

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 234**

51 Int. Cl.:

C07C 67/03 (2006.01)

C07C 69/52 (2006.01)

C07C 69/587 (2006.01)

C11B 3/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2012 PCT/EP2012/000967**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.09.2012 WO12119745**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2012 E 12707243 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.12.2017 EP 2673254**

54 Título: **Un procedimiento para la destilación de ésteres de ácidos grasos**

30 Prioridad:

08.03.2011 EP 11157277
08.03.2011 US 201161450158 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2018

73 Titular/es:

COGNIS IP MANAGEMENT GMBH (100.0%)
Henkelstrasse 67
40589 Dusseldorf, DE

72 Inventor/es:

HORLACHER, PETER y
HIETSCH, DIETER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 661 234 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

Un procedimiento para la destilación de ésteres de ácidos grasos

La presente invención se refiere a un procedimiento para el procesamiento de una mezcla, que contiene ésteres de EPA y/o de DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, ésteres de otros ácidos grasos con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C y colesterol libre, en el que el procedimiento comprende la adición de un catalizador de transesterificación a la mezcla, la conversión de al menos una parte del colesterol libre en colesterol esterificado y después la destilación de la mezcla, en el que la destilación se lleva a cabo de tal manera que se obtiene un producto que contiene EPA y/o DHA, ambos en forma de sus ésteres con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, en una cantidad relativa más alta, referida a todos los ácidos grasos contenidos en el producto en forma libre o unida, que la mezcla mencionada. Además, la presente invención se refiere a un producto que puede obtenerse según el procedimiento según la invención, en el que el producto contiene 10 al 99,99 % en peso de ésteres de EPA y/o de DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C y 0,0001 a como máximo el 0,3% en peso de colesterol en forma libre o unida.

Se usan ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA) en complementos alimenticios y en alimentos funcionales. EPA y DHA pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de aceite de pescado, en el que ambos se producen en forma de triglicéridos.

Para enriquecer EPA y DHA a partir de aceite de pescado, el aceite de pescado, que está constituido principalmente por triglicéridos de ácidos grasos, puede transesterificarse en ésteres etílicos de ácidos grasos. Los ésteres etílicos de ácidos grasos pueden separarse entonces por destilación. Así, pueden enriquecerse ésteres etílicos de EPA y ésteres etílicos de DHA. Esto es conocido. También conoce el experto cómo debe configurarse la destilación para conseguir un enriquecimiento de ésteres etílicos de EPA y/o DHA en comparación con los ésteres etílicos de otros ácidos grasos. Por ejemplo, puede emplearse una destilación de dos etapas, en la que en una primera etapa se separan por destilación componentes no deseados fácilmente volátiles y los ésteres etílicos de EPA y/o DHA quedan en el fondo de la destilación. En una segunda etapa, pueden entonces separarse por destilación los ésteres etílicos de EPA y/o DHA a vacío más alto y/o temperatura más alta, quedando los componentes no deseados en el fondo de la destilación.

A este respecto, pueden aparecer dos problemas. Por una parte, el aceite de pescado contiene colesterol no deseado. Éste se produce en parte en forma libre, se produce en parte como ésteres con ácidos grasos, también como ésteres de colesterol. El colesterol libre tiene un punto de ebullición que es similar a los puntos de ebullición de los ésteres etílicos de EPA y de los ésteres etílicos de DHA. Por lo tanto, en el enriquecimiento por destilación de los ésteres etílicos de EPA y de los ésteres etílicos de DHA, el colesterol libre queda en los ésteres deseados. Sin embargo, esto es no deseado, entre otros, por que el colesterol es frecuentemente considerado como no deseable en los alimentos.

El documento WO 2004/007655 da a conocer un procedimiento para la reducción del contenido de colesterol libre en aceite de pescado mediante destilación con agentes de arrastre. Este procedimiento no reduce, no obstante, el contenido de ésteres de colesterol de alto punto de ebullición en el aceite de pescado. Es decir, incluso cuando se reduzca el contenido de colesterol libre en el aceite de pescado, antes de que éste se transesterifique en ésteres etílicos, a partir de los cuales pueden entonces enriquecerse los ésteres etílicos de EPA y ésteres etílicos de DHA por destilación, los ésteres de colesterol permanecen en el aceite de pescado, que debe transesterificarse. En la transesterificación del aceite de pescado en ésteres etílicos solo se libera de nuevo el colesterol libre a partir de los ésteres de colesterol, de manera que en la destilación de los ésteres etílicos queda el problema de que los ésteres obtenidos de EPA y DHA contienen altas cantidades no deseadas de colesterol. El documento US2007/254026 A1 usa "EPAX 6000 EE" como sustancia de aplicación y así prueba su disponibilidad en el momento de la solicitud de este documento de EE.UU. EPAX 6000 EE es un éster que contiene omega-3, que contiene, entre otros, 500 mg/g de EPA y DHA como ésteres etílicos, así como 1 mg/g de colesterol.

La descripción de producto correspondiente puede encontrarse en internet en la URL "[https:// web-beta.archive.org/web/*/http://www.epax.com/kunder/epax/mm.nsf/lupgraphics/ Epax-6000EE.pdf/](https://web-beta.archive.org/web/*/http://www.epax.com/kunder/epax/mm.nsf/lupgraphics/Epax-6000EE.pdf/)" dentro de "Wayback-Machine" (término de búsqueda "<http://www.epax.com/kunder/epax/mm.nsf/lupgraphics/Epax-6000EE.pdf/>").

Además, la transesterificación del aceite de pescado a ésteres etílicos generalmente no conduce a una conversión completa de los ácidos grasos a partir de la forma de triglicérido en la forma de éster etílico. Una parte de los ácidos grasos permanece en forma de monoglicéridos unidos a glicerina. Estos monoglicéridos también representan un problema para el enriquecimiento por destilación de los ésteres etílicos de EPA y de los ésteres etílicos de DHA. Determinados monoglicéridos de ácidos grasos, por ejemplo, aquellos del ácido hexadecanoico, tienen un punto de ebullición que es similar a los puntos de ebullición de los ésteres etílicos de EPA y de los ésteres etílicos de DHA. Por lo tanto, estos monoglicéridos quedan en el producto en el enriquecimiento por destilación de los ésteres etílicos de EPA y de los ésteres etílicos de DHA, que contiene ésteres etílicos de EPA y ésteres etílicos de DHA en cantidad enriquecida. Esto tampoco se desea. Monoglicéridos no deseados opcionalmente presentes pueden posteriormente eliminarse en parte mediante cristalización a temperaturas más bajas (la denominada winterización).

Los problemas descritos en los párrafos precedentes se producen no solo en los ésteres etílicos de EPA y de DHA, sino también en sus ésteres con otros monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, ya que éstos tienen puntos de ebullición similares.

5 Por tanto, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento que permita procesar una mezcla de ésteres de ácidos grasos con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, que contiene colesterol libre, y que contiene los ésteres de EPA y/o DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, de manera que aumente la proporción de EPA y/o DHA en el producto obtenido en comparación con la mezcla mencionada, debiendo ser el contenido de colesterol libre en el producto obtenido más bajo que en la mezcla mencionada.

Este objetivo se alcanza mediante el procedimiento según las reivindicaciones de la presente invención.

10 Los monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C son según la invención especialmente metanol, etanol, propanol, n-butanol, n-pentanol y n-hexanol.

15 Un catalizador de transesterificación es según la invención cualquier catalizador que catalice la transesterificación de un éster de un ácido carboxílico con un primer alcohol en presencia de un segundo alcohol dando un éster de ácido carboxílico con el segundo alcohol con liberación del primer alcohol. Especialmente son de mencionar a este respecto lipasas, sales alcalinas de alcanoles, por ejemplo, etanolato sódico (también llamado etilato de sodio).

Además, el objetivo de la presente invención en una forma de realización preferida consiste en proporcionar un procedimiento en el que el contenido de monoglicéridos adicionalmente opcionalmente presentes en la mezcla en el producto obtenido deba ser más bajo que en la mezcla mencionada.

20 Este objetivo se alcanza mediante el procedimiento según la invención, que en su forma general se reproduce en la siguiente primera forma de realización.

25 1. Un procedimiento para el procesamiento de una mezcla, que contiene ésteres de EPA y/o de DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, ésteres de otros ácidos grasos con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C y colesterol libre, en el que el procedimiento comprende la adición de un catalizador de transesterificación a la mezcla, la conversión de al menos una parte del colesterol libre en colesterol esterificado y después la destilación de la mezcla, en el que la destilación se lleva a cabo de tal manera que se obtiene un producto que contiene EPA y/o DHA, ambos en forma de sus ésteres con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, en una cantidad relativa más alta, referida a todos los ácidos grasos contenidos en el producto en forma libre o unida, que la mezcla mencionada.

30 Formas de realización preferidas del procedimiento según la invención se reproducen mediante las siguientes formas de realización.

2. El procedimiento según la forma de realización 1, en el que en el caso de los monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C se trata de etanol.

35 3. El procedimiento según una de las formas de realización 1 o 2, en el que el catalizador de transesterificación se selecciona del grupo compuesto por una lipasa, una sal alcalina de un monoalcohol con 1 a 6 átomos de C y etanolato de sodio.

4. El procedimiento según una de las formas de realización 1 a 3, en el que se obtiene la mezcla de un aceite de pescado, preferiblemente mediante transesterificación con un monoalcohol con 1 a 6 átomos de C (preferiblemente con etanol).

40 5. El procedimiento según una de las formas de realización 1 a 4, en el que la mezcla contiene 10 al 40 % en peso de ésteres de EPA y/o de DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, 50 al 90 % en peso de ésteres de otros ácidos grasos con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C y 0,1 al 1 % en peso de colesterol libre.

45 6. El procedimiento según una de las formas de realización 1 a 5, en el que entre la conversión de al menos una parte del colesterol libre en colesterol esterificado y la destilación de la mezcla se realiza una etapa de lavado, preferiblemente con agua, y opcionalmente después una etapa de secado, preferiblemente mediante secado a vacío.

50 7. El procedimiento según una de las formas de realización 1 a 6, en el que la destilación de la mezcla se realiza en dos etapas, en el que en una primera etapa se obtienen EPA y/o DHA, ambos en forma de sus ésteres con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, como producto de fondo, y en el que en una segunda etapa el producto de fondo se somete a una destilación en la que se obtienen EPA y/o DHA, ambos en forma de sus ésteres con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, como producto de cabeza.

8. El procedimiento según una de las formas de realización 1 a 7, en el que la mezcla contiene además monoglicéridos de ácidos grasos, especialmente monoglicéridos de ácidos grasos, en el que los ácidos grasos tienen 14 a 18, especialmente 16, átomos de C, y en el que estos monoglicéridos están presentes preferiblemente en una cantidad del 1 al 10 % en peso en la mezcla.

Además, el objetivo de la presente invención consiste en proporcionar una mezcla de ésteres de ácidos grasos con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, que contiene los ésteres de EPA y/o DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, que contiene concretamente colesterol, en forma libre o unida, pero solo en pequeña cantidad.

5 Además, el objetivo de la presente invención en una forma de realización preferida consiste en proporcionar una mezcla de ésteres de ácidos grasos con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, que contiene los ésteres de EPA y/o DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, que contiene concretamente colesterol libre, pero solo en pequeña cantidad, en el que la mezcla contiene además concretamente monoglicéridos, pero éstos también solo en pequeña cantidad.

10 Este objetivo se alcanza mediante un producto que puede obtenerse según el procedimiento según una de las formas de realización 1 - 8, en el que el producto contiene 30 al 99 % en peso de ésteres de EPA y/o de DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, preferiblemente con etanol, y 0,0001 a como máximo 0,3 % en peso, especialmente 0,001 a como máximo 0,1 % en peso, especialmente 0,002 a como máximo 0,05 % en peso, especialmente 0,002 a como máximo 0,01 % en peso, de colesterol en forma libre o unida, en el que este producto
15 contiene además 0,01 al 5 % en peso, especialmente 0,02 al 4 % en peso, especialmente 0,03 al 3 % en peso, especialmente 0,05 al 1 % en peso, de monoglicéridos de ácidos grasos, especialmente monoglicéridos de ácidos grasos, en el que los ácidos grasos tienen 14 a 18, especialmente 16, átomos de C.

Ejemplos

Datos en % significan % en peso, a menos de que especifique de otro modo.

Ejemplo 1 (ejemplo comparativo)

20 **Transesterificación**

Se dispusieron 400,0 g de aceite de pescado 20/10 (aceite de pescado con 20 % de EPA y 10 % de DHA referido a todos los ácidos grasos) (contenido de colesterol total: 0,36 % en peso) en un matraz de tres bocas de 2 l y se inertizó con nitrógeno. A continuación se añadieron 120,0 g de etanol absoluto y 12,5 g de etilato de sodio (etóxido
25 sódico) (20 % en peso en etanol), se calentó la mezcla de reacción y se dejó reaccionar 2 horas a reflujo. El etanol en exceso se separó por destilación, a continuación la mezcla de reacción se dejó reposar una hora a 75 °C para la separación de fases. Se separó la fase inferior (fase de glicerina) y la fase superior se lavó 3 veces con 100 g de agua caliente a 75 °C. Después de la separación del último agua de lavado, la mezcla se secó a vacío (25 mbar) a 90 °C. Peso final: 416,0 g de éster etílico de aceite de pescado (EE-aceite de pescado) 20/10, bruto (claro, de color naranja).

30 Composición del éster etílico de aceite de pescado (en % de área de CG):

Monoglicérido	5,8
Diglicérido	2,8
Triglicérido	n.d.
Éster etílico	91,4

Se realizó la concentración de EPA/DHA-EE mediante destilación en el EE-aceite de pescado en bruto 20/10 según modo y manera conocido como se describe a continuación.

Destilación 1

35 Se destilaron 416 g de EE-aceite de pescado 20/10 en bruto mediante destilación molecular de laboratorio (KD) en las siguientes condiciones:

Temperatura del aceite 95 °C/ presión 0,02 mbar/ alimentación 3,8 g por min/ desgasificador 75 °C/

refrigerador interno 40 °C

Destilado: 245,4 g (casi incoloro, claro, 59 %)

Residuo: 170,6 g (naranja, claro, 41 %)

40 **Destilación 2**

El residuo de la destilación 1 se destiló de nuevo mediante KD:

Temperatura del aceite 180 °C/ presión 0,015 mbar/ alimentación 2,7 g por min/ desgasificador 75 °C/

refrigerador interno 40 °C

Residuo: 13,7 g (naranja rojizo, casi claro, 8 %).

Destilado: 156,9 g (amarillo claro, claro, 92 %).

Separación de insolubles

5 Para la separación de los constituyentes insolubles a 0 °C, el concentrado de éster etílico (destilado de la destilación 2) se almacenó durante la noche a 0 °C y a la mañana siguiente se filtró mediante un filtro a vacío de laboratorio que estaba equipado con la placa filtrante Beco CP1 KS 4L.

Filtrado: 140,0 g

Torta de filtración: 16,9 g (10,8 %)

Composición del filtrado:

Monoglicérido (% de área de CG)	10,0
Éster etílico (% de área de CG)	90,0
Colesterol (% en peso)	0,34

10 Como puede deducirse de la tabla, el contenido de colesterol global se correspondió casi con el valor inicial del 0,36 % en peso.

Ejemplo 2 (según la invención)

Transesterificación

15 Se dispusieron 400,0 g de aceite de pescado 20/10 (contenido de colesterol total: 0,36 % en peso) en un matraz de tres bocas de 2 l y se inertizó con nitrógeno. A continuación se añadieron 120,0 g de etanol absoluto y 12,5 g de etilato de Na (al 20 %), se calentó la mezcla de reacción y se dejó reaccionar 2 horas a reflujo. El etanol en exceso se separó por destilación y a continuación se dejó reposar 1 hora a 75 °C para la separación de fases. Se separó la fase inferior (fase de glicerina). Al residuo se añadieron 2,5 g de etilato de Na (al 20 %). Ahora se aplicó vacío (25 mbar) y la mezcla se agitó 2 horas a 110 °C. A continuación, la mezcla se lavó 3 veces con agua como se ha descrito en el
20 Ejemplo 1 y se procesó. Peso final: 410,6 g de EE-aceite de pescado 20/10, bruto (claro, de color naranja). Composición del éster de etílico de aceite de pescado (en % de área de CG):

Monoglicérido	2,9
Diglicérido	2,2
Triglicérido	14,3
Éster etílico	80,6

25 La concentración de EPA/DHA-EE en el EE-aceite de pescado en bruto 20/10 se realizó análogamente al Ejemplo 1. Para la separación de los constituyentes insolubles a 0 °C, el producto (147,8 g) se almacenó durante la noche a 0 °C. Como no se había formado ningún precipitado, se prescindió de la filtración y, por tanto, tampoco se produjo torta de filtración.

Composición del producto:

Monoglicérido (% de área de CG)	4,8
Éster etílico (% de área de CG)	95,2
Colesterol (% en peso)	<0,01

Como puede deducirse de la tabla, con la adición de catalizador (etilato de sodio) a la reacción posterior se redujo el contenido de colesterol total más del 95 %.

30 Ejemplo 3 (según la invención):

35 Se dispusieron 450 g de EE-aceite de pescado 20/10 (5,7 % de monoglicérido, 2,2 % de diglicérido, 0,2 % en peso de colesterol total) en una matraz de tres bocas de 1 litro y se inertizó con nitrógeno. A éste se añadieron 9,0 g de Novozym® 435 NG (un inmovilizado enzimático de una lipasa). El lote se calentó a 77 °C y se aplicó un vacío de 1 mbar. Después de 48 horas de tiempo de reacción, se enfrió y el inmovilizado enzimático se separó por filtración. Peso final: 421 g

ES 2 661 234 T3

La concentración de EPA/DHA-EE en el EE-aceite de pescado en bruto 20/10 se realizó análogamente al Ejemplo 1. Para la separación de los constituyentes insolubles a 0 °C, el producto (121,8 g) se almacenó durante la noche a 0 °C. Como no se había formado ningún precipitado, se prescindió de la filtración y, por tanto, tampoco se produjo torta de filtración.

5 Composición del producto:

Monoglicérido (% de área de CG)	0,1
Éster etílico (% de área de CG)	99,9
Colesterol (% en peso)	0,01

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para el procesamiento de una mezcla que contiene
 - ésteres de EPA y/o de DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C,
 - ésteres de otros ácidos grasos con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C y
 - colesterol libre,
 en donde el procedimiento comprende
 - la adición a la mezcla de un catalizador de transesterificación,
 - la conversión de al menos una parte del colesterol libre en colesterol esterificado y después
 - la destilación de la mezcla,
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador de transesterificación se selecciona del grupo compuesto por una lipasa, una sal alcalina de un monoalcohol con 1 a 6 átomos de C y etanolato de sodio.
3. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que se obtiene la mezcla de un aceite de pescado mediante transesterificación con un monoalcohol con 1 a 6 átomos de C (preferiblemente con etanol).
4. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la mezcla contiene
 - del 10 al 40 % en peso de ésteres de EPA y/o de DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C,
 - del 50 al 90 % en peso de ésteres de otros ácidos grasos con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C y
 - del 0,1 al 1 % en peso de colesterol libre.
5. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que entre la conversión de al menos una parte del colesterol libre en colesterol esterificado y la destilación de la mezcla se realiza una etapa de lavado con agua y después una etapa de secado mediante secado a vacío.
6. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la destilación de la mezcla se realiza en dos etapas,

en el que en una primera etapa se obtienen EPA y/o DHA, ambos en forma de sus ésteres con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, como producto de fondo y en el que en una segunda etapa el producto de fondo se somete a una destilación en la que se obtienen EPA y/o DHA, ambos en forma de sus ésteres con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, como producto de cabeza.
7. El procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la mezcla contiene además
 - monoglicéridos de ácidos grasos.
8. Un producto que puede obtenerse según el procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el producto contiene
 - del 30 al 99,9 % en peso de ésteres de EPA y/o de DHA con monoalcoholes con 1 a 6 átomos de C, preferiblemente con etanol,
 - del 0,0001 a como máximo el 0,3 % en peso de colesterol en forma libre o unida, y
 - del 0,01 al 5 % en peso de monoglicéridos de ácidos grasos, preferiblemente de ácidos grasos con 16 átomos de C.