

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 663**

51 Int. Cl.:
A23L 1/304 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08020141 .1**
- 96 Fecha de presentación: **02.11.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2062482**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.05.2009**

54 Título: **Complemento alimenticio que contiene cinc para personas y animales**

30 Prioridad:
04.11.2003 DE 10352129

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.07.2012

73 Titular/es:
**GRILLO ZINKOXID GMBH
HALBERSTÄDER STRASSE 15
38644 GOSLAR, DE**

72 Inventor/es:
**Jahn, Burkhardt y
Schubert, Peter**

74 Agente/Representante:
Zuazo Araluze, Alexander

ES 2 384 663 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Complemento alimenticio que contiene cinc para personas y animales.

5 La invención se refiere en general a la utilización de un compuesto de organocinc junto con óxido de cinc en un
complemento alimenticio o de forraje, precisamente un complemento alimenticio que contiene cinc para personas y
animales, incluyendo un compuesto de cinc al menos orgánicamente tetracoordinado u orgánicamente bisustituído y
una parte de óxido de cinc, así como a la utilización de óxido de cinc junto con al menos un complejo aminoácido
10 cinc en un complemento alimenticio o de forraje. Se indica un procedimiento para fabricar el compuesto de
organocinc contenido en el medio.

Desde hace mucho tiempo se sabe que el elemento cinc es esencial para el desarrollo y mantenimiento de la salud
de plantas, animales y personas. El cinc activa diversas enzimas y es parte integrante de muchas metaloenzimas
15 importantes, siendo por lo tanto un oligoelemento intracelular esencial.

Especialmente en la explotación masiva industrial del ganado se necesitan oligoelementos y minerales como
aditivos al forraje para una alimentación equilibrada y un buen desarrollo de los animales. Desde luego
composiciones especiales de los forrajes, por ejemplo con un elevado contenido en calcio, pueden afectar
negativamente a la biodisponibilidad del cinc en la alimentación. Igualmente puede ser demasiado baja la aportación
20 de cinc en dietas humanas y animales. Aislados o en mezcla con otros aditivos se aportan por lo tanto desde hace
mucho tiempo compuestos de cinc como complemento alimenticio de las personas y animales.

Como complemento alimenticio o de forraje se utilizan compuestos de cinc, tanto inorgánicos como orgánicos. Entre
otros se utilizan el óxido de cinc (ZnO), sulfato de cinc (ZnSO₄, en general como hidrato), cloruro de cinc (ZnCl₂) y
25 compuestos orgánicos del cinc. De las sales orgánicas se espera en general una elevada biodisponibilidad.
Especialmente se conocen también complejos aminoácido-cinc. Esto proporciona la ventaja de que puede
administrarse conjuntamente tanto cinc como también aminoácido, ya que los aditivos de los forrajes llevan añadidos
de todos modos a menudo aminoácidos o mezclas de aminoácidos. Los aminoácidos utilizados en la alimentación
animal son sobre todo metionina, histidina, fenilalanina, lisina, triptófano, treonina, isoleucina, valina, arginina y
30 leucina (aminoácidos esenciales para las personas, aves, cerdo).

Para complementar los forrajes se conocen entre otros complejos cinc-aminoácido 1:1, como por ejemplo complejos
de metionina de cinc o de lisina de cinc, así como compuestos de mezcla de aminoácidos-cinc. También se aporta
35 cinc a menudo como gluconato de cinc, para personas y animales.

Por el documento DE 24 36 946 A1 se conoce la fabricación de sales complejas metionina-cinc 1:1 de la forma cinc
(N,O metionato)_{Xn}, siendo X cualquier anión mono- o bivalente (n = 1;2), preferiblemente cloruro, sulfato ácido o
acetato.

40 El documento CA-A1-2 445 708 (Japan Science & Tech Agency, JP) del 14 noviembre 2002 da a conocer un
complemento alimenticio que contiene entre otros un compuesto de organocinc y óxido de cinc de la forma 5ZnO ·
2CO₂ · 4 H₂O premezclado dentro de un premix mineral.

El documento US 3,463,858 A da a conocer un complemento alimenticio con un factor de crecimiento del cinc
45 inorgánico para la alimentación de animales y un procedimiento de química húmeda para fabricar el complejo de
cinc a partir de una fuente de aminoácido y una sal de cinc soluble en agua mediante calentamiento en agua,
acidificación y secado del residuo. El medio puede contener entre otros una mezcla de oligoelemento, que a su vez
puede contener ZnO para el oligoelemento Zn.

50 La fabricación se realiza añadiendo el aminoácido deseado, aquí metionina, a una solución caliente de una sal de
cinc inorgánica, o calentando una sal de hidrato con metionina.

Por la solicitud originaria EP 1 529 772 A2 se conoce un procedimiento en el que como compuesto de cinc se utiliza
óxido de cinc, mezclándose el óxido de cinc y el ácido, calentándose la mezcla en sustancia, sin adición de
55 disolvente mediante aportación de energía por calor o irradiación hasta una temperatura por debajo de la
temperatura de descomposición del ácido, en general hasta al menos 150 °C (claramente por debajo de la
temperatura de descomposición de ácidos orgánicos) y se mantiene durante el tiempo de reacción a esta
temperatura o por debajo de la misma.

60 Preferiblemente se utilizan ácidos orgánicos, que a la presión normal hasta la temperatura de descomposición se
encuentran en estado agregado sólido, con lo que el procedimiento se realiza en fase sólida, es decir, en mezcla
seca.

Una ventaja del procedimiento reside en que el óxido de cinc está disponible industrialmente a escala suficiente y
65 con la pureza adecuada. Para distintas finalidades de aplicación puede obtenerse óxido de cinc de alta pureza en

forma pulverizada. Estos óxidos de cinc cumplen las exigencias relativas a la pureza de farmacopeas nacionales e internacionales como USP, DAB 10, etc. y la ordenanza europea relativa a forrajes. No obstante, debido a la insuficiente solubilidad del óxido de cinc en agua no puede realizarse la transformación de ZnO con ácidos orgánicos en sales de estos ácidos orgánicos o en sales complejas organo-metálicas de manera adecuada en solución.

Sorprendentemente se encontró que con una conducción adecuada de la temperatura los óxidos de cinc y ácidos orgánicos pueden transformarse en la fase sólida, es decir, secos sin que resulten en una magnitud perjudicial para un complemento alimenticio subproductos o productos de descomposición. Pudo observarse que entonces se obtiene un complejo ácido-cinc 2:1 o una sal de cinc bivalente (mediante 2 aniones ácidos monovalentes o 1 bivalente) orgánicamente sustituida.

Para los complejos de aminoácido se parte actualmente de que se forma un complejo de cinc "bis ((nombre del aminoácido) ato-N,O) o en general un complejo binario del anión de cinc cargado doblemente positivo con dos aniones de aminoácido, supuestamente unidos mediante el oxígeno de los grupos carboxilato y el nitrógeno de los grupos amino. Esta forma del complejo "2:1 está documentada para metionina (CAS número de registro 151214-86-7 para cinc, bis (D-metioninato -N,O)-(T-4)-(9Cl). Cuando se utilizan aminoácidos ópticamente puros, se encuentran también los correspondientes complejos. Puesto que como aditivo para forrajes se aporta usualmente metionina DL, se obtuvo un complejo de cinc bis(DL-metioninato-N,O). No se excluye que puedan formarse en la fase sólida también otras formas de mezcla, por ejemplo un metioninato complejo de cinc (metioninato-N-O-S), en el que la primera metionina sólo está coordinada de manera simple mediante el grupo carboxilato. También son posibles complejos polímeros. (Respecto a la estructura de los complejos aminoácido-cinc, ver: M. Rombach y colab. "Coordination modes of aminoacids to Zinc" (modos de coordinación de aminoácidos con el cinc", Inorganica Chimica Acta, 334 (2002) 25.33).

La complejización como tal se comprobó modificando la oscilación carbonílica del grupo carboxilo ($^{23}\text{COO}^-$) en el producto del proceso obtenido según la invención.

Para otros compuestos 2:1 de ácido orgánico y cinc, tal como se obtienen según el procedimiento, son posibles diversas estructuras. Puede tratarse de sales de ácido carboxílico, en las que un catión de cinc está unido o sustituido estequiométricamente con dos aniones de carboxilato. El enlace puede realizarse mediante una interacción iónica o predominantemente iónica o igualmente quelatizado, pudiendo estar coordinado el grupo carboxilato como grupo bidentado simétricamente mediante ambos átomos de oxígeno con el cinc, como en el acetato de cinc ($\text{Zn}(\text{OOC-CH}_3)_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$). También son posibles estructuras-puente.

En general podría describirse la reacción con ZnO con la siguiente fórmula sumatoria:



Pueden utilizarse uno o varios ácidos orgánicos en mezcla. Preferiblemente se utiliza al menos uno de los siguientes ácidos: metionina, glicina, lisina, leucina, cisteína, fenilalanina, histidina, valina, prolina, triptófano, isoleucina, arginina, asparagina, tirosina, treonina, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido adipínico, ácido glucónico, alanina, serina, cisteína, glutamina, ácido glutamínico, ácido asparagínico, ácido malónico, ácido maleínico, ácido fumárico, cualquier aminoácido a partir de proteína de soja disociada mediante hidrólisis.

Para su utilización como complemento alimenticio o de forraje, ha de considerarse especialmente ventajoso utilizar aquellos ácidos que deben añadirse de todos modos al forraje/al alimento, es decir, en particular aminoácidos, aislados o en mezcla, siendo especialmente preferentes metionina y/o lisina.

El óxido de cinc se utiliza como sustancia cristalina fina con superficies específicas de 1 a 100 m²/g, preferiblemente polvo de ZnO con una superficie BET de 4 a 10 m²/g.

El procedimiento descrito en el documento EP 1 529 774 A2 se realiza en general tal que el óxido de cinc pulveriforme y el ácido orgánico, preferiblemente de igual forma pulveriforme, se mezclan primeramente. La reacción se realiza en sustancia, es decir, sin añadir disolvente. Pueden añadirse adicionalmente a la mezcla otros aditivos que deben estar incorporados físicamente al complemento alimenticio o de forraje, siempre que los mismos sean estables en la gama de temperaturas necesaria para la reacción. A la mezcla de todos los eductos se le aporta ahora energía, para provocar la reacción entre el cinc y el ácido. Antes de la aportación de energía puede compactarse la mezcla adicionalmente mediante vibración o las correspondientes medidas. La aportación de energía puede realizarse mediante calor o irradiación, manteniéndose entonces la sustancia en reacción preferiblemente en movimiento.

La irradiación se realiza preferiblemente con microondas. La aplicación de infrarrojos resulta posible, pero no se prefiere actualmente.

Alternativamente puede calentarse la fórmula de educto en un intercambiador de calor convencional, o tratarse la mezcla seca en un horno de tambor. El especialista conoce suficientemente posibilidades para un calentamiento cuidadoso de mezclas secas.

5 El procedimiento se conduce tal que la energía se aporta controlada por la temperatura. En una primera fase de calentamiento se aporta energía preferiblemente de forma constante ($\Delta F/t = \text{const.}$). No obstante, se calienta hasta un máximo de 5°C, preferiblemente sólo hasta un máximo de 10°C por debajo de la temperatura de descomposición del ácido, es decir, en general sólo hasta una temperatura tal que puede excluirse la descomposición del ácido en una medida apreciable. Preferiblemente se realiza el calentamiento hasta al menos 150°C, más preferiblemente al menos hasta 170°C y en el siguiente ejemplo de ejecución en 175°C. La temperatura se mantiene entonces constante a lo largo de un determinado periodo de tiempo con una aportación estrangulada de la energía o dado el caso también refrigerando o refrigerando temporalmente. Hay que prestar atención a que el calentamiento sea lo más uniforme posible en todo el preparado, es decir, en todo el volumen de reacción.

15 Tras el tiempo de reacción ajustado, se deja enfriar la mezcla de reacción sin aportar más energía o con enfriamiento. El especialista determinará la relación entre la temperatura máxima y la duración de la reacción, entre otros teniendo en cuenta el grado de conversión deseado. Para ello pueden realizarse sencillos ensayos previos. El tiempo de reacción puede encontrarse razonablemente entre 15 minutos y 2 horas. La reacción podría realizarse también continuamente en un horno de paso continuo.

20 Se han realizado ensayos con el resultado de que es posible un grado de conversión del 95 al 97% referido al consumo de ácido dentro de tiempos de reacción realizables de no más de varias horas.

25 Una ventaja considerable del procedimiento reside en que resulta directamente un producto que puede utilizarse inmediatamente como aditivo para forraje, sin que sean necesarias otras etapas del proceso como cristalización, secado por pulverización o filtración. Este producto puede obtenerse a partir de sustancias iniciales relativamente económicas, disponibles en la industria.

30 El óxido de cinc puede utilizarse en una relación estequiométrica respecto al ácido, pero también conscientemente en exceso.

35 La invención incluye un complemento alimenticio que contiene cinc para personas y animales según la reivindicación 1, así como la utilización de óxido de cinc junto con al menos un complejo aminoácido-cinc 2:1 en un complemento alimenticio o de forraje según la reivindicación 3.

40 Puesto que el propio óxido de cinc se utiliza en gran cantidad como aditivo de forraje, resulta cuando se utiliza el óxido de cinc en exceso siempre un complemento de forraje o aditivo de forraje conveniente. El óxido de cinc se aporta además como oligoelemento en la alimentación de animales, también para la protección intestinal. Una combinación de ZnO con una sal o quelato de cinc orgánicamente ligados es por lo tanto conveniente y deseable en muchos casos. Las distintas vías de liberación o cinéticas de liberación de ZnO y ZnX₂, significando X los ácidos orgánicos utilizados en el marco de esta invención, facilitan la distribución óptima del cinc en el cuerpo, con lo que de ello resulta una utilidad adicional.

45 Cuando se transforma el óxido de cinc en el marco de la invención con aminoácidos, es posible prácticamente cualquier relación de mezcla entre ZnO y aminoácido. Se obtiene una mezcla de óxido de cinc residual o en exceso, adicionalmente al quelado formado y al aminoácido residual o en exceso. Las condiciones del proceso pueden ajustarse tal que se obtiene un producto óptimo para la correspondiente finalidad de aplicación.

50 La reacción entre el ácido orgánico y el óxido de cinc se realiza en la superficie de las partículas de óxido de cinc. Debido a la especial conducción del proceso en la invención, se forma por lo tanto el compuesto de organocinc correspondiente a la invención, es decir, el quelado correspondiente a la invención (siempre que no esté presente en el caso específico un compuesto que más bien pueda denominarse sal), físicamente asociado con una partícula de dióxido de cinc o bien físicamente incorporado a la misma o adherido a ella. En el caso de que la transformación no se realice estequiométricamente y prácticamente por completo, contiene por lo tanto la composición que contiene cinc el ZnO y el compuesto de cinc orgánicamente coordinado o sustituido, al menos en parte, asociados físicamente entre sí. Respecto a una mezcla entre óxido de cinc y otra sal de cinc, resulta la ventaja adicional de que este producto se disocia poco o no se disocia.

60 Preferiblemente contiene el compuesto que incluye cinc utilizado como complemento alimenticio de personas y animales, además de óxido de cinc, uno de los siguientes compuestos complejos: metionato de cinc binario (Zn(Met)₂), en particular bis-(DL-metioninato-N,O) de cinc o bis-(L-metioninato-N,O) de cinc, lisinato binario de cinc (Zn(Lys)₂), en particular bis-(DL-lisinato-N,O) de cinc o bis-(L-lisinato-N,O) de cinc, metionato-cisteinato de cinc (Zn(Met)(Cys)), en particular (DL-metioninato-N,O)-DL-cisteinato-N,O de cinc.

A continuación se presentará más en detalle la invención en base a ejemplos y ensayos analíticos. Los ejemplos sirven sólo para fines ilustrativos, sin limitación de la validez general de los principios de la invención antes expuestos.

5

EJEMPLOS

1. Datos generales relativos a aparatos y preparados de reacción

10 Las síntesis apoyadas por microondas se realizaron en un sistema de microondas de laboratorio controlado por PC "ETHOS 1600" de la firma MLS (Leutkirch) con 1600 W de potencia máxima y 2,45 GHz de frecuencia de microondas.

15 Los datos de reacción citados a continuación se refieren a preparados de 2,0 g o bien 4,5 g de mezclas 1:1 (relación molar) de los reactantes óxido de cinc y ácido. Estos se transformaron en recipientes de reacción cilíndricos con un diámetro interior de 10 mm. La proporción sub-estequiométrica de ZnO se eligió en concordancia con el diámetro medio de las partículas de óxido de cinc utilizado, que era de aprox. 1 µm (diámetro medio de las partículas determinado mediante el procedimiento de dispersión de la luz, correspondiente a una superficie específica (superficie BET) de unos 4 m²/g), ya que la posibilidad de conversión del óxido de cinc está básicamente limitada, porque la reacción sólo tiene lugar en la superficie de las partículas de óxido de cinc. El óxido de cinc no transformado se observa en los espectros de IR de los productos con una banda en aprox. 440 cm⁻¹.

20

2. Resultados experimentales

2.1 Ensayos previos

25

Para un preparado de óxido de cinc y metionina se realizaron ensayos previos para la descomposición de la metionina bajo condiciones de microondas. Por encima de unos 185°C (medido con un sensor de medida situado centralmente en la mezcla de reacción) se presentó una perceptible descomposición del material orgánico. La mezcla de reacción se coloreó entonces en beige a parduzco claro. Se presentaron componentes volátiles que contenían azufre. La temperatura de reacción se limitó para las demás series de ensayos a un máximo de 175°C.

30

Obtención mediante química húmeda de complejos de metionina-cinc 1:1 (referencia)

35 68,0 g de cloruro de cinc se disuelven en 68,0 g de agua, calentándose la solución hasta 90 °C. Entonces se añaden 74,6 g de metionina, a continuación de lo cual se mantiene la temperatura durante 1 h a 90 °C, para generar una solución de cloruro de metionina-cinc (disposición según DE 24 36 946 A1). El producto puede llevarse a un secador de aspersión, para secarse mediante aspersión obteniéndose un complejo de metionina-cinc 1:1 (según DE 38 12 653).

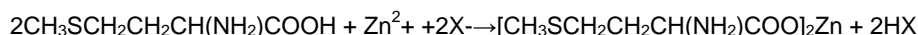
40

Obtención mediante química húmeda de complejos de metionina-cinc 2:1 (referencia)

0,298 g de metionina y 0,136 g de cloruro de cinc se disuelven en 50 ml de agua caliente, se filtran eliminando un reducido enturbiamiento y se mezclan gota a gota con n/5 de potasa cáustica, hasta que se alcanza un valor de pH de 5,4. El complejo metionina-cinc difícil de disolver precipita inmediatamente.

45

La formación del complejo puede describirse como sigue:



50

En el procedimiento de química húmeda debe recogerse el ácido fuerte que resulta.

2.2 Serie de ensayos relativos al calentamiento en seco

55 En dos ensayos con la conducción de la reacción que se indica a continuación se logró de forma reproducible una transformación casi al 100% referida al consumo de metionina:

Síntesis de microondas

60 Potencia de microondas: 650 W
 período de calentamiento: temperatura ambiente hasta 175°C en 10 minutos;
 fase isotérmica: 30 minutos a 175°C;
 fase de enfriamiento: dentro de unos 15 minutos de 175°C a la temperatura ambiente
 rendimiento: 70 a 95% de conversión de metionina

La mezcla se compactó tras introducir el sensor de temperatura, antes de la reacción con un generador de vibraciones eléctrico.

5 El protocolo de aparatos con los valores reales y de consigna de la temperatura de la mezcla de reacción, así como la evolución de la presión, se muestra en la figura 1. La curva inferior representa la evolución de la presión y la curva plana superior indica los valores de consigna de la temperatura, mostrando la segunda curva superior los valores reales de la temperatura.

10 2.3 Analítica

10 La determinación analítica de la metionina-cinc formada se logra, entre otros, mediante espectroscopia de IR. La oscilación del carbonilo del grupo carboxilo ($\nu^{\text{as}}_{\text{COO}^-}$) del producto muestra, con una modificación de posición relativamente ligera de $D = 25 \text{ cm}^{-1}$ una variación significativa de la forma de la señal con respecto al material de partida metionina: Mientras que el educto muestra una fuerte banda triple con centro de gravedad a 1581 cm^{-1} , da como resultado el producto metionina-cinc una banda sencilla muy fuerte a $1606,6 \text{ cm}^{-1}$ con un ligero soporte a la derecha.

20 También la oscilación de estiramiento simétrica de carboxilato tiene en educto y producto una posición diferente y puede utilizarse por ello analíticamente: Mientras que la misma aparece en la metionina a $1413,7 \text{ cm}^{-1}$, se encuentra en el producto a $1425,3 \text{ cm}^{-1}$. Diferencias comparativas en cuanto al número de onda entre la metionina-L-a y los complejos de cinc de la metionina, son conocidas (J. Liu y colab., J. Therm. Anal. Cal. 1999,58,323).

25 El ensayo espectroscópico ^{13}C -NMR (realizado con amplificación NOE) muestra una separación de señales más clara. Esto posibilita también la determinación de las proporciones producto/educto en toda la superficie de la señal. La señal de carburo de carboxilo del educto se encuentra a $177,2 \text{ ppm}$ y con ello está protegida en aproximadamente 11 ppm ("a la derecha") de la señal de producto a $188,8 \text{ ppm}$ (valores referidos al estándar interno $\text{TMSP-d}_4 = 0,0 \text{ ppm}$).

30 Un dictamen rápidamente utilizable sobre el progreso de la reacción resulta además a partir de la existencia de un pico fuertemente endotérmico a $350 \text{ }^\circ\text{C}$ en el análisis térmico mediante DSC (Differential Scanning Calorimetry, calorimetría de escáner diferencial). Mientras que ésta remite al producto, puede detectarse metionina residual mediante una señal endotérmica sólo poco acusada próxima a 280°C . Una estimación del consumo de metionina es posible mediante una serie de calibración para la señal de 280°C .

REIVINDICACIONES

1. Complemento alimenticio que contiene cinc para personas y animales, que incluye un compuesto de cinc al menos orgánicamente tetracoordinado u orgánicamente bisustituído y una parte de óxido de cinc, encontrándose el compuesto de cinc orgánicamente coordinado o sustituido al menos parcialmente físicamente asociado con el óxido de cinc (ZnO), es decir, físicamente incorporado al óxido de cinc o adherido al mismo.
5
2. Complemento alimenticio según la reivindicación 1,
caracterizado porque el compuesto orgánico de cinc es uno de los siguientes compuestos complejos:
10 metionato de cinc binario, en particular bis(DL-metioninato-N,O) de cinc o bis-(L-metioninato-N,O) de cinc, lisinato binario de cinc, en particular bis-(DL-lisinato-N,O) de cinc o bis-(L-lisinato-N,O) de cinc, metionato-cisteinato de cinc, en particular (DL-metioninato-N,O)-DL-cisteinato-N,O de cinc.
15
3. Utilización de óxido de cinc junto con al menos un complejo de aminoácido-cinc 2:1 en un complemento alimenticio o de forraje, estando asociado físicamente el compuesto de cinc orgánicamente coordinado o sustituido al menos parcialmente con el óxido de cinc (ZnO), es decir, incorporado físicamente al óxido de cinc o adherido al mismo.

