



No. 11-165139- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 17:17:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11. PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. **EXPEDIENTE No.** _____

PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE UN CONCENTRADO DE ÉSTERES DE ÁCIDOS

54. **TITULO** _____
EICOSAPENTAENOICO Y DOCOSAHEXAENOICO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** _____

GOLDEN OMEGA S.A.

71. **SOLICITANTE** _____

SANTIAGO, CHILE

DOMICILIO _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

74. **APODERADO** _____

22. **BOGOTÁ, D.C.** _____

AS. 119.027

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-165139- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 17:17:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE

Nombre: **GOLDEN OMEGA S.A.**

Dirección: Av. El Golf N° 150, piso 15, Las Condes, Santiago, Chile

Nacionalidad o Domicilio: Chile

Lugar de Constitución: Chile

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Calle 70 A #4-41, Bogotá, Colombia.

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número 80.410.337 TP 57492

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder). _____

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **HÄRTING GLADE, Tomás Francis; DIAZ FUENZALIDA, Miguel Ángel; MARKOVITS ROJAS, Alejandro**

Dirección: El Quisco 3140, Las Condes, Santiago, Chile; respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: Chile, respectivamente.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CL2010/000018

Fecha 01.06.2010

Publicación Internacional No. WO 2010/139085 A1

Fecha 09.12.2010

6 Título (54): PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE UN CONCENTRADO DE ÉSTERES DE ÁCIDOS EICOSAPENTAENOICO Y DOCOSAHEXAENOICO

7 Clasificación Internacional (51): _____

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

CL

02.06.2009

1343-2009

9 Comprobante de pago No. 11-108658-11-86155

Fecha 24.11.2011

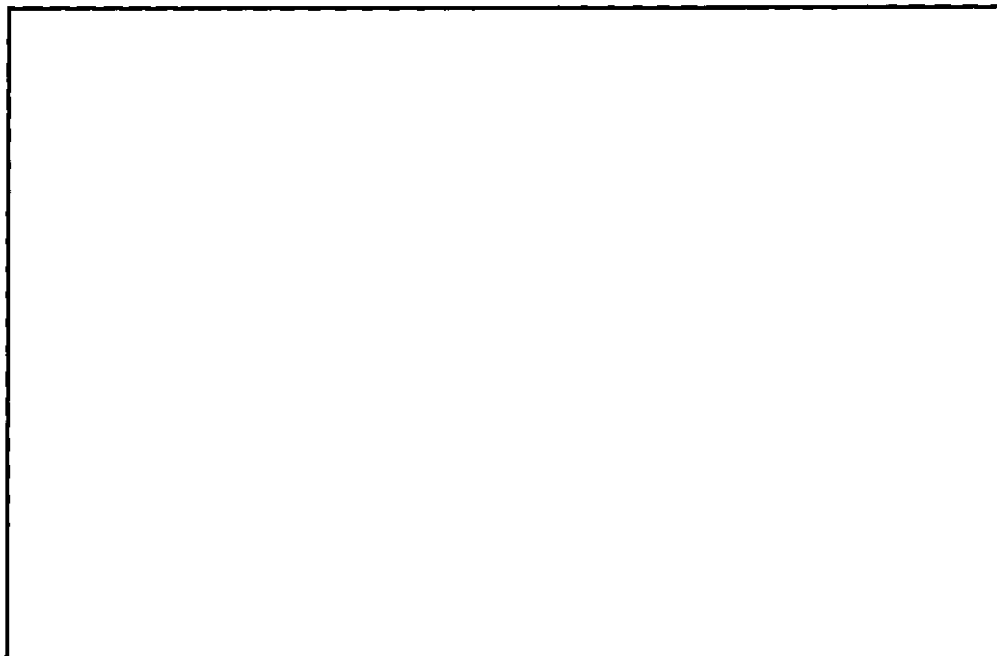
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

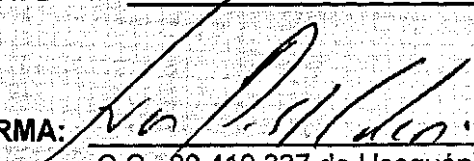
ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$ 571.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de la persona jurídica peticionaria, en cuanto no esté inscrita en alguna Cámara de Comercio Colombiana.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Fotocopia autenticada.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al español (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional bajo el Art. 19.
- ☒ Otros: Comprobante(s) de pago de la tasa por concepto de reivindicaciones adicionales \$ 27.000 (1*\$27.000).

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA: 

C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

AS. 119.027³

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

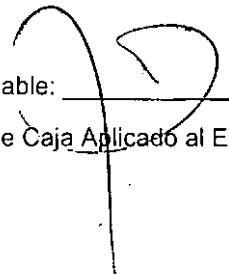
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 108658
		Bogotá D.C., Noviembre 08 de 2011 - 07:48:00

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.	NI 860.047.372
-------------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427028033	03/11/2011	35.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	7 TRAMITES DE SOL. DE DISENOS INDUSTRIALES	571.000.00 571.000.00
			===== \$571.000.00 =====

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-165139-00000-0000
Fecha: 2011-11-30 17:17:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

AS. 119.027 4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0086155

Bogotá D.C., Septiembre 05 de 2011 - 08:04:49

RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.

NI 860.047.372

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	391971650	01/09/2011	63.528.100.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-165139-00000-0000
Fecha: 2011-11-30 17:17:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional

WO 2010/139085 A1

(43) Fecha de publicación internacional
9 de diciembre de 2010 (09.12.2010)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A23D 9/02 (2006.01) C11C 3/00 (2006.01)
C11C 1/02 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/CL2010/000018

(22) Fecha de presentación internacional:
1 de junio de 2010 (01.06.2010)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
1343-2009 2 de junio de 2009 (02.06.2009) CL

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): GOLDEN OMEGA S.A. [CL/CL]; Av. El Golf N° 150, piso 15, Las Condes, Santiago (CL).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
HÄRTING GLADE, TOMÁS FRANCIS [CL/CL]; El Quisco 3140, Las Condes, Santiago (CL). DIAZ FUENZALIDA, Miguel Ángel [CL/CL]; El Quisco 3140, Las Condes, Santiago (CL). MARKOVITS ROJAS, Alejandro [CL/CL]; El Quisco 3140, Las Condes, Santiago (CL).

(74) Mandatario: BEUCHAT, BARROS & PFENNIGER, Europa 2035, Providencia, Santiago (CL).

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

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

Declaraciones según la Regla 4.17:

— sobre la calidad de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))



WO 2010/139085 A1

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A CONCENTRATE OF EICOSAPENTAENOIC AND DOCOSAHEXAENOIC ACID ESTERS

(54) Título : PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE UN CONCENTRADO DE ESTERES DE ÁCIDOS EICOSAPENTAENOICO Y DOCOSAHEXAENOICO.

(57) Abstract: The present invention relates to methods for producing concentrates of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid esters intended for use in regular, mass human consumption, either as a pharmaceutical ingredient or a food ingredient. The concentrate is characterised in that it has neutral, stable organoleptic properties, without the typical side effects associated with derivatives of marine oils and with low levels of persistent organic pollutants.

(57) Resumen: La presente invención divulga procesos para la obtención de concentrados de esteres de ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico para su uso en consumo humano masivo y regular ya sea como ingrediente farmacéutico o como ingrediente de alimentos, caracterizado por poseer propiedades organolépticas neutras y estables, libre de efectos secundarios típicos de derivados de aceites marinos, y con bajo contenido de contaminantes orgánicos persistentes.

**PROCESO PARA LA OBTENCIÓN DE UN CONCENTRADO DE
ÉSTERES DE ÁCIDOS EICOSAPENTAENOICO Y
DOCOSAHEXAENOICO.**

5 Campo de Aplicación.

La presente invención se relaciona con un proceso para la obtención a partir de aceites de origen marino de un concentrado de ésteres de ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico.

10 Antecedentes en el estado de la técnica.

Actualmente está ampliamente conocida y documentada la importancia de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga del tipo ω -3, los ácidos (todo *cis*)-5, 8, 11, 14, 17 eicosapentaenoico, en adelante EPA, y (todo *cis*)-4, 7, 10, 13, 16, 19 docosahexaenoico, en
15 adelante DHA, como base para ingredientes alimentarios o farmacéuticos por su utilidad, entre otras, para prevenir la arteriosclerosis y enfermedades cardiovasculares, aliviar condiciones inflamatorias y retardar el crecimiento de tumores. Como consecuencia de lo anterior, los expertos recomiendan la ingestión diaria de tales ácidos grasos en dosis que varían entre 0,5 a 10 g.

20

Una de las fuentes más ricas en EPA y DHA son los aceites de origen marino como los aceites de pescado de diferente origen tales como sardina, jurel, anchoveta, salmón, bacalao y otros. El contenido combinado de EPA y DHA en tales aceites es típicamente entre 10 a 35 % en peso. En consecuencia, los primeros intentos para proveer suplementos alimentarios y
25 farmacéuticos ricos en EPA y DHA estaban basados en aceites de pescado refinados para eliminarles los olores y sabores desagradables característicos, y de este modo poder elaborar algún tipo de ingrediente alimentario o farmacéutico apto para consumo humano. Tales procesos de refinación recurrían mayoritariamente a los clásicos procesos de refinación de aceites de origen vegetal y adaptaciones específicas de dichos procesos a la materia prima en
30 cuestión (Lindsay, USP 4,915,876; Chang, USP 4,874,629; Marschner, USP 4,804,555; Stage, USP 4,599,143; Merck, USP 4,838,997).

No obstante, en la actualidad los intentos de proveer un ingrediente alimentario o farmacéutico de EPA y DHA elaborados sobre la base de aceites de origen marino refinados no han sido capaces de proveer un producto de características organolépticas aceptables y sin los típicos efectos secundarios tales como reflujo, irritación estomacal, irritación de la piel, meteorismo, entre otros. Esta característica se acentúa cuando se consumen EPA y DHA en 5 dosis superiores a 1 g, es decir, dosis equivalentes de aceite de pescado de alrededor de 5 g, generando en el consumidor los efectos secundarios mencionados.

En consecuencia, los esfuerzos para proveer EPA y DHA se han dirigido a la obtención de 10 concentrados de estos ácidos a partir de aceites marinos. Dichos concentrados pueden contener entre 40 a 95 % de EPA y DHA en peso ya sea en forma de ácidos libres, en forma de ésteres, típicamente ésteres etílicos o mono, di o triglicéridos. La finalidad principal de tales procesos es proveer concentrados de EPA y DHA de mejores características organolépticas de sabor, olor y color, que puedan ser utilizados ya sea directamente en 15 productos de uso terapéutico en humanos, como ingrediente activo farmacéutico o ingredientes alimentarios en general. No obstante, los procesos del estado de la técnica no son capaces de proveer productos que conserven sus propiedades organolépticas deseables en el tiempo, es decir productos en que no se produzca una reversión indeseable de las características organolépticas, olor y sabor principalmente, con el transcurso del tiempo y los 20 típicos efectos secundarios de los aceites marinos y sus derivados, como reflujo, eructos, alergia entre otros. Prueba de ello es que ninguno de los concentrados de EPA y DHA disponibles comercialmente en la actualidad es utilizado intensivamente como ingrediente alimentario, sino sólo en forma de jarabes con enmascaramiento de sabor o en forma de grageas o microencapsulados, todos ellos con el fin de ocultar o minimizar los sabores y 25 olores indeseables que se desarrollan en tales productos con el transcurso del tiempo. En adición, tales concentrados tampoco son aptos para usos terapéuticos que normalmente requieren dosis relativamente altas de EPA o DHA, varios gramos diarios, ya que a estas dosis se acentúan aún más los efectos secundarios indeseables de los concentrados.

30 Otro de los enfoques para proveer EPA o DHA para consumo humano a partir de aceites marinos ha sido el desarrollo de procesos para la obtención de EPA o DHA puros, como se revela en patente US 6,846,942. No obstante la obtención de EPA o DHA puros pasa primero

por la obtención de una mezcla de EPA y DHA, de modo que comercialmente no se divisa una ventaja de dicho enfoque, y como se puede observar en los documentos de Tabla 1, la mayoría de los procesos revelados tratan de la elaboración de concentrados conteniendo EPA y DHA, ya sea en forma de ácidos libres o en la forma esterificada.

5

En la Tabla 1 se muestran numerosos procesos divulgados en el estado de la técnica, dirigidos a la obtención de concentrados de ácidos grasos ω -3 a partir de aceites.

Patente europea N° 0 409 903 revela un proceso para preparar mezclas conteniendo EPA y DHA a partir de aceites animales o vegetales. El proceso comprende las etapas de saponificar la materia prima, el aceite animal o vegetal, inmediatamente acidificar la mezcla saponificada y luego extraer los ácidos formados con éter de petróleo hasta agotamiento. Los extractos son lavados con agua, el solvente removido y el residuo es luego sometido a una o más etapas de destilación molecular a la presión de 0,133 Pa y temperatura entre 110 - 120°C. Se obtiene un destilado conteniendo entre 35 y 90 % de EPA y DHA.

15

Tabla 1: Solicitudes y Patentes internacionales sobre obtención de DHA y EPA

Documento	Título
20030027865	Método para aislar ácidos grasos altamente purificados utilizando cristalización
20040022923	Aceites marinos con niveles reducidos de contaminantes
20040236128	Método para preparar EPA puro y DHA puro
20050201997	Promotor de eliminación de dioxinas
20050256326	Proceso para disminuir contaminantes ambientales en un aceite o grasa, un fluido para disminuir contaminantes ambientales volátiles, un suplemento alimenticio
20080268117	Método de purificación de aceites que contienen EPA y DHA
3682993	Purificación de aceites
4554107	Aceites de pescado refinados y el proceso de producción de los mismos
4599143	Proceso para desodorización y/o refinamiento físico de aceites, grasas y ésteres orgánicos comestibles de alto punto de ebullición
4623488	Aceites de pescado refinados y el proceso de producción de los mismos
4675132	Ácidos grasos poliinsaturados de aceites de pescado
4692280	Purificación de aceites de pescado
4792418	Método de extracción y purificación de ácidos grasos poliinsaturados provenientes

	de fuentes naturales
4838997	Proceso de desodorización para aceite triglicérido
4855154	Proceso para desodorización de aceites marinos
4874629	Purificación de aceite de pescado
4915876	Proceso para la desodorización y estabilización de aceites poliinsaturados
4966734	Desodorización de mezclas de ésteres grasos
5006281	Proceso para la producción de aceite de animales
5023100	Aceite de pescado
5130061	Proceso para la extracción de ésteres de ácidos grasos poliinsaturados a partir de aceites de pescado
5679809	Concentrado de etil ésteres de ácidos grasos poliinsaturados
5693835	Aceite de pescado con menor aroma a pescado y un método para su preparación
5945318	Refinación de composiciones de aceite
6190715	Proceso para producir aceite de pescado refinado de calidad comestible a partir de arenque, y otros peces similares que contienen ácidos grasos omega-3 de cadena larga
6204401	Purificación de glicéridos de ácidos grasos poliinsaturados
6214396	Método y planta de extracción de aceite de pescado y productos resultantes
6261608	Método para la elaboración de aceite de pescado refinado
6528669	Recuperación de ácidos grasos poliinsaturados a partir de aductos de urea
6537787	Métodos enzimáticos para enriquecimiento con ácidos grasos poliinsaturados
6664405	Método para aislamiento de ácidos grasos insaturados altamente purificados utilizando cristalización
6846942	Método de preparación de EPA puro y DHA puro
EP0409903B1	Proceso para preparar ácidos grasos poliinsaturados
EP0749468B1	Refinamiento de composiciones de aceites
EP0968264B1	Purificación de glicéridos de ácidos grasos poliinsaturados
EP1153114B1	Esterificación de aceite marino catalizada por lipasa
EP1178103A1	Purificación de aceites crudos con ácidos grasos poliinsaturados
EP1202950B1	Recuperación de ácidos grasos poliinsaturados a partir de aductos de urea
EP1996686A1	Omega 3
JP2007138181	Proceso para preparar material con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

En patente norteamericana US 5,130,061 se revela un proceso para la preparación de una mezcla de ésteres etílicos con alta concentración en EPA y DHA, a partir de aceites de pescado de diferentes orígenes. El proceso revelado comprende las etapas de transesterificar el aceite de pescado con alcohol etílico, seguido de la extracción del producto transesterificado con hexano y la cromatografía en sílica gel del producto extraído. El producto proveniente de la cromatografía luego es sometido a una o más etapas de destilación molecular a la presión de alrededor de 0,001 mmHg y temperatura entre 65 a 70°C. Opcionalmente, antes de la destilación, el producto proveniente de la cromatografía puede ser cristalizado en acetona a -40°C y luego sometido a destilación.

Muchos de los procesos revelados son capaces de proveer un producto de aceptables características organolépticas pero en todos ellos se producen los efectos secundarios antes descritos y la reversión a los olores y sabores de pescado en el tiempo, a diferencia del producto obtenido mediante el proceso de la presente invención que mantiene características organolépticas neutras en condiciones de almacenamiento a condiciones ambientales durante un período de al menos tres meses y sin efectos secundarios significativos. Por características organolépticas neutras se entiende un producto con características organolépticas aceptables en ausencia de aditivos para el enmascaramiento del sabor o del olor, mientras que por características organolépticas aceptables se entiende un producto evaluado organoléptica y sensorialmente por un panel organoléptico calificado para evaluar aceites comestibles, compuesto por a lo menos 9 panelistas, evaluando las características de apariencia, aroma y sabor del producto con una calificación de cada parámetro igual o mayor al 60 % del valor máximo de dicho parámetro, y rancidez, con una calificación igual o mayor al 80 % del valor máximo de dicho parámetro.

Por características organolépticas estables se entiende un producto evaluado organoléptica y sensorialmente después de 24 semanas de almacenamiento del producto en condiciones ambientales, por un panel organoléptico calificado para evaluar aceites comestibles, compuesto por a lo menos 9 panelistas, evaluando las características de apariencia, aroma y sabor del producto con una calificación de cada parámetro igual o mayor al 60 % del valor

máximo de dicho parámetro, y rancidez, con una calificación igual o mayor al 80 % del valor máximo de dicho parámetro.

Los concentrados de EPA y DHA en adición al requerimiento de características organolépticas aceptables y estabilidad durante almacenamiento por períodos prolongados, deben cumplir además con una serie de normas regulatorias en cuanto a su contenido de compuestos contaminantes conocidos con el nombre de Contaminantes Orgánicos Persistentes (COP) también conocidos por sus sigla en inglés como POP's (Persistent Organic Pollutants) que son sustancias químicas que persisten en el medio ambiente, se bioacumulan en la cadena alimentaria y suponen un riesgo de causar efectos adversos a la salud humana y al medio ambiente. Entre estos contaminantes, que la actualidad comprende 17 sustancias reconocidas durante la tercera conferencia de las Partes del Convenio de Estocolmo de Mayo de 2007, se encuentran entre otros derivados de dioxinas, furanos, policlorados, bifenilos, hidrocarburos aromáticos policíclicos etc., cuya concentración en los aceites de pescado ha ido en aumento con el tiempo, obligando a dirigir esfuerzos al desarrollo de procesos especialmente concebidos para remover estos contaminantes de los aceites marinos. Entre las Partes del Convenio de Estocolmo existen en la actualidad estrictas normas sobre los límites máximos permisibles de los COP en productos de consumo humano, entre ellos aceite de pescado y sus derivados. Procesos específicamente dirigidos para la remoción de los COP se encuentran, entre otros, en los procesos revelados en solicitudes de patente US 20050256326 y US 20040022923 y solicitud internacional WO 02/06430. Otro grupo de contaminantes regulados son los metales pesados como arsénico, mercurio, cadmio, plomo, entre otros.

Los procesos para la producción de concentrados de EPA y DHA descritos en patente europea N° 0 409 903 y en patente norteamericana US 5,130,061 no hacen referencia al problema de la presencia de los COP. De modo que para comparar la eficacia para la remoción de contaminantes de los procesos revelados con la eficacia del proceso de la presente invención se reprodujeron los procesos mencionados con materia prima con concentración de COP conocida y los productos obtenidos se compararon con el producto del proceso de la presente invención como se muestra en los ejemplos. En patente norteamericana US 6,846,946 solo se refiere a policlorobifenilos (PCBs) sin proporcionar información cuantitativa.

Se encontró, que en forma sorprendente el proceso de la presente invención, a diferencia con los procesos del estado de la técnica para la obtención de concentrados de EPA y DHA, es capaz de proveer un producto de características organolépticas aceptables, sin que se produzca reversión a las características desagradables de olor y sabor durante un tiempo de almacenamiento en condiciones ambientales de al menos tres meses y además, a diferencia con los procesos del estado de la técnica para la obtención de concentrados de EPA y DHA es también capaz de reducir o eliminar eficientemente los COP y metales pesados. Adicionalmente el proceso inventado no sólo no promueve la isomerización *cis-trans* de EPA y DHA, isómeros de propiedades metabólicas desconocidas, sino que sorprendentemente reduce el contenido de isómeros *trans* cuando estos están presentes en las materias primas.

Otro proceso del estado de la técnica para la producción de concentrados de ésteres etílicos de EPA y DHA para su uso como ingrediente activo farmacéutico es el proceso de Pronova BioPharma que se encuentra divulgado en su página web www.pronova.com.

En dicho proceso el aceite de pescado crudo es primeramente deacidificado para obtener aceite refinado y este aceite refinado es sometido a un proceso de "stripping" específicamente dirigido a la remoción de contaminantes mediante el proceso que se revela en solicitud de patente norteamericana US 20050256326. El producto que se obtiene es luego transesterificado con alcohol etílico. El producto transesterificado luego es sometido a varios pasos de destilación molecular. El destilado es tratado con urea, luego blanqueado y vuelto a destilar molecularmente, obteniéndose un producto final con hasta 90 % de ácidos grasos ω -3 de cadena larga entre EPA y DHA. Entre las desventajas del proceso se pueden mencionar que el proceso de eliminación de los contaminantes en una etapa de "stripping" de los triglicéridos con un fluido de trabajo (etil ésteres) a temperaturas sobre 180°C puede promover la formación de isómeros *trans*. El producto comercial revierte a olor y sabor de pescado, y se pueden observar los efectos secundarios antes mencionados.

Napro Pharma tiene un proceso para la producción de un concentrado de etil ésteres de EPA y DHA similar al proceso de Pronova BioPharma, pero sin la etapa de "stripping" ni la etapa de tratamiento con urea (www.napro-pharma.no/production). El producto posee características

organolépticas deficientes, revierte a olor y sabor a pescado y se pueden observar los efectos secundarios antes mencionados.

En comparación con los concentrados de EPA y DHA obtenidos mediante los procesos del estado de la técnica, el concentrado obtenido mediante el proceso inventado tiene sorprendentes ventajas que no se podrían esperar en consideración del estado de la técnica, ventajas que quedarán claramente evidenciadas de la descripción detallada de la invención. Entre tales ventajas está primeramente la característica de un producto organolépticamente neutro y estable ya que no presenta reversión a olores y sabores típicos de aceites marinos, libre de efectos secundarios y con nivel de Contaminantes Orgánicos Persistente que cumple con las normas regulatorias internacionales. Además, el proceso no tan solo no promueve la formación de isómeros *cis-trans*, sino por el contrario, en forma sorprendente e inesperada disminuye la concentración de isómeros *trans* cuando estos se encuentran presentes en las materias primas. Todas estas características combinadas hacen que el producto obtenido mediante el proceso de la presente invención sea especialmente adecuado para su uso en terapias que requieren dosis altas de EPA y DHA y como ingrediente alimentario.

Resumen de la invención.

Un objetivo de la presente invención es proveer un proceso nuevo para la elaboración de un concentrado de ésteres de EPA y DHA a partir de aceites de origen marino que sea organolépticamente neutro y estable y con contenido de contaminantes orgánicos persistentes bajo normas vigentes y en consecuencia aptos para su uso en consumo humano masivo y regular ya sea como ingrediente farmacéutico o como ingrediente de alimentos.

25

Dicho objetivo se logra mediante un concentrado que comprende etil ésteres de EPA y DHA obtenido mediante el proceso que comprende:

a) contactar aceite marino crudo o refinado con uno o más álcalis y agua a una temperatura no mayor a 100°C hasta obtener una mezcla que comprende aceite marino saponificado;

30

- b) contactar la mezcla con uno o más solventes orgánicos para formar una fase de extracto y una fase de refinado que comprende las sales alcalinas de ácidos grasos ;
- c) separar la fase de extracto de la fase de refinado;
- d) mezclar la fase de refinado con una solución acuosa de un ácido para formar una fase
- 5 acuosa y una fase no acuosa que comprende ácidos grasos;
- e) separar la fase acuosa de la fase no acuosa;
- f) mezclar la fase no acuosa separada con un alcohol y un catalizador de esterificación a una temperatura no mayor a 150°C hasta obtener una mezcla esterificada que comprende ésteres de ácidos grasos;
- 10 g) remover el catalizador de la mezcla esterificada para obtener la mezcla esterificada libre de catalizador;
- h) desolventizar la mezcla esterificada libre de catalizador para obtener los ésteres de los ácidos grasos, y
- i) destilar los ésteres en columna de destilación de senda corta a una temperatura de a lo
- 15 más 180°C y presión de menos de 1 mbar para obtener un concentrado que comprende ésteres de EPA y DHA.

Las etapas del proceso forman un todo sinérgico que en forma concertada convergen al objetivo de la invención y ninguna de las etapas por sí sólo o en combinación con menos de la

20 totalidad de las etapas es capaz de cumplir con los objetivos de la invención como se muestra en los ejemplos.

Descripción detallada de la invención.

25 Materia Prima.

Para llevar a cabo la invención se puede utilizar cualquier materia prima que contenga EPA o DHA, preferentemente de origen marino. Materia prima adecuada para los propósitos de la presente invención comprende aceites de animales marinos tales como sardina, anchoveta,

30 jurel, caballa, atún, bacalao, salmón, krill, moluscos y mezclas de tales aceites, aceites de los subproductos del faenamiento de animales marinos tales como las vísceras de animales marinos, y también aceites de microalgas como por ejemplo *Nannochloropsis sp* y de

plancton. En la presente invención el término aceite incluye también grasas o ceras que contengan EPA o DHA y sus derivados, como glicéridos y ácidos grasos.

Si bien, se prefiere la utilización de una materia prima con número de Totox menor a 30, el
5 proceso de la presente invención puede utilizar materias primas con un número de Totox mayor como se muestra en los ejemplos.

Para llevar a cabo el proceso de la presente invención, aceite marino crudo o refinado es primeramente sometido a un proceso de saponificación para hidrolizar con un álcali los
10 glicéridos u otros ésteres de ácidos grasos presentes en aceite marino crudo o refinado para obtener una mezcla saponificada que comprende las sales alcalinas de los compuestos saponificables del aceite marino crudo o refinado y materia no saponificable. Para ello se contacta aceite marino crudo o refinado con agua y uno o más álcalis apropiados, y en forma opcional con uno o más solventes tales como alcoholes e hidrocarburos o con uno o más
15 antioxidantes apropiados. Álcalis apropiados para la saponificación comprenden hidróxidos de sodio, potasio, litio, magnesio y mezclas de dichos hidróxidos. La cantidad de álcali puede variar entre 5 a 40 g de álcali por cada 100 g de aceite marino crudo o refinado, aunque la razón preferida de álcali a aceite marino crudo o refinado es aproximadamente 15 gramos de álcali por cada 100 g de aceite marino crudo o refinado. La cantidad de agua utilizada puede
20 variar entre 10 y 500 g de agua por cada 100 g de aceite marino crudo o refinado, aunque la razón preferida de agua a aceite marino crudo o refinado es entre 50 y 200 g de agua por cada 100 g de aceite marino crudo o refinado. Cuando se utiliza alcoholes tales como etanol, la cantidad de alcohol puede variar entre 10 y 500 g de alcohol por cada 100 g de aceite marino
25 crudo o refinado, aunque la razón preferida de alcohol a aceite marino crudo o refinado es entre 50 y 200 g de alcohol por cada 100 g de aceite marino crudo o refinado. Cuando se utilizan hidrocarburos tales como hexano u otro solvente, la cantidad de solvente puede variar entre 10 y 500 g de solvente por cada 100 g de aceite marino crudo o refinado, preferentemente entre 50 y 200 g de solvente por cada 100 g de aceite marino crudo o
30 refinado. Cuando se utilizan antioxidantes apropiados, como por ejemplo BHT, tocoferoles o ácido ascórbico y sus derivados, la cantidad utilizada de antioxidante es preferentemente no mayor a 1 g por cada 100 g de aceite marino crudo o refinado. El contacto entre aceite marino crudo o refinado, agua, uno o más álcalis y opcionalmente uno o más solventes, se puede

llevar a cabo, ya sea en forma continua o por lotes en un reactor agitado a temperaturas entre 10 y 100°C, preferentemente a temperaturas entre 40 y 85°C y a presiones entre 0,1 y 5 bar, preferentemente a presión atmosférica. Esta etapa del proceso es una etapa de saponificación ya que conduce la formación de sales alcalinas de los ácidos grasos de los ésteres y ácidos grasos hidrolizados del aceite marino crudo o refinado.

El tiempo de reacción hasta obtener una mezcla que comprende aceite marino crudo o refinado saponificado en el caso de operación por lote o, el tiempo de residencia en caso de operación continua puede variar entre 10 y 400 minutos, preferentemente entre 30 y 120 minutos.

La mezcla que comprende aceite marino saponificado se contacta con uno o más solventes orgánicos hasta formar una fase de extracto que comprende solvente orgánico y materia disuelta en dicha fase y una fase de refinado inmisible con la fase de extracto que comprende las sales alcalinas de los ácidos grasos. A continuación dichas fases se separan ya sea mediante decantación o mediante centrifugación. El contacto entre la mezcla que comprende aceite marino crudo o refinado saponificado y los solventes orgánicos se puede llevar a cabo ya sea por lote o en forma continua a temperaturas entre 10 y 100°C, preferentemente entre 20 y 80°C y a presiones entre 0,1 y 5 bar, preferentemente a presión atmosférica. Solventes o mezclas de solventes orgánicos apropiados para la extracción se puede elegir del grupo que consiste en éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, metilciclohexano, acetona, tolueno, xilenos, metilxilenos, etil benceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetano, percloroetileno, dimetilsulfóxido y tetrahidrofurano. No obstante, solventes preferentes comprenden hidrocarburos alifáticos como éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, octano o mezclas de estos solventes. La razón del solvente o solventes en relación a la mezcla que comprende aceite marino saponificado puede variar entre 50 y 1000 g por cada 100 g de mezcla, preferentemente entre 100 y 500 g por cada 100 g de mezcla. Una vez separada la fase de refinado de la fase de extracto, si se desea, la fase de refinado se puede volver a contactar con uno o más de los solventes y en las condiciones reveladas para formar una segunda fase de refinado y segunda fase de extracto. La producción de adicionales fases de extracto y fases de refinado por el proceso descrito se puede repetir si se desea.

- En la etapa denominada de acidulación, la fase de refinado se mezcla con una solución de un ácido tal como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido tricloroacético o ácido carbónico, hasta formar una fase acuosa y una fase no acuosa que
- 5 comprende ácidos grasos. La cantidad de ácido utilizada en la etapa de acidulación puede ser hasta 1,5 veces la cantidad estequiométrica de álcali utilizada en la etapa de saponificación, preferentemente 1,05 veces la cantidad estequiométrica de álcali requerida para la neutralización total de la fase de refinado. La cantidad de ácido requerida para acidular la fase
- 10 mezclado de la fase de refinado y la solución de ácido se puede llevar a cabo por lotes o en forma continua en un reactor agitado a temperaturas entre 10 y 100°C, preferentemente entre 20 y 60°C, a presiones entre 0,1 y 5 bar, preferentemente a presión atmosférica y con un tiempo de reacción o tiempo de residencia, en caso de operación continua, que puede variar entre 1 y 120 minutos, preferentemente entre 5 y 60 minutos. En forma opcional, la mezcla
- 15 puede comprender también un antioxidante o mezcla de antioxidantes como por ejemplo BHT, tocoferoles o ácido ascórbico y sus derivados. A continuación la fase no acuosa se separa de la fase acuosa por decantación o centrifugación. La fase no acuosa separada se lava con una mezcla de lavado que comprende agua, alcohol monohídrico, acetona o sus mezclas, o una solución acuosa de sulfato de sodio o de cloruro de sodio, a temperaturas entre 10 y
- 20 100°C, preferentemente entre 20 y 60°C y a presiones entre 0,1 y 5 bar, preferentemente atmosférica. La fase no acuosa lavada opcionalmente se puede filtrar para eliminar sólidos insolubles. El término fase no acuosa a continuación designa tanto a la fase no acuosa lavada como la fase no acuosa lavada y filtrada, obtenidas después de la etapa de acidulación como más arriba se ha descrito.
- 25
- Cualquiera de las fases no acuosas se puede opcionalmente desolventizar en forma parcial o total mediante evaporación del solvente, preferentemente a presión reducida y temperaturas inferiores a 150°C obteniéndose lo que a continuación se refiere como una fase no acuosa parcial o totalmente desolventizada.
- 30
- Opcionalmente, cualquiera de las fases no acuosa o no acuosa parcial o totalmente desolventizada se puede someter a una etapa de cristalización. Para ello, la fase que se

- cristaliza se mezcla con un solvente o mezcla de solventes elegidos del grupo que consiste en éter de petróleo, pentano, hexano, heptano, octano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno, xilenos, metilxilenos, etil benceno, diclorometano, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, tricloroetano, percloroetileno, dimetilsulfóxido, dimetilformamida y
- 5 tetrahidrofurano, metanol, etanol, acetona, metil etil cetona, diacetona alcohol o sus mezclas. Solventes preferidos para esta etapa son hexano, etanol, acetona o sus mezclas. La cantidad de solvente a utilizar en esta etapa puede variar entre 50 y 1000 g por cada 100 g de la fase que se cristaliza, preferentemente entre 100 y 500 g por cada 100 g de fase que se cristaliza . A continuación la mezcla formada se enfría hasta una temperatura entre 0 y -50°C,
- 10 preferentemente entre -20 y -40°C hasta la formación de una fase sólida cristalizada y una fase líquida. La operación de cristalización puede llevarse a cabo mediante lotes o de forma continua y preferentemente a presión atmosférica. La fase sólida cristalizada y la fase líquida luego son separadas por filtración o centrifugación, preferentemente a la misma temperatura final de la cristalización. A continuación se remueve, parcial o totalmente los solventes de la
- 15 fase líquida mediante evaporación del solvente, para obtener lo que a continuación se refiere como una primera fase parcial o totalmente desolventizada producida en la etapa de cristalización, que comprende EPA y DHA en una concentración relativa superior a la del aceite marino crudo o refinado.
- 20 Opcionalmente, cualquiera de las fases no acuosa, o cualquiera de las fases no acuosa parcial o totalmente desolventizada o la primera fase parcial o totalmente desolventizada producida en la etapa de cristalización se puede someter a una etapa de tratamiento con urea u otro compuesto formador de complejos o aductos con ácidos grasos o sus derivados mediante los métodos de formación de complejos o aductos con urea para el fraccionamiento de ácidos
- 25 grasos de aceites vegetales y animales. Para ello se forma una disolución a temperatura entre 50 y 100°C donde la disolución comprende entre 5 y 40 g de la fase que se somete al tratamiento por cada 100 g de una solución del compuesto formador de complejos o aductos en un solvente orgánico, preferentemente urea en etanol, que contiene, a la temperatura de la disolución, aproximadamente 30 g de urea por cada 100 g de etanol. Luego la disolución es
- 30 enfriada a la temperatura ambiente o menor formándose una fase sólida conteniendo complejos o aductos y una fase líquida libre de sólidos. Los complejos o aductos y la fase líquida libre de sólidos se separan mediante técnicas conocidas como filtración o

centrifugación, y la fase líquida libre de sólidos se lava con agua o una solución ácida hasta extraer el compuesto formador de complejos o aductos remanente disuelto en dicha fase. A continuación se remueve parcial o totalmente los solventes de la fase líquida libre de sólidos, para obtener lo que a continuación se refiere como una segunda fase parcial o totalmente desolventizada producida en la etapa de formación de complejos, que comprende EPA y DHA en una concentración relativa superior a la de la materia prima.

A continuación, cualquiera de las fases no acuosa o cualquiera de las fases no acuosa parcial o totalmente desolventizada o la primera fase parcial o totalmente desolventizada producida en la etapa de cristalización o la segunda fase parcial o totalmente desolventizada producida en la etapa de formación de complejos se someten a una etapa de esterificación. Para ello la fase se mezcla con un alcohol monohídrico como metanol o etanol o con un alcohol polihídrico como glicerol en una relación que puede ser hasta 500 g de alcohol por cada 100 g de fase, preferentemente entre 20 y 200 g de alcohol por cada 100 g de fase y con un catalizador que comprende ácido sulfúrico, ácido p-toluensulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico o con una resina como amberlita, en una relación de 0,05 a 10 g de catalizador por cada 100 g de fase. La etapa de esterificación se puede llevar a cabo por lotes o en forma continua en un reactor agitado, a una temperatura entre 10 y 150°C, preferentemente entre 30 y 80°C y a la presión entre 0,1 y 5 bar, preferentemente a la presión atmosférica. El tiempo de esterificación en el caso de operación por lote o el tiempo de residencia en caso de operación continua puede variar entre 30 y 600 minutos, preferentemente entre 60 y 240 minutos. Al término de la operación de esterificación, se obtiene una mezcla esterificada que comprende ésteres de ácidos grasos. El catalizador utilizado se retira de la mezcla esterificada mediante procesos conocidos en el estado del arte, como filtración, neutralización y lavados con soluciones acuosas, para formar una mezcla esterificada libre de catalizador. La mezcla esterificada libre de catalizador se desolventiza mediante evaporación, preferentemente a presión reducida y temperaturas inferiores a 150°C, para obtener una mezcla de ésteres de ácidos grasos desolventizada.

Posteriormente, la mezcla de ésteres de ácidos grasos desolventizada se somete a una etapa de destilación en una columna de destilación de senda corta para obtener un destilado y un residuo. A continuación, el destilado o el residuo pueden someterse a una nueva etapa de

destilación para obtener un segundo destilado y un segundo residuo. El proceso se puede repetir hasta obtener un destilado o un residuo como producto final que contiene la concentración deseada de ésteres de EPA y DHA o concentrado de EPA y DHA. Las destilaciones se llevan a cabo a una temperatura menor de 180°C, preferentemente menor a 150°C y una presión menor a 1 mbar, preferentemente menor a 0,1 mbar. De este modo se logra obtener concentrados de ésteres de EPA y DHA con un contenido entre ambos ésteres entre 40 a 95 % en peso del concentrado.

El concentrado de EPA y DHA o cualquiera de las corrientes de ésteres se puede someter a una o más etapas de refinación adicionales entre las que se incluyen: fraccionamiento mediante enfriamiento a una temperatura inferior a - 5°C y separación por filtración o centrifugación de los sólidos; desodorización en columnas de relleno o platos, a presión reducida, temperaturas menores a 200°C, preferentemente menores a 150°C utilizando como medio de desodorización nitrógeno o vapor; adsorción mediante el uso de tierras de infusorios, carbón activo, zeolitas, tamiz molecular entre otros.

Asimismo, en forma opcional, si se desea el concentrado de EPA y DHA se puede transesterificar con glicerina para formar glicéridos concentrados de EPA y DHA, mediante procesos conocidos en el estado del arte para obtener un nuevo producto final de glicerol ésteres de EPA y DHA.

Al concentrado de EPA y DHA se puede adicionar uno o mas antioxidantes apropiados, tales como tocoferol, ésteres de tocoferol, ácido ascórbico y sus derivados, extracto de romero, extracto de boldo, boldina, entre otros. Preferentemente, la adición de antioxidante es menor a 1 % en peso, más preferentemente menor a 0,5%.

Mediante el proceso divulgado se obtienen concentrados de EPA y DHA con características superiores, ya que eliminan o reducen significativamente los efectos secundarios indeseables del consumo de derivados de aceites de pescado, tales como reflujo, irritación estomacal, irritación de la piel, meteorismo, entre otros. Adicionalmente, y en forma sorprendente, los concentrados de EPA y DHA de la presente invención no presentan reversión organoléptica a aceites marinos, lo que permite su uso directo como ingrediente alimenticio o farmacéutico,

sin el requerimiento de uso de enmascaradores de sabor y olor, encapsulaciones, microencapsulaciones, entre otros. Más aún, el proceso divulgado reduce significativamente el contenido de Contaminantes Orgánicos Persistentes y metales pesados, bajo los niveles máximos permitidos internacionalmente. Además, el proceso divulgado no solo no genera
 5 ácidos grasos *trans* sino en forma sorprendentemente e inesperada, puede inclusive reducir significativamente el contenido de ácidos grasos *trans* cuando están presentes en la materia prima.

El proceso de la presente invención también puede ser utilizado para reducir o eliminar el
 10 contenido de Contaminantes Orgánicos Persistentes y metales pesados de otros aceites, tales como aceites vegetales.

Descripción de la Figura.

15 Con referencia a la Figura 1, aceite de pescado crudo se alimenta vía línea (1) a un reactor de saponificación (4) al que también concurre vía línea (2) una corriente de solución de hidróxido de sodio en una relación igual al índice de saponificación del aceite o en exceso hasta un 20% y concurre vía línea (3) una corriente de etanol acuoso al 50%. El reactor (4)
 20 opera a una temperatura entre 40 y 85°C bajo agitación, a una presión de entre 1 a 2 bar y con un tiempo de residencia de 45 minutos, para generar una mezcla saponificada. Dicha mezcla saponificada se alimenta vía línea (7) a una columna de extracción en contra corriente (8) que opera en un rango de presión de 2 y 5 bar, y a una temperatura entre 20 y 60°C. Por línea (9) se alimenta a la columna de extracción (8) una mezcla de hidrocarburos alifáticos de rango de ebullición de entre 60 y 80°C para recuperar vía línea (10) una fase de extracto que
 25 comprende una mezcla de hidrocarburos alifáticos y materia extraída en dicha fase y vía línea (11), una fase de refinado que comprende sales alcalinas de los ácidos grasos. Vía línea (11) se alimenta la fase de refinado a un reactor de acidulación (12) al que también concurre vía línea (13) una corriente de ácido clorhídrico en una relación igual a la alcalinidad total de la fase de refinado o en un exceso de hasta 10%. El reactor (12) opera a una temperatura entre
 30 20 y 70°C bajo agitación, a una presión de 1 a 2 bar y con un tiempo de residencia de hasta 30 minutos, para generar una mezcla acidulada. La mezcla acidulada se alimenta al decantador (15) vía línea (14) para separar la fase no acuosa de la fase acuosa de la acidulación. El

decantador (15) opera una temperatura entre 20 y 70°C, a una presión entre 1 y 2 bar y con un tiempo de residencia de ente 5 y 60 minutos. La fase acuosa se retira vía línea (16) para su tratamiento posterior, tendiente a recuperar solventes y glicerina. Vía línea (17) se alimenta la fase no acuosa separada de la acidulación en el decantador (15) a un reactor de lavado (18) donde se contacta bajo agitación, a una temperatura entre 20 y 70°C, a una presión de 1 y 2 bar y con un tiempo de residencia de ente 1 y 30 minutos, con la corriente (19) que comprende una solución de etanol al 50% en agua, para generar una mezcla de lavado. La mezcla de lavado del reactor (18) se alimenta a un decantador (21) vía línea (20) para separar la fase liviana de la fase pesada de la mezcla de lavado. El decantador (21) opera a una temperatura entre 20 y 70°C, a una presión entre 1 y 2 bar y con un tiempo de residencia de ente 5 y 60 minutos. La fase pesada se retira vía línea (22) para su tratamiento posterior, tendiente a recuperar solventes o recircular total o parcialmente al reactor de lavado (18). Vía línea (23), la fase liviana separada en el decantador (21) se alimenta a un reactor de esterificación (24) al que también concurre vía línea (25) una corriente de solución ácido p-toluensulfónico disuelto en etanol. El reactor (24) opera a una temperatura entre 40 y 85°C bajo agitación, a una presión de entre 0,5 a 2 bar y con un tiempo de residencia de 180 minutos, para generar una mezcla esterificada. La mezcla esterificada se alimenta vía línea (26) al reactor de lavado y neutralización (27) donde se contacta bajo agitación, a una temperatura entre 20 y 70°C, a una presión de 1 y 2 bar y con un tiempo de residencia de ente 1 y 30 minutos, con la corriente (28) que comprende una solución de carbonato de sodio al 5% en agua, para generar una mezcla de lavado neutralizada. La mezcla de lavado neutralizada del reactor de lavado (27) se alimenta a un decantador (31) vía línea (30) para separar una mezcla de ésteres de ácidos grasos y una fase acuosa. El decantador (31) opera a una temperatura entre 20 y 70°C, a una presión entre 1 y 2 bar y con un tiempo de residencia de entre 5 y 60 minutos. La fase acuosa se retira vía línea (32) para su tratamiento posterior, tendiente a recuperar solventes. Vía línea (33), la mezcla de ésteres de ácidos grasos separada en el decantador (31) se alimenta a un evaporador de película descendente (34) que opera a una temperatura entre 50 y 180°C, a una presión entre 1 y 100 mbar y con un tiempo de residencia no mayor a 30 minutos, para obtener una corriente de destilado y una corriente de ésteres de ácidos grasos desolventizada. Vía línea (35) la corriente de destilado se bombea a un estanque de almacenamiento no mostrado. Los ésteres de ácidos grasos desolventizados se alimentan vía línea (36) a un evaporador de senda corta (37) que opera a una temperatura

entre 50 y 180°C, a una presión entre 0,001 y 1 mbar. Vía línea (38) se retira el destilado del evaporador de senda corta (37) y vía línea (39) se retira el residuo de la destilación del evaporador de senda corta (37), que se alimenta a un evaporador de senda corta (40). El evaporador de senda corta (40) opera a una temperatura entre 50 y 180°C, a una presión entre 0,001 y 1 mbar. Vía línea (41) se retira el residuo de la destilación del evaporador de senda corta (40) y vía línea (42) se retira el destilado del evaporador de senda corta (40) que comprende una mezcla concentrada de ésteres de EPA y DHA organolépticamente neutra y estable, que no presenta reversión a olores y sabores típicos de aceite de pescado, libre de efectos secundarios, con nivel de contaminantes orgánicos persistente y metales pesados que cumple con las normas regulatorias internacionales.

Ejemplos.

Los ejemplos a continuación ilustran algunas formas de llevar a cabo la presente invención como asimismo las características sobresalientes del producto del proceso de la invención:

Ejemplo Comparativo 1 (EP 0 409 903).

En un matraz erlenmeyer de 2000 ml se cargaron 300 g de aceite de salmón (muestra M1) cuyas características se muestran en la tabla 2. Se agregaron 150 g de etanol y 150 g de solución de hidróxido de sodio en agua destilada al 28%. Luego, con agitación y con atmósfera de nitrógeno, se llevó a reflujo por 1 hora alcanzándose la saponificación total del aceite de salmón.

Inmediatamente a continuación se adicionaron 160 g de solución acuosa de ácido clorhídrico al 26% y se agitó la mezcla vigorosamente por 5 minutos. Luego se adicionaron 450 ml de éter de petróleo y se agitó nuevamente. La mezcla se descargó en un embudo de decantación de 2000 ml y se dejó decantar. Se separó la fase decantada superior y la fase acuosa se extrajo dos veces más con 450 ml de éter de petróleo. Los extractos de éter de petróleo se colectaron en un embudo de 2000 ml y se lavaron con agua hasta pH neutro. El extracto lavado se evaporó en un rotavapor hasta 10 mbar y 60°C. Posteriormente, las trazas de éter de petróleo se eliminaron alimentando el residuo de la etapa de evaporación en el rotavapor a un

destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 1250 ml/h, temperatura de chaqueta de 90°C, temperatura de condensador a - 4°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm y presión de 4 mbar. Se obtuvo una mezcla de ácidos grasos de aceite de salmón con un 30,1% de ácidos grasos de cadena larga ω -3 (muestra M2).

5

La mezcla de ácidos grasos de salmón se alimentó a un destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 100 ml/h, temperatura de chaqueta de 65°C, temperatura de condensador a 4°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm, presión de 0,005 mbar mediante el uso de bomba de difusión y se obtuvo un primer destilado y un primer residuo. El primer residuo se sometió a una segunda etapa de destilación de senda corta, a una temperatura de 85°C para obtener un segundo destilado y un segundo residuo. El segundo destilado presentó un 52,2% de ácidos grasos ω -3 de cadena larga (muestra M3).

10

En la tabla 2 se observan los resultados de los análisis de las muestras del ejemplo comparativo 1.

15

Tabla 2: Resultado del ejemplo 1 comparativo

	Aceite de Salmón Muestra M1	Acidos Grasos Muestra M2	Segundo Destilado Muestra M3
EPA, % p/p	10,3	11,4	16,6
DHA, % p/p	15,1	16,8	30,7
Total ω -3, % p/p	28,2	30,1	52,2
PCB, ppb	148,6	133,2	96,7
PCB como Dioxins, ppt	4,6	4,5	4,1
Dioxina+Furanos, ppt	2,7	2,4	2,1
Peróxidos, meq/kg	7,2	1,3	1,1
Anisidina	6,1	2,4	1,9
Totox	20,3	8,7	4,1
Metales Pesados			
Arsénico, ppb	1200	538	359

Ejemplo Comparativo 2 (US 5,130,061).

- En un matraz erlenmeyer de 2000 ml se cargaron 300 g de aceite de salmón utilizado en el ejemplo comparativo 1. Seguidamente se agregaron 200 g de una solución de ácido sulfúrico al 5% en etanol absoluto. La mezcla se llevó a reflujo con agitación y se mantuvo por 8 horas con purga de nitrógeno. El etanol en exceso se removió por destilación a presión reducida mientras se enfriaba a temperatura ambiente la mezcla de reacción.
- 10 El residuo resultante de la etapa de destilación se diluyó con 400 ml de hexano y se lavó con 500 ml de agua. La mezcla heterogénea se agitó vigorosamente. Se separó la fase acuosa de la fase hexánica en un embudo de decantación y se lavó la fase hexánica con agua reiteradamente, hasta que el pH de la fase acuosa resultó neutro. El extracto hexánico lavado se purificó haciéndolo pasar por una columna rellena con sílica gel. Posteriormente, el
- 15 extracto hexánico purificado se evaporó en un rotavapor hasta 10 mbar y 60°C. Las trazas de solvente se eliminaron alimentando el residuo de la etapa de evaporación en el rotavapor a un destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 1250 ml/h, temperatura de chaqueta de 90°C, temperatura de condensador a -4°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm y presión de 4 mbar. Se obtuvo una mezcla de ésteres etílicos con un 27,9% de ácidos grasos ω -3 de cadena larga (muestra M4).
- 20 La mezcla de ésteres etílicos se alimentó a un destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 100 ml/h, temperatura de chaqueta de 65°C, temperatura de condensador a 4°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm, presión de 0,005 mbar mediante el uso de bomba de
- 25 difusión y se obtuvo un primer destilado y un primer residuo. El primer residuo se sometió a una segunda etapa de destilación de senda corta, a una temperatura de 85°C para obtener un segundo destilado y un segundo residuo. El segundo destilado presentó un 51,6% de ácidos grasos ω -3 de cadena larga (muestra M5).
- 30 En la tabla 3 se observan los resultados de los análisis de las muestras del ejemplo comparativo 2.

Tabla 3: Resultado del ejemplo 2 comparativo

	Aceite de Salmón Muestra M1	Esteres Etflicos Muestra M4	Segundo Destilado Muestra M5
EPA, % p/p	10,3	9,9	17,1
DHA, % p/p	15,1	14,8	29,7
Total ω -3, % p/p	28,2	27,9	51,6
PCB, ppb	148,6	136,4	103,7
PCB como Dioxins, ppt	4,6	4,5	3,9
Dioxina+Furanos, ppt	2,7	2,5	2,3
Peróxidos, meq/kg	7,2	7,5	3,9
Anisidina	6,1	6,0	2,4
Totox	20,3	21,0	10,2
Metales Pesados			
Arsénico, ppb	1200	945	450

5

Ejemplo 1.

En un matraz erlenmeyer de 2000 ml se cargan 300 g de aceite de salmón del ejemplo comparativo 1, 150 g de etanol y 150 g de solución de hidróxido de sodio en agua destilada al 28%. Luego, con agitación y con atmósfera de nitrógeno, se llevó a reflujo por 1 hora alcanzándose la saponificación total del aceite de salmón.

La mezcla resultante de la saponificación se descargó en un embudo de decantación de 3000 ml. Seguidamente, se agregaron al embudo 150 g de etanol, 150 g de agua destilada y 900 g de hexano. La mezcla resultante se agitó vigorosamente y se dejó decantar. Se separó la fase hexánica superior y la fase acuosa se extrajo tres veces más con 700 ml hexano. Los extractos de hexano se desolventizaron en rotavapor a presión reducida.

La fase acuosa extraída se aciduló mediante la adición de 200 g de una solución acuosa de ácido clorhídrico al 20%. El orgánico resultante se lavó con porciones de solución acuosa de etanol al 50% hasta pH 4-5 y luego se evaporó en un rotavapor hasta 10 mbar y 60°C. Se
5 obtuvo una mezcla de ácidos grasos de salmón con un 29,6% de ácidos grasos de cadena larga ω -3 (muestra M6).

Los ácidos grasos de salmón se mezclaron con 100 g de una solución de ácido sulfúrico al 1,0% en etanol anhidro y se reflujo por 2 horas. El fin de la reacción, que se determinó por
10 titulación, se estableció cuando el número de ácido de la mezcla reaccionante no disminuyó más. La mezcla reaccionada se neutralizó con 40 g de una solución de carbonato de sodio al 10% en agua destilada seguida de lavados con porciones de 40 g de agua destilada. Posteriormente, la mezcla se evaporó en un rotavapor hasta 10 mbar y 60°C. Las trazas de
15 solvente se eliminaron alimentando el residuo de la etapa de evaporación en el rotavapor a un destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 1250 ml/h, temperatura de chaqueta de 90°C, temperatura de condensador a - 4°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm y presión de 4 mbar. Se obtuvo una mezcla de ésteres etílicos con un 30,9% de ácidos grasos ω -3 de cadena larga (muestra M7).

20 La mezcla de ésteres etílicos se alimentó a una destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 100 ml/h, temperatura de chaqueta de 65°C, temperatura de condensador 4°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm, presión de 0,005 mbar mediante el uso de bomba de difusión y se obtuvo un primer destilado y un primer residuo. El primer residuo se sometió a una segunda etapa de destilación de senda corta, a una temperatura de 85°C para obtener un
25 segundo destilado y un segundo residuo. El segundo destilado presentó un 52,3% de ácidos grasos ω -3 de cadena larga (muestra M8).

En la tabla 4 se observan los resultados de los análisis de las muestras del ejemplo 1 de la presente invención.

Como se observa en los ejemplos anteriores, solo el proceso de la presente invención logró obtener un concentrado de EPA y DHA dentro de especificaciones de acuerdo con la normativa propuesta internacionalmente.

5

Tabla 4: Resultado del ejemplo 1 con Aceite de Salmón

	Aceite de Salmón Muestra M1	Acidos Grasos Muestra M6	Esteres Etilicos Muestra M7	Segundo Destilado Muestra M8
EPA, % p/p	10,3	10,1	10,3	20,4
DHA, % p/p	15,1	17,2	17,4	29,8
Total ω -3, % p/p	28,2	29,6	30,9	52,3
PCB, ppb	148,6	46,3	44,9	26,7
PCB como Dioxins, ppt	4,6	0,8	1,0	1,2
Dioxina+Furanos, ppt	2,7	0,6	0,6	0,8
Peróxidos, meq/kg	7,2	1,1	1,2	0,1
Anisidina	6,1	0,9	1,1	0,3
Totox	20,3	3,1	3,5	0,5
Metales Pesados				
Arsénico, ppb	1200	200	205	< 100

Eiemplo 2.

Se repitió el ensayo del ejemplo 1 utilizando como materia prima aceite de sardinas con un
5 número de Totox de 45. Los resultados del ejemplo se muestran en la tabla 5:

Tabla 5: Resultado del ejemplo 2 con Aceite de Sardinas

	Aceite de Sardinas	Acidos Grasos	Esteres Etílicos	Segundo Destilado
EPA	16,1	16,3	16	30,1
DHA	6,2	6,1	6,2	15,4
Total ω -3	24,1	24,2	23,4	48,2
PCB, ppb	104,6	41,6	44,1	18,5
PCB como Dioxins, ppt	3,2	0,3	0,4	0,6
Dioxina+Furanos, ppt	2,1	0,3	0,3	0,4
Peróxidos, meq/kg	10,7	3,5	3,6	0,1
Anisidina	23,6	1,9	1,8	0,1
Totox	45	8,9	9,0	0,2
Metales Pesados				
Arsénico, ppb	980	345	330	< 100

Ejemplo 3.

Se repitió el ensayo del ejemplo 1 utilizando como materia prima aceite de jurel con un número de Totox de 33. Los resultados del ejemplo se muestran en la tabla 6:

5

Tabla 6: Resultado del ejemplo 3 con Aceite de Jurel

	Aceite de Jurel	Acidos Grasos	Esteres Etflicos	Segundo Destilado
EPA	5,4	5,4	5,1	15,7
DHA	16,8	16,9	16,3	32,2
Total ω -3	24,4	24,6	22,6	50,1
PCB, ppb	91	26	27	18
PCB como Dioxins, ppt	3,7	0,9	1,0	1,1
Dioxina+Furanos, ppt	3,1	0,5	0,5	0,4
Peróxidos, meq/kg	9,2	4,1	3,8	0,3
Anisidina	14,6	1,1	1,1	0,2
Totox	33	9,3	8,7	0,8
Metales Pesados				
Arsénico, ppb	890	210	196	< 100

10 **Ejemplo 4.**

En un reactor de acero inoxidable de 200 litros, provisto de agitación central, impeler de turbina y baffles, chaqueta de vapor y agua de enfriamiento, con condensador de acero inoxidable, se cargó 15 kg de etanol, 15 kg de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 18,7 % y 15 kg de aceite de sardinas (muestra M10) cuyas características se muestran en la

15

tabla 7. La mezcla se calentó hasta 55°C por una hora y luego se enfrió hasta 45 °C. Se adicionaron seguidamente 45 kg de hexano y se agitó por diez minutos. La mezcla se decantó por 15 minutos y se separó la fase orgánica de la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo dos veces más mediante el mismo procedimiento. Los extractos hexánicos se colectaron y desolventizaron a presión reducida generando un residuo hexánico. La fase acuosa o fase de refinado, se aciduló a una temperatura de 25°C con 28 kg de una solución de ácido clorhídrico al 10% y 5 minutos de agitación. La mezcla acidulada se dejó decantar por 15 minutos, para luego separar la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 10 kg de una solución acuosa de etanol al 50% hasta pH 5. La fase orgánica lavada se filtró para separar residuos sólidos suspendidos. La fase orgánica, lavada y filtrada se diluyó con hexano hasta un 20% en peso y se transfirió a un segundo reactor de 150 litros, provisto de agitación mecánica, agitador tipo ancla y chaqueta de fluido de refrigeración, donde se enfrió hasta -25°C. La mezcla fría a -25°C se filtró en un filtro de mangas utilizando malla de poliéster de 10 micras como medio de filtración. El filtrado de la etapa de filtración se cargó nuevamente al reactor de 200 litros y se calentó hasta 55°C y una presión de 200 mbar. La mezcla de ácidos grasos desolventizados se contactó con una solución de 20 kg de urea disueltos en 55 kg de etanol a 80°C. Se agitó la mezcla para formar el complejo con urea y luego se enfrió hasta 15°C. Los sólidos precipitados se separaron por filtración y se obtuvo un filtrado libre de sólidos. El filtrado libre de sólidos se enfrió hasta 1°C y se filtró nuevamente para obtener un segundo filtrado libre de sólidos. El segundo filtrado se mezcló con 3 kg de ácido clorhídrico disueltos en 50 kg de agua y 20 kg de hexano, se agitó y se dejó decantar. Se separó la fase acuosa ácida y la fase orgánica se lavó con 5 kg de agua hasta pH neutro. La fase orgánica se desolventizó hasta 80 °C y 50mbar. Se obtuvieron 2,3 kg de una mezcla de ácidos grasos, con una concentración de ácidos grasos ω -3 de 77,2% (muestra M-11).

25

A continuación se cargaron 40 g de ácido sulfúrico disueltos en 10 kg de etanol y se calentó controlando la temperatura del reactor por destilación hasta alcanzar los 80°C. Posteriormente, se enfrió el reactor hasta 40°C y se diluyó con 10 kg de hexano. A la dilución se adicionó 70 g de carbonato de sodio disueltos en 5 kg de agua, y se agitó por 10 minutos. Se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 5 kg de agua para luego desolventizar hasta 80°C y 50 mbar. Se obtuvieron 2,5 kg de una mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos con una concentración de ácidos grasos ω -3 de 70,9% (muestra M-12).

30

Las trazas de solvente de los ésteres etílicos se eliminaron alimentando la mezcla a un destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 1250 ml/h, temperatura de chaqueta de 80°C, temperatura de condensador a – 5°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm y presión de 4 mbar. La mezcla de ésteres etílicos de la destilación anterior se alimentó a un

5 destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 90 ml/h, temperatura de chaqueta de 85°C, temperatura de condensador a 4°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm, presión de 0,005 mbar mediante el uso de bomba de difusión y se obtuvo un primer destilado y un primer residuo.

10 El primer residuo se mezcló con Tonsil en una relación al 1% a 70 °C y a presión reducida por 30 minutos y se filtró para obtener un filtrado refinado que se sometió a una segunda etapa de destilación de senda corta, a una temperatura de 98°C y se obtuvo un segundo destilado y un segundo residuo. El segundo destilado presentó un 86,2% de ácidos grasos ω-3 de cadena larga. El segundo destilado se enfrió hasta -25°C por 12 horas y luego se filtró. El filtrado

15 resultante se alimentó a una columna de desodorización, a una temperatura de 100°C y se utilizó nitrógeno a 130°C como medio de desodorización a una presión de 15 mbar. Se obtuvo un concentrado de ésteres etílicos de ácidos grasos ω-3 de cadena larga desodorizado (muestra M13) a la que finalmente se le adicionó una mezcla de ésteres de tocoferol, palmitato de ascorbilo y extracto de romero en una concentración total de 2550 ppm.

20

En la tabla 7 se observan los resultados de los análisis de las muestras del ejemplo 4 de la presente invención:

Tabla 7: Resultado del ejemplo 4

	Aceite de Sardinas Muestra M10	Acidos Grasos Muestra M11	Esteres Etílicos Muestra M12	Segundo Destilado Muestra M13
EPA	10,3	29,9	27,1	29,1
DHA	15,1	44,3	40,5	56,2
Total ω -3	26,1	77,2	70,9	86,3
PCB, ppb	98	44	46	17
PCB como Dioxins, ppt	3,8	1,8	1,7	1,2

Dioxina+Furanos, ppt	4,1	0,4	0,5	0,3
Peróxidos, meq/kg	5,1	0,9	1,3	0,1
Anisidina	8,9	0,8	0,8	0,1
Totox	19,1	2,6	3,4	0,3
Metales Pesados				
Arsénico, ppb	1090	304	321	< 100

Ejemplo 5.

En un reactor de acero inoxidable de 200 litros, provisto de agitación central, impeler de turbina y baffles, chaqueta de vapor y agua de enfriamiento, con condensador de acero inoxidable, se cargó 15 kg de etanol, 15 kg de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 17,4 % y 15 kg de aceite de jurel del ejemplo 3 y cuyas características se reproducen en la tabla 8. La mezcla se calentó hasta 75°C por una hora y luego se enfrió hasta 45 °C. Se adicionaron seguidamente 45 kg de hexano y se agitó por diez minutos. La mezcla se decantó por 15 minutos y se separó la fase orgánica de la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo dos veces más mediante el mismo procedimiento. La fase acuosa o fase de refinado, se aciduló a una temperatura de 25°C con 26 kg de una solución de ácido clorhídrico al 10% y 5 minutos de agitación. La mezcla acidulada se dejó decantar por 15 minutos, para luego separar la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 10 kg de una solución acuosa de etanol al 50% hasta pH 5. La fase orgánica lavada se mezcló con 100 g de ácido sulfúrico disueltos en 10 kg de etanol y se calentó y se controló la temperatura del reactor destilando una mezcla de solventes hasta alcanzar los 80°C. Posteriormente, se enfrió el reactor hasta 40°C, se adicionó 350 g de carbonato de sodio disueltas en 5 kg de agua y se agitó por 10 minutos. Se separó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó con 5 kg de agua para luego desolventizar hasta 80°C y 50 mbar. Se obtuvieron 14,6 kg de una mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos con una concentración de ácidos grasos ω -3 de 24,7% (muestra M-14).

Las trazas de solvente de los ésteres etílicos se eliminaron alimentando la mezcla a un destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 1250 ml/h, temperatura de

chaqueta de 80°C, temperatura de condensador a – 5°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm y presión de 4 mbar. La mezcla de ésteres etílicos de la destilación anterior se alimentó a una destilador de senda corta modelo KDL5 UIC, a un flujo de 90 ml/h, temperatura de chaqueta de 85°C, temperatura de condensador a 4°C, velocidad de los rodillos de 350 rpm, presión de 0,005 mbar mediante el uso de bomba de difusión y se obtuvo un primer destilado y un primer residuo. Posteriormente, el primer residuo se sometió a una segunda etapa de destilación de senda corta, a una temperatura de 96°C y se obtuvo un segundo destilado y un segundo residuo. El segundo destilado presentó un 51,2% de ácidos grasos ω-3 de cadena larga (Muestra M15). Finalmente, se le adicionó 2000 ppm de acetato de tocoferol (Grindox Toco 70, Danisco).

En la tabla 8 se observan los resultados de los análisis de las muestras del ejemplo 5 de la presente invención:

Tabla 8: Resultado del ejemplo 5

	Aceite de Jurel	Esteres Etílicos Muestra M14	Segundo Destilado Muestra M15
EPA	5,4	5,8	12,9
DHA	16,8	16,1	35,7
Total ω -3	24,4	24,7	51,2
PCB, ppb	91	31	15
PCB como Dioxins, ppt	3,7	1,4	1,0
Dioxina+Furanos, ppt	3,1	0,7	0,4
Peróxidos, meq/kg	9,2	3,4	0,1
Anisidina	14,6	0,9	0,3
Totox	33	7,7	0,5
Metales Pesados			
Arsénico, ppb	890	269	< 100

Ejemplo 6.

Para el estudio de la formación de isómeros trans de ácidos grasos ω -3 de aceites marinos, se evaluó la isomería cis/trans de EPA del ejemplo 2 y 3.

Se tomó 1 g del segundo destilado del ejemplo 2 y se saponificó con una solución de hidróxido de potasio en metanol acuoso a 10°C por 24 horas. Seguidamente se aciduló la mezcla saponificada a 10 °C con una solución diluida de ácido clorhídrico al 1%. La mezcla acidulada se extrajo con éter de petróleo tres veces. Se colectó los extractos de éter de petróleo, lavó con una solución acuosa de metanol al 20% y el extracto lavado se desolventizó en un rotavapor hasta 20 °C y 5 mbar. El residuo se metiló mediante el uso de Trifloruro de Boro. Se obtuvo 870 mg de ésteres metílicos de ácidos grasos ω -3 de cadena larga. En forma similar se preparó una muestra de ésteres metílicos de ácidos grasos ω -3 de cadena larga del segundo destilado del ejemplo 3.

De igual modo, se tomó aceite de sardinas del ejemplo 2 y aceite de jurel del ejemplo 3 y se prepararon sus respectivos ésteres metílicos de ácidos grasos mediante el proceso descrito.

Se inyectó un estándar de éster metílico de ácido todo cis (5,8,11,14,17) eicosapentaenoico en un cromatógrafo de gases serie 7890A con detector selectivo de masas 5975Cinert, marca Agilent Technologies, utilizando una columna SP 2560 de 100 metros, diámetro interior 0,25 mm y espesor de película 0,20 μ m. El programa cromatográfico fue: temperatura inicial 140°C por 5 minutos; rampla de temperatura de 2°C/min hasta 240°C; temperatura 240°C por 30 minuto. Temperatura inyector, 250°C; temperatura detector, 250 °C. Se utilizó helio extra puro como carrier. Los espectros de masas del estándar se almacenaron en la librería de datos.

Seguidamente se inyectaron las muestras de los ésteres metílicos preparadas a partir de las muestras del segundo destilado de los ejemplos 2 y 3 y, de los ésteres metílicos obtenidos a partir de los aceites originales de los ejemplos 2 y 3. Mediante el uso del software Chemstation se obtuvo un "Match Quality" de 99% para cada uno de la muestras metiladas. Adicionalmente, se compararon los cromatogramas y los espectrogramas de todos los ésteres

metílicos cromatografiados y no se detectaron picos nuevos asociados a la isomerización de EPA.

Adicionalmente, se determinó el contenido de isómeros trans de ácidos grasos de 16 a 22 átomos de carbono, según la metodología descrita en el procedimiento AOCS Ce 1h-05. Los resultados se muestran en la tabla 9. Como se observa, en los ensayos de los ejemplo 2 y 3, no se generan isómeros trans y sorprendentemente se disminuyen por el proceso de la presente invención.

10

Tabla 9: Análisis de ácidos grasos trans de los ejemplos 2 y 3.

%pp metil ester Acidos Grasos <i>trans</i>	Aceite Sardinas Ejemplo 2	Segundo Destilado Ejemplo 2	Aceite Jurel Ejemplo 3	Segundo Destilado Ejemplo 3
C16:1 T	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
C18:1 T	2,02%	1,18%	0,37%	0,28%
C18:2 T	0,22%	0,05%	0,15%	0,13%
C18:3 T	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
C20:1 T	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
C22:1 T	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%

Ejemplo 7.

Evaluación sensorial de la calidad y estabilidad de muestra de etil ésteres de ácidos grasos.

15

Se evaluó la calidad organoléptica y estabilidad con un grupo entrenado de 12 panelistas. Las muestras evaluadas fueron servidas en vasos pequeños codificados con 3 dígitos al azar, utilizando 15 ml de cada muestra por panelista. La evaluación se realizó en el Laboratorio de Evaluación Sensorial alrededor de las 11:00 de la mañana.

20

Para medir la calidad sensorial del producto se evaluaron los siguientes parámetros: apariencia, aroma, sabor, rancidez y presencia de sabores y olores extraños. Las pautas para evaluar estos parámetros tienen amplitud de 9 puntos, en la cual 9 indica que el parámetro evaluado es óptimo para el producto y 1 que está muy disminuido. Por ejemplo 9 para sabor

significa “excelente, típico, excepcionalmente agradable” y 1 “extraño, desagradable, putrefacto”. En el caso de rancidez la pauta tiene una amplitud de 5 puntos en que 5 significa “sin rancidez” y 1 “extremadamente rancio”.

5 En la tabla 10 se presenta el resultado promedio obtenido del test evaluación organoléptica de la muestra de etil esteres de ácidos grasos M15 del Ensayo 5 fresca (A) y la misma muestra luego de 29 semanas de almacenamiento a temperatura ambiental (B). Las muestras no se les adicionó ningún tipo de enmascarante para sabor, olor u apariencia.

10 **Tabla 10. Resultados evaluación organoléptica y estabilidad**

Muestra	Apariencia	Aroma	Sabor	Rancidez
M15 Ejemplo 5 (A)	7,5	7,6	7,1	4,7
M15 Ejemplo 5 (B)	7,9	7,4	7,2	4,6

- 15 Apariencia: Este atributo fue calificado con un puntaje de 7,5, que significa que la apariencia es “buena”.
Aroma: El valor obtenido fue de 7,6, calificado como “bueno”.
Sabor: En cuanto a su sabor la muestra alcanzó un valor de 7,1 que en la escala quiere decir “bueno”.
- 20 Rancidez: La muestras alcanzó un valor de 4,6 que en la escala significa “Bajo en rancidez”.

Como se observa, el concentrado de EPA y DHA generado mediante la presente invención posee una aceptable calidad organoléptica y estabilidad.

25 **Ejemplo 8.**

Para comparar la generación de efectos secundarios de concentrados de EPA y DHA a partir de aceite de pescado, se reclutaron a 10 voluntarios que se dividieron en dos grupos, A y B, de 5 individuos cada uno.

30 Se mezcló en 900 g de yogurt, 100 gramos de etil ésteres de ácidos grasos 33/22 EPA/DHA obtenidos del mercado, para generar una muestra de yogurt 1. Paralelamente, en otros 900 g

de yogurt se mezclaron 100 g de Etil Esteres del Ejemplo 5 muestra M15, para generar una muestra de yogurt 2.

5 Cada integrante del grupo A consumió 150 g de la mezcla de yogurt 1. Paralelamente, cada integrante del grupo B consumió 150 g de la mezcla de yogurt 2. Luego de 3 horas, los voluntarios del ensayo fueron consultados por la presencia o ausencia de reflujo gástrico. En el grupo A se detectó 4 casos positivos; en el grupo B, 1 caso positivo.

10 Pasada una semana, se repitió el ensayo con los mismos individuos de los grupos A y B. En esta ocasión, cada individuo del grupo A consumió 150 g de una nueva mezcla de yogurt 2; paralelamente, cada individuo del grupo B consumió una nueva mezcla de yogurt 1. Luego de 3 horas, los voluntarios del ensayo fueron consultados por la presencia o ausencia de reflujo gástrico. En el grupo A no se detectó casos positivos; en el grupo B, 5 casos positivos. El grupo de ensayos demuestra que los concentrados de EPA y DHA de la presente invención no
15 presentan efectos secundarios típicos de derivados marinos, como reflujo gástrico, debido probablemente a la remoción eficiente de agentes alergénicos originalmente presentes en la materia prima.

Ejemplo 9.

20

20 g de la muestra M15 del ejemplo 5 se vertieron en una placa Petri de 15 cm de diámetro y se introdujo en una estufa de convección forzada a 45 °C por 6 horas. Posteriormente, la muestra se retiró de la estufa y se dejó enfriar.

25 La muestra se evaluó en un panel de 5 personas. No se detectó olor a pescado.

Se repitió el ensayo con la muestra M3 del ejemplo comparativo 1. Se detectó un característico olor a pescado rancio.

30 Se repitió el ensayo con la muestra M5 del ejemplo comparativo 2. Se detectó un característico olor a pescado rancio.

Se repitió el ensayo con la muestra de etil ésteres de ácidos grasos 33/22 EPA/DHA utilizado en el ejemplo 8. Se detectó un característico olor a pescado rancio.

Ejemplo 10.

5

Se tomó una porción de la muestra M15 del ejemplo 5 y se evaluó su estabilidad oxidativa mediante análisis de Rancimat. El tiempo de inducción a 80°C fue de 28,11±0,97 horas. Paralelamente se realizó un ensayo Rancimat de la muestra de etil ésteres 33/22 utilizada en el ejemplo 8. El tiempo de inducción a 80 °C fue de 1,67±0,10 horas.

10

Ejemplo 11.

Se tomó una muestra del residuo hexánico del Ejemplo 4 y se analizó mediante GC-MS en un Cromatógrafo HP7890 acoplado a un detector de masas 5975Cinert. El informe cromatográfico muestra que se detectan más de 50 compuestos presentes en una concentración mayor a 1000 ppm como se observa en la tabla 11.

Tabla 11: Análisis GC-MS del residuo hexánico del ejemplo 4

Nº	Nombre Compuesto	Match, %	CAS #
1	beta.-Pinene	93	000127-91-3
2	1,2-Benzenedicarboxylic acid, mono (2-ethylhexyl) ester	50	004376-20-9
3	1,4-Butanediamine, N-(3-aminopropyl)-	47	000124-20-9
4	1,6-Octadien-3-ol, 3,7-dimethyl-	30	000078-70-6
5	1-Anliinoisoquinoline	41	013797-20-1
6	1-Nonadecene	94	018435-45-5
7	1R-.alpha.-Pinene	96	007785-70-8
8	2(1H)-Naphthalenone, 3,4,4a,5,6,7-hexahydro-4a- [(methylamino)methyl]	43	1000197-08-7
9	2,3-Dihydro-4-methyl-8-nitro-1H-1,5-benzodiazepin-2-one	52	037546-88-6
10	2-Decanone	55	000693-54-9
11	3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxybenzaldehyde	64	001620-98-0

12	3,5-di-tert-Butyl-4-hydroxybenzylalcohol	93	000088-26-6
13	3-Carene	95	013466-78-9
14	3-Cyclohexen-1-ol, 4-methyl-1-(1-m ethylethyl)- 3-Fluoro-2,2,3,4,4,5,5,6,6,7,7-undecamethyl-	93	000562-74-3
15	[1,2,3,4,5,6,7]oxahexasilepane	49	1000311-73-1
16	4,4'-Ethylenebis(2,6-di-tert-butyl phenol)	94	001516-94-5
17	4,7,10,13,16,19-Docosahexaenoic acid, methyl ester, (all-Z)-	38	002566-90-7
18	4-[4-Methylamino-1-methylbutylamino]-7-chloroquinoline	27	031510-53-9
19	5-(2-Aminopropyl)-2-methylphenol	38	021618-99-5
20	5,8,11,14,17-Eicosapentaenoic acid, methyl ester, (all-Z)-	86	002734-47
21	5-Androsten-17.alpha.-ethynyl-3.beta.,17.beta.-diol	70	1000126-90-5
22	Acetamide, 2,2,2-trichloro-	53	000594-65-0
23	Benzene, 1-methyl-2-(1-methylethyl)-	97	000527-84-4
24	Benzo[h]quinoline, 2,4-dimethyl-	46	000605-67-4
25	Benzoic acid, 3,5-bis(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-, methyl ester	60	002511-22-0
26	Benzyl alcohol, .alpha.-(1-aminoethyl)-m-hydroxy-, (-)-	25	000054-49-9
27	Butanamide, 3-methyl-	38	000541-46-8
28	Butylated Hydroxytoluene	89	000128-37-0
29	Cholest-5-en-3-ol (3.beta.)-	99	000057-88-5
30	Citronellyl isobutyrate	64	000097-89-2
31	Cyclohexane, 1,2,4-triethenyl-	45	002855-27-8
32	Cyclopropanemethanol, 2-methyl-2-(4-methyl-3-pentenyl)-	38	000541-05-9
33	Dihydrocoumarin, 4,4,5,7,8-pentamethyl	46	039170-97-3
34	dl-Alanyl-l-phenylalanine	43	108740-86-9
35	Dodecane	58	000112-40-3
36	Dodecane, 4-methyl-	58	006117-97-1
37	Eucalyptol	98	000470-82-6
38	Heptanamide, N-phenyl-	38	056051-98-0
39	Hexadecane	95	000544-76-3
40	Hexadecanoic acid, ethyl ester	98	000628-97-7
41	Methyl (Z)-5,11,14,17-eicosatetraenoate	50	059149-01-8
42	Pentadecane	96	000629-62-9
43	Pentadecane, 2,6,10,14-tetramethyl	91	001921-70-6
44	Phenethylamine, p,.alpha.-dimethyl	43	000064-11-9
45	Phenol, 2,6-bis(1,1-dimethylethyl ethylethyl)-	50	004130-42-1

46	Phenol, 3-(1,1-dimethylethyl)-4-methoxy-	60	000088-32-4
47	Phthalic acid, butyl hexyl ester	59	1000308-99-5
48	Pterin-6-carboxylic acid	22	000948-60-7
49	Squalene	99	007683-64-9
50	Tetradecane	92	000629-59-4
51	Thiocyanic acid, 5.alpha.-cholestan-3.beta.-yl ester	38	020997-50-6
52	Thiocyanic acid, 5.alpha.-cholestan-3.beta.-yl ester	52	020997-50-6
53	Thiophene, 2,5-dibutyl-	59	006911-45-1
54	Tridecane	92	000629-50-5
55	Undecanoic acid, ethyl ester	70	000627-90-7

Como se observa en la tabla 11, el proceso de la presente invención es capaz de remover una extensa familia de compuestos presentes en la materia prima, que no constituyen ácidos grasos ω -3, y que probablemente contribuyen a la generación de efectos secundarios y reversiones de sabor y olor no deseados.

REIVINDICACIONES.

1. Un proceso para obtener a partir de aceites de origen marino, un concentrado de ésteres de EPA y DHA, CARACTERIZADO porque el proceso comprende las etapas:
 - 5 a) contactar aceite marino crudo o refinado con uno o más álcalis y agua a una temperatura no mayor a 100°C hasta obtener una mezcla que comprende aceite marino saponificado;
 - b) contactar la mezcla con uno o más solventes orgánicos para formar una fase de extracto y una fase de refinado que comprende las sales alcalinas de ácidos grasos ;
 - 10 c) separar la fase de extracto de la fase de refinado;
 - d) mezclar la fase de refinado con una solución acuosa de un ácido para formar una fase acuosa y una fase no acuosa que comprende ácidos grasos;
 - e) separar la fase acuosa de la fase no acuosa;
 - 15 f) mezclar la fase no acuosa separada con un alcohol y un catalizador de esterificación a una temperatura no mayor a 150°C hasta obtener una mezcla esterificada que comprende ésteres de ácidos grasos;
 - g) remover el catalizador de la mezcla esterificada para obtener la mezcla esterificada libre de catalizador;
 - 20 h) desolventizar la mezcla esterificada libre de catalizador para obtener los ésteres de los ácidos grasos, y
 - i) destilar los ésteres en columna de destilación de senda corta a una temperatura de a lo más 180°C y presión de menos de 1 mbar para obtener un concentrado que comprende ésteres de EPA y DHA.
 - 25
2. El proceso según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque el álcali de etapa a) se elige del grupo que consiste de hidróxido de sodio, hidróxido potasio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio y sus mezclas, la razón en peso de álcali al aceite crudo o refinado es aproximadamente 0,15:1, y la razón en peso de agua a aceite crudo o refinado es entre
30 0,5:1 y 2:1.

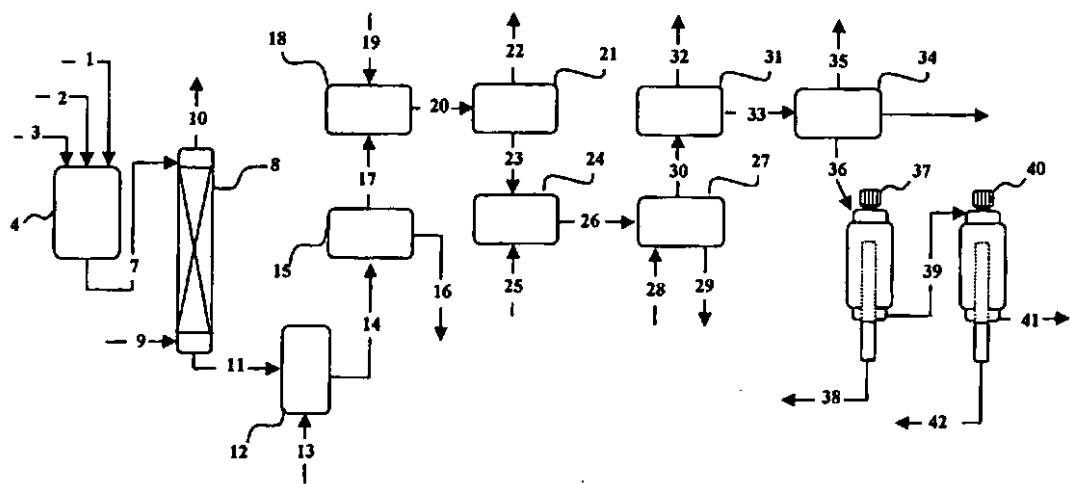
3. El proceso según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque la mezcla de etapa a) comprende etanol y la razón en peso de etanol a aceite crudo o refinado es entre 0,5:1 y 2:1.
- 5 4. El proceso según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque la mezcla de etapa a) comprende hexano donde la razón en peso del hexano a aceite crudo o refinado es entre 0,5:1 y 2:1.
- 10 5. El proceso según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque la mezcla de etapa a) comprende uno más antioxidantes donde la razón en peso del antioxidante a aceite crudo o refinado es menor a 1:100.
- 15 6. El proceso según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque la mezcla de etapa a) se mantiene a la presión de aproximadamente 1 bar y a la temperatura no mayor a 100°C durante un período de tiempo entre 30 y 120 minutos para obtener aceite marino saponificado.
- 20 7. El proceso según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque en etapa b) la temperatura es entre 20 a 60°C, la presión es aproximadamente 1 bar, se utiliza un solvente elegido del grupo que consiste de éter de petróleo, pentano, hexano, heptano y octano y la razón en peso del solvente a la mezcla reaccionada es entre 1:1 y 5:1
- 25 8. El proceso según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque en etapa d) el ácido se elige del grupo formado por ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido fórmico, ácido tricloroacético y ácido carbónico, la temperatura es entre 20 y 70°C, la presión es alrededor 1 bar y la razón estequiométrica del ácido a álcali utilizado de etapa a) es aproximadamente 1,05:1.
- 30 9. El proceso según reivindicación 1 CARACTERIZADO porque el alcohol de la etapa f) se elige del grupo formado por metanol, etanol y glicerol, la temperatura es entre 30 y 80°C, la presión aproximadamente 1 bar y la mezcla esterificante se mantiene a la temperatura

entre 30 y 80°C durante un tiempo entre 60 y 240 minutos para formar la mezcla esterificada.

- 5 10. El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores CARACTERIZADO porque los ésteres de ácidos grasos se destilan a una presión menor que 0,1 mbar y a una temperatura menor que 150°C.
- 10 11. Un concentrado de ésteres de EPA y DHA obtenido según el proceso de reivindicación 10 CARACTERIZADO porque el contenido total de ésteres de EPA y DHA es a lo menos 40 % en peso del concentrado, el contenido de isómeros *trans* de dichos concentrados es igual o inferior al contenido de isómeros *trans* del aceite de origen marino, los concentrados son organolépticamente neutros y estables, los contenidos de PCBs son inferiores a 90 ng/g de concentrado y porque el contenido de dioxinas y furanos en los concentrados son inferiores a 2 pg/g de concentrado.

15

Figura 1





No. 11-165139- -00000-0000

Fecha: 2011-11-30 17:17:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 45

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐