método según la presente invención, el valor de ácido de la mezcla de derivados de ácido graso puede ajustarse a 5 o menos antes de poner en contacto la mezcla con la solución acuosa de sal de plata poniendo en contacto la mezcla con el un adsorbente. Ejemplos del adsorbente incluyen carbono activo, alúmina activa, arcilla activa, arcilla ácida, gel de sílice, tierra de diatomeas, óxido de aluminio, óxido de magnesio, y similares. Estos adsorbentes pueden usarse tanto individualmente como en combinación.

La mezcla de derivados de ácido graso puede ponerse en contacto con el adsorbente por un método arbitrario. Por ejemplo, la mezcla de derivados de ácido graso puede ponerse en contacto con el adsorbente añadiendo el adsorbente a la mezcla, y agitando la mezcla, o pasando la mezcla a través de una columna rellena con el adsorbente.

El valor de ácido de la mezcla de derivados de ácido graso puede ajustarse a 5 o menos mediante destilación antes de poner en contacto la mezcla con la solución acuosa de sal de plata.

En el método según una realización de la presente invención, el derivado de ácido graso poliinsaturado puede separarse selectivamente de la mezcla de derivados de ácido graso añadiendo una solución acuosa de una sal de plata que forma un complejo con un enlace insaturado a la mezcla de derivados de ácido graso que incluye el derivado de ácido graso poliinsaturado, agitando la mezcla preferentemente durante 5 minutos a 4 horas (más preferentemente 10 minutos a 2 horas) para formar un complejo soluble en agua de la sal de plata y el derivado de ácido graso poliinsaturado, y disolviendo selectivamente solo el derivado de ácido graso poliinsaturado en la solución acuosa de sal de plata.

El límite inferior de la temperatura de reacción del derivado de ácido graso poliinsaturado y la solución acuosa de sal de plata se determina de manera que la solución acuosa de sal de plata puede estar en un estado líquido. El límite superior de la temperatura de reacción es 100 °C. La temperatura de reacción es preferentemente 10 a 30 °C teniendo en cuenta la estabilidad a la oxidación del derivado de ácido graso poliinsaturado, la solubilidad de la sal de plata en agua, la velocidad de producción del complejo, y similares.

Es preferible poner en contacto el derivado de ácido graso poliinsaturado con la solución acuosa de sal de plata en una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, atmósfera de nitrógeno) bajo condición bloqueante de la luz, teniendo en cuenta la estabilidad de la oxidación del derivado de ácido graso poliinsaturado y la estabilidad de la sal de plata.

- 5 El derivado de ácido graso poliinsaturado puede disociarse del complejo del derivado de ácido graso poliinsaturado y la sal de plata por un método arbitrario. Por ejemplo, el derivado de ácido graso poliinsaturado puede disociarse del complejo por extracción con un disolvente orgánico, o insolubilizando y separando el derivado de ácido graso poliinsaturado añadiendo agua.
- 10 El método de obtención de un derivado de ácido graso poliinsaturado según una realización de la presente invención se describe además a continuación a modo de ejemplos y similares. Obsérvese que la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

15 <Medición de ácido graso libre>

1. Preparación de la solución estándar

- 20 (1) Se pesaron con exactitud 0,114 g de ácido mirístico en un matraz aforado de 100 ml, y se cargó con sulfóxido de dimetilo para obtener 100 ml de solución.
 (2) Se añadieron 1,5 g de trietanolamina a otro matraz aforado de 100 ml, y se cargó con agua purificada para obtener 100 ml de solución.
 25 (3) Se añadieron 0,10 g de etilendiaminatetracetato de tetrasodio tetrahidratado a todavía otro matraz aforado de 100 ml, y se cargó con agua purificada para obtener 100 ml de solución.
 (4) Se midieron exactamente en volumen 20 ml de la solución obtenida por (1), 10 ml de la solución obtenida por (2) y 10 ml de la solución obtenida por (3) en un matraz aforado de 100 ml, y se cargaron con agua purificada para obtener 100 ml de una solución estándar.

30 2. Preparación de la solución de prueba de cobre

- (1) Se añadieron 6,49 g de sulfato de cobre (II) pentahidratado y 20,0 g de cloruro sódico a un vaso de precipitados, y se disolvieron en agua purificada. La solución se añadió a un matraz aforado de 100 ml, se mezcló con un líquido de lavado del vaso de precipitados y se cargó con agua purificada para obtener 100 ml de solución.
 35 (2) Se añadieron 14,9 g de trietanolamina a otro matraz aforado de 100 ml y se cargó con agua purificada para obtener 100 ml de solución.
 (3) Las soluciones obtenidas por (1) y (2) se mezclaron en cantidades iguales (relación volumétrica) para obtener una solución de prueba de cobre.

40 3. Preparación de reactivo de color

Se añadieron 0,189 g de batocuproína a un matraz aforado de 250 ml y se cargó con 2-butanol para obtener 250 ml de solución.

45 4. Procedimiento

- (1) Se añadieron respectivamente 5 µl de la solución acuosa de sal de plata y 500 µl de la solución estándar a tubos de ensayo provistos de un tapón, seguido de la adición de 1 ml de la solución de prueba de cobre.
 50 (2) Se añadieron 3 ml de una mezcla de cloroformo/heptano (1:1, relación volumétrica) a cada tubo de ensayo. Después de tapar cada tubo de ensayo, cada tubo de ensayo se agitó vigorosamente con la mano durante tres minutos.
 (3) Después de destapar cada tubo de ensayo, la mezcla se centrifugó (3000 rpm).
 (4) Se recogieron 2 ml del líquido sobrenadante, y se añadieron a otro tubo de ensayo. Después de añadir 2 ml del reactivo de color, la mezcla se agitó ligeramente.
 55 (5) Después de 2 a 3 minutos, se midió la absorbancia a 475 nm usando agua purificada como control.

5. Expresión de cálculo

60 La concentración de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata se calculó por la siguiente expresión (1).

$$\text{Concentración de ácido graso libre (meq/l)} = B/A \times D/C \quad (1)$$

- 65 A: Absorbancia si se usa la solución estándar
 B: Absorbancia si se usa la solución de prueba
 C: Cantidad (µl) de muestra

D: Cantidad de la solución estándar

El contenido de ácido graso libre por gramo de plata se calculó por las siguientes expresiones (2) y (3).

5 Concentración de plata (g/l) en la sal de plata usada = concentración (%) de la sal de plata usada / 100 x gravedad específica de la sal de plata usada x peso atómico de la plata en la sal de plata usada / peso molecular de la sal de plata usada (2)

10 Contenido de ácido graso libre (meq/g) por gramo de plata = Concentración de ácido graso libre (meq/l) / concentración de plata (g/l) en la sal de plata usada (3)

Ejemplo 1 (Referencia)

15 Se obtuvo un éster etílico de ácido graso poliinsaturado de una mezcla de éster etílico de ácido graso por el siguiente método.

20 Se añadieron 350 kg de agua destilada a 350 kg de nitrato de plata. La mezcla se agitó para obtener una solución acuosa de nitrato de plata. Después de añadir 154 kg de una mezcla de éster etílico de ácido graso (valor de ácido: 0,08, POV: 3,3, concentración de éster etílico de EPA: 45,6 %, concentración de éster etílico de DHA: 3,8 %) a la solución acuosa de nitrato de plata (700 kg), la mezcla se agitó a 10 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. Entonces se aisló la fase inferior. Después de añadir 1000 kg de agua al producto aislado, esta mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. La fase superior se aisló para obtener un concentrado de un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Por separado, se recogió la fase inferior que contenía nitrato de plata, y se midió el contenido de ácido graso libre. Se concentró la fase inferior que contenía nitrato de plata, se ajustó en concentración, y se usó otra vez para purificar un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Se repitieron las operaciones anteriores para tratar 14 lotes de la mezcla.

30 Los resultados se muestran en la Tabla 1. El contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de nitrato de plata durante la recirculación fue 0,2 meq o menos por gramo de plata. El producto así obtenido (concentración de éster etílico de EPA: 81 al 84 %) tuvo un POV satisfactorio, valor de ácido y calidad tal como aroma.

TABLA 1

Lote N.º	Sal de plata	Derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido					
	Contenido de ácido graso libre (meq/g)	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster etílico de EPA (%)	Éster etílico de DHA (%)
1	0,065	3,2	0,15	bueno	74,1	83,4	8,5
2	0,064	3,5	0,26	Bueno	72,6	83,1	8,2
3	0,074	4,5	0,34	Bueno	70,5	83,3	8,2
4	0,080	5,1	0,24	Bueno	64,1	83,0	8,3
5	0,089	3,4	0,38	Bueno	72,2	81,8	10,0
6	0,089	3,6	0,32	Bueno	68,3	82,9	8,8
7	0,087	3,9	0,12	Bueno	68,0	82,8	9,0
8	0,077	3,3	0,26	Bueno	65,8	82,7	9,1
9	0,095	2,0	0,34	Bueno	68,7	80,8	11,4
10	0,104	3,0	0,45	Bueno	65,2	81,7	10,0
11	0,105	2,4	0,47	Bueno	61,0	81,9	10,0
12	0,114	1,5	0,31	Bueno	62,7	81,8	10,0
13	0,114	1,7	0,44	Bueno	61,9	81,6	10,0
14	0,118	1,3	0,36	Bueno	61,8	81,6	10,1

35 Ejemplo 2

Se obtuvo un éster etílico de ácido graso poliinsaturado a partir de una mezcla de éster etílico de ácido graso por el siguiente método.

40 Se añadieron 350 kg de agua destilada a 350 kg de nitrato de plata. La mezcla se agitó para obtener una solución acuosa de nitrato de plata. Después de añadir 150 kg de una mezcla de éster etílico de ácido graso (valor de ácido: 5,98, POV: 2,1, concentración de éster etílico de EPA: 44,3 %, concentración de éster etílico de DHA: 5,1 %) a la solución acuosa de nitrato de plata (700 kg), la mezcla se agitó a 10 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. Entonces se aisló la fase inferior. Después de añadir 1000 l de agua al producto aislado, esta mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. La fase superior se aisló para obtener un concentrado de un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Por separado, se recogió la fase inferior que

5 contenía nitrato de plata. Después de añadir óxido de aluminio en una cantidad igual al 10 % de la cantidad de la fase inferior, la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. Entonces se eliminó el óxido de aluminio por filtración. Se midió el contenido de ácido graso libre en la fase inferior sometido al tratamiento con óxido de aluminio. Se concentró la fase inferior sometida al tratamiento con óxido de aluminio, se ajustó en concentración, y se usó otra vez para obtener un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Se repitieron las operaciones anteriores para tratar 10 lotes de la mezcla. Los resultados se muestran en la Tabla 2. El producto así obtenido (concentración de éster etílico de EPA: 80 al 84 %) tuvo un POV satisfactorio, valor de ácido y calidad tal como aroma.

TABLA 2

Lote N.º	Sal de plata	Derivados de ácido graso poliinsaturado obtenido					
	Contenido de ácido graso libre (meq/g)	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster etílico de EPA (%)	Éster etílico de DHA (%)
1	0,001	2,2	0,04	Bueno	93,1	80,2	11,1
2	0,001	1,9	0,08	Bueno	91,3	81,4	10,8
3	0,001	2,3	0,07	Bueno	92,6	82,4	9,9
4	0,002	2,8	0,10	Bueno	90,2	83,5	9,1
5	0,004	2,9	0,11	Bueno	91,6	80,8	11,3
6	0,004	2,8	0,09	Bueno	90,8	81,7	10,9
7	0,003	2,5	0,11	Bueno	89,8	82,1	9,5
8	0,005	2,2	0,10	Bueno	89,1	81,1	10,2
9	0,005	2,0	0,14	Bueno	90,6	80,7	9,4
10	0,007	1,8	0,11	Bueno	90,3	81,3	10,3

Ejemplo 3

Se obtuvo un éster metílico de ácido graso poliinsaturado a partir de una mezcla de ésteres metílicos de ácido graso por el siguiente método.

15 Se añadieron 350 kg de agua destilada a 350 kg de nitrato de plata. La mezcla se agitó para obtener una solución acuosa de nitrato de plata. Después de añadir 150 kg de una mezcla de ésteres metílicos de ácido graso (valor de ácido: 6,74, POV: 2,3, concentración de éster metílico de EPA: 46,2 %, concentración de éster metílico de DPA: 3,6 %) a la solución acuosa de nitrato de plata (700 kg), la mezcla se agitó a 10 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. Entonces se aisló la fase inferior. Después de añadir de 900 l de ciclohexano al producto aislado, esta mezcla se agitó a 50 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. La fase superior se aisló para obtener un concentrado de un éster metílico de ácido graso poliinsaturado. Por separado, se recogió la fase inferior que contenía nitrato de plata. Después de añadir óxido de aluminio en una cantidad igual al 10 % de la cantidad de la fase inferior, la mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. Entonces se eliminó el óxido de aluminio por filtración. Se midió el contenido de ácido graso libre en la fase inferior sometido al tratamiento con óxido de aluminio. Se ajustó en concentración la fase inferior sometida al tratamiento con óxido de aluminio, y se usó otra vez para obtener un éster metílico de ácido graso poliinsaturado. Se repitieron las operaciones anteriores para tratar 10 lotes de la mezcla. Los resultados se muestran en la Tabla 3. El producto así obtenido (concentración de éster metílico de EPA: 84 al 89 %) tuvo un POV satisfactorio, valor de ácido y calidad tal como aroma.

TABLA 3

Lote N.º	Sal de plata	Derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido					
	Contenido de ácido graso libre (meq/g)	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster metílico de EPA (%)	Éster metílico de DPA (%)
1	0,001	2,2	0,02	Bueno	96,8	86,9	8,1
2	0,001	2,7	0,02	Bueno	95,3	84,4	7,9
3	0,001	1,7	0,04	Bueno	97,4	88,1	7,6
4	0,001	3,0	0,06	Bueno	93,3	87,7	6,8
5	0,002	1,4	0,05	Bueno	98,1	85,6	6,9
6	0,002	1,8	0,06	Bueno	94,2	86,3	6,4
7	0,002	2,5	0,09	Bueno	97,8	88,3	6,3
8	0,003	2,4	0,10	Bueno	92,5	87,0	5,5
9	0,003	2,8	0,13	Ligero olor a pescado	93,8	83,8	6,6
10	0,004	2,3	0,14	Ligero olor a pescado	96,6	89,0	5,3

Ejemplo 4

Se obtuvo un éster etílico de ácido graso poliinsaturado tratando 40 lotes de una mezcla de éster etílico de ácido graso por el siguiente método.

Se añadieron 350 kg de agua destilada a 350 kg de nitrato de plata. La mezcla se agitó para obtener una solución acuosa de nitrato de plata. Después de mezclar 150 kg de una mezcla de éster etílico de ácido graso (40 lotes, valor de ácido: 0,05 a 4,11, POV: 2,2 a 3,5, concentración de éster etílico de EPA: 41,1 al 58,1 %, concentración de éster etílico de DHA: 3,9 al 8,7 %) con la solución acuosa de nitrato de plata (700 kg), la mezcla se agitó a 10 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. Entonces se aisló la fase inferior. Después de añadir 1000 kg de agua al producto aislado, esta mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. La fase superior se aisló para obtener un concentrado de un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Por separado, se recogió la fase inferior que contenía nitrato de plata, y se midió el contenido de ácido graso libre. Se concentró la fase inferior que contenía nitrato de plata, se ajustó en concentración, se sometió apropiadamente a un tratamiento con carbono activo cuando el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de nitrato de plata se había aproximado a 0,2 meq por gramo de plata, y se usó otra vez para purificar un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. El tratamiento con carbono activo se realizó añadiendo carbono activo en una cantidad igual al 10 % de la cantidad de la solución acuosa de nitrato de plata, agitando la mezcla a 60 °C durante 20 minutos y filtrando la mezcla. La solución acuosa de nitrato de plata sometida al tratamiento con carbono activo se usó otra vez para obtener un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Se repitieron las operaciones anteriores. Los resultados se muestran en la Tabla 4. El producto (concentración de éster etílico de EPA: 75 al 84 %) obtenido usando la solución acuosa de nitrato de plata para la que el contenido de ácido graso libre se redujo apropiadamente por el tratamiento con carbono activo tuvo un POV satisfactorio, valor de ácido y calidad tal como aroma.

El contenido de ácido graso libre por gramo de plata aumentó en los lotes 15° y 16° (valor de ácido de mezcla de éster etílico de ácido graso: 4,11) en comparación con los lotes 1° a 14° (valor de ácido de la mezcla de éster etílico de ácido graso: 0,05 a 1,22). Así se confirmó que el contenido de ácido graso libre en la sal de plata después de obtener un éster etílico de ácido graso poliinsaturado puede mantenerse a un valor bajo disminuyendo el valor de ácido de los derivados de ácido graso que se ponen en contacto con la solución acuosa de sal de plata, para facilitar la recircular de la solución acuosa de sal de plata.

TABLA 4

Lote N.º	Valor de ácido del derivado de ácido graso	Sal de plata	Derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido					
		Contenido de ácido graso libre (meq/g)	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster etílico de EPA (%)	Éster etílico de DHA (%)
1	1,22	0,029	4,4	0,05	Bueno	73,7	76,7	13,7
5		0,038	2,8	0,09	Bueno	74,4	77,5	13,5
10		0,068	2,5	0,16	Bueno	73,2	78,8	13,2
12	0,05	0,066	3,3	0,16	Bueno	69,7	78,4	14,3
15	4,11	0,139	3,0	1,13	Ligero olor a pescado	75,6	76,2	15,9
16		0,166	5,7	1,27	Ligero olor a pescado	75,5	76,5	16,0
	Tratamiento con carbono activo en la solución acuosa de nitrato de plata							
17	1,49	0,039	3,0	0,15	Bueno	77,8	74,7	18,5
20	0,32	0,049	2,5	0,16	Bueno	73,8	84,9	7,5
25	1,09	0,129	4,0	0,96	Ligero olor a pescado	75,1	80,0	15,6
30	0,07	0,170	3,4	1,29	Ligero olor a pescado	9,4	83,8	9,1
	Tratamiento con carbono activo en la solución acuosa de nitrato de plata							
31	2,69	0,006	4,2	0,04	Bueno	81,1	83,7	8,3
35	3,27	0,087	4,8	0,52	Bueno	82,6	82,5	9,7
40		0,181	5,9	1,09	Ligero olor a pescado	76,7	82,3	9,6

Ejemplo 5 (Referencia)

Se obtuvo un éster etílico de ácido graso poliinsaturado a partir de una mezcla de éster etílico de ácido graso por el siguiente método.

Se añadieron 300 kg de óxido de aluminio a 2000 kg de una mezcla de éster etílico de ácido graso (valor de ácido: 7,32, POV: 2,3, concentración de éster etílico de EPA: 42,3 %, concentración de éster etílico de DHA: 1,6 %). La mezcla se agitó durante 1 hora. Después de eliminar el óxido de aluminio por filtración, se midió el valor de ácido, y se encontró que era de 0,06. Se mezclaron 198 kg de la mezcla de éster etílico de ácido graso (valor de ácido: 0,06) con 900 kg de una solución acuosa de nitrato de plata (concentración: 40 %) preparada disolviendo 360 kg de nitrato de plata en 540 kg de agua destilada con agitación. La mezcla se agitó a 10 °C durante 20 minutos.

A continuación, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que se separó en dos fases. A continuación se aisló la fase inferior. Tras añadir 1000 kg de agua al producto aislado, esta mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. La fase superior se aisló para obtener un concentrado de un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Por separado, se recogió la fase inferior que contenía nitrato de plata, y se midió el contenido de ácido graso libre. Se concentró la fase inferior que contenía nitrato de plata, se ajustó en concentración, y se usó otra vez para obtener un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Se repitieron las operaciones anteriores para tratar 10 lotes de la mezcla anterior de éster etílico de ácido graso poliinsaturado (valor de ácido: 0,06). El contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de nitrato de plata fue 0,2 meq o menos por gramo de plata (véase la Tabla 5). El producto así obtenido (concentración de éster etílico de EPA: 81 al 85 %) tuvo un POV satisfactorio, valor de ácido y calidad tal como aroma.

TABLA 5

Lote N.º	Sal de plata	Derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido					
	Contenido de ácido graso libre (meq/g)	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster etílico de EPA (%)	Éster etílico de DHA (%)
1	0,012	3,8	0,05	Bueno	86,5	81,7	2,3
2	0,015	2,3	0,06	Bueno	86,2	81,6	2,2
3	0,026	2,3	0,21	Bueno	87,8	81,5	2,1
4	0,025	2,6	0,09	Bueno	87,8	81,5	2,2
5	0,031	1,0	0,09	Bueno	87,8	82,3	2,2
6	0,048	2,1	0,10	Bueno	91,2	83,2	2,3
7	0,045	1,6	0,18	Bueno	93,5	83,3	2,1
8	0,048	1,9	0,14	Bueno	85,9	83,8	2,4
9	0,047	1,8	0,14	Bueno	83,8	83,7	2,2
10	0,059	2,2	0,28	Bueno	84,8	84,5	2,3

Ejemplo 6 (Referencia)

Se obtuvo un éster etílico de ácido graso poliinsaturado a partir de una mezcla de éster etílico de ácido graso por el siguiente método.

Se añadieron 350 kg de agua destilada a 400 kg de perclorato de plata. La mezcla se agitó para obtener una solución acuosa de perclorato de plata. Después de añadir 160 kg de una mezcla de éster etílico de ácido graso (valor de ácido: 0,06, POV: 2,7, concentración de éster etílico de EPA: 47,9 %, concentración de éster etílico de DHA: 3,2 %) a la solución acuosa de perclorato de plata (750 kg), la mezcla se agitó a 10 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. Entonces se aisló la fase inferior. Después de añadir 1000 kg de agua al producto aislado, esta mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. La fase superior se aisló para obtener un concentrado de un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Por separado, se recogió la fase inferior que contenía perclorato de plata, y se midió el contenido de ácido graso libre. Se concentró la fase inferior que contenía perclorato de plata, se ajustó en concentración, y se usó otra vez para obtener un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Se repitieron las operaciones anteriores para tratar 10 lotes de la mezcla. Los resultados se muestran en la Tabla 6. El contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de perclorato de plata fue 0,2 meq o menos por gramo de plata todo el tiempo. El producto así obtenido (concentración de éster etílico de EPA: 82 al 85 %) tuvo un POV satisfactorio, valor de ácido y calidad tal como aroma.

TABLA 6

Lote N.º	Sal de plata	Derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido					
	Contenido de ácido graso libre (meq/g)	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster etílico de EPA (%)	Éster etílico de DHA (%)
1	0,056	3,4	0,18	Bueno	72,7	82,6	8,1
2	0,073	3,1	0,21	Bueno	71,5	83,6	8,8
3	0,079	3,9	0,29	Bueno	72,9	84,7	7,9
4	0,082	4,3	0,25	Bueno	71,1	83,3	8,5

Lote N.º	Sal de plata	Derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido					
	Contenido de ácido graso libre	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster etílico de EPA	Éster etílico de DHA
5	0,085	4,1	0,32	Bueno	69,1	82,1	9,2
6	0,086	3,9	0,28	Bueno	69,9	81,9	8,5
7	0,088	4,1	0,25	Bueno	70,3	83,4	9,3
8	0,092	3,8	0,18	Bueno	66,1	85,1	9,3
9	0,094	2,8	0,31	Bueno	67,9	82,8	10,1
10	0,101	3,8	0,26	Bueno	66,6	83,7	9,4

Ejemplo 7 (Referencia)

Se obtuvo un éster etílico de ácido graso poliinsaturado a partir de una mezcla de éster etílico de ácido graso por el siguiente método.

Se añadieron 350 kg de agua destilada a 350 kg de nitrato de plata. La mezcla se agitó para obtener una solución acuosa de nitrato de plata. Después de añadir 150 kg de una mezcla de éster etílico de ácido graso (valor de ácido: 10,20, POV: 3,7, concentración de éster etílico de EPA: 49,0 %, concentración de éster etílico de DHA: 8,6 %) a la solución acuosa de nitrato de plata (700 kg), la mezcla se agitó a 10 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. Entonces se aisló la fase inferior. Después de añadir 1000 kg de agua al producto aislado, esta mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. La fase superior se aisló para obtener un concentrado de un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Por separado, se recogió la fase inferior que contenía nitrato de plata, y se midió el contenido de ácido graso libre. Se concentró la fase inferior que contenía nitrato de plata, se ajustó en concentración, y se usó otra vez para obtener un éster etílico de ácido graso poliinsaturado. Se repitieron las operaciones anteriores para tratar 3 lotes de la mezcla. Los resultados se muestran en la Tabla 7. Como se muestra en la Tabla 7, cuando el valor de ácido de la mezcla de éster etílico de ácido graso antes de poner en contacto la mezcla con la solución acuosa de nitrato de plata superó 5, el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de nitrato de plata aumentó cuando se usaba repetidamente la solución acuosa de nitrato de plata, produciendo la obtención del derivado de ácido graso poliinsaturado que tiene un elevado POV y valor de ácido y un aroma alterado.

TABLA 7

Lote N.º	Sal de plata	Derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido					
	Contenido de ácido graso libre (meq/g)	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster etílico de EPA (%)	Éster etílico de DHA (%)
1	0,068	2,8	1,40	Bueno	73,9	75,9	15,7
2	0,169	3,9	2,27	Ligero olor a pescado	73,2	75,6	15,9
3	0,319	5,2	3,58	Fuerte olor a pescado	72,1	75,8	16,2

Ejemplo 8 (Referencia)

Se obtuvo un éster etílico de ácido graso poliinsaturado a partir de una mezcla de éster etílico de ácido graso por el siguiente método.

Se añadieron 154 kg de una mezcla de éster etílico de ácido graso (valor de ácido: 0,08, POV: 3,3, concentración de éster etílico de EPA: 45,6 %, concentración de éster etílico de DHA: 3,8 %) a la solución acuosa de nitrato de plata (contenido de ácido graso libre: 0,319 meq por gramo de plata) usada para tratar 3 lotes del material de partida en el Ejemplo 7. Entonces, la mezcla se agitó a 10 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. Entonces se aisló la fase inferior. Después de añadir 1000 kg de agua al producto aislado, esta mezcla se agitó a 60 °C durante 20 minutos. Entonces, la mezcla se dejó reposar durante 1 hora hasta que la mezcla se separó en dos fases. La fase superior se aisló para obtener un concentrado de un éster metílico de ácido graso poliinsaturado. Por separado, se recogió la fase inferior que contenía nitrato de plata, y se midió el contenido de ácido graso libre. Los resultados se muestran en la Tabla 8. Como se muestra en la Tabla 8, aunque la mezcla de derivados de ácido graso tuvo un bajo valor de ácido antes de poner en contacto la mezcla con la solución acuosa de sal de plata, el derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido por la técnica de formación de complejo de plata tuvo calidad insatisfactoria cuando el contenido de ácido graso libre en la solución acuosa de sal de plata superó 0,2 meq por gramo de plata.

TABLA 8

Lote N.º	Sal de plata	Derivado de ácido graso poliinsaturado obtenido					
	Contenido de ácido graso libre (meq/g)	POV (meq/kg)	Valor de ácido	Aroma	Rendimiento (%)	Éster etílico de EPA (%)	Éster etílico de DHA (%)
1	0,328	3,3	0,59	Fuerte olor a pescado	73,2	81,9	7,1

REIVINDICACIONES

1. Un método de obtención de un derivado de ácido graso poliinsaturado que comprende las etapas de:

- 5 i) poner en contacto una mezcla de derivados de ácido graso que incluye un derivado de ácido graso poliinsaturado, con una solución acuosa de sal de plata, para formar un complejo de ácido graso poliinsaturado-sal de plata;
- 10 ii) obtener el derivado de ácido graso poliinsaturado por disociación de dicho complejo; y
- 10 iii) ajustar el contenido de ácido graso libre de la solución acuosa de sal de plata a 0,2 meq o menos por gramo de plata, de manera que la solución acuosa de sal de plata pueda recircularse en la etapa i).

2. El método según la reivindicación 1, en el que el contenido de ácido graso libre se ajusta a 0,2 meq o menos por gramo de plata, poniendo en contacto la solución acuosa de sal de plata con un adsorbente.

- 15 3. El método según la reivindicación 1 o 2, en el que la mezcla de derivados de ácido graso antes de ponerse en contacto con la solución acuosa de sal de plata tiene un valor de ácido de 5 o menos.

- 20 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el valor de ácido de la mezcla de derivados de ácido graso antes de ponerse en contacto con la solución acuosa de sal de plata se ajusta a 5 o menos poniendo en contacto la mezcla con un adsorbente.