

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 979 240**

(51) Int. Cl.:

C07C 67/58 (2006.01)

C07C 69/587 (2006.01)

C11C 1/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.06.2018 PCT/JP2018/022654**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **20.12.2018 WO18230622**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.06.2018 E 18817680 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2024 EP 3640317**

(54) Título: **Método para producir una composición que contiene ácidos grasos poliinsaturados**

(30) Prioridad:

14.06.2017 JP 2017116356

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

25.09.2024

(73) Titular/es:

**NISSHIN PHARMA INC. (100.0%)
25, Kanda-Nishiki-cho 1-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8441, JP**

(72) Inventor/es:

**IKEMOTO, HIROYUKI;
TAKEMOTO, KENJI;
HARATA, MASATAKA;
NONAKA, SHINGO y
KANAI, HIDEKI**

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 979 240 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 para producir una composición que contiene ácidos grasos poliinsaturados

Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de producción de una composición que contiene ácidos grasos poliinsaturados y a la supresión del deterioro de una solución de sal de plata para usar en el método de producción.

Antecedentes de la técnica

Recientemente se ha revelado que un ácido graso poliinsaturado (PUFA), tal como el ácido eicosapentaenoico (EPA), el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido docosapentaenoico (DPA), tiene efectos farmacológicos y se ha utilizado como materia prima para medicamentos y alimentos saludables. La producción de un PUFA mediante síntesis química no es fácil. Por lo tanto, casi todos los PUFA utilizados industrialmente se han producido actualmente mediante extracción o purificación a partir de materias primas ricas en PUFA derivadas de organismos marinos, por ejemplo, aceites de pescado. Sin embargo, una materia prima biológica es una mezcla de muchos tipos de ácidos grasos que se diferencian entre sí en el número de átomos de carbono, el número o posición de los dobles enlaces, la proporción de componentes de los estereoisómeros y similares, y por lo tanto un contenido de un PUFA en la materia prima no siempre es alto. Por estas razones, se ha exigido purificar selectivamente un PUFA deseado a partir de una materia prima biológica.

En las publicaciones de patentes 1 a 7, se divulga un método en el que una materia prima que contiene un PUFA y una solución acuosa que contiene una sal de plata se ponen en contacto entre sí para producir un complejo de PUFA y plata, luego se eluye el complejo en una fase acuosa, y luego el PUFA se extrae de la fase acuosa con un disolvente orgánico. En el método divulgado en la Literatura de Patentes 1 a 7, se suministra una materia prima que contiene PUFA a una gran cantidad de una solución acuosa de sal de plata y la solución resultante se agita preferiblemente para aumentar la posibilidad de contacto entre la solución acuosa con materia prima que contiene PUFA y por lo tanto promueven la producción de un complejo de PUFA y plata. Sin embargo, en el método convencional mencionado anteriormente, se requiere utilizar una instalación a gran escala para producir un PUFA en una gran cantidad, y un lote de una solución acuosa de sal de plata que se ha puesto en contacto con una materia prima debe recolectarse en cada extracción de los PUFA. Por lo tanto, el método convencional es ineficaz desde el punto de vista industrial. Además, en el método convencional, existen muchas posibilidades de que la solución acuosa de sal de plata entre en contacto con el oxígeno y, por lo tanto, se puede acelerar el deterioro de la solución acuosa de sal de plata. Además, la presencia de peróxido contenido en una materia prima también puede deteriorar la solución acuosa de sal de plata (Literatura de Patente 7). La solución acuosa de sal de plata deteriorada se regenera en plata después de su recogida y luego se vuelve a procesar para obtener una sal de plata. De esta manera, se puede reutilizar la solución acuosa de sal de plata deteriorada. Sin embargo, el coste de reproducción de plata y el coste de procesamiento para obtener una sal de plata son elevados y, por lo tanto, el uso de una gran cantidad de una solución acuosa de sal de plata y el deterioro de la solución acuosa de sal de plata pueden aumentar el coste de producción de un PUFA. La Literatura de Patente 8 es un documento de patente anterior pero no publicado previamente que se relaciona con un método de producción de una composición que contiene ácidos grasos altamente insaturados. La Literatura de Patente 9 se refiere a un método de separación de compuestos insaturados de saturados utilizando un medio de atrapamiento que puede contener iones de plata y un medio de liberación inmiscible. La Literatura de Patente 10 se refiere a un método de extracción de ácidos grasos poliinsaturados empleando una solución acuosa de una sal de plata y extracción con fluido supercrítico para recuperar los ácidos grasos de la fase acuosa.

Lista de citas

Literatura de Patentes

Literatura de Patente 1: JP 3001954 B2

Literatura de Patente 2: JP 2786748 B2

45 Literatura de Patente 3: JP 2935555 B2

Literatura de Patente 4: JP 2895258 B2

Literatura de Patente 5: JP 2015-091940 A

Literatura de Patente 6: WO 2014/054435 A

Literatura de Patente 7: WO 2016/194360 A

50 Literatura de Patente 8: EP3453749 A1

Literatura de Patente 9: EP0576191 A2

Literatura de Patente 10: JP H06248288 A

Sumario de la invención

Problema técnico

La presente invención se refiere una provisión de un método mediante el cual es posible producir un PUFA con mayor eficiencia y menor coste y también es posible evitar el deterioro de una solución de sal de plata utilizada para la producción de un PUFA.

Solución al problema

Los inventores de la presente invención han encontrado, en la producción de un PUFA utilizando una solución de sal de plata, un método en el que la producción de un complejo de un PUFA con plata y la recogida de una fase acuosa que contiene el complejo se llevan a cabo de forma continua realizando simultáneamente el suministro de una solución de sal de plata a un recipiente de reacción utilizando un mezclador de canal de flujo como recipiente de reacción para poner en contacto la solución de sal de plata y una materia prima grasa o aceite, y recogida de la solución de sal de plata que ha estado en contacto con la materia prima grasa o aceite. Además, los inventores de la presente invención han descubierto que según el método, es posible suprimir el deterioro de una solución de sal de plata en el procedimiento de producción de un PUFA.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se define en las reivindicaciones y proporciona un método de producción de una composición que contiene ácidos grasos poliinsaturados, comprendiendo el método:

suministrar una solución de materia prima que comprende un éster de alquilo de un ácido graso poliinsaturado y una solución acuosa que comprende una sal de plata a un mezclador de canal de flujo para poner en contacto la solución de materia prima con la solución acuosa; y

recoger la solución acuosa que comprende la sal de plata que se ha puesto en contacto con la solución de materia prima;

en el que el suministro de la solución acuosa que comprende la sal de plata al mezclador de canal de flujo y la recogida de la misma se realizan simultáneamente y en el que una velocidad lineal de la solución acuosa que comprende la sal de plata en el mezclador de canal de flujo es 0.5 cm/s o más.

Efectos ventajosos de la invención

En el método de producción de una composición que contiene PUFA según la presente invención, el contacto de la materia prima grasa o aceite y la solución de sal de plata y la recogida de la solución de sal de plata después de la reacción con la materia prima grasa o aceite se realizan de forma continua y simultáneamente. En el método de la presente invención, a diferencia del método convencional para producir PUFA por lotes, es innecesaria una operación de recoger la solución de sal de plata en cada recogida de PUFA. Además, según el método de la presente invención, se puede reducir la cantidad de solución de sal de plata utilizada y se puede suprimir el deterioro de la solución de sal de plata. Por lo tanto, según la presente invención, se puede lograr tanto una reducción del tamaño de las instalaciones utilizadas en la producción de PUFA como una reducción del coste.

35 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra un diagrama esquemático de un aparato para producir una composición que contiene PUFA utilizando un mezclador de canal de flujo para un recipiente de reacción y un recipiente de extracción.

La figura 2 ilustra un cambio a lo largo del tiempo en el contenido de ácidos grasos libres con el uso repetido de una solución de sal de plata.

40 La figura 3 ilustra un cambio a lo largo del tiempo en el contenido de ácidos grasos libres con el uso repetido de la solución de sal de plata en modo continuo, utilizando un flujo a contracorriente, no según la presente invención.

Descripción de realizaciones

El método de producción de una composición que contiene ácidos grasos poliinsaturados de la presente invención comprende

45 suministrar una solución de materia prima que comprende un éster de alquilo de un ácido graso poliinsaturado y una solución acuosa que comprende una sal de plata a un recipiente de reacción para poner en contacto la solución de materia prima con la solución acuosa; y

50 recoger la solución acuosa que comprende la sal de plata que se ha puesto en contacto con la solución de materia prima. En el método, el suministro de la solución acuosa que comprende la sal de plata al recipiente de reacción y la recogida de la misma se realizan simultáneamente.

En la presente memoria descriptiva, el término "ácido graso poliinsaturado (PUFA)" se refiere a un ácido graso que tiene dos o más enlaces insaturados. Ejemplos de PUFA incluyen ácido linoleico (LA, 18:2n-6), ácido gamma-linolénico (GLA, 18:3n-6), ácido araquidónico (AA, 20:4n-6), ácido alfa-linolénico (ALA) 18:3n-3), ácido eicosatetraenoico (ETA, 20:4n-3), ácido docosapentaenoico (DPA, 22:5n-3), ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5n-3) y ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6n-3). En el método de producción de la composición que contiene PUFA de la presente invención, el PUFA que estará contenido en la composición producida es preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en EPA, DHA y DPA, más preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en EPA y DHA, y aún más preferiblemente EPA.

En el método de la presente invención, un éster de alquilo de PUFA se separa y purifica utilizando el hecho de que la solubilidad de los PUFA en una solución de sal de plata varía cuando una sal de plata forma un complejo en una parte del doble enlace en el PUFA. En el método de la presente invención, los ésteres de alquilo de EPA, DHA y DPA que tienen 5 o más enlaces insaturados y los ésteres de alquilo de ácidos grasos que tienen 4 o menos enlaces insaturados, tales como AA y ETA, se pueden separar y purificar con alta eficacia.

Un ejemplo principal de materia prima para la composición que contiene PUFA que se puede usar en la presente invención es una mezcla de aceites o grasas derivados de productos naturales que contiene los PUFA mencionados anteriormente. Ejemplos específicos de materia prima incluyen: un aceite o grasa derivada de un animal marino, por ejemplo, pescado o plancton; y un aceite o grasa derivado de un microorganismo, por ejemplo, un alga. Entre estos aceites o grasas, se prefieren un aceite o grasa derivado de un pescado tal como sardina y rabo amarillo y un aceite o grasa derivado de un alga.

La materia prima de la composición que contiene PUFA que se va a usar en la presente invención es preferiblemente un aceite o grasa que contiene un PUFA deseado (preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en EPA, DHA y DPA, más preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en EPA y DHA, y aún más preferiblemente EPA) en una cantidad de preferiblemente 15 % en masa o más, y más preferiblemente 40 % en masa o más con respecto a la cantidad total de ácido(s) graso(s) contenido(s). La materia prima contiene preferiblemente EPA, DHA y DPA con un contenido total lo más alto posible. Desde el punto de vista del coste y la disponibilidad, el contenido total de EPA, DHA y DPA en la materia prima puede ser preferiblemente del 65 % en masa o menos, más preferiblemente del 60 % en masa o menos, y aún más preferiblemente del 55 % en masa o menos en los ácidos grasos totales contenidos. Los PUFA en la materia prima pueden estar presentes en forma de ácido graso libre o en forma de cadena de ácido graso tal como mono, diglicérido o triglicérido.

En el método de la presente invención, el PUFA de la materia prima está esterificado con alquilo. Preferiblemente, la materia prima contiene un éster de alquilo de un PUFA deseado (preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en EPA, DHA y DPA, más preferiblemente al menos uno seleccionado del grupo que consiste en EPA y DHA, y aún más preferiblemente EPA). Un ejemplo del grupo alquilo que constituye el éster de alquilo del PUFA incluye un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente un grupo metilo o un grupo etilo, y más preferiblemente un grupo etilo. Un mayor grado de esterificación alquílica es preferiblemente, y preferiblemente 80 % o más, y más preferiblemente 90 % o más de la cantidad total del PUFA deseado (incluyendo una forma libre del mismo) contenido en la materia prima puede estar esterificado alquílicamente.

La materia prima que contiene el éster de alquilo del PUFA se puede producir sometiendo un aceite o grasa que contiene el PUFA y un ácido que tiene un grupo alquilo deseado a una reacción de esterificación mediante un método bien conocido. Por ejemplo, un producto alquil-esterificado de un PUFA se puede obtener fácilmente sometiendo un aceite o grasa que contiene triglicéridos del PUFA a un tratamiento de saponificación, una transesterificación o similar. Alternativamente, se puede usar un aceite o grasa disponible comercialmente como materia prima que contenga el éster de alquilo del PUFA. Por ejemplo, es preferible usar una grasa o aceite derivado de aceite de pescado disponible comercialmente y similares en los que el tipo y la cantidad de PUFA contenidos estén estandarizados.

Desde el punto de vista de la preservación de la calidad de la composición que contiene PUFA producida en la presente invención y la prevención del deterioro de la solución acuosa que contiene una sal de plata, se prefiere que la materia prima que contiene el éster de alquilo de PUFA usado en la presente invención tenga preferiblemente un pequeño índice de oxidación. El índice de oxidación de los lípidos se puede representar, por ejemplo, mediante el índice de peróxido (POV) y el índice de acidez (AV). La materia prima que contiene el éster de alquilo del PUFA usado en la presente invención tiene un POV (mEq/kg) de preferiblemente 10 o menos y más preferiblemente 5 o menos, o un AV (mg/g) de preferiblemente 0.3 o menos, y más preferiblemente 0.2 o menos. Más preferiblemente, la materia prima que contiene el éster de alquilo del PUFA usado en la presente invención tiene un POV de 10 o menos y un AV de 0.3 o menos, y más preferiblemente un POV de 5 o menos y un AV de 0.2 o menos. El POV se puede medir, por ejemplo, mediante un método de titulación con yodo (ISO 3960: 2007). El AV se puede medir, por ejemplo, mediante el método de titulación con hidróxido de potasio (ISO 660: 2009).

(1. Método de producción de una composición que contiene PUFA)

(1-1. Producción del complejo)

En el método de producción de la composición que contiene PUFA de la presente invención, la materia prima que contiene el éster de alquilo de PUFA descrito anteriormente se pone en contacto, en forma de líquido (una solución de materia prima), con la solución acuosa que contiene una sal de plata (también denominada "solución de sal de plata" en la presente memoria descriptiva). Con el fin de mantener el estado líquido a una temperatura al entrar en contacto con la solución de sal de plata, la materia prima puede disolverse o diluirse con un disolvente orgánico u otro aceite, según sea necesario. Ejemplos de disolvente orgánico incluyen acetato de etilo, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter dietílico, hexano y ciclohexano.

La sal de plata contenida en la solución de sal de plata utilizada en el método de la presente invención no está particularmente limitada siempre que la sal de plata pueda formar un complejo con el enlace insaturado en un PUFA, y los ejemplos de la sal de plata incluyen nitrato de plata, plata perclorato, tetrafluoroborato de plata y acetato de plata. Entre estos, es preferible el nitrato de plata. Un disolvente para la solución de sal de plata puede ser agua o una mezcla de disolventes de agua y un compuesto que tiene un grupo hidroxilo tal como glicerina o etilenglicol. Preferiblemente se utiliza agua. La concentración de la sal de plata en la solución de sal de plata puede ser del 20 % en masa o más, y preferiblemente del 30 % en masa o más. En una realización preferida, la concentración de la sal de plata en la solución de sal de plata es del 20 % al 80 % en masa, y preferiblemente del 30 % al 70 % en masa.

Cuando la solución de materia prima se pone en contacto con la solución de sal de plata, se forma un complejo de PUFA y plata (también denominado "complejo de PUFA-plata" en la presente memoria descriptiva). El complejo formado pasa a una fase acuosa, es decir, una fase de la solución de sal de plata. Por lo tanto, se puede obtener una solución que contiene el complejo de PUFA-plata recogiendo la solución de sal de plata que ha estado en contacto con la solución de materia prima.

En el método de la presente invención, se utiliza un mezclador de canal de flujo como recipiente de reacción usado para poner en contacto la solución de materia prima con la solución de sal de plata. El mezclador de canal de flujo es un aparato que tiene un canal de flujo que tiene un puerto de entrada y un puerto de descarga para un material líquido, que permite mezclar o agitar dos o más materiales líquidos diferentes en el canal de flujo. El mezclador de canal de flujo puede ser de un tipo en el que diferentes materiales líquidos que se van a mezclar pasan en la misma dirección en el canal de flujo (por ejemplo, un modo de flujo concurrente), o puede ser de un tipo en el que diferentes materiales líquidos que se van a mezclar pasan en la dirección inversa en el canal de flujo (por ejemplo, un modo de flujo a contracorriente). Cualquier tipo apropiado de mezclador se puede seleccionar adecuadamente teniendo en cuenta, por ejemplo, la fluidez del material líquido, la gravedad específica, la facilidad de separación de los materiales líquidos y la diferencia de gravedad específica. Es preferible un mezclador de canal de flujo en modo de flujo concurrente porque tiene una excelente eficiencia de agitación y, de esta forma, la mezcla se puede realizar en poco tiempo y el tiempo de contacto entre los materiales líquidos se puede acortar relativamente. Como mecanismo para mezclar o agitar los materiales líquidos proporcionados en el mezclador del canal de flujo, se utiliza un agitador móvil tal como una hélice instalada en el canal de flujo, una paleta o un orificio (la agitación se realiza utilizando la resistencia del líquido contra estos componentes). Proporcionados en el canal de flujo se ejemplifican, y se puede usar uno o una combinación de dos o más de los mismos.

Los ejemplos preferidos de la realización del mezclador de canal de flujo que se pueden usar en la presente invención incluyen un mezclador de fluido estático (por ejemplo, un mezclador estático o un mezclador en línea, que tiene una paleta, una aleta y similares se proporciona en el mismo para mezclar fluido), un mezclador del tipo de ajuste a presión (por ejemplo, un mezclador en línea equipado con un orificio venturi), un mezclador de elementos laminados (por ejemplo, un mezclador en línea que tiene un laminado con muchos agujeros para mezclar), y un homomezclador (por ejemplo, un mezclador en línea con un estator, una turbina que gira a alta velocidad, o similares). Los ejemplos específicos del mezclador de fluido estático incluyen un mezclador estático (Modelos: por ejemplo, T-3, T-4, N10 y N60, Noritake Co., Ltd.), un mezclador en línea (Modelo: TD, Hokuto Mfg Co., Ltd.), un mezclador OHR (Modelo: MX10, OHR Laboratory Corporation). Un ejemplo específico de mezclador de tipo prensado incluye un mezclador de línea VR (por ejemplo, VRX10 y VRX20; Nagoya Oshima Machinery Co., Ltd.). Ejemplos específicos del mezclador de elementos laminados incluyen un mezclador estático MSE (ISEL Co., Ltd.). Los ejemplos específicos del homomezclador incluyen (Pipeline Homomixer; PRIMIX Corporation). Sin embargo, los ejemplos del mezclador de canal de flujo que se pueden usar en la presente invención no se limitan a estos.

En el método de la presente invención, es suficiente que la solución de materia prima que contiene el éster de alquilo del PUFA pueda ponerse en contacto con la solución de sal de plata en el recipiente de reacción. Por ejemplo, la solución de materia prima y la solución de sal de plata se pueden suministrar por separado al recipiente de reacción para que entren en contacto entre sí en el recipiente de reacción, o la solución de materia prima y la solución de sal de plata mezcladas previamente se pueden suministrar al recipiente de reacción para que entren en contacto entre sí en el recipiente de reacción o la solución de materia prima y la solución de sal de plata mezcladas previamente pueden suministrarse al recipiente de reacción para que entren en contacto entre sí en el recipiente de reacción.

La temperatura de la solución de sal de plata al entrar en contacto con la solución de materia prima es preferiblemente desde 5 °C a 30 °C, y más preferiblemente de 15 °C a 30 °C. Ejemplos de un método para mantener la temperatura de la solución de sal de plata al contacto con la solución de materia prima dentro del intervalo anterior, incluyen un método en el que la solución de materia prima y/o la solución de sal de plata se calientan o enfrian a una temperatura que cae dentro del intervalo anterior y luego la solución de materia prima y la solución de sal de plata se ponen en

contacto entre sí, un método en el que la temperatura del recipiente de reacción para el contacto de la solución de materia prima con la solución de sal de plata se mantiene dentro del intervalo anterior, y una combinación de estos métodos.

En el método de la presente invención, el suministro de la solución de sal de plata al recipiente de reacción y la recogida de la solución de sal de plata que contiene el complejo, que se ha puesto en contacto con la solución de materia prima en el recipiente de reacción, se realizan simultáneamente entre sí. Por lo tanto, en el método de la presente invención, a diferencia de los métodos convencionales en modo por lotes, no es necesario reemplazar toda la solución de sal de plata en el recipiente de reacción por una nueva después de la reacción que produce el complejo, y la recogida de la solución de sal de plata que contiene el complejo se puede continuar mientras se continúa el suministro de la solución de sal de plata al recipiente de reacción y el contacto entre la solución de sal de plata y la solución de materia prima. Por lo tanto, en el método de la presente invención, el contacto entre la solución de materia prima y la solución de sal de plata y la recogida de la solución de sal de plata que contiene el complejo se realizan de forma continua (es decir, en modo continuo).

En el método de la presente invención, la solución de materia prima que contiene el éster de alquilo del PUFA se puede suministrar al recipiente de reacción de forma continua o intermitente. Preferiblemente, en el método de la presente invención, el suministro de la solución de materia prima al recipiente de reacción y la recogida de la solución de materia prima que se ha puesto en contacto con la solución de sal de plata se realizan simultáneamente entre sí. Más preferiblemente, un procedimiento de suministro y recogida de la solución de materia prima se realiza de forma continua (es decir, en modo continuo) y simultáneamente con un procedimiento de suministro y recogida de la solución de sal de plata.

El suministro de la solución de sal de plata y la solución de materia prima al recipiente de reacción se realiza preferiblemente a través de un canal de flujo (en lo que sigue denominado "canal de suministro") que está comunicado por fluido con el recipiente de reacción. Los canales de suministro se proporcionan por separado para suministrar la solución de sal de plata y para suministrar la solución de materia prima, y establecen una comunicación fluida de las fuentes de suministro para la solución de sal de plata y la solución de materia prima con el recipiente de reacción, respectivamente. Cada uno de los canales de suministro puede estar provisto, por ejemplo, de una válvula, una bomba y un tubo de vacío. Cada uno de los canales de suministro puede estar conectado directamente al recipiente de reacción o los canales de suministro pueden estar conectados entre sí colectivamente y luego conectados al recipiente de reacción. El diámetro interior del recipiente de reacción es preferiblemente desde 0.1 a 100 cm, y más preferiblemente desde 0.3 a 43 cm. La longitud del recipiente de reacción es preferiblemente desde 0.05 a 10 m, y más preferiblemente desde 0.1 a 4 m. El tiempo de retención de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción es preferiblemente de aproximadamente desde 0.02 a 300 segundos, y más preferiblemente aproximadamente desde 0.04 a 150 segundos. Más preferiblemente, el tiempo de retención de la solución de sal de plata y la solución de materia prima en el recipiente de reacción es aproximadamente desde 0.02 a 300 segundos, y más preferiblemente aproximadamente desde 0.04 a 150 segundos.

En el método de la presente invención, la velocidad lineal de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción es de 0.5 cm/s o más, y preferiblemente desde 0.5 a 400 cm/s. Más preferiblemente, la velocidad lineal de la solución de materia prima y la solución de sal de plata en el recipiente de reacción es de 0.5 cm/s o más, y más preferiblemente desde 0.5 a 400 cm/s. Cuando la velocidad lineal de la solución de sal de plata es baja, se puede reducir la eficiencia de la producción del complejo y se puede reducir el rendimiento del PUFA deseado. Por otro lado, cuando la velocidad lineal de la solución de sal de plata y la solución de materia prima es alta, existe la posibilidad de que la separación falle en un recipiente de distribución, y la presión interna del recipiente de reacción aumente, aumentando así un riesgo de daño.

En la presente memoria descriptiva, la velocidad lineal del líquido (por ejemplo, una solución de materia prima, una solución de sal de plata o un disolvente orgánico) en el recipiente de reacción o recipiente de extracción significa un valor calculado a partir de la longitud del recipiente de reacción o extracción y tiempo requerido para que el líquido pase a través del recipiente de reacción o el recipiente de extracción (es decir, el tiempo de retención del líquido en el recipiente), [longitud del recipiente de reacción o recipiente de extracción/tiempo requerido para que el líquido pase a través del recipiente de reacción o recipiente de extracción]. Aquí, [tiempo requerido para que el líquido pase a través del recipiente de reacción o recipiente de extracción] (el tiempo de retención del líquido en el recipiente) significa un valor obtenido dividiendo [volumen de líquido en el recipiente de reacción o recipiente de extracción] por [velocidad de flujo del líquido en recipiente de reacción o recipiente de extracción]. En el caso de que haya varios tipos de líquidos presentes en el recipiente de reacción o en el recipiente de extracción, el [volumen de líquido en el recipiente de reacción o en el recipiente de extracción] para un tipo de líquido es [proporción del líquido en el volumen total de líquidos] x [volumen del recipiente de reacción o recipiente de extracción]. Por ejemplo, en el caso de que los líquidos que fluyen en el recipiente de reacción sean la solución de materia prima, la solución de sal de plata y el disolvente orgánico, [el tiempo necesario para que la solución de sal de plata pase a través del recipiente de reacción] es un valor que se obtiene dividiendo [volumen del recipiente de reacción x {volumen de la solución de sal de plata/volumen total de la solución de materia prima, solución de sal de plata y disolvente orgánico}]] por [velocidad de flujo de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción]. La velocidad lineal de un líquido en el recipiente de reacción o en el recipiente de extracción se puede ajustar apropiadamente controlando el tamaño del recipiente de reacción o del recipiente de extracción, o la velocidad de flujo del líquido.

La solución de sal de plata y la solución de materia prima suministrada al recipiente de reacción se agitan juntas en el recipiente de reacción y se ponen en contacto entre sí. Este contacto produce un complejo de PUFA-plata en la solución de sal de plata.

- 5 En el método de la presente invención, la solución mixta de la solución de sal de plata que contiene el complejo de PUFA-plata producido y la solución de materia prima se recogen juntas del recipiente de reacción. A continuación, se fracciona la solución de sal de plata de la solución mixta recogida. Preferiblemente, el líquido que contiene la solución de materia prima y la solución de sal de plata que ha fluido fuera del recipiente de reacción se transfiere a un recipiente (1) de distribución (un recipiente de distribución para distribuir la solución de sal de plata y la solución de materia prima) que está comunicado por fluido con el recipiente de reacción, y el líquido se distribuye a una fase de la solución de materia prima (fase orgánica) y una fase de la solución de sal de plata (fase acuosa) debido a la diferencia de gravedad específica. Cuando se fracciona la fase acuosa distribuida, es posible recoger la solución de sal de plata que contiene el complejo. Además, cuando se fracciona la fase orgánica distribuida, es posible recoger la solución de materia prima usada. La recogida de la solución de sal de plata y la solución de materia prima del recipiente (1) de distribución se puede realizar a través del canal de flujo para la recogida de cada uno conectado al recipiente (1) de distribución (en lo que sigue, denominado canal de recogida en la presente memoria descriptiva). Para recoger fácilmente la fase orgánica distribuida y la fase acuosa, preferiblemente, se dispone un puerto de salida de la solución de sal de plata del recipiente (1) de distribución en la superficie inferior o en la superficie de la pared inferior del recipiente (1) de distribución, y un puerto de salida de la solución de materia prima está dispuesto en la superficie superior o superficie de la pared superior del recipiente (1) de distribución. Además, preferiblemente, la solución de sal de plata se puede aspirar a través de una boquilla dispuesta en una parte inferior, preferiblemente en la superficie inferior, del recipiente (1) de distribución que se va a recoger. del recipiente (1) de distribución. Los puertos de salida y las boquillas para la solución de sal de plata y la solución de materia prima en el recipiente (1) de distribución están conectados a los respectivos canales de recogida. El canal de recogida puede estar provisto, por ejemplo, de una válvula, una bomba y una válvula.
- 10 15 20 25
- El recipiente de reacción utilizado en el método de la presente invención puede ser un recipiente único o puede ser una combinación de dos o más recipientes que están comunicados entre sí mediante fluidos. Por ejemplo, los mezcladores de canal de flujo mencionados anteriormente (por ejemplo, el mezclador de fluido estático, el mezclador de tipo ajuste a presión, el mezclador de elementos laminados y el homomezclador descritos anteriormente) se pueden usar solos o se pueden usar dos o más de los mismos en combinación. En el caso en el que se utilizan dos o más 30 35
- recipientes de reacción en combinación, la solución de materia prima y la solución de sal de plata que contiene el complejo que se recogen del primer recipiente de reacción se suministran a otro recipiente de reacción junto con una o más de solución de materias primas adicionales, una solución de sal de plata, disolvente orgánico para lavar una solución de sal de plata y disolvente orgánico para diluir una solución de materia prima según sea necesario, y la solución de materia prima y la solución de sal de plata se ponen en contacto entre sí en el mismo para producir adicionalmente un complejo de PUFA-plata. Esta operación puede repetirse más. En lo sucesivo, la solución de materia prima y la solución de sal de plata se transfieren al recipiente (1) de distribución y se recoge la solución de sal de plata que contiene el complejo de PUFA-plata.

Alternativamente, la solución de materia prima y la solución de sal de plata que contiene el complejo en el primer recipiente de reacción se separan y se recogen en el primer recipiente (1) de distribución, luego se suministran a otro recipiente de reacción junto con una o más de una solución de materia prima adicional, solución de sal de plata, disolvente orgánico para lavar una solución de sal de plata y disolvente orgánico para diluir una solución de materia prima según sea necesario, y se ponen en contacto con una nueva solución de materia prima para almacenar el complejo de PUFA-plata. Luego, la solución de sal de plata se separa y se recoge en otro (segundo) recipiente (1) de distribución conectado al otro recipiente de reacción. Esta operación puede repetirse más.

40 45 50 55

En cualquiera de los dos o más recipientes de reacción, la temperatura de la solución de sal de plata al entrar en contacto con la solución de materia prima o el disolvente orgánico para lavar la solución de sal de plata es preferiblemente desde 5 °C a 30 °C y más preferiblemente desde 15 °C a 30 °C. Como disolvente orgánico para lavar la solución de sal de plata y disolvente orgánico para diluir la solución de materia prima, se pueden usar los mismos disolventes orgánicos que los utilizados para diluir la solución de materia prima descrita anteriormente. Preferiblemente, se utiliza el mismo disolvente orgánico que se utiliza para diluir la solución de materia prima suministrada al primer recipiente de reacción. La solución de sal de plata que contiene el complejo de PUFA-plata recogido se transfiere a un recipiente de extracción que se describe más adelante y se somete a una etapa de extracción de éster de alquilo de PUFA.

60 65 70 75 80 85 90

Se describirá con más detalle un ejemplo de la constitución del recipiente de reacción. El recipiente de reacción utilizado en el método de la presente invención puede ser un recipiente único o puede ser una combinación de dos o más recipientes que están comunicados entre sí mediante fluidos. Por ejemplo, los mezcladores de canal de flujo mencionados anteriormente (por ejemplo, el mezclador de fluido estático, el mezclador de tipo ajuste a presión, el mezclador de elemento laminado y el homomezclador descritos anteriormente) se pueden usar solos o se pueden usar dos o más mezcladores de los mismos en combinación. En el caso donde se utilizan dos o más recipientes de reacción en combinación, la solución de materia prima y la solución de sal de plata que contiene el complejo se suministran desde el primer recipiente de reacción al siguiente recipiente de reacción conectado. Puede haber cualquier número de recipientes de reacción, y uno o más de estos recipientes de reacción sirven como primer

- recipiente de reacción. En lo sucesivo, la solución de materia prima y la solución de sal de plata se transfieren al recipiente (1) de distribución y se recogen la solución de sal de plata que contiene el complejo de PUFA-plata y la solución de materia prima. Alternativamente, la solución de sal de plata y la solución de materia prima que se han transferido del primer recipiente de reacción al primer recipiente (1) de distribución y se han recogido del primer recipiente (1) de distribución se pueden suministrar al segundo recipiente de reacción (compuesto por uno o varios recipientes de reacción). En este momento, la solución de materia prima y la solución de sal de plata recogidas del primer recipiente (1) de distribución se pueden suministrar al segundo recipiente de reacción junto con uno o más de una solución de materia prima adicional, solución de sal de plata, disolvente orgánico para lavado, una solución de sal de plata, y un disolvente orgánico para diluir una solución de materia prima según sea necesario. En el segundo recipiente de reacción, la solución de materia prima se pone en contacto con la solución de sal de plata para producir adicionalmente un complejo de PUFA-plata. En lo sucesivo, la solución de materia prima y la solución de sal de plata se transfieren al primer recipiente (1) de distribución u otro (segundo) recipiente (1) de distribución, y se recogen la solución de sal de plata que contiene el complejo de PUFA-plata y la solución de materia prima. Estas operaciones pueden repetirse más. En el caso de que haya una pluralidad de recipientes (1) de distribución, las soluciones de sal de plata que contienen el complejo de plata PUFA que se ha recogido de los respectivos recipientes (1) de distribución pueden homogeneizarse o no en un recipiente de mezcla (por ejemplo, el mezclador de canal de flujo mencionado anteriormente o un tanque para simplemente mezclar) para combinar las soluciones. La solución de sal de plata se transfiere a un recipiente de extracción que se describe más adelante y se somete a una etapa de extracción de éster de alquilo de PUFA. Preferiblemente, cada recipiente de reacción tiene un diámetro interior de 0.1 a 100 cm y una longitud de 0.05 a 10 m, y la solución de sal de plata en el recipiente de reacción tiene una velocidad lineal de 0.5 a 400 cm/s y un tiempo de retención en el recipiente de reacción de aproximadamente 0.02 a 300 segundos y, según sea necesario, la solución de materia prima en el recipiente de reacción tiene una velocidad lineal de 0.5 a 400 cm/s y un tiempo de retención en el recipiente de reacción de aproximadamente 0.02 a 300 segundos. Más preferiblemente, cada recipiente de reacción tiene un diámetro interior de 0.3 a 43 cm y una longitud de 0.1 a 4 m, y la solución de sal de plata en el recipiente de reacción tiene una velocidad lineal de 0.5 a 400 cm/s y un tiempo de retención en el recipiente de reacción de aproximadamente 0.04 a 150 s y, según sea necesario, la solución de materia prima en el recipiente de reacción tiene una velocidad lineal de 0.5 a 400 cm/s y un tiempo de retención en el recipiente de reacción de aproximadamente 0.04 a 150 s. Además, en el caso de que se utilicen dos o más recipientes de reacción en combinación, se puede utilizar el recipiente de reacción de las condiciones anteriores.
- En la fase orgánica (solución de materia prima) recogida del recipiente (1) de distribución todavía puede estar contenido un PUFA que no se ha formado en un complejo. En este caso, es posible suministrar la fase orgánica recogida al primer u otro recipiente de reacción y poner en contacto de nuevo la fase orgánica con la solución de sal de plata, con lo que los PUFA no acomplejados pueden convertirse en un complejo de PUFA-plata y, de esta forma, el complejo de PUFA-plata se puede recoger junto con la solución de sal de plata. La solución de sal de plata obtenida se puede recoger transfiriéndola al primer recipiente (1) de distribución u otro recipiente (1) de distribución junto con la solución de materia prima y distribuyéndose desde la fase orgánica. La solución de sal de plata recogida se puede combinar con la solución de sal de plata que contiene el complejo de PUFA-plata obtenido mediante el procedimiento mencionado anteriormente, y se puede someter a una etapa de extracción de éster de alquilo de PUFA que se describe más adelante, o la solución de sal de plata recogida sola se puede someter también a la etapa de extracción.
- Preferiblemente, el procedimiento anterior del método de la presente invención se realiza en condiciones hipóxicas. La condición hipólica se puede lograr, por ejemplo, bloqueando un sistema del método de la presente invención (por ejemplo, un recipiente de reacción (mezclador de canal de flujo), un canal de suministro, un canal de recogida y un recipiente (1) de distribución) del aire exterior para producir un sistema cerrado; colocando el interior de, por ejemplo, el recipiente de reacción, el canal de suministro, el canal de recogida y el recipiente (1) de distribución bajo una atmósfera de gas inerte tal como nitrógeno; o llenando, por ejemplo, el recipiente de reacción, el canal de suministro, el canal de recogida y el recipiente (1) de distribución con un líquido (solución de materia prima o solución de sal de plata). Preferiblemente, el recipiente de reacción, el canal de suministro, el canal de recogida y el recipiente (1) de distribución están bloqueados del aire exterior para producir un sistema cerrado y el sistema cerrado se llena con la solución de materia prima o la solución de sal de plata. En el caso en el que el suministro y la recogida del recipiente de reacción de la solución de sal de plata y la solución de materia prima se realicen ambos en modo continuo, una vez que el sistema se llena con el líquido, el estado de oxígeno bajo se puede mantener a partir de entonces. Preferiblemente, la condición hipólica en la presente invención se refiere a una condición en la que la concentración de oxígeno es inferior al 0.4 %, y más preferiblemente al 0.1 % o menos. Además, preferiblemente, el método de la presente invención se realiza en condiciones de protección contra la luz. Cuando el método de la presente invención se realiza en condiciones hipóxicas y en condiciones de protección contra la luz, se puede suprimir y eliminar una disminución del pH de la solución de sal de plata y la oxidación de una grasa o aceite en la solución de materia prima y la solución de sal de plata. Se puede evitar el deterioro de la solución de sal de plata y el deterioro de la composición que contiene PUFA purificada.
- (1-2. Extracción de éster de alquilo de PUFA)
- Se puede extraer un éster de alquilo de PUFA de la solución de sal de plata que contiene un complejo de PUFA y plata recogida y se recoge de la manera mencionada anteriormente utilizando un disolvente orgánico. Por lo tanto, el método de producción de la composición que contiene PUFA de la presente invención puede incluir además una etapa

de extracción del éster de alquilo de PUFA de la solución de sal de plata recogida del recipiente de reacción utilizando un disolvente orgánico.

El procedimiento para la extracción de los ésteres de alquilo de PUFA se puede realizar según el procedimiento convencional, tal como los métodos divulgados en la literatura de Patentes 1 a 4. Más específicamente, la solución de 5 sal de plata que contiene el complejo de PUFA-plata recogida del recipiente de reacción se pone en contacto con el disolvente orgánico. El éster de alquilo de PUFA en la solución de sal de plata se puede extraer en el disolvente orgánico a través de este contacto. El disolvente orgánico que se ha puesto en contacto con la solución de sal de plata se recoge para obtener de este modo el éster de alquilo de PUFA.

Los ejemplos del disolvente orgánico utilizado para la extracción incluyen disolventes que tienen una alta solubilidad 10 de un éster de alquilo (por ejemplo, EPA, DHA y DPA) y pueden separarse del agua, tales como hexano, éter, acetato de etilo, acetato de butilo, cloroformo, ciclohexano, benceno,tolueno y xileno. Entre ellos, es preferible el hexano o el ciclohexano.

Preferiblemente, la solución de sal de plata recogida del recipiente de reacción se transfiere al recipiente de extracción 15 con el fin de poner en contacto la solución de sal de plata con el disolvente orgánico, y luego se pone en contacto con el disolvente orgánico. El suministro y recogida de la solución de sal de plata o del disolvente orgánico en el recipiente de extracción se puede realizar en modo por lotes y preferiblemente se realiza en modo continuo. Preferiblemente, en el método de la presente invención, la solución acuosa que contiene una sal de plata recogida del recipiente de reacción y el disolvente orgánico se suministran al recipiente de extracción para ponerlos en contacto entre sí, y luego se recoge el disolvente orgánico que se ha puesto en contacto con la solución acuosa que contiene la sal de plata.

20 Preferiblemente, el suministro de la solución acuosa que contiene la sal de plata al recipiente de extracción y la recogida del disolvente orgánico se realizan simultáneamente. Más preferiblemente, se realizan simultáneamente, el suministro del disolvente orgánico al recipiente de extracción, el suministro de la solución de sal de plata recogida del recipiente de reacción al recipiente de extracción, el contacto entre la solución de sal de plata y el disolvente orgánico, y la recogida del disolvente orgánico puesto en contacto y la solución de sal de plata del recipiente de extracción

25 El suministro de la solución de sal de plata al recipiente de extracción se realiza a través de un canal de flujo a través del cual el recipiente de reacción o el recipiente (1) de distribución mencionado anteriormente (el recipiente de mezcla mencionado anteriormente, si es necesario) está comunicado por fluido con el recipiente de extracción (el canal de flujo también se denominará en lo que sigue "canal de comunicación"). Además, preferiblemente, el suministro del disolvente orgánico al recipiente de extracción se realiza a través del canal de flujo a través del cual la fuente de 30 suministro del disolvente orgánico está comunicada mediante fluido con el recipiente de extracción (en lo que sigue, el canal de flujo también se denominará "conducto de suministro de disolvente orgánico". El canal de comunicación y el canal de suministro de disolvente orgánico pueden estar provistos, por ejemplo, de una válvula, una bomba y una válvula. Además, cada uno de los canales de comunicación y de suministro de disolvente orgánico puede estar directamente conectado al recipiente de extracción. Alternativamente, el canal de comunicación y el canal de 35 suministro de disolvente orgánico pueden conectarse entre sí colectivamente y luego conectarse al recipiente de extracción.

La temperatura de la solución de sal de plata al entrar en contacto con el disolvente orgánico es preferiblemente desde 30 °C a 80 °C, y más preferiblemente desde 50 °C a 70 °C. Ejemplos de un método para mantener la temperatura de 40 la solución de sal de plata dentro del intervalo mencionado anteriormente al entrar en contacto con el disolvente orgánico incluyen un método en el que la solución de sal de plata y/o el disolvente orgánico se calientan al intervalo anterior y luego estas soluciones se ponen en contacto entre sí, un método en el que la temperatura del recipiente de extracción se mantiene en el intervalo mencionado anteriormente, y una combinación de estos métodos.

Preferiblemente, las soluciones mixtas de la solución de sal de plata en contacto y el disolvente orgánico se recogen 45 colectivamente del recipiente de extracción. Luego, el disolvente orgánico que contiene el éster de alquilo de PUFA se fracciona de la solución mixta recogida. Preferiblemente, el líquido recogido del recipiente de extracción se transfiere a un recipiente (2) de distribución (un recipiente de distribución para distribuir el disolvente orgánico y la solución de sal de plata) en el que está comunicado por fluido con el recipiente de extracción, y el líquido se distribuye a una fase del disolvente orgánico (fase orgánica) y una fase de la solución de sal de plata (fase acuosa) debido a la diferencia de gravedad específica. Cuando se fracciona la fase orgánica distribuida, es posible recoger el disolvente 50 orgánico que contiene el éster de alquilo de PUFA. Además, cuando se fracciona la fase acuosa distribuida, es posible recoger la solución de sal de plata usada. La recogida de la solución de sal de plata y el disolvente orgánico del recipiente (2) de distribución se puede realizar mediante los respectivos canales de recogida conectados al recipiente (2) de distribución. Para recoger fácilmente la fase orgánica distribuida y la fase acuosa, preferiblemente, un puerto de salida de la solución de sal de plata del recipiente (2) de distribución está dispuesto en la superficie inferior o 55 superficie de la pared inferior del recipiente (2) de distribución, y un puerto de salida del disolvente orgánico está dispuesto en la superficie superior o superficie de la pared superior del recipiente (2) de distribución. También preferiblemente, la solución de sal de plata se puede aspirar desde una boquilla dispuesta en una parte inferior, preferiblemente en la superficie inferior, del recipiente (2) de distribución y se puede recoger del recipiente (2) de distribución, y el disolvente orgánico se puede aspirar de la boquilla dispuesta en una parte superior del recipiente (2) de 60 distribución, y recogida desde el recipiente (2) de distribución. Los puertos de salida y las boquillas para la solución

de sal de plata y el disolvente orgánico en el recipiente (2) de distribución están conectados a los respectivos canales de recogida. El canal de recogida puede estar provisto, por ejemplo, de una válvula, una bomba y una válvula.

Los ejemplos preferidos del recipiente de extracción incluyen el mezclador de canal de flujo proporcionado por separado del recipiente de reacción. Los ejemplos de un mezclador de canal de flujo usado para el recipiente de extracción incluyen un mezclador de canal de flujo similar al usado para el recipiente de reacción mencionado anteriormente, por ejemplo, un mezclador de fluido estático, un mezclador del tipo de ajuste a presión, un mezclador de elementos laminados, y un homomezclador descrito anteriormente (1-1). El recipiente de extracción puede ser un único recipiente o puede ser una combinación de dos o más recipientes que están comunicados mediante fluido. Por ejemplo, el mezclador de fluido estático, el mezclador del tipo de ajuste a presión, el mezclador de elementos laminados y el homomezclador descritos anteriormente se pueden usar solos o se pueden usar dos o más mezcladores de los mismos en combinación. En el caso de que se utilicen dos o más recipientes de extracción en combinación, el disolvente orgánico y la solución de sal de plata que contiene el complejo que se han recogido del primer recipiente de extracción se suministran a otro recipiente de extracción junto con un disolvente orgánico adicional y una solución de sal de plata que contiene el complejo según sea necesario, y el disolvente orgánico y la solución de sal de plata se ponen en contacto entre sí para formar adicionalmente el PUFA. Esta operación puede repetirse más. En lo sucesivo, el disolvente orgánico y la solución de sal de plata se transfieren al recipiente (2) de distribución y se recoge el disolvente orgánico que contiene los PUFA. Alternativamente, la solución de sal de plata en el primer recipiente de extracción se separa y se recoge en el recipiente (2) de distribución, luego se suministra a otro recipiente de extracción junto con un disolvente orgánico adicional y una solución de sal de plata que contiene el complejo según sea necesario, y se pone en contacto con un disolvente orgánico fresco en el mismo, y los PUFA que quedan en la solución de sal de plata se extraen en el disolvente orgánico. Luego, la solución de sal de plata y el disolvente orgánico se separan y se recogen en otro (segundo) recipiente (2) de distribución conectado al otro recipiente de extracción. Esta operación puede repetirse más. En cualquiera de los dos o más recipientes de extracción, la temperatura de la solución de sal de plata al entrar en contacto con el disolvente orgánico es preferiblemente desde 30 °C a 80 °C y más preferiblemente desde 50 °C a 70 °C.

En el caso en que el recipiente de extracción sea un mezclador de canal de flujo, la velocidad lineal de la solución de sal de plata en el recipiente de extracción es preferiblemente de 0.5 cm/s o más, y más preferiblemente desde 0.5 a 400 cm/s. Más preferiblemente, la velocidad lineal de la solución de sal de plata y el disolvente orgánico en el recipiente de extracción es de 0.5 cm/s o más, y más preferiblemente desde 0.5 a 400 cm/s, respectivamente. Cuando la velocidad lineal de la solución de sal de plata es baja, se reduce la eficacia de la extracción del éster de alquilo de PUFA en el disolvente orgánico y se reduce el rendimiento del PUFA deseado. Por otro lado, cuando la velocidad lineal de la solución de sal de plata y el disolvente orgánico es alta, existe la posibilidad de que la separación falle en un recipiente (2) de distribución, y la presión interna del recipiente de extracción aumente, aumentando con ello el riesgo de daños. El tiempo de retención de la solución de sal de plata en el recipiente de extracción es preferiblemente desde aproximadamente 0.02 a 300 segundos, y más preferiblemente desde aproximadamente 0.04 a 150 segundos. Más preferiblemente, el tiempo de retención de la solución de sal de plata y el disolvente orgánico en el recipiente de extracción es de aproximadamente 0.02 a 300 segundos, y más preferiblemente desde aproximadamente 0.04 a 150 segundos. Preferiblemente, cada recipiente de extracción tiene un diámetro interior de 0.1 a 100 cm y una longitud de 0.05 a 10 m, y la solución de sal de plata en el recipiente de extracción tiene una velocidad lineal de 0.5 a 400 cm/s y un tiempo de retención en el recipiente de extracción de aproximadamente 0.02 a 300 s, y, según sea necesario, el disolvente orgánico en el recipiente de extracción tiene una velocidad lineal de 0.5 a 400 cm/s y un tiempo de retención en el recipiente de reacción de aproximadamente 0.02 a 300 s.

Preferiblemente, cada recipiente de extracción tiene un diámetro interior de 0.3 a 43 cm y una longitud de 0.1 a 4 m, y la solución de sal de plata en el recipiente de extracción tiene una velocidad lineal de 0.5 a 400 cm/s y un tiempo de retención en el recipiente de extracción de aproximadamente 0.04 a 150 s, y, según sea necesario, el disolvente orgánico en el recipiente de extracción tiene una velocidad lineal de 0.5 a 400 cm/s y un tiempo de retención en el recipiente de extracción de aproximadamente 0.04 a 150 s. Además, en el caso de que se utilicen dos o más recipientes de extracción en combinación, se puede utilizar el recipiente de extracción de las condiciones anteriores.

Para evitar la oxidación del éster de alquilo de PUFA extraído y la grasa o aceite en la solución de sal de plata, es preferible realizar el procedimiento de extracción del éster de alquilo de PUFA anterior también en condiciones hipóxicas o en condiciones de protección contra la luz. Preferiblemente, el sistema del procedimiento (por ejemplo, el recipiente de extracción, el canal de comunicación, el canal de suministro de disolvente orgánico, el canal de recogida y el recipiente (2) de distribución) se coloca en condiciones hipóxicas o en condiciones de protección contra la luz. La condición hipólica se puede lograr mediante el mismo procedimiento que el procedimiento descrito en lo anterior (1-1).

(1-3. Prevención del deterioro de la solución de sal de plata y reutilización de la misma)

En el método de producción de la composición que contiene PUFA de la presente invención, una disminución en el valor del pH de la solución de sal de plata, oxidación de un aceite o grasa en la solución de materia prima y la solución de sal de plata, deterioro de la solución de sal de plata de este modo, el deterioro de una composición que contiene PUFA purificada se puede evitar en gran medida realizando procedimientos de suministro y recogida de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción (mezclador de canal de flujo), y además un procedimiento de suministro y

recogida de la solución de sal de plata en el recipiente de extracción, según sea necesario, de forma concurrente y continua (es decir, en modo continuo), preferiblemente, realizando procedimientos que comienzan desde el suministro de la solución de sal de plata al recipiente de reacción hasta la recogida de la solución de sal de plata del recipiente de extracción en modo continuo. Por ejemplo, en el modo por lotes convencional, se considera que la grasa o aceite incorporado en la solución de sal de plata se oxida durante un procedimiento de agitación y mezcla de la solución de materia prima y la solución de sal de plata en el recipiente de reacción, y la recogida del lote de la solución de sal de plata después de la reacción, lo que da como resultado el deterioro de la solución de sal de plata. Por otro lado, en el modo continuo como en la presente invención, dado que el contacto entre la solución de sal de plata y el aire exterior puede reducirse extremadamente en el recipiente de reacción o en el recipiente de extracción o durante el procedimiento de recogida de la solución de sal de plata de la misma, se puede suprimir el deterioro de la solución de sal de plata.

Por lo tanto, en el método de la presente invención, la solución de sal de plata recogida del recipiente de extracción se puede reutilizar. Más específicamente, en el método de la presente invención, la solución de sal de plata recogida del recipiente de extracción se puede suministrar nuevamente al recipiente de reacción directamente o después de ajustarse apropiadamente para la concentración de la sal de plata, poniéndose así en contacto con la solución de materia prima. En una realización preferida del método de la presente invención, la solución de sal de plata que se suministrará al recipiente de reacción contiene la solución de sal de plata recogida del recipiente de extracción después del contacto con el disolvente orgánico.

Por lo tanto, en una realización preferida, el método de producción de la composición que contiene PUFA de la presente invención puede ser un método en el que el contacto de la solución de sal de plata con la solución de materia prima y el contacto de una solución de sal de plata que contiene un complejo producidos de esta forma con el disolvente orgánico se realizan de forma continua mientras se hace circular la solución de sal de plata entre el recipiente de reacción y el recipiente de extracción. En este método, la solución de sal de plata recogida del recipiente de reacción se pone en contacto con el disolvente orgánico, se extrae un éster de alquilo de PUFA de la solución de sal de plata y luego la solución de sal de plata que se ha puesto en contacto con el disolvente orgánico se recoge del recipiente de extracción, y se suministra nuevamente al recipiente de reacción. La solución de sal de plata que se ha suministrado nuevamente al recipiente de reacción se pone en contacto con la solución de materia prima para formar un complejo de PUFA-plata. En el método de la presente invención, la solución de sal de plata se puede usar repetidamente preferiblemente 10 veces o más, más preferiblemente 30 veces o más, aún más preferiblemente 70 veces o más, aún más preferiblemente 100 veces o más y aún más preferiblemente 300 veces o más. En la presente invención, el término "uso" como se utiliza en el presente documento en relación con el uso repetido de la solución de sal de plata se refiere a una serie de procedimientos que comienzan desde el suministro de la solución de sal de plata al recipiente de reacción y hasta la recogida de la misma del recipiente de extracción, y la frase "la serie de procedimientos se lleva a cabo una ronda" corresponde a que la solución de sal de plata se utiliza "una vez". En una ronda de los procedimientos, el tiempo durante el cual la solución de sal de plata se pone en contacto con el PUFA (tiempo de contacto de PUFA como se menciona en el ejemplo descrito más adelante, es decir, el tiempo entre un punto de tiempo en el que se suministra la solución de sal de plata a la solución de materia prima y un punto de tiempo en el que se extrae una composición que contiene éster étilico de PUFA de la solución de sal de plata utilizando un disolvente orgánico) es preferiblemente de 10 minutos o menos, y más preferiblemente de 5 minutos o menos en promedio.

El grado de deterioro de la solución de sal de plata se puede medir utilizando, por ejemplo, un valor de pH o color de la solución de sal de plata, una cantidad de ácido graso libre contenido en la solución de sal de plata o la escala de color de Gardner de la solución como un índice. Por ejemplo, una solución de sal de plata no utilizada suele tener un valor de pH de aproximadamente 7, es incolora y transparente y no contiene ácidos grasos libres. Sin embargo, cuando la solución de sal de plata se deteriora con un mayor uso, su valor de pH se reduce, se revela de color amarillento a marrón y aumenta la cantidad de ácidos grasos libres. La cantidad de ácidos grasos libres en una solución se puede medir mediante el método descrito en el ejemplo 2 de referencia que se describe más adelante. Según el método de la presente invención, la cantidad de ácidos grasos libres en la solución de sal de plata que se ha usado repetidamente en 10 rondas de la serie de procedimientos para formar un complejo y extraer éster de alquilo de PUFA se puede reducir preferiblemente a 5 mEq/L o menos, y más preferiblemente 3 mEq/L o menos. Aún más preferiblemente, la cantidad de ácido graso libre en la solución de sal de plata usada repetidamente en 100 rondas de la serie de procedimientos se puede reducir preferiblemente a 50 mEq/L o menos, y más preferiblemente a 20 mEq/L o menos.

La escala de color Gardner de la solución de sal de plata se puede medir de acuerdo con los estándares industriales japoneses, JIS K0071 "Testing Method for Color of Chemical Products". Una escala de color Gardner más alta de una solución significa que la solución de sal de plata se deteriora aún más. La escala de color Gardner de la solución de sal de plata utilizada en el método de la presente invención es de aproximadamente 5 incluso después de usarse repetidamente aproximadamente 30 veces o más, y nunca es de 9 o más incluso después de usarse repetidamente. Por el contrario, la solución de sal de plata que se utiliza en el método discontinuo convencional aumenta a 11 o más cuando se utiliza repetidamente aproximadamente 15 veces. Estos resultados significan que la solución de sal de plata apenas se deteriora en el método de la presente invención, en comparación con un método discontinuo.

En el método de producción de la composición que contiene PUFA según la presente invención, se emplea un modo continuo y la solución de sal de plata se reutiliza y, por lo tanto, resulta posible reducir la cantidad de solución de sal

de plata requerida para la extracción de un PUFA, en comparación con el método convencional (modo por lotes). En una realización preferida, en el método según la presente invención, la cantidad de solución de sal de plata que se requiere para la extracción de un PUFA se puede reducir a aproximadamente 1/2 a 1/20, preferiblemente aproximadamente 1/5 a 1/10, en comparación con el método convencional.

5 (1-4. Separación de la composición que contiene PUFA)

En la presente invención, el disolvente orgánico que contiene un éster de alquilo de PUFA recogido mediante el procedimiento anterior se puede obtener como una composición que contiene PUFA. La composición que contiene PUFA contiene un éster de alquilo de PUFA, preferiblemente EPA, DHA o DPA, separado de la solución de materia prima. El disolvente orgánico recogido se puede purificar adicionalmente mediante, por ejemplo, concentración, 10 cromatografía o destilación, según sea necesario. La composición que contiene PUFA obtenida mediante el método de la presente invención contiene preferiblemente un éster de alquilo de al menos un PUFA seleccionado del grupo que consiste en EPA, DHA y DPA, más preferiblemente contiene un éster de alquilo de EPA y/o DHA, en una cantidad de 70 % en masa o más, y preferiblemente 80 % en masa o más, y aún más preferiblemente contiene un éster de alquilo de EPA en una cantidad de 50 % en masa o más, y más preferiblemente 70 % en masa o más, en los ácidos 15 grasos totales contenidos. Más preferiblemente, la composición que contiene PUFA obtenida mediante el método de la presente invención contiene un éster de alquilo de EPA y un éster de alquilo de DHA en una cantidad del 70 % en masa o más, y preferiblemente del 80 % en masa o más en total, y contiene un éster de alquilo de EPA en una cantidad del 55 % en masa o más, y preferiblemente del 60 % en masa o más, en los ácidos grasos totales contenidos.

20 En el método de la presente invención, el disolvente orgánico recogido del que se separa un éster de alquilo de PUFA mediante, por ejemplo, concentración, cromatografía, destilación, se puede reutilizar para la extracción de un éster de alquilo de PUFA. Más específicamente, el disolvente orgánico del que se ha separado el éster de alquilo de PUFA se puede suministrar de nuevo al recipiente de extracción directamente o después de mezclarlo con un disolvente orgánico nuevo, poniéndose así en contacto con la solución de sal de plata.

25 En el método de producción de una composición que contiene PUFA mediante el modo continuo según la presente invención, no es necesario recoger la solución de sal de plata que contiene el complejo o un lote del disolvente orgánico que contiene un PUFA como en el método convencional (modo por lotes), y no hay necesidad de detener la compleja reacción de producción o la operación de extracción de PUFA. En el método de la presente invención, se puede suprimir el deterioro de la solución de sal de plata y se puede reducir la cantidad de solución de sal de plata utilizada. De esta manera, la presente invención proporciona un método de producción de PUFA altamente eficaz y de bajo 30 coste.

(2. Aparato para producir una composición que contiene PUFA)

Como realización preferida de la presente invención, en la figura 1 se divulga un diagrama esquemático del procedimiento para producir una composición que contiene PUFA utilizando mezcladores de canal de flujo en el recipiente de reacción y el recipiente de extracción.

35 En la figura 1, los mezcladores de canal de flujo del recipiente de reacción y el recipiente de extracción son mezcladores de fluidos estáticos de flujo concurrente del mismo tipo y están provistos internamente de una paleta para mezclar fluidos. El mezclador de canal de flujo está comunicado por fluido con una fuente de suministro de solución de materia prima y una fuente de suministro de solución de sal de plata. La solución de materia prima y la solución de sal de plata suministrada al recipiente de reacción se mezclan mediante la acción de agitación de la paleta y se ponen en contacto entre sí. Ajustando las cantidades de la solución de materia prima y de la solución de sal de plata que se 40 va a agitar, se pueden producir gotitas líquidas de la solución de materia prima o de la solución de sal de plata. En una realización, la solución de materia prima en el recipiente de reacción es una fase continua y la solución de sal de plata está en forma de gotitas líquidas. En otra realización, la solución de materia prima en el recipiente de reacción está en forma de gotitas líquidas y la solución de sal de plata es una fase continua. En otra realización, la solución de 45 materia prima y la solución de sal de plata en el recipiente de reacción están ambas en fase continua. Dado que el recipiente de reacción está comunicado con el recipiente (1) de distribución en el lado opuesto de un puerto de carga de líquido, el líquido suministrado al recipiente de reacción se transfiere gradualmente al recipiente (1) de distribución. En el recipiente (1) de distribución se separa la solución de materia prima (fase orgánica) como capa superior y el complejo que contiene la solución de sal de plata (fase acuosa) se separa como capa inferior. Se recoge la solución de materia prima de la capa superior y la solución de sal de plata de la capa inferior se transfiere al recipiente de 50 extracción.

55 En la figura 1, el recipiente de extracción está comunicado por el fluido con la capa inferior del recipiente (1) de distribución y la fuente de disolvente orgánico. El disolvente orgánico y la solución de sal de plata suministrada al recipiente de extracción se mezclan mediante la acción de agitación de la paleta para que entren en contacto entre sí. En una realización, el disolvente orgánico en el recipiente de extracción es una fase continua y la solución de sal de plata está en forma de gotitas líquidas. En una realización, el disolvente orgánico en el recipiente de extracción está en forma de gotitas líquidas y la solución de sal de plata es una fase continua. En otra realización, el disolvente orgánico y la solución de sal de plata en el recipiente de extracción están ambos en una fase continua. El recipiente de extracción está comunicado con el recipiente (2) de distribución en el lado opuesto del puerto de entrada de líquido

y, por lo tanto, el líquido suministrado al recipiente de extracción se transfiere gradualmente al recipiente (2) de distribución. En el recipiente (2) de distribución, se separa el disolvente orgánico que contiene PUFA (fase orgánica) como capa superior y la solución de sal de plata (fase acuosa) como capa inferior. Se recoge el disolvente orgánico superior y se purifica o concentra la composición que contiene PUFA. La solución de sal de plata de la capa inferior se devuelve a la fuente de suministro de solución de sal de plata y luego se suministra nuevamente al recipiente de reacción.

En la figura 1, el recipiente de reacción, el recipiente de extracción, el recipiente de distribución y el canal de flujo que conecta estos recipientes son un sistema cerrado y están llenos de un líquido. Como se ilustra en la figura 1, la temperatura interna del recipiente de reacción y del recipiente de extracción se puede controlar por medio de un medio de enfriamiento o un medio de calentamiento proporcionado en ellos. También como se ilustra en la figura 1, la velocidad y la cantidad de un líquido que se va a suministrar y recoger del recipiente de reacción y del recipiente de extracción se pueden controlar por medio de una bomba. La velocidad lineal de la solución de sal de plata y la solución de materia prima en el recipiente de reacción y en el recipiente de extracción es preferiblemente desde aproximadamente 0.5 a 400 cm/s. Preferiblemente, la temperatura de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción es desde 5 °C a 30 °C. Preferiblemente, la temperatura de la solución de sal de plata en el recipiente de extracción es desde 30 °C a 80 °C.

En una realización preferida, el tiempo de contacto de PUFA de la solución de sal de plata en el aparato de la figura 1 es preferiblemente de 10 minutos o menos, y más preferiblemente de 5 minutos o menos por uso en promedio. Como se ilustra en la figura 1, en el método de producción de la composición que contiene PUFA utilizada en la presente invención, el suministro y la recogida de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción y el recipiente de extracción se realizan de forma simultánea y continua, la composición que contiene PUFA para lograr de este modo la extracción continua y, por lo tanto, no requiere un recipiente de reacción a gran escala como el que se emplea en el modo por lotes convencional. Según la presente invención, es posible miniaturizar una instalación necesaria para la producción de PUFA.

25 Ejemplos

En lo sucesivo, la presente invención se describirá con más detalle a modo de ejemplos, pero la presente invención no se limita a estos ejemplos.

(Ejemplo de referencia 1) Análisis de la proporción composicional de ácido graso

30 Se diluyó una muestra de medición en una cantidad de 12.5 mg en 1 mL de n-hexano y en la solución resultante se analizó la proporción del contenido de cada ácido graso en los ácidos grasos totales utilizando un aparato de análisis por cromatografía de gases (Tipo 7890 GC; fabricado por Agilent Technologies) bajo las siguientes condiciones. Los resultados se expresaron como % en masa cada uno convertido del área de un cromatograma.

<Condición del puerto de entrada>

Temperatura del puerto de entrada: 250 °C, Proporción de división: 10

35 <Condición de la columna>

Columna: DB-WAX, fabricada por J & W Scientific: 0.25 mm x 30 m, Temperatura de la columna: 210 °C

Caudal de He: 1.0 mL/min, Presión de He: 20 PSI

<Condición de detección>

Caudal de H₂: 40 mL/min, Caudal de aire: 450 mL/min

40 Caudal de He: 1.00 mL/min, Temperatura DET: 260 °C.

Los ácidos grasos analizados son los siguientes: AA-E: éster etílico del ácido araquidónico, DPA-E: éster etílico del ácido docosapentaenoico, DHA-E: éster etílico del ácido docosahexaenoico, ETA E: éster etílico del ácido eicosatetraenoico, EPA-E: éster etílico del ácido eicosapentaenoico éster.

45 (Ejemplo de referencia 2) Método para medir el contenido de ácidos grasos libres en una solución de sal de plata

1. Preparación de solución estándar.

(1) Se colocó ácido mirístico en una cantidad de 0.114 g en un matraz medidor de 100 mL y luego se diluyó a 100 mL con dimetilsulfóxido.

50 (2) Se colocó por separado trietanolamina en una cantidad de 1.5 g en un matraz medidor de 100 mL y luego se diluyó hasta 100 mL con agua pura.

(3) Se colocó por separado tetrahidrato de ácido etilendiaminotetraacético tetrasódico en una cantidad de 0.10 g en un matraz medidor de 100 mL y luego se diluyó hasta 100 mL con agua pura.

5 (4) La solución preparada en (1) en una cantidad de 20 mL, la solución preparada en (2) en una cantidad de 10 mL y la solución preparada en (3) en una cantidad de 10 mL se colocaron en un recipiente de matraz aforado de 100 mL, y luego se diluyeron a 100 mL con agua pura para obtener una solución estándar.

2. Preparación de la solución de muestra de cobre.

10 (1) Sulfato de cobre (II) pentahidrato en una cantidad de 6.49 g y cloruro de sodio en una cantidad de 20.0 g se colocaron en un vaso de precipitados y luego se disolvieron con agua pura, luego la solución resultante se transfirió a un matraz medidor de 100 mL y luego se combinó con una solución de lavado del vaso de precipitados. y la solución resultante se diluyó hasta 100 mL con agua pura.

(2) Se colocó por separado trietanolamina en una cantidad de 14.9 g en un matraz medidor de 100 mL, y luego se diluyó hasta 100 mL con agua pura.

(3) Se mezclaron juntas la misma cantidad (proporción en volumen) de la solución preparada en (1) y la solución preparada en (2) para obtener una solución de muestra de cobre.

15 3. Preparación de una solución de muestra para desarrollar color

Se colocó batocuproína en una cantidad de 0.189 g en un matraz aforado de 250 mL y luego se diluyó a 250 mL con 2-butanol.

4. Procedimiento de operación

20 (1) Se colocaron cada una de la solución de sal de plata en una cantidad de 5 μ L y la solución estándar en una cantidad de 500 μ L en un tubo de ensayo tapado, y luego se les agregó 1 mL de una solución de muestra de cobre.

(2) Se agregó a cada tubo de ensayo una solución mixta de cloroformo/heptano (1/1 en volumen) en una cantidad de 3 mL, y se tapó cada uno de los tubos de ensayo, y se agitó vigorosamente con la mano durante 3 minutos.

(3) Despues de agitar, se quitó la tapa y se realizó la centrifugación (3,000 rpm).

25 (4) Se recogió un sobrenadante en una cantidad de 2 mL y se colocó en otro tubo de ensayo, luego se agregó al tubo de ensayo la solución de muestra reveladora de color en una cantidad de 2 mL, y luego la solución resultante se agitó suavemente.

(5) Despues de 2 a 3 minutos, se midió la absorbancia a 475 nm utilizando agua pura como control.

5. Fórmula de cálculo

La concentración de un ácido graso libre en la solución acuosa de plata se calculó mediante la siguiente Fórmula (1).

30 (Fórmula 1) Concentración de ácidos grasos libres (meq/L) = (B/A) x (D/C)

A: Absorbancia obtenida utilizando una solución estándar

B: Absorbancia obtenida utilizando una solución de muestra

C: Cantidad de muestra recogida (μ L)

D: Cantidad de solución estándar recogida (μ L)

35 (Ejemplo de referencia 3) Método para medir la sal de plata

La cantidad de sal de plata en la solución de sal de plata y la solución de materia prima se midió mediante espectrometría de absorción atómica según JIS K 0121.

(Ejemplo de referencia 4) Método para medir la velocidad lineal de una solución de sal de plata

40 La velocidad lineal de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción y el recipiente de extracción se calculó a partir de la longitud del recipiente de reacción o del recipiente de extracción y el tiempo requerido para que la solución de sal de plata pasara a través del recipiente de reacción o el recipiente de extracción.

Velocidad lineal de la solución de sal de plata (cm/s) = [Longitud del recipiente de reacción o del recipiente de extracción (cm)] / [tiempo necesario para que la solución de sal de plata pase a través del recipiente de reacción o del recipiente de extracción (s)]

Tiempo requerido para que la solución de sal de plata pase a través del recipiente de reacción o recipiente de extracción (s) = [Volumen de solución de sal de plata en el recipiente de reacción o recipiente de extracción (mL)] / [velocidad de flujo de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción o recipiente de extracción (mL/s)]

(Material)

- 5 Aceite de materia prima: AA-E 2.5 %, ETA-E 1.7 %, EPA-E 44.5 %, DPA-E 2.1 %, DHA-E 7.4 %,
Índice de peróxido (POV) 1.0 mEq/kg,
Índice de acidez (AV) = 0.1 mg/g
Solución de sal de plata: 50 % en masa de solución acuosa de nitrato de plata
Disolvente orgánico: ciclohexano
- 10 Recipiente de reacción y recipiente de extracción: mezclador de canal de flujo de tipo concurrente (mezclador estático, número de modelo T3-27-2PT, diámetro interior 3.4 mm, longitud 15.5 cm; fabricado por Noritake Co., Ltd.)

(Ejemplo 1)

Se purificó un éster etílico de PUFA a partir del aceite de materia prima en modo continuo. Se obtuvo una solución de materia prima mezclando y disolviendo 30 g de aceite de materia prima con respecto a 14 mL de disolvente orgánico.

- 15 La solución de materia prima y la solución de sal de plata obtenidas de esta forma se enfriaron cada una a 15 °C y se prensaron en un recipiente de reacción desde los respectivos canales de suministro conectados a un extremo (puerto de suministro) del recipiente de reacción (mezclador de canal de flujo), y se pusieron en contacto entre sí en el recipiente de reacción. La solución de sal de plata en una cantidad de 120 g fluyó hasta allí desde el canal de suministro a un caudal de 30 g/min, y la solución de materia prima en una cantidad de 41 g fluyó hasta allí desde el canal de suministro a un caudal de 10.3 g/min. La velocidad lineal de la solución de sal de plata que fluía en el recipiente de reacción fue de 7.5 cm/s y el tiempo de retención de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción fue de 2 segundos. La temperatura en el recipiente de reacción fue de 20 °C.

Un extremo en el lado opuesto (puerto de recogida) del recipiente de reacción se conectó directamente a un recipiente (1) de distribución, y se acumuló una fase acuosa (la solución de sal de plata que contiene el complejo de PUFA-plata) en la parte inferior del recipiente (1) de distribución. El tiempo de retención de la fase acuosa en el recipiente (1) de distribución fue de 2.1 minutos. La fase acuosa se presionó en un recipiente de extracción a un caudal de 33 g/min desde un canal de suministro conectado a un extremo del recipiente de extracción (otro mezclador de canal de flujo).

- 25 La velocidad lineal de la fase acuosa en el recipiente de extracción fue de 14 cm/s. Al mismo tiempo, se hizo fluir al mismo disolvente orgánico en una cantidad de 140 mL calentado a 65 °C desde el canal de suministro conectado al mismo extremo del recipiente de extracción a un caudal de 35 mL/min, y la fase acuosa y el disolvente orgánico se pusieron en contacto entre sí en el recipiente de extracción de modo que el éster etílico de PUFA en la fase acuosa se extrajo en el disolvente orgánico. La temperatura en el recipiente de extracción fue de 60 °C y el tiempo de retención de la fase acuosa en el recipiente de extracción fue de 1 segundo. Un extremo en el lado opuesto (puerto de recogida) del recipiente de extracción se conectó directamente a un recipiente (2) de distribución, y la fase acuosa (solución de sal de plata) acumulada en la parte inferior del recipiente (2) de distribución se separó de la fase orgánica que se va a recoger. La fase orgánica se recogió por separado del recipiente (2) de distribución y el disolvente orgánico se eliminó por destilación para obtener una composición que contenía éster etílico de PUFA. Una parte de la fase acuosa (solución de sal de plata) recogida del recipiente (2) de distribución se sometió a medición del contenido de ácidos grasos libres y el resto se reutilizó. Una serie de etapas como se mencionó anteriormente se definió como un procedimiento y el procedimiento se repitió 10 veces. El tiempo total de retención de la fase acuosa (solución de sal de plata) en el recipiente de reacción, el recipiente (1) de distribución y el recipiente de extracción por procedimiento se calculó como el tiempo de contacto entre la solución de sal de plata y la solución de materia prima para obtener un valor promedio de 10 procedimientos. La solución de materia prima y el disolvente orgánico fueron reemplazados por otros nuevos para cada procedimiento. Durante el procedimiento, los canales de suministro, el recipiente de reacción, el recipiente de extracción, los recipientes (1) y (2) de distribución y los canales de flujo que están comunicados con ellos se llenan constantemente con un líquido (solución de materia prima, solución de sal de plata, o disolvente orgánico), y todas las operaciones se realizaron en condiciones hipóticas.

(Ejemplo 1 comparativo)

Se purificó un éster etílico de PUFA a partir del aceite de materia prima mediante un modo por lotes. Se mezcló bien el aceite de materia prima en una cantidad de 30 g con 14 mL de un disolvente orgánico, y se disolvió para obtener una solución de materia prima. Se introdujeron en un matraz una solución de sal de plata en una cantidad de 120 g y una solución de materia prima en una cantidad de 41 g y la solución resultante se agitó en una atmósfera de nitrógeno (concentración de oxígeno del 0.4 %) a 20 °C, durante 20 minutos a una velocidad de 300 rpm. La solución obtenida después de agitar se dejó reposar a 20 °C, durante 15 minutos, luego se eliminó una fase orgánica separada y luego se recogió una fase acuosa (solución de sal de plata que contenía un complejo de PUFA-plata). La fase acuosa obtenida se calentó a 60 °C, luego se le agregaron 140 mL de disolvente orgánico, y la solución resultante se agitó a

una velocidad de 300 rpm durante 20 minutos en condiciones de 60 °C, y un éster etílico de PUFA en la fase acuosa se extrajo en la fase orgánica. El líquido obtenido después de agitar se dejó reposar y luego se recogió una fase orgánica separada y luego se concentró para obtener una composición que contenía éster etílico de PUFA. Se recogió la fase acuosa restante (solución de sal de plata), y una parte de la misma se sometió a medición para determinar el contenido de ácidos grasos libres, y el resto se reutilizó. Una serie de etapas como se mencionó anteriormente se definió como un procedimiento, y el procedimiento se repitió diez veces cada vez utilizando materias primas frescas por procedimiento. El tiempo desde la mezcla de la solución de materia prima y la solución de sal de plata hasta la separación de la fase orgánica que contiene éster etílico de PUFA por procedimiento se calculó como el tiempo de contacto entre la solución de sal de plata y la solución de materia prima, y se determinó el valor promedio sobre 10 procedimientos.

(Ejemplo de prueba 1) Composición de ácidos grasos y rendimiento de la composición que contiene PUFA

La composición de ácidos grasos del aceite de materia prima, las composiciones que contienen PUFA obtenidas en el ejemplo 1 y el ejemplo 1 comparativo, y el rendimiento de la composición que contiene PUFA obtenida en el ejemplo 1 y el ejemplo 1 comparativo se midieron según el ejemplo 1 de referencia. Los resultados se indican en la tabla 1.

15 [Tabla 1]

	Rendimiento (g)	Composición de ácidos grasos				
		C20:4 (n-6)	C20:4 (n-3)	C20:5	C22:5	C22:6
Aceite de materia prima	-	2.5	1.7	44.5	2.1	7.4
Composición que contiene PUFA (Ejemplo 1)	11.4	0.2	0.3	76.4	1.8	15.0
Composición que contiene PUFA (Ejemplo 1 comparativo)	11.5	0.2	0.3	76.3	1.8	15.2

(Ejemplo de prueba 2) Índice de acidez (AV)

Se midió el índice de acidez (valor AV) de cada una de las 10 muestras de la composición que contiene PUFA obtenida en cada procedimiento del ejemplo 1 y del ejemplo 1 comparativo, y se obtuvo el valor promedio de las 10 muestras. Además, se midió el índice de acidez (valor AV) de la solución de materia prima. Los resultados se indican en la tabla 2.

(Ejemplo de prueba 3) Cantidad de nitrato de plata en una solución de sal de plata

La cantidad de nitrato de plata en la solución de materia prima después de usarse en cada procedimiento del ejemplo 1 y el ejemplo 1 comparativo se midió según el ejemplo 3 de referencia. Basándose en la cantidad de nitrato de plata en la solución de sal de plata antes de su uso, se calculó la cantidad de nitrato (tasa de pérdida) transferida a la solución de materia prima y perdida. Los resultados se indican en la tabla 2 como un valor promedio de 10 muestras.

25 [Tabla 2]

	Tiempo de contacto entre la solución de sal de plata y la solución de materia prima (Min)	Índice de acidez (AV)		Cantidad de nitrato de plata		
		Solución de materia prima	Composición que contiene PUFA	En solución de sal de plata antes de su uso (g)	En solución de materia prima después de su uso (mg)	Tasa de pérdida (%)
Ejemplo 1	2.1	0.1	0.6	60	1.62	0.0027
Ejemplo 1 comparativo	60	0.1	1.8	60	51.0	0.085

Como se indica en la tabla 1, el rendimiento de la composición que contiene PUFA obtenida mediante el método del ejemplo 1 y la composición de ácidos grasos de la misma fueron equivalentes a los del método discontinuo convencional (Ejemplo 1 comparativo). Por otro lado, como se indica en la tabla 2, incluso en un caso en el que se trata la misma cantidad de aceite de materia prima, se suprimió un aumento en el índice de acidez de la composición que contiene PUFA en el método del ejemplo 1, en comparación con el método discontinuo convencional (Ejemplo 1 comparativo). Se considera que en el método del ejemplo 1, dado que se pudo acortar aún más el tiempo de contacto entre la solución de materia prima y la solución de sal de plata, se pudo suprimir un aumento en el índice de acidez de la composición que contiene PUFA. Por lo tanto, se descubrió que el método de la presente invención puede proporcionar una composición que contiene PUFA que tiene una calidad excelente sin reducir el rendimiento, en comparación con el método convencional. Además, en el método del ejemplo 1, la tasa de pérdida de nitrato de plata se redujo significativamente en comparación con el método convencional (Ejemplo 1 comparativo), y se pudo mejorar significativamente la eficiencia de utilización de la solución de sal de plata.

(Ejemplo de prueba 4) Relación entre la velocidad lineal de la solución de sal de plata y el rendimiento de PUFA

Se produjo una composición que contiene PUFA de la misma manera que en el ejemplo 1, excepto que la velocidad lineal de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción se cambió como se indica en la tabla 3. Además, se produjo una composición que contiene PUFA en el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 cambiando el tamaño del recipiente de reacción y el recipiente de extracción para que tengan un diámetro interior de 8 mm y una longitud de 26 cm (Ejemplo 10). La composición de ácidos grasos de la composición que contiene PUFA obtenida se midió según el ejemplo 1 de referencia, y se calcularon el contenido de EPA-E (%) en la composición y la tasa de recogida de EPA-E (%) del aceite de materia prima. Los resultados se indican en la tabla 3. El ejemplo 2 de esta tabla no es según la invención.

[Tabla 3]

Ejemplo	Velocidad lineal de una solución de sal de plata (cm/s)		Tiempo de retención (s)		Composición que contiene PUFA			
	Recipiente de reacción	Recipiente de extracción	Recipiente de reacción	Recipiente de extracción	Rendimiento	EPA-E		DHA-E
					(%)	Contenido (%)	Tasa de recogida (%)	Contenido (%)
2	0.2	0.2	77.50	77.50	10.5	75.0	16.6	18.0
3	0.5	0.5	31.00	31.00	29.2	75.2	57.2	17.8
4	0.67	0.67	23.13	23.13	30.0	75.2	59.3	17.8
5	10.1	10.1	1.53	1.53	36.3	75.7	62.3	16.5
6	15.1	15.1	1.03	1.03	38.2	76.0	65.8	16.1
7	18	18	0.86	0.86	38.3	75.6	65.6	16.4
8	137	137	0.11	0.11	40.6	74.8	67.1	15.6
9	400	400	0.04	0.04	41.0	74.5	67.5	15.2
10	23.5	23.5	1.11	1.11	38.0	75.7	65.6	16.5

Como se indica en la tabla 3, cuando la velocidad lineal de la solución de sal de plata suministrada al recipiente de reacción era de 0.5 cm/s o más, el contenido de EPA-E de la composición que contiene PUFA obtenida era alto, y el EPA-E también era capaz de purificarse a partir del aceite de materia prima para lograr una tasa de recogida de hasta el 57 % o más.

(Ejemplo de prueba 5) Relación entre el tiempo de tratamiento y el deterioro de la solución de sal de plata

El tiempo de contacto de PUFA de la solución de sal de plata por procedimiento y el valor promedio (para 10 procedimientos) del aumento en el contenido de FFA en la solución de sal de plata después del uso en el ejemplo 1 y el ejemplo 1 comparativo se indican en la tabla 4.

[Tabla 4]

	Tiempo total promedio de contacto (Min)	Aumento promedio de FFA (mEq/L)
Ejemplo 1	2.1	0.13
Ejemplo 1 comparativo	60	1.21

(Ejemplo de prueba 6) Deterioro de la solución de sal de plata (cambio de color)

En el ejemplo 1 y el ejemplo 1 comparativo, se compararon la apariencia y el color (escala de color Gardner) de una solución de sal de plata utilizada repetidamente en 10 procedimientos. Se evaluó una escala de color Gardner de la solución realizando una prueba sensorial en la que tres personas compararon la solución con una solución estándar Gardner a simple vista y adoptando el valor promedio de la misma. Los resultados se indican en la tabla 5.

[Tabla 5]

	Apariencia	Escala de colores de Gardner
Ejemplo 1	Amarillo claro	2
Ejemplo 1 comparativo	Amarillo	9

Como se indica en la tabla 4, el contenido de FFA en la solución de sal de plata aumentó con el tiempo de contacto de los PUFA. En el ejemplo 1 utilizando el modo continuo, en comparación con el ejemplo 1 comparativo utilizando el modo por lotes, el tiempo de contacto de los PUFA de la solución de sal de plata se hizo más corto y también se suprimió un aumento en el contenido de FFA. Además, como se indica en la tabla 5, en el ejemplo 1, el cambio de color de la solución de sal de plata fue menor que en el ejemplo 1 comparativo. A partir de esto, se demostró que el deterioro de la solución de sal de plata se suprimió en el ejemplo 1.

(Ejemplo de prueba 7) Comparación del nivel de deterioro (contenido de ácidos grasos libres) de la solución de sal de plata

En el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 y el ejemplo 1 comparativo, se repitió el procedimiento de purificación del éster etílico de PUFA. El contenido de ácido graso libre (FFA) en la solución de sal de plata después del uso se midió según el ejemplo 2 de referencia después de varios procedimientos. El cambio temporal del contenido de ácido graso libre (FFA) con el número de usos repetidos (número de procedimientos) de La solución de sal de plata se ilustra en la figura 2.

(Ejemplo 8 de prueba) Relación entre la cantidad de solución de sal de plata utilizada y el rendimiento de PUFA

En el mismo procedimiento que en el ejemplo 1 y el ejemplo 1 comparativo, se repitió el procedimiento de purificación del éster etílico de PUFA hasta que el contenido de FFA en la solución de sal de plata superó los 10 mEq/L. El rendimiento acumulado de la composición que contiene PUFA obtenida se indica en la tabla 6. En el modo continuo como en el ejemplo 1, el rendimiento de la composición que contiene PUFA se incrementó 8 veces o más en comparación con el modo por lotes como en el ejemplo 1 comparativo. A partir de esto, se encontró que en el modo continuo como en el ejemplo 1, se puede suprimir el deterioro de la solución de sal de plata para usar de ese modo la solución de sal de plata repetidamente y, de acuerdo con lo anterior, la cantidad de solución de sal de plata necesaria para producir el PUFA- La composición que contiene se puede reducir significativamente en comparación con el modo por lotes.

[Tabla 6]

Cantidad total de solución de sal de plata utilizada (g)	Hasta que el contenido de FFA de la solución de sal de plata supere los 10 mEq/L	
	Número de procedimientos (Núm)	Rendimiento de la composición que contiene PUFA (g)
Ejemplo 1	120	78
Ejemplo 1 comparativo	120	9

(Ejemplo 9 de prueba) Relación entre la solución de materia prima POV y el deterioro de la solución de sal de plata.

Se investigó la influencia del deterioro por oxidación del aceite de materia prima sobre el deterioro de la solución de sal de plata. La purificación del éster etílico de PUFA se realizó según el ejemplo 1 utilizando las siguientes materias primas, aceites A a D, con diferentes índices de oxidación (POV y AV). Además, la purificación del éster etílico de PUFA se realizó según el ejemplo 1 comparativo utilizando los siguientes aceites C a D de materia prima. Se investigó el cambio en el contenido de FFA en la solución de sal de plata después de tres usos repetidos (3 procedimientos). Los resultados se indican en la tabla 7.

Aceite A de materia prima: POV = 1.0 mEq/kg, AV = 0.2 mg/g

10 Aceite B de materia prima: POV = 11.6 mEq/kg, AV = 0.1 mg

Aceite C de materia prima: POV = 40.5 mEq/kg, AV = 0.2 mg

Aceite D de materia prima: POV = 1.3 mEq/kg, AV = 5.3 mg

(En todos estos aceites de materia prima, la composición de ácidos grasos fue la siguiente: AA-E 2.8 %, ETA-E 1.8 %, EPA-E 44.7 %, DPA-E 2.0 %, DHA-E 7.7 %)

15 [Tabla 7]

Método de purificación	Aceite de materia prima	POV (mEq/kg)	AV (mg/g)	Contenido de FFA de la solución de sal de plata (mEq/L)	
				Antes de su uso (0 procedimiento)	Después de su uso tres veces (tres procedimientos)
Ejemplo 1	A	1.0	0.2	0.2	1.0
	B	11.6	0.1	0.1	3.3
	C	40.5	0.2	0.0	5.9
	D	1.3	5.3	0.0	9.8
Ejemplo 1 comparativo	C	40.5	0.2	0.0	58.6
	D	1.3	5.3	0.0	25.0

(Ejemplo 10 de prueba - no según la invención)

Nivel de deterioro de la solución de sal de plata en purificación de éster etílico de PUFA mediante modo continuo utilizando flujo a contracorriente

20 (Material)

Aceite de materia prima: AA-E 2.6 %, ETA-E 1.7 %, EPA-E 44.5 %, DPA-E 2.1 %, DHA-E 7.4 %,

Índice de peróxido (POV) = 1.0 mEq/kg,

Índice de acidez (AV) = 0.1 mg/g

Solución de sal de plata: 50 % en masa de solución acuosa de nitrato de plata

25 Disolvente orgánico: ciclohexano

Recipiente de reacción y recipiente de extracción: Mezclador de canal de flujo de tipo contracorriente. La solución de sal de plata se suministra desde la parte superior de la columna llena con la fase orgánica y se deposita en la columna mientras se hace más fina mediante un vibrador para entrar en contacto con la fase orgánica. La columna (diámetro interior de 20 mm, longitud de 20 cm, tipo cilíndrico) tiene un puerto de suministro de solución de sal de plata (boquilla, diámetro interior de aproximadamente 1 mm), cuya punta se encuentra a 2 cm por debajo de la superficie superior de la columna. La fase orgánica (solución de materia prima, disolvente orgánico) y el puerto de recogida de la solución de sal de plata se encuentran en la parte inferior de la columna.

El aceite de materia prima en una cantidad de 30 g se mezcló con disolvente orgánico en una cantidad de 14 mL y se disolvió para obtener así una solución de materia prima. La solución de materia prima obtenida en una cantidad de 47 mL se introdujo en la primera columna (recipiente de reacción) y se sopló gas argón desde la parte superior para purgar el aire en la columna (concentración de oxígeno en la columna del 0.1 % o menos). Desde el puerto de suministro de la columna, se agregaron gota a gota 120 g de solución de sal de plata a un caudal de 10 g/min para poner en contacto la solución de materia prima y la solución de sal de plata entre sí. La solución de sal de plata que se iba a agregar gota a gota se hace más fina con un vibrador. Simultáneamente con la adición gota a gota de la solución de sal de plata, se recogió una fase acuosa acumulada en la parte inferior de la columna a una tasa de 11 g/min. La distancia entre la punta de la boquilla del puerto de suministro de la columna y la superficie superior de la fase acuosa se mantuvo en 13 cm. La velocidad lineal de la solución de sal de plata que fluía en el recipiente de reacción fue de 0.1 cm/s y el tiempo de retención de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción fue de 157 segundos. La temperatura de la solución de materia prima y la solución de sal de plata fue de 20 °C. Posteriormente, mientras se agregaba gota a gota la fase acuosa (solución de sal de plata que contiene éster etílico de PUFA) recogida de la primera columna a la segunda columna (recipiente de extracción, se sopló gas argón y se purgó aire) se llenó con un disolvente orgánico a 60 °C a través del puerto de suministro de la columna a un caudal de 11 g/min, se injectó un disolvente orgánico a 60 °C desde la parte inferior de la columna. Con esto, la fase acuosa se puso en contacto con el disolvente orgánico para extraer un éster etílico de PUFA en la fase acuosa a la fase orgánica. Simultáneamente con la adición gota a gota de la fase acuosa y la inyección del disolvente orgánico, mientras se recogía la solución de sal de plata acumulada en la parte inferior de la segunda columna a un caudal de 10 g/min, la fase orgánica en la que se ha extraído el éster etílico de PUFA de la parte superior de la columna. La distancia entre la punta de la boquilla del puerto de suministro de la segunda columna y la superficie superior de la fase acuosa se mantuvo en 13 cm. La velocidad lineal de la fase acuosa que fluye en el recipiente de extracción fue de 0.1 cm/s y el tiempo de retención de la solución de sal de plata en el recipiente de reacción fue de 157 segundos. La fase orgánica (disolvente orgánico que contiene un éster etílico de PUFA) recogida de la segunda columna se concentró para obtener una composición que contiene éster etílico de PUFA. Una parte de la fase acuosa (solución de sal de plata) recogida de la segunda columna se sometió a medición del contenido de ácidos grasos libres y el resto se reutilizó. Una serie de etapas como se mencionó anteriormente se definió como un procedimiento y el procedimiento se repitió. La solución de materia prima en la primera columna se reemplazó por una nueva para cada procedimiento.

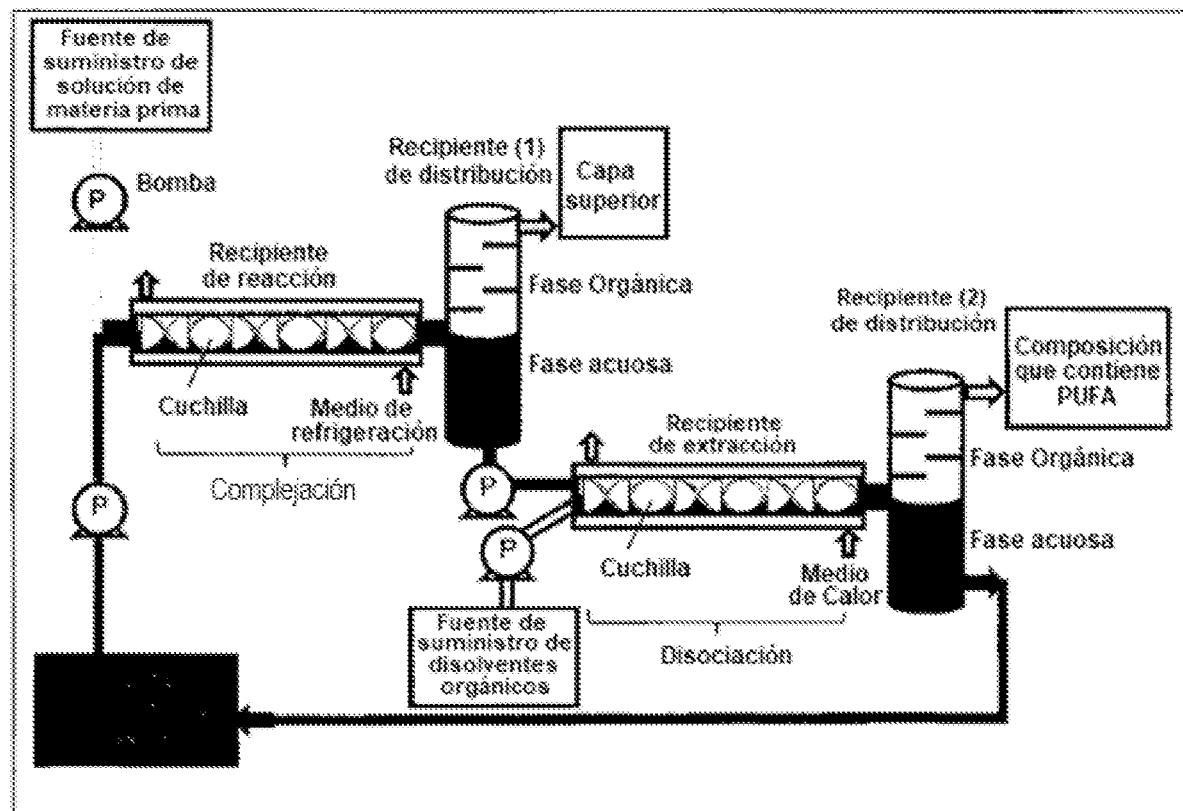
El contenido de ácidos grasos libres (FFA) en la solución de sal de plata después de su uso se midió según el ejemplo 2 de referencia después de varios procedimientos. El cambio temporal del contenido de ácidos grasos libres (FFA) con el uso repetido (número de procedimientos) de la solución de sal de plata se ilustra en la figura 3.

REIVINDICACIONES

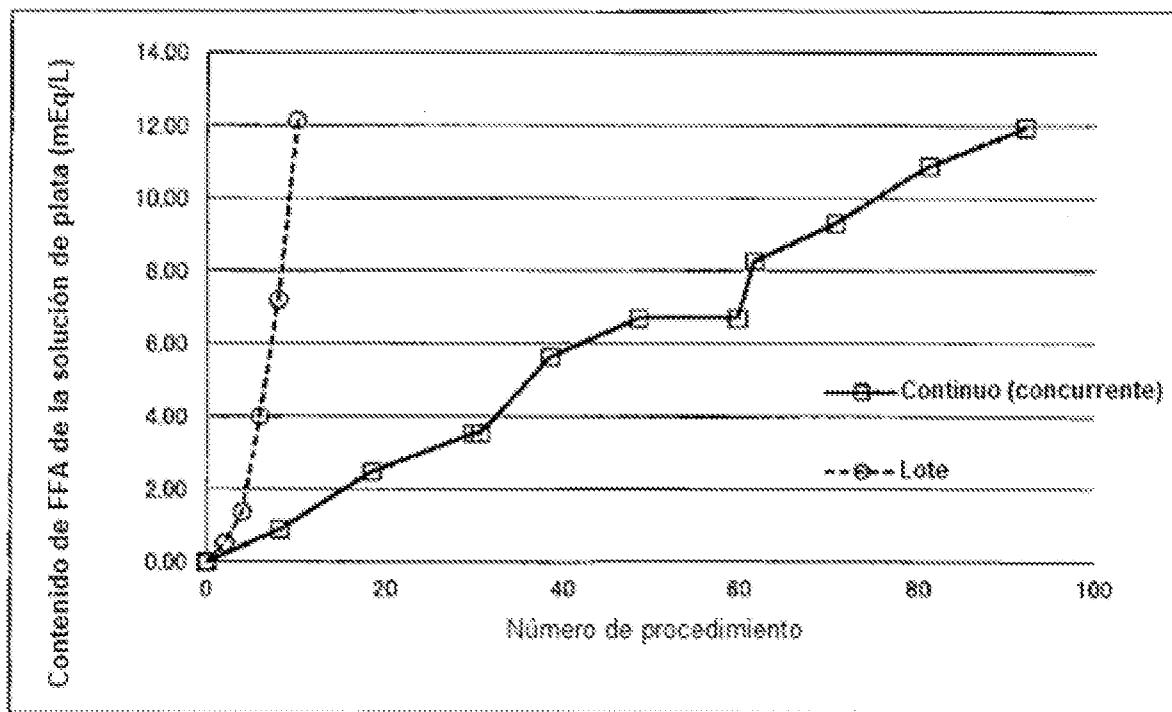
1. Un método de producción de una composición que contiene ácidos grasos poliinsaturados, comprendiendo el método:
 - 5 suministrar una solución de materia prima que comprende un éster de alquilo de ácido graso poliinsaturado y una solución acuosa que comprende una sal de plata a un mezclador de canal de flujo para poner en contacto la solución de materia prima con la solución acuosa; y
 - 10 recoger la solución acuosa que comprende la sal de plata que se ha puesto en contacto con la solución de materia prima,
 - 15 en el que el suministro de la solución acuosa que comprende la sal de plata al mezclador del canal de flujo y la recogida de la solución acuosa se realizan simultáneamente entre sí y
 - 20 en el que la velocidad lineal de la solución acuosa que comprende la sal de plata en el mezclador del canal de flujo es 0.5 cm/s o más.
2. El método según la reivindicación 1, que comprende además:
 - 15 suministrar la solución acuosa que comprende la sal de plata que se ha recogido del mezclador del canal de flujo y un disolvente orgánico a un recipiente de extracción para poner en contacto la solución acuosa con el disolvente orgánico; y
 - 20 recoger el disolvente orgánico que se ha puesto en contacto con la solución acuosa que comprende la sal de plata,
 - 25 en el que el suministro de la solución acuosa que comprende la sal de plata al recipiente de extracción y la recogida del disolvente orgánico se realizan simultáneamente entre sí.
3. El método según la reivindicación 1 o 2, en el que recoger la solución acuosa que comprende la sal de plata que se ha puesto en contacto con la solución de materia prima comprende recoger una solución mixta de la solución acuosa que comprende la sal de plata y la solución de materia prima del mezclador de canal de flujo y luego fraccionar la solución acuosa que comprende la sal de plata de la solución mixta recogida.
4. El método según la reivindicación 2 o 3, en el que recoger el disolvente orgánico que se ha puesto en contacto con la solución acuosa que comprende la sal de plata comprende recoger una solución mixta de la solución acuosa que comprende la sal de plata y el disolvente orgánico del recipiente de extracción y luego fraccionar el disolvente orgánico de la solución mixta recogida.
5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende además:
 - 30 suministrar nuevamente la solución de materia prima que se ha recogido del mezclador de canal de flujo a un mezclador de canal de flujo.
 - 35 6. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el suministro de la solución acuosa que comprende la sal de plata al mezclador de canal de flujo, el contacto de la solución acuosa que comprende la sal de plata con la solución de materia prima y la recogida de la solución acuosa que comprende la sal de plata del mezclador del canal de flujo se realizan en condiciones hipóxicas.
 - 40 7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el mezclador de canal de flujo tiene un diámetro interior de 0.1 a 100 cm y una longitud de 0.05 a 10 m.
 - 45 8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el tiempo de retención de la solución acuosa que comprende la sal de plata en el mezclador de canal de flujo es desde 0.02 a 300 segundos.
 9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la temperatura de la solución acuosa que comprende la sal de plata al entrar en contacto con la solución de materia prima es desde 5 °C a 30 °C.
 10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en el que el recipiente de extracción es un mezclador de canal de flujo.
 11. El método según la reivindicación 10, en el que la velocidad lineal de la solución acuosa que comprende la sal de plata en el recipiente de extracción es 0.5 cm/s o más.
 12. El método según la reivindicación 10 u 11, en el que el recipiente de extracción tiene un diámetro interior de 0.1 a 100 cm y una longitud de 0.05 a 10 m.
 13. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que el tiempo de retención de la solución acuosa que comprende la sal de plata en el recipiente de extracción es desde 0.02 a 300 segundos.

14. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en el que la temperatura de la solución acuosa que comprende la sal de plata al entrar en contacto con el disolvente orgánico es desde 30 °C a 80 °C.
15. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que la solución de materia prima que comprende un éster de alquilo de ácido graso poliinsaturado tiene un índice de oxidación tal que un POV es 10 o 5 menos, o AV es 0.3 o menos.
16. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el ácido graso poliinsaturado comprende ácido eicosapentaenoico o ácido docosahexaenoico.

(Fig. 1)



(Fig. 2)



(Fig. 3)

