



(12) Translation of
european patent specification

(11) NO/EP 2585420 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07B 63/04 (2006.01)

Norwegian Industrial Property Office

(21)	Translation Published	2016.08.08
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2016.04.06
(86)	European Application Nr.	11730572.2
(86)	European Filing Date	2011.06.22
(87)	The European Application's Publication Date	2013.05.01
(30)	Priority	2010.06.22, EP, 10075274 2010.06.28, US, 344311 P
(84)	Designated Contracting States:	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO RS SE SI SK SM TR
(73)	Proprietor	Dietz, Ulrich, Regerstraße 1, 65193 Wiesbaden, DE-Tyskland
(72)	Inventor	Dietz, Ulrich, Regerstraße 1, 65193 Wiesbaden, DE-Tyskland
(74)	Agent or Attorney	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Title	METHOD FOR SOLUBILIZING, SEPARATING, REMOVING AND REACTING CARBOXYLIC ACIDS IN OILS, FATS, AQUEOUS OR ORGANIC SOLUTIONS BY MEANS OF MICRO- OR NANOEMULSIFICATION
(56)	References Cited:	MURA P ET AL: "TERNARY SYSTEMS OF NAPROXEN WITH HYDROXYPROPYL-BETA-CYCLODEXTRIN AND AMINOACIDS", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL LNKD- DOI:10.1016/S0378-5173(03)00265-5, vol. 260, no. 2, 24 July 2003 (2003-07-24) , pages 293-302, XP008062550, ISSN: 0378-5173 AYAKO HIRAI ET AL: "Effects of l-arginine on aggregates of fatty-acid/potassium soap in the aqueous media", COLLOID AND POLYMER SCIENCE ; KOLLOID-ZEITSCHRIFT UND ZEITSCHRIFT FÜR POLYMERE, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/S00396-005-1423-1, vol. 284, no. 5, 1 February 2006 (2006-02-01), pages 520-528, XP019340539, ISSN: 1435-1536 MASAKO KOYAMA: "Effect of Arginine as a Counterion on Surfactant Properties of Fatty Acid Salts", JOURNAL OF DISPERSION SCIENCE AND TECHNOLOGY, vol. 26, 2005, pages 785-789, XP008128958, SELMA TÜRKAY ET AL.: "Deacidification of Sulfur Olive Oil. I. Single-Stage Liquid-Liquid Extraction of Miscella with Ethyl Alcohol", JOURNAL OF THE AMERICAN OIL CHEMISTS' SOCIETY, vol. 68, no. 2, 1991, pages 83-86, XP002609424, GIOVANNI BUCOLO ET AL.: "Quantitative Determination of Serum Triglycerides by the Use of Enzymes", CLINICAL CHEMISTRY, vol. 19, no. 5, 1973, pages 476-482, XP002609425,

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for solubilisering og separering av karboksylsyrer med en solubiliserende forbindelse fra vandige eller organiske løsninger, emulsjoner, suspensjoner som oppstår i medisinsk terapi, medisinsk analyse, næringsmiddelanalyse, næringsmiddelforedling, oljebehandling, oljeanalyse, brenselbehandling, modulering av kjemiske eller fysisk-kjemiske reaksjoner, solubilisering av dårlig oppløselige molekyler, analyse innen farmasøytisk eller kjemisk industri eller vitenskap, fjerning av karboksylsyrer fra avløpsvann fra privat, kommersiell eller industriell rengjøring, fjerning av karboksylsyrer fra bioreaktorprosesser, organogelatinering eller nanoemulgering av karboksylsyrer, hvori den solubiliserende forbindelsen inneholder minst én amidinogruppe og/eller minst én guanidinogruppe, og hvori den solubiliserende forbindelsen har en fordelingskoeffisient mellom n-oktanol og vann på $K_{OW} < 6,30$, og hvori fremgangsmåten omfatter følgende trinn:

- i) tilveiebringe løsningen eller emulsjonen eller suspensjonen som inneholder karboksylsyrene;
- ii) tilsette minst ekvimolare mengder av minst én solubiliserende forbindelse;
- iii) separere de solubiliserte karboksylsyrene fra løsningen eller emulsjonen eller suspensjonen ved faseseparasjon, filtrering, nanofiltrering, dialyse, absorpsjon, kompleksering, elektroforese, fordamping, destillasjon og/eller ekstraksjon.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvori trinn iii) oppnås ved hjelp av en av de følgende separeringsfremgangsmåtene eller en kombinasjon derav:

sende karboksylsyrene separat eller sammen med minst den minst ene solubiliserende forbindelsen gjennom en separasjonsmembran eller et rør eller en hul kapillarsammenstilling ved å anvende en konsentrasjonsgradient, en termisk gradient, en fysisk-kjemisk gradient, en pneumatisk gradient, en elektrisk gradient eller en kombinasjon derav; eller gjennomføre faseseparasjon ved å kombinere to eller flere medier som danner faseseparasjoner; eller

sende karboksylsyrene sammen med den minst ene solubiliserende forbindelsen gjennom et faseseparasjonsgrensesnitt som tillater gjennomgang av karboksylsyrene og den minst ene solubiliserende forbindelsen, ved å anvende en konsentrasjonsgradient, en termisk gradient, en fysisk-kjemisk gradient, en pneumatisk gradient, en elektrisk gradient eller en kombinasjon derav, hvori

faseseparasjonsgrensesnittet består av en gel, en organogel eller et fast materiale eller en kombinasjon derav; eller

filtrere karboksylsyrene ved bruk av minst én solubiliserende forbindelse; eller nanofiltrere karboksylsyrene ved bruk av minst én solubiliserende forbindelse;

5 eller

dialysere karboksylsyrene ved bruk av minst én solubiliserende forbindelse; eller adsorbere karboksylsyrene ved bruk av minst én solubiliserende forbindelse; eller

kompleksere karboksylsyrene ved bruk av minst én solubiliserende forbindelse;

10 eller

destillere karboksylsyrene ved bruk av minst én solubiliserende forbindelse; eller separere karboksylsyrene ved bruk av minst én solubiliserende forbindelse ved superkritisk fluid-ekstraksjon.

15

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1, omfattende følgende trinn:

a) fremstille løsningen ved å redusere ionestyrken ved hjelp av kompleksing, adsorpsjon, separasjon eller dialyse av bundne og ubundne kationer og anioner;

b) justere løsningens pH-verdi ved tilsetning av en syre eller en base;

20

c1) justere molariteten til den solubiliserende forbindelsen slik at den er i området fra 1:10 til 20:1 sammenlignet med den estimerte konsentrasjonen til karboksylsyrene som skal solubiliseres; og

d) tilsette den solubiliserende forbindelsen i fast form eller i løsning til den vandige eller organiske karboksylsyreholdige løsningen for å frembringe en mikro- eller nanoemulsjon;

25

eventuelt omfattende hvilke som helst av trinnene med å

a1) frigjøre karboksylsyrer som er bundne ved kompleksing eller kovalent binding

c2) når den solubiliserende forbindelsen administreres i løsning, justere denne løsningens pH-verdi for å optimalisere kompatibiliteten og reaksjonsbetingelsene med karboksylsyrene som skal solubiliseres, ved hjelp av surgjøring eller alkalisering;

30

e) tilsette esteraser, hydrolaser eller en kompleksdanner;

f) tilsette vann og/eller en ko-solvent til løsningen; og/eller

35

g) optimalisere reaksjonsbetingelser ved hjelp av oppvarming og/eller blanding av løsningen, hvorved det frembringes en forbedret mikro- eller nano-emulsjon.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 3, omfattende i tillegg etter trinn g) trinnene med å:

g2) lede den reaktive løsningen fra et første kammer til et andre kammer gjennom et separasjonspanel ved bruk av nanofiltreringsteknikk ved å anvende en konsentrasjonsgradient, en kjemisk gradient, en pneumatisk gradient, en elektrisk gradient eller en kombinasjon derav;

eventuelt omfattende trinnene med å

h) fjerne stoffene assosiert med karboksylsyre og den solubiliserende forbindelsen fra den filtrerte løsningen ved konveksjon av en akseptorløsning som ledes gjennom et innløp inn i det andre kammeret og som las strømme ut gjennom et utløp fra det andre kammeret; og

i) fjerne den rensede løsningen fra det andre kammeret gjennom et ytterligere utløp.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 3, hvori den vandige løsningen er *ex vivo*-blodprøven fra et individ, fra hvilket blod det skal fjernes mikro- og/eller nanoemulsjoner av fettsyrer, i tillegg omfattende de følgende trinnene g1) til m) etter trinn g):

g1) frigjøre forestrede fettsyrer i blodet fra et individ ved hydrolaser som er immobiliserte på bærermaterialer inne i det første kammeret, og dermed å danne en mikro- eller nanoemulsjon;

h) pumpe den filtrerte løsningen fra det andre kammeret til et første kammer i en andre dialysator;

i) lede den karboksylsyreholdige løsningen fra det første kammeret i den andre dialysatoren til et andre kammer i den andre dialysatoren gjennom et andre separasjonspanel ved å anvende en konsentrasjonsgradient, en kjemisk gradient, en pneumatisk gradient, en elektrisk gradient eller en kombinasjon derav;

j) fjerne stoffene assosiert med karboksylsyre og den solubiliserende forbindelsen som går gjennom separasjonspanelet, ved hjelp av en tertiær sirkulasjon;

k) pumpe karboksylsyre-akseptorløsningen fra en akseptorløsningslagerbeholder til det andre kammeret i den andre dialysatoren;

l) fjerne den ladete karboksylsyre-akseptorløsningen til en avfallsbeholder; og

m) lede den rensede løsningen som inneholder den solubiliserende forbindelsen, og som går ut av det første kammeret i den andre dialysatoren, tilbake til innløpet til det andre kammeret i den første dialysatoren.

5

6. Fremgangsmåte ifølge krav 5, hvori virkningen oppnås ved hjelp av dialyse, hemofiltrering, hemoperfusjon, sentrifuge-plasmaseparasjon, plasmaafere, kaskadefiltrasjon og termofiltrasjon.

10

7. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 6, hvori den medisinske indikasjonen for å anvende fremgangsmåten er valgt blant diabetes mellitus, metabolsk syndrom, overvekt, fedme, arteriell hypertensjon, hypertriglyseridemi, hyperkolesterolemi, hyperuricemi, cellulitt, aterosklerose, fettlever, lipomatose, ventrikulære ekstraslag, ventrikkeltakykardi og supraventrikulær fibrillasjon.

15

8. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 4, hvori løsningen som skal renses, stammer fra planter, organismer, fossile materialer, naturlige eller syntetiske reaksjonsblandinger.

20

9. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 8, hvori bruken av den solubiliserende forbindelsen fører til mikro- eller nanoemulsjon av karboksylsyrene og tillater deres separasjon ved hjelp av kompleksing, adsorpsjon, absorpsjon, diffusjon, osmose, dialyse, filtrering, nanofiltrering, destillasjon, fluid-fluid-ekstraksjon eller superkritisk fluid-ekstraksjon ved å bruke en konsentrasjonsgradient, en termisk gradient, en elektrisk gradient, en fysisk-kjemisk gradient eller en kombinasjon derav.

25

10. Fremgangsmåte ifølge hvilket som helst av kravene 1 - 9, hvori den minst ene solubiliserende forbindelsen tilsettes til en emulsjon, løsning eller suspensjon som inneholder karboksylsyrene, for å bruke emulsjonen til å frigjøre, dekompleksere, løse, omsette, aggregere, kompleksere, koagulere, flokkulere, utfelle eller separere de karboksylsyreholdige kompleksene.

30

11. Fremgangsmåte ifølge krav 9 eller 10, hvori mikro- eller nanoemulsjoner brukes for å redusere en fysisk-kjemisk eller kjemisk reaksjon, muliggjøre, forbedre opptak og transport av reaksjonsprodukter eller bestanddeler i

35

biologiske eller kjemiske reaksjonsprosesser, løse, solubilisere, frigjøre, konvektere, transportere substanser ved vesikkelopptak eller muliggjøre eller forbedre penetrasjon til de emulgerte karboksylsyrene gjennom hydrofile eller amfifile medier eller faststoffer.