

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 551 680**

51 Int. Cl.:

C11C 3/00 (2006.01)

C11C 1/00 (2006.01)

A23L 1/03 (2006.01)

A23K 1/16 (2006.01)

A61K 31/201 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2003 E 03758523 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 1546295**

54 Título: **Composiciones de ácido linoleico conjugado**

30 Prioridad:

24.09.2002 US 253216

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

23.11.2015

73 Titular/es:

**AKER BIOMARINE ASA (100.0%)
P.O. BOX 1423 VIKA FJORDALLEEN 16
0115 OSLO, NO**

72 Inventor/es:

**SAEBO, ASGEIR y
SAEBO, PER, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 551 680 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

Composiciones de ácido linoleico conjugado

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a la fabricación de ácido linoleico conjugado, que se puede usar en piensos y productos alimentarios.

10 Antecedentes de la invención

En 1978, investigadores de la Universidad de Wisconsin descubrieron la identidad de una sustancia contenida en la ternera cocinada que parecía inhibir la mutagénesis. Se comprobó que la sustancia era una mezcla de isómeros posicionales del ácido linoleico (C18:2) que tiene dobles enlaces conjugados. Los isómeros c9,t11 y t10,c12 están presentes en mayor abundancia, pero no se sabe con certeza cuáles son los isómeros responsables de la actividad biológica observada. En estudios de captación con marcaje se ha observado que el isómero 9,11 parece captarse con cierta preferencia e incorporarse a la fracción fosfolipídica de tejidos animales, y en un menor grado el isómero 10,12 (Ha, et al., Cancer Res., 50: 1097 [1990]).

La actividad biológica asociada a los ácidos linoleicos conjugados (denominados ALC) es diversa y compleja. En la actualidad, se sabe muy poco acerca de los mecanismos de acción, aunque es probable que muchos estudios clínicos y preclínicos en curso arrojen nueva luz acerca de los modos de acción fisiológicos y bioquímicos. Las propiedades anti-carcinógenas del ALC están perfectamente documentadas. La administración de ALC inhibe la tumorigénesis mamaria en rata, como ha demostrado Birt, et al., Cancer Res., 52: 2035s [1992]. Ha, et al., Cancer Res., 50: 1097 [1990] ha presentado resultados similares en un modelo de neoplasia de antestómago de ratón. El ALC también ha sido identificado como un potente agente citotóxico contra células diana *in vitro* de melanoma humano, de cáncer colorrectal y de mama. Un importante artículo de revisión reciente confirma las conclusiones extraídas de estudios individuales (Ip, Am. J. Clin. Nutr., 66 (6 Supp): 1523s [1997]).

A pesar de que los mecanismos de acción del ALC aún son oscuros, hay evidencias de que pueda(n) estar involucrado(s) algún(os) componente(s) del sistema inmunitario, al menos *in vivo*. La patente de Estados Unidos N° 5.585.400 (Cook, et al.) desvela un método para atenuar las reacciones alérgicas en animales mediadas por hipersensibilidad de tipo I o TgE mediante la administración de una dieta que contiene ALC. También se ha demostrado que el ALC en concentraciones del 0,1 al 1,0 por ciento es un adyuvante eficaz para preservar los linfocitos blancos. La patente de Estados Unidos N° 5.674.901 (Cook, et al.) desvela que la administración oral o parenteral de ALC en forma de ácido libre o de sal produce una elevación de las subpoblaciones de linfocitos CD4 y CD8 asociadas a la inmunidad celular. Los efectos adversos como consecuencia del pre-tratamiento con factor de necrosis tumoral exógeno se podrían aliviar indirectamente mediante la elevación o el mantenimiento de los niveles de células CD4 y CD8 en animales a los que se les administró ALC. Por último, la patente de Estados Unidos N° 5.430.066 describe el efecto del ALC para prevenir la pérdida de peso y la anorexia por estimulación del sistema inmunitario.

Aparte del potencial terapéutico y las aplicaciones farmacológicas del ALC expuestas anteriormente, ha habido un gran entusiasmo con respecto al uso nutritivo del ALC como suplemento dietético. Se ha comprobado que el ALC ejerce un profundo efecto general sobre la composición corporal, en particular redirigiendo el reparto de grasa y la masa de tejido magro. La patente de Estados Unidos N° 5.554.646 (Cook, et al.) desvela un método que utiliza ALC como suplemento dietético en el que cerdos, ratones, y seres humanos fueron alimentados con dietas que contienen el 0,5% de ALC. En cada una de las especies, se observó una caída significativa en el contenido de grasa con un incremento simultáneo en la masa proteica. Es interesante que en estos animales, el incremento en el contenido de ácidos grasos de la dieta mediante la adición de ALC no produjera incremento en el peso corporal, sino que estaba asociado a una redistribución de la grasa y del tejido magro en el cuerpo. Otro fenómeno dietético de interés es el efecto de la suplementación con ALC sobre la conversión alimentaria. La patente de Estados Unidos N° 5.428.072 (Cook, et al.), proporciona datos que demuestran que la incorporación de ALC a piensos para animales (pájaros y mamíferos) incrementa la eficiencia de la conversión alimentaria que da lugar a una mayor ganancia de peso en los animales suplementados con ALC. Los posibles efectos beneficiosos de la suplementación con ALC para los productores de alimentos de origen animal son evidentes.

Los documentos EP 0950410, US 2002/0098274 y WO 01/77271 desvelan composiciones que contienen ALC para su uso como aditivos alimentarios para animales y suplementos dietéticos para seres humanos. En el documento de Estados Unidos 2001/0023259 se describen métodos para la preparación de ALC que se encuentra insaturado en posición 6. Este documento también se refiere al uso de dichos compuestos como suplementos nutricionales y/o productos farmacéuticos.

Otra fuente importante de interés en el ALC, y una que pone de relieve su potencial comercial temprano es que se encuentra de forma natural en alimentos y piensos consumidos por seres humanos y animales por igual. En particular, el ALC es abundante en productos de rumiantes. Por ejemplo, se han realizado varios estudios en los que

se ha inspeccionado el ALC en diversos productos lácteos. Aneja, et al., J. Dairy Sci., 43: 231 [1990] han observado que el procesamiento de la leche en yogur produjo concentración de ALC. (Shanta, et al., Food Chem., 47: 257 [1993]) han demostrado que un incremento combinado en la temperatura de procesamiento y la adición de suero incrementaba la concentración de ALC durante la preparación de queso procesado. En un estudio diferente, Shanta, et al., J. Food Sci., 60: 695 [1995] han informado que aunque las condiciones de procesamiento y almacenamiento no redujeron apreciablemente las concentraciones de ALC, no observaron ningún incremento. De hecho, varios estudios indican que la variación temporal o entre animales puede suponer una diferencia de hasta tres veces en el contenido de ALC en la leche de vaca. (Véase, por ejemplo, Parodi, et al., J. Dairy Sci., 60: 1550 [1977]). Además, se han implicado factores dietéticos con la variación en el contenido de ALC, como indica Chin, et al., J. Food Camp. Anal., 5: 185 [1992]. Debido a esta variación en el contenido de ALC en fuentes naturales, la ingestión de cantidades prescritas de diversos alimentos no garantiza que el individuo o animal reciban las dosis óptimas para garantizar la consecución del efecto nutritivo deseado.

El ácido linoleico es un componente importante de biolípidos, y comprende una parte significativa de triglicéridos y fosfolípidos. El ácido linoleico también es conocido como ácido graso "esencial", lo que significa que el animal debe obtenerlo de fuentes dietéticas exógenas puesto que no puede ser sintetizado. La incorporación de la forma ALC del ácido linoleico puede dar lugar a una sustitución directa del ALC en posiciones del lípido a las que haya migrado el linoleico sin conjugar. No obstante, esto no se ha demostrado, y algunos de los efectos observados, altamente beneficiosos pero sin explicar, pueden ser incluso el resultado de un reposicionamiento del ALC dentro de la arquitectura del lípido a sitios a los que, de lo contrario, no habría migrado el ácido linoleico sin conjugar. Ahora resulta evidente que una fuente de ALC animal, en particular en productos lácteos, procede de la acción bioquímica de ciertas bacterias del rumen sobre el ácido linoleico nativo, isomerizando en primer lugar el ácido linoleico en ALC, y a continuación segregándolo a la cavidad del rumen. Kepler, et al., J. Nutrition, 56: 1191 [1966] aislaron una bacteria del rumen, *Butyrivibrio fibrisolvens*, que cataliza la formación de 9,11-ALC como intermedio en la biohidrogenación del ácido linoleico. Chin, et al., J. Nutrition, 124: 694 [1994] además descubrieron que el ALC que se encuentra en los tejidos de los roedores estaba asociado a la bacteria, puesto que las ratas correspondientes sin gérmenes no producían ALC.

En el desarrollo de una fuente comercial definida de ALC para su aplicación tanto terapéutica como nutricional es necesario un proceso para la generación de grandes cantidades de material definido. El problema con la mayoría de los productos de ALC fabricados mediante estrategias convencionales es su heterogenicidad, y la variación sustancial de la isoforma de un lote a otro. Se ha prestado una atención importante al hecho de que la ingestión de grandes cantidades de aceites y mantecas hidrogenados, en lugar de grasa animal, ha producido una dieta con un alto contenido en ácidos grasos trans. Por ejemplo, Holman, et al., PNAS, 88:4830 [1991] han demostrado que ratas alimentadas con aceites hidrogenados daban lugar a una acumulación en el hígado de las ratas de isómeros poliinsaturados de ácidos grasos poco habituales, que parece interferir con el metabolismo normal de los ácidos grasos poliinsaturados de origen natural. Estas preocupaciones se han resumido en un editorial precoz en Am. J. Public Health, 84: 722 (1974). Por tanto, existe una gran necesidad de un método de producción de un producto del ALC biológicamente activo de composición definida.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a la fabricación de composiciones de ácido linoleico conjugado. El ámbito de la invención se define en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para la producción de una composición de ácido linoleico conjugado con un índice de ácido superior a 190 que comprende: a) el suministro: i) de una composición que comprende ésteres del ácido linoleico; y ii) de un catalizador de alcoholato; b) el tratamiento de la composición que comprende ésteres del ácido linoleico con el catalizador de alcoholato para producir una composición de éster del ácido linoleico conjugado; c) el tratamiento de la composición del éster del ácido linoleico conjugado con un álcali para producir una composición de ácido linoleico conjugado saponificado; y d) el tratamiento de la composición del ácido linoleico conjugado saponificado con una pluralidad de lavados con ácidos suaves que tienen un pH entre 5 y 7 para producir una composición de ácidos grasos libres conjugados. En algunas realizaciones, la composición del ácido linoleico conjugado libre tiene un índice de ácido entre 190 y 210 aproximadamente. En algunas realizaciones, los lavados con ácidos suaves se realizaron con una solución de ácido cítrico. La presente invención no está limitada a ningún aceite de partida particular. De hecho, la composición que comprende ésteres del ácido linoleico procede de un aceite seleccionado del grupo constituido por aceite de cártamo, de girasol, y de maíz. La presente invención no está limitada al uso de ningún catalizador de alcoholato particular. De hecho, el catalizador de alcoholato se selecciona del grupo constituido por metilato de sodio, metilato de potasio, etilato de sodio y etilato de potasio. En otras realizaciones más, el alcohol es etanol.

En algunas realizaciones, la composición de ácido linoleico conjugado producida por el método descrito en el párrafo anterior está esencialmente libre de ésteres del ácido linoleico conjugado. En realizaciones adicionales, la composición comprende menos del 1,0% de isómeros de ácido graso trans-trans en base molar. En algunas realizaciones, se proporcionan productos alimentarios o cápsulas que comprenden las composiciones del ácido linoleico conjugado.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona métodos para la producción de una composición de ácido linoleico conjugado con un valor de ácido superior a 190 que comprende: a) el suministro: i) de una composición que comprende ésteres del ácido linoleico; y ii) de un catalizador de alcoholato; b) el tratamiento de la composición que comprende ésteres del ácido linoleico con el catalizador de alcoholato para producir una composición de éster del ácido linoleico conjugado; c) el tratamiento de la composición del éster del ácido linoleico conjugado con un álcali en condiciones tales que se produce una composición del ácido linoleico conjugado saponificado que comprende alcohol residual; d) la inyección de una solución de ácido fuerte en la composición del ácido linoleico conjugado saponificado en condiciones tales que se produce una fase oleosa que comprende ácidos grasos conjugados libres y una fase acuosa; y e) la separación inmediata de la fase oleosa y de la fase acuosa en condiciones tales que esencialmente se impide la re-esterificación entre el alcohol residual y los ácidos grasos conjugados. En algunas realizaciones, la composición del ácido linoleico conjugado libre tiene un índice de ácido de entre 190 y 210 aproximadamente. En algunas realizaciones, la separación en la etapa (e) se realiza mediante separación centrífuga. En realizaciones adicionales, la solución de ácido fuerte tiene un pH de entre 2 y 3 aproximadamente. La presente invención no está limitada a ningún aceite de partida en particular. De hecho, la composición que comprende ésteres del ácido linoleico procede de un aceite seleccionado del grupo constituido por aceite de cártamo, de girasol, y de maíz. La presente invención no está limitada al uso de ningún catalizador de alcoholato particular. De hecho, el catalizador de alcoholato se selecciona del grupo constituido por metilato de sodio, metilato de potasio, etilato de sodio y etilato de potasio.

En algunas realizaciones, la composición de ácido linoleico conjugado producido por el método descrito en el párrafo anterior está esencialmente libre de ésteres del ácido linoleico conjugado. En realizaciones adicionales, la composición comprende menos del 1,0% de isómeros de ácidos grasos trans-trans en base molar. En algunas realizaciones, se proporcionan productos alimentarios o cápsulas que comprenden las composiciones de ácido linoleico conjugado. La invención se define por las reivindicaciones.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, "ácido linoleico conjugado" o "ALC" se refiere a cualquier ácido linoleico conjugado o ácido graso octadecadienoico. Se pretende que este término englobe e indique todos los isómeros posicionales y geométricos del ácido linoleico con dos dobles enlaces conjugados carbono-carbono en cualquier posición de la molécula. El ALC difiere del ácido linoleico ordinario en que el ácido linoleico ordinario tiene dobles enlaces en los átomos de carbono 9 y 12. Ejemplos de ALC incluyen los isómeros cis y trans ("isómeros E/Z") de los siguientes isómeros posicionales: ácido 2,4-octadecadienoico, ácido 4,6-octadecadienoico, 6,8-octadecadienoico, ácido 7,9-octadecadienoico, ácido 8,10-octadecadienoico, ácido 9,11-octadecadienoico y ácido 10,12-octadecadienoico, ácido 11,13-octadecadienoico. Como se usa en este documento, "ALC" engloba un único isómero, una mezcla seleccionada de dos o más isómeros, y una mezcla no seleccionada de isómeros obtenidos a partir de fuentes naturales, así como ALC sintético y semisintético.

Como se usa en el presente documento, el término "ácido linoleico conjugado isomerizado" se refiere a un ALC sintetizado por métodos químicos (por ejemplo, isomerización acuosa de álcalis, isomerización no acuosa de álcalis, o isomerización de alcoholato alcalino).

Como se usa en el presente documento, el término "resto de ácido linoleico conjugado" se refiere a cualquier compuesto o pluralidad de compuestos que contienen ácidos linoleicos conjugados o sus derivados. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a ácidos grasos, ésteres de alquilo, y triglicéridos del ácido linoleico conjugado.

Como se usa en el presente documento, está previsto que los "triglicéridos" del ALC contengan ALC en una cualquiera o las tres posiciones (por ejemplo, posiciones SN-1, SN-2, o SN-3) sobre la cadena de triglicéridos. Por consiguiente, un triglicérido que contiene ALC puede contener cualquiera de los isómeros posicionales o geométricos del ALC.

Como se usa en el presente documento, está previsto que los "ésteres" del ALC incluyan cualquiera o todos los isómeros posicionales y geométricos del ALC unidos a través de un enlace éster a un alcohol o cualquier otro grupo químico, incluyendo, pero no limitado a alcoholes fisiológicamente aceptables de origen natural (por ejemplo, metanol, etanol, propanol). Por tanto, un éster de ALC o un ALC esterificado puede contener cualquiera de los isómeros posicionales y geométricos del ALC.

Está previsto que los "isómeros que no son de origen natural" del ALC incluyan, pero no están limitados a c11,t13; t11,c13; t11,t13; c11,c13; c8,t10; t8,c10; t8,t10; c8,c10; y los isómeros trans-trans del ácido octadecadienoico, y no incluyan los isómeros t10,c12 y c9,t11 del ácido octadecadienoico. Los "isómeros que no son de origen natural" también se pueden denominar "isómeros secundarios" del ALC puesto que estos isómeros generalmente se producen en pequeñas cantidades cuando el ALC se sintetiza mediante isomerización alcalina.

Como se usa en el presente documento, ALC "de baja impureza" se refiere a composiciones de ALC que incluyen ácidos grasos libres, ésteres de alquilo, y triglicéridos, que contienen menos del 1% total de ácidos 8,10-octadecadienoicos, ácidos 11,13-octadecadienoicos, y ácidos trans-trans octadecadienoicos.

Como se usa en el presente documento, "c" engloba un enlace químico en orientación cis, y "t" se refiere a un enlace químico en orientación trans. Si un isómero posicional del ALC se designa sin "c" o "t", entonces esa designación incluye los cuatro isómeros posibles. Por ejemplo, ácido 10,12-octadecadienoico engloba el ácido c10,t12 t10,c12 t10,t12; y c10,c12 octadecadienoico, mientras que ácido t10,c12 octadecadienoico o ALC se refiere solo al isómero individual.

Como se usa en el presente documento, el término "aceite" se refiere a un líquido fluido libre que contiene ácidos grasos de cadena larga (por ejemplo, ALC), triglicéridos, u otros grupos hidrocarbonados de cadena larga. Los ácidos grasos de cadena larga incluyen, pero no están limitados a, los diversos isómeros del ALC.

Como se usa en el presente documento, el término "vehículo fisiológicamente aceptable" se refiere a cualquier vehículo o excipiente usado habitualmente con productos farmacéuticos oleosos. Dichos vehículos o excipientes incluyen, pero no están limitados a aceites, fécula, sacarosa y lactosa.

Como se usa en el presente documento, el término "vehículo de administración oral" se refiere a cualquier medio de administración de un producto farmacéutico oral, incluyendo, pero no limitado a, cápsulas, píldoras, comprimidos y jarabes.

Como se usa en el presente documento, el término "producto alimentario" se refiere a cualquier alimento o pienso adecuado para el consumo por seres humanos, animales no rumiantes, o animales rumiantes. El "producto alimentario" puede ser un alimento preparado y envasado (por ejemplo, mayonesa, aliño para ensaladas, pan, o queso) o un pienso animal (por ejemplo, pienso animal extruido y granulado o pienso mixto grueso). "Producto alimentario preparado" significa cualquier alimento pre-ensado aprobado para el consumo por seres humanos.

Como se usa en el presente documento, el término "comestible" se refiere a cualquier sustancia adecuada para el consumo por seres humanos o animales.

Como se usa en el presente documento, el término "compuesto orgánico volátil" se refiere a cualquier compuesto que contiene carbono que existe parcial o completamente en estado gaseoso a una temperatura determinada. Un compuesto orgánico volátil puede estar formado por la oxidación de un compuesto orgánico (por ejemplo, ALC). Los compuestos orgánicos volátiles incluyen, pero no están limitados a pentano, hexano, heptano, 2-butenal, etanol, 3-metil butanal, 4-metil pentanona, hexanal, heptanal, 2-etil furano, y octanal.

Como se usa en el presente documento, el término "quelante oxidante metálico" se refiere a cualquier antioxidante que quela metales. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, lecitina y ésteres del ácido cítrico.

Como se usa en el presente documento, el término "catalizador de alcoholato" se refiere a compuestos de metales alcalinos de cualquier alcohol monohídrico incluyendo, pero no limitado a, metilato de potasio y etilato de potasio.

Descripción detallada de la invención

Las composiciones descritas en el presente documento son el resultado de un proceso de isomerización altamente controlado, y del uso de los materiales de partida preferidos de aceite de cártamo, girasol, y maíz. Esta composición no se ha obtenido hasta la fecha para su aplicación a escala industrial, debido a que los procesos convencionales históricamente producen ácidos linoleicos conjugados para fines completamente diferentes, en concreto, como aceites de secado en la industria de pinturas. Además, no se han reconocido las implicaciones del contenido de isómeros del producto final, debido a que los métodos analíticos para caracterizar los ácidos grasos no se encuentran disponibles de forma generalizada. Por otra parte, la presente invención proporciona un método para impedir la oxidación del ALC durante su almacenamiento para formar compuestos orgánicos volátiles.

I. Métodos para la conjugación de ácidos linoleicos

En los procesos de isomerización más antiguos, algunos de los cuales aún se encuentran en uso en un formato más moderno, la producción de los ácidos grasos conjugados se realiza en álcalis acuosos (en general NaOH) a temperaturas elevadas superiores a 200 °C y normalmente a presiones supra-atmosféricas. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos Nº 2.350.583 (Bradley) desvela un proceso acuoso alcalino que utiliza jabones tratados en los que se produce tanto la conjugación como la polimerización en condiciones bastante duras de 200 a 250 °C durante un periodo de varias horas. Las fracciones del aceite de secado, partiendo de aceite de linaza, se obtuvieron por destilación (véase también patente de Brasil Nº 558.881 para un proceso muy similar). En una variación del proceso, la patente de Estados Unidos Nº 4.381.264 enseña un proceso en el que una zona de reacción de bajo contenido de agua (0,5% de agua) contiene una base estequiométrica en presencia de SO₂ para obtener la conjugación de los dobles enlaces de diversos ácidos grasos poliinsaturados. El proceso acuoso alcalino se adaptó en la patente de Estados Unidos Nº 4.164.505 a un proceso de flujo continuo en el que se cargan de forma continua un hidróxido metálico alcalino y agua en una zona de flujo mantenida entre 200 y 370 °C. A estas temperaturas, el tiempo de reacción se debe acortar enormemente, pero hay un control relativamente escaso sobre la isomerización. En el

extremo superior del intervalo de temperaturas, el experto en la materia puede predecir la conversión casi completa a especies de dobles enlaces trans.

En la bibliografía se han descrito métodos de producción del ALC usando diversos disolventes no acuosos y catalizadores. Burr (patente de Estados Unidos Nº 2.242.230) desvela el uso de disolventes tales como metanol, butanol, etanol y glicol en combinación con diversos catalizadores. Estos parámetros de reacción se resumen en la Tabla 1. Con excepción del glicol, las reacciones se realizaron en condiciones de reflujo o en tubos sellados. Estas condiciones de reacción dan lugar al control impreciso de dos de los parámetros de reacción importantes – temperatura y presión. El control impreciso de estos parámetros de reacción es probable que dé lugar a una conjugación incompleta y a la formación de isómeros no deseables.

Tabla 1 – Patente 2.242.230

Disolvente	Catalizador	Temperatura	Hora
Etanol	KOH, NaOH	reflujo o superior *	variado
Butanol	KOH, NaOH	reflujo o superior *	variado
Glicol	KOH	195 °C	variado
Alcohol isoamílico	KOH	reflujo o superior *	variado
Butanol	Tributilamina	140-175 °C	22 horas
Butanol	Acetato de potasio	175 °C	36 horas
Butanol	Fosfato trisódico	175 °C	36 horas
Butanol	Fosfato	175 °C	36 horas
Butanol	Benzonato de sodio	175 °C	36 horas
Butanol	Tiocianato de potasio	175 °C	36 horas
Butanol	Bórax	175 °C	36 horas

Asimismo, Baltes et al., (patente de Estados Unidos Nº 3.162.658) desvela el uso de disolventes no acuosos y diversas bases metálicas como catalizadores para la conjugación de ácidos grasos. Los diversos parámetros de reacción de los métodos descritos por Baltes et al. se resumen en la Tabla 2. Baltes et al. también desvela el uso de diversos disolventes de bajo punto de ebullición. Puesto que la mayoría de estas reacciones se realizaron a temperaturas por encima del punto de ebullición del disolvente empleado, es evidente que las reacciones se llevaron a cabo a presión, que es un factor independiente que influye en la formación de los isómeros del ácido octadecadienoico. El producto derivado de estas reacciones por tanto contendrá isómeros no deseables

Tabla 2 – Patente 3.162.658

Disolvente	Catalizador	Temperatura	Hora
Metanol	KOH	60-140 °C	Variable
Metanol	Metilato de potasio	140 °C	Variable
Butanol	Metilato de potasio	140 °C	Variable
Etanol	Metilato de potasio	140 °C	Variable
Isopropanol	Metilato de potasio	120-140 °C	Variable
Heptano/ter-butanol	Butilato de potasio	reflujo	Variable
ter-butanol	Butilato de cesio	140 °C	Variable
Etilendiamina	Metilato de potasio	140-160 °C	Variable
Metanol	Amida de sodio	140 °C	Variable

II. Isomerización con catalizadores de alcoholato

El ALC producido de acuerdo con los métodos de la presente invención carece de cantidades significativas de isómeros tales como el isómero 8,10, el isómero 11,13, y los diversos isómeros trans-trans. Estas composiciones se produjeron mediante un proceso de isomerización en álcali no acuoso rigurosamente controlado presentado en forma de diagrama de flujo en la Figura 1 y mediante isomerización con catalizadores de alcoholato alcalino.

En realizaciones preferidas, se hacen reaccionar ésteres del ácido linoleico derivados del aceite de girasol, aceite de cártamo, o aceite de maíz en presencia de un catalizador de alcoholato alcalino y una pequeña cantidad de un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol o etanol). Por consiguiente, la presente invención proporciona métodos para la producción de ésteres de alquilo del ALC. Después de la separación de la grasa y la deshidratación del aceite de semilla, los ácidos grasos libres se combinan con metanol u otro alcohol monohídrico de bajo peso

molecular y se calientan a una temperatura a la que hierve el alcohol. La esterificación se realiza en condiciones de reflujo con la eliminación del agua de reacción mediante un condensador. El aceite de semilla se calienta a reflujo con una cantidad en exceso de alcohol y un catalizador de alcoholato alcalino durante 2 horas a 65-78 °C con agitación. Después de la separación de las capas, se decantan la capa inferior que contiene glicerol y el alcohol en exceso. A continuación se puede repetir el proceso de esterificación con una cantidad inferior de alcohol y un catalizador de alcoholato alcalino para conseguir una esterificación incluso más completa. A continuación el éster se lava con agua caliente con ácido cítrico disuelto y se seca al vacío. En realizaciones preferidas, los ésteres se destilan antes de la conjugación para eliminar el glicerol e impedir la formación de trimetoxipropano. Por consiguiente, las composiciones de ácido linoleico conjugado de la presente invención están esencialmente libres de trimetoxipropano. Por esencialmente libres de trimetoxipropano se quiere decir que el producto final contiene menos del 0,5% de trimetoxipropano, más preferentemente menos del 0,1% de trimetoxipropano, y lo más preferentemente menos del 0,05% de trimetoxipropano.

En la esterificación, se prefieren el metanol o etanol, aunque se pueden usar otros alcoholes monohídricos de cadena lineal o ramificada. Cuanto más larga es la cadena alifática del grupo alquilo, mas compatible se vuelve el material con los lípidos. También tiende a incrementarse la viscosidad. Para diferentes tipos de piensos o alimentos, cuya consistencia varía, se pueden usar productos de viscosidad variable para obtener las características de fluidez o de composición deseadas sin que afecten a las propiedades terapéuticas o nutricionales derivadas de los restos de ALC. La teoría y la práctica de la esterificación son las convencionales. Una explicación básica de los métodos más habituales se expone en McCraw-Hill Encyclopedia of Science & Technology, McGraw-Hill Book Co., N.Y.: 1996 (5th ed.). El cuerpo de los animales y los seres humanos presenta diferentes esterases, de manera que el éster del ALC se escinde para liberar enseguida los ácidos grasos libres. La captación tisular puede tener cinéticas diferentes dependiendo del tejido involucrado y del beneficio buscado.

Como se ha descrito anteriormente, los materiales de partida preferidos para la conjugación con catalizadores de alcoholato son ésteres del ácido linoleico derivados del aceite de girasol, aceite de cártamo, y aceite de maíz u otros aceites con un alto contenido de ácido linoleico. Preferentemente, los aceites contienen bajos contenidos de ácido linoleico. La conjugación del ácido linoleico produce la formación de diversos restos de ácidos grasos sin caracterizar, cuyas propiedades biológicas se desconocen. Los procesos de conjugación previos no se han preocupado por la producción de compuestos desconocidos debido a que los productos se utilizaban en aceites de secado, pinturas y barnices y no en productos destinados para el consumo humano o de animales. Por consiguiente, el ALC producido por estos procesos con aceites que contienen niveles elevados de ácido linoleico no era adecuado para usos nutricionales.

En algunas realizaciones, además se contempla que se tenga que eliminar el glicerol y los ésteres de glicerol antes de preparar los monoésteres de ácidos grasos. Trazas de glicerol presentes durante la conjugación contribuyen a la producción de trimetoxipropano y trietoxipropano. Por tanto, antes de la conjugación, es preferible destilar monoésteres obtenidos mediante alcoholólisis.

En realizaciones preferidas, la isomerización se consigue haciendo reaccionar los ésteres del ácido linoleico con una cantidad de un alcohol monohídrico (por ejemplo, metanol, etanol, propanol, o butanol) y un catalizador de alcoholato (véase, por ejemplo, patente de Estados Unidos Nº 3.162.658). Los catalizadores de alcoholato típicos son etóxido de sodio o de potasio, o sus homólogos de metilo, butilo, o propilo (por ejemplo, metilato de sodio, metilato de potasio, etilato de sodio y etilato de potasio). En algunas realizaciones, las relaciones de catalizador de alcoholato y alcohol a los ésteres de ácidos grasos es del 2-5% aproximadamente en peso/peso, lo más preferentemente las relaciones de catalizador de alcoholato y alcohol a los ésteres de ácidos grasos es del 2,8% aproximadamente en peso/peso. Por ejemplo, se mezclan 100 kg de ésteres del ácido graso de cártamo con 2,8 kg de etóxido de potasio y 2,8 kg de etanol. En algunas realizaciones, la mezcla de reacción resultante se agita durante 2-10 horas aproximadamente, lo más preferentemente 5 horas aproximadamente, de 100 a 130 °C, lo más preferentemente a 111-115 °C aproximadamente. En algunas realizaciones preferidas, la reacción se lleva a cabo en un recipiente de reacción cerrado en nitrógeno. Esta reacción de isomerización produce ésteres de alquilo del ácido linoleico conjugado.

Los ésteres de alquilo del ácido linoleico conjugado se convierten en ácidos grasos libres (es decir, ácidos grasos conjugados libres). Preferentemente esto se consigue saponificando en primer lugar los ésteres de alquilo del ácido linoleico conjugado para producir un jabón del ácido linoleico conjugado y a continuación separando el jabón mediante la adición de un ácido. En algunas realizaciones, la saponificación se realiza haciendo reaccionar los ésteres de alquilo del ácido linoleico conjugado con una base adecuada. La presente invención no está limitada al uso de ninguna base en particular. De hecho, se pueden utilizar diferentes bases, incluyendo, pero no limitado a, NaOH y KOH. Asimismo, la presente invención no está limitada al uso de ningún ácido en particular. De hecho, se pueden utilizar diferentes ácidos, incluyendo, pero no limitado a HCl, ácido cítrico, y ácido acético.

Los inventores han descubierto de forma inesperada que durante la saponificación y adición posterior del ácido para producir ácidos grasos libres a partir de un alquiléster conjugado tuvo lugar la reacción inversa. En algunas circunstancias, cantidades residuales de alcohol generado a partir de la saponificación del alquiléster (por ejemplo, metanol o etanol) reaccionan con los ácidos grasos libres en condiciones ácidas para producir ésteres (por ejemplo,

ésteres de etilo o de metilo) del ALC. Esto da lugar a un producto final con un índice de ácido inaceptablemente abajo. Es bien sabido por los expertos en la materia que se produce la esterificación entre ácidos grasos libres y un alcohol si se usan ácidos fuertes como catalizador. No obstante, teniendo en cuenta el bajo contenido de etanol, se espera que no se produzca la esterificación. La razón se debe probablemente a que la adición de agua ácida no elimina el etanol de la fase de ácidos grasos libres como cabría esperar. El ALC, probablemente debido a la polaridad en la región del doble enlace, disuelve el etanol más fácilmente que otros ácidos grasos.

La presente invención contempla que la adición de varias etapas de lavado con ácido suave a los métodos de producción de ALC usando la isomerización con catalizadores de alcoholato desvelados en el presente documento sea particularmente útil en la producción discontinua de ALC. La presente invención supera la acumulación inesperada de ésteres (por ejemplo, ésteres de metilo o ésteres de etilo) de ALC durante la isomerización con catalizadores de alcoholato, al utilizar una pluralidad de (por ejemplo, 2, 3, o superior) lavados con ácidos suaves después de las etapas de isomerización y saponificación para garantizar la eliminación del etanol residual de la mezcla de reacción. Se contempla que la eliminación de cantidades residuales de etanol impida que tenga lugar la reacción de esterificación que produce derivados del éster etílico del ALC. El pH de la mezcla de reacción durante los lavados con ácido suave del ALC saponificado se mantiene entre 5 y 7 aproximadamente. Los ácidos adecuados para su uso en la etapa de lavado con ácidos suaves incluyen, pero no están limitados a, ácido cítrico monohidratado, ácido cítrico, o ácidos orgánicos suaves como el ácido acético. Los ácidos se mezclan con un disolvente (por ejemplo, agua) para producir una solución de lavado con un pH de entre 5 y 7 aproximadamente.

Los Ejemplos 2 y 3 proporcionan realizaciones ejemplares relacionadas con las etapas de lavado con ácidos suaves descritas anteriormente. En particular, el Ejemplo 2 describe el problema de la producción de éster etílico a niveles de producción discontinuos a escala en ciertas realizaciones de los métodos de isomerización de los catalizadores de alcoholato. El Ejemplo 3 describe la adición de etapas de lavado con ácidos suaves después de etapas de isomerización y saponificación en los métodos de producción de catalizadores de alcoholato a niveles de producción discontinuos a escala.

En algunas realizaciones, se puede usar un proceso en línea para la separación del jabón en lugar de un proceso discontinuo. En estas realizaciones, la corriente de jabón del ALC se pasa desde un reactor discontinuo hacia una cámara de reacción en línea para la adición de una solución ácida diluida (preferentemente que tiene un pH de 2 a 3 aproximadamente). Para separar el jabón del ALC en ácidos grasos libres se usa una mezcladora de alta velocidad. Pequeñas cantidades de jabón preferentemente podrían facilitar la formación de una emulsión. Por tanto, además de la mezcla a alta velocidad con el ácido diluido, la temperatura se debe mantener preferentemente de 80 a 90 °C aproximadamente. Desde la cámara de reacción de adición de ácido, inmediatamente se pasa una corriente que contiene las fases oleosa y acuosa (por ejemplo, en los 20 segundos siguientes aproximadamente después de la adición del ácido) en una separadora centrífuga, en la que se separan el aceite y el agua. El aceite preferentemente contiene una pequeña cantidad de agua en esta fase para minimizar la pérdida de aceite en la fase acuosa. La temperatura en esta fase aún se debe mantener entre 80 y 90 °C aproximadamente para facilitar la separación rápida y completa del jabón y minimizar los problemas de emulsión.

Las composiciones que resultan de los procesos descritos anteriormente pueden tener un color ligeramente amarillo debido al jabón residual y la presencia de dímeros. Por consiguiente, en algunas realizaciones preferidas, la composición del ácido graso conjugado se destila para eliminar cualquier impureza. En realizaciones preferidas, el producto final es esencialmente incoloro y se encuentra sustancialmente libre de contaminantes tales como dímeros o jabones. En realizaciones preferidas, las composiciones de ácidos grasos conjugados contienen menos de 10 ppm de jabón y/o menos del 0,1% de dímeros en peso/peso en comparación con el contenido de ácidos grasos conjugados. El índice de ácido de la composición de ALC final producida por los métodos descritos anteriormente es superior a 190, preferentemente que oscila entre 190 y 210 aproximadamente. Por otra parte, el producto final está sustancialmente libre de ésteres del ALC. Por sustancialmente libre, se quiere decir que la concentración de ésteres de etilo del ALC es inferior al 1,0% aproximadamente de la concentración de ácido linoleico conjugado libre en base molar, y preferentemente inferior al 0,5% de la concentración de ácido linoleico conjugado libre en base molar. En realizaciones preferidas, la composición resultante contiene menos del 1,0% de ácidos grasos trans-trans en comparación con otros ácidos grasos en base molar, y preferentemente menos del 0,5% de ácidos grasos trans-trans en comparación con otros ácidos grasos en base molar.

Los ácidos linoleicos conjugados libres producidos por estos métodos son adecuados para diferentes usos. Por ejemplo, el ALC se puede usar como suplemento dietético, se puede añadir a productos alimentarios, o se puede formular para la administración oral como se describe con mayor detalle a continuación. El ALC también se puede utilizar para la producción de acilglicerol, preferentemente diacilglicerol o triacilglicerol, para la administración por vía oral o la incorporación a productos alimentarios o polvos.

III. Estabilización de compuestos del ALC

En el presente documento también se describe la estabilización de compuestos que contienen ALC, incluyendo pero no limitado a, ALC, ésteres de ALC, y triglicéridos de ALC al impedir la oxidación de los compuestos. La presente descripción no se limita a ningún mecanismo particular. De hecho, no es necesario entender el mecanismo para

producir la composición o llevar a cabo los métodos descritos en el presente documento. No obstante, a diferencia de los ácidos grasos no conjugados, el ALC no parece formar productos de descomposición de peróxido. Esto se demostró experimentalmente siguiendo espectrofotométricamente los valores de peróxido (VP) mediante un método de tiocianato férrico clorimétrico. Después de almacenar en un vaso abierto, el VP del ALC era de 32; en comparación, el valor para el ácido linoleico era de 370.

El ALC forma compuestos orgánicos volátiles durante su descomposición, incluyendo hexano. Se comprobó que los productos almacenados en un tambor de acero durante varias semanas contienen hasta 25 ppm de hexano. El hexano tiene un sabor y un olor característicos que es poco deseable en productos alimentarios. La oxidación del ALC parece estar provocada por la presencia de contaminantes metálicos. Así, es ventajoso un sistema para la eliminación de dichos compuestos que promueva la oxidación durante su purificación.

Por otra parte, también es ventajoso añadir compuestos o preparaciones de ALC para reducir la oxidación durante su almacenamiento. Los compuestos que previenen la oxidación (antioxidantes) tienen dos mecanismos de acción generales. El primero es la prevención de la oxidación mediante la captación radicalaria de peróxidos lipídicos. Ejemplos incluyen pero no están limitados a tocoferoles y palmitato de ascorbilo. El segundo mecanismo para prevenir la oxidación es mediante la quelación de iones metálicos. Ejemplos de quelantes oxidantes metálicos incluyen, pero no están limitados a, ésteres del ácido cítrico y lecitina. Algunos compuestos disponibles en el mercado (por ejemplo Controx, Grunau (Henkel), Illertissen, DE) incluyen tanto captadores de peróxido como quelantes metálicos (por ejemplo, lecitina, tocoferoles, palmitato de ascorbilo y ésteres del ácido cítrico). En algunas realizaciones, los quelantes oxidantes metálicos se añaden a los compuestos que contienen ALC para prevenir su oxidación. En otras realizaciones, en la composición de ALC se incluye una combinación de quelantes oxidantes metálicos y captadores de peróxido.

En algunas realizaciones, se usa cromatografía de gases/espectroscopia de masas para detectar la presencia de productos de descomposición de orgánicos volátiles del ALC. En otras realizaciones, se usan mediciones del índice de la estabilidad de aceite (OSI) para detectar la presencia de productos de descomposición de orgánicos volátiles del ALC. En algunas realizaciones se proporcionan métodos para la eliminación de pro-oxidantes (por ejemplo, hierro) de las muestras del ALC. Los métodos incluyen, pero no están limitados a, destilación o adsorción. En algunas realizaciones, se añaden compuestos para prevenir la oxidación del ALC. Ejemplos de compuestos orgánicos volátiles incluyen pentano, hexano, heptano, 2-butenal, etanol, 3-metil butanal, 4-metil pentanona, hexanal, heptanal, 2-pentil furano, y octanal. El experto en la materia entiende que las muestras pueden contener compuestos orgánicos volátiles adicionales, dependiendo de los materiales de partida y de las condiciones de reacción exactas.

En realizaciones preferidas, se adoptan precauciones durante la purificación para impedir la oxidación durante su almacenamiento. Estas precauciones incluyen la eliminación de compuestos que sirven como pro-oxidantes, incluyendo pero no limitado a hierro u otros metales. En algunas realizaciones, se eliminan metales tratando con agentes de adsorción, incluyendo pero no limitado a tierra blanqueante, zeolitas de carbón activo, y sílice. En otras realizaciones, los pro-oxidantes se eliminan por destilación. En algunas realizaciones, la oxidación del ALC se impide mediante la adición al producto final de quelantes oxidantes metálicos o captadores de peróxido. En algunas realizaciones, la cantidad de oxidación se mide mediante el índice de estabilidad de aceite (OSI). El OSI (Véase, por ejemplo, método oficial AOCS Cd 12b-92) es una medida de la resistencia de un aceite a la oxidación. Se define matemáticamente como el tiempo de cambio máximo de la velocidad de oxidación. Esta velocidad se puede determinar matemáticamente. Experimentalmente, el OSI se calcula midiendo el cambio en la conductividad de agua desionizada en la que se disuelven los ácidos orgánicos volátiles (productos de oxidación). Cuando se llevan a cabo las mediciones del OSI, es importante evitar la contaminación por trazas de metales, que pueden acelerar el proceso de oxidación. Esto se consigue generalmente lavando cuidadosamente todos los objetos de vidrio utilizados con una solución de limpieza que carezca de cromato o tensioactivos. El agua debe estar desionizada y todos los disolventes deben ser de calidad altamente purificada.

IV. Administración de compuestos que contienen ALC

Los restos linoleicos conjugados producidos de acuerdo con los métodos de la presente invención se pueden proporcionar en diferentes formas. En algunas realizaciones, la administración es por vía oral. Los restos del ALC se pueden formular con vehículos adecuados tales como fécula, sacarosa o lactosa en comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, soluciones, líquidos, pastas, suspensiones y emulsiones. Preferentemente, las formulaciones de ALC contienen antioxidantes, incluyendo pero no limitado a, Controx, Covi-OX, lecitina y formas solubles en aceite de vitamina C (palmitato de ascorbilo). El ALC se puede proporcionar en solución acuosa, solución oleosa, o en cualquiera de las otras formas descritas anteriormente. El comprimido o la cápsula pueden estar revestidos con un revestimiento entérico que se disuelve a un pH de 6,0 a 7,0 aproximadamente. Un revestimiento entérico adecuado que se disuelve en el intestino delgado pero no en el estómago es el ftalato acetato de celulosa. En algunas realizaciones, el ALC se proporciona como cápsulas de gelatina blanda que contienen 750 mg aproximadamente de ALC. El ALC también se puede administrar por cualquiera de una serie de vías diferentes, incluyendo pero no limitado a, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intramedular, intratecal, intraventricular, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intranasal, enteral, tópica, sublingual o rectal. Detalles adicionales sobre técnicas para

su formulación y administración se pueden encontrar en la última edición de Remington Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

También se puede proporcionar una cantidad eficaz de un resto de ALC (en forma de ácido graso libre, éster de alquilo, o de acilglicerol) como suplemento en diversos productos alimentarios, incluyendo piensos de animales, y bebidas. Para los fines de esta aplicación, productos alimentarios que contienen ALC significa cualquier producto alimentario natural, procesado, dietético o no dietético al que se le haya añadido ALC exógeno. El ALC se puede añadir en forma de ácidos grasos libres, ésteres del ácido linoleico conjugado, o como aceite que contiene triglicéridos parciales o totales del ALC. Por lo tanto, el ALC se puede incorporar directamente a diversos productos alimentarios preparados, incluyendo, pero no limitado a bebidas dietéticas, barras dietéticas, suplementos, alimentos congelados preparados, dulces, aperitivos (por ejemplo, patatas fritas), productos cárnicos preparados, leche, queso, yogur y cualquier otro alimento que contenga grasas o aceites. Los productos alimentarios formulados con ésteres de alquilo o restos de ácidos linoleicos conjugados producidos por catalizadores de alcoholato alcalino contienen alcoholes (por ejemplo, alcohol metílico o etílico) en función de los disolventes y catalizadores utilizados. Generalmente, los alcoholes estarán presentes de 1 a 10 ppm aproximadamente.

Por otra parte, como se ha mostrado anteriormente y en los Ejemplos, las composiciones de ALC pueden contener niveles de compuestos orgánicos volátiles que provoquen que el sabor y el olor de los productos alimentarios que contienen el ALC se vean afectados de forma perjudicial. Se contempla que los productos alimentarios que contienen composiciones de ALC producidas de acuerdo con los métodos de la invención que tienen menos de 100 ppm de compuestos orgánicos volátiles, y preferentemente menos de 5 ppm de compuestos orgánicos volátiles, sean superiores en sabor y olor a productos alimentarios que contienen niveles superiores de compuestos orgánicos volátiles y serán preferibles en ensayos ciegos de sabor y olor. Por consiguiente, algunas realizaciones de la presente invención proporcionan un producto alimentario que contiene un resto de ácido linoleico conjugado, en el que el resto del ácido linoleico conjugado tiene una concentración de compuestos ácidos orgánicos volátiles suficientemente baja de forma que el sabor y olor del producto alimentario no se vean afectados.

Parte experimental

Los siguientes ejemplos se proporcionan para demostrar e ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones y aspectos preferidos de la presente invención y no se deben interpretar como una limitación de su ámbito.

En la descripción experimental que sigue, se aplican las siguientes abreviaturas: M (molar); mM (milimolar); μ M (micromolar); kg (kilogramos); g (gramos); mg (miligramos); μ g (microgramos); ng (nanogramos); L o l (litros); ml (mililitros); μ l (microlitros); cm (centímetros); mm (milímetros); nm (nanómetros); °C (grados centígrados); KOH (hidróxido de potasio); HCl (ácido clorhídrico); Hg (mercurio).

Ejemplo 1

Producción discontinua a gran escala de FAME de cártamo conjugado

La producción de FAME de cártamo conjugado se puede dividir en dos etapas, metanólisis y conjugación. Para la metanólisis, se introdujeron 6000 kg de aceite de cártamo en un reactor cerrado. El reactor se purgó con nitrógeno a presión atmosférica, y se añadieron 1150 l de metanol y 160 kg de NaOCH₃ (solución al 30%). La mezcla se calienta a 65 °C mientras se agita, y se hace reaccionar a 65 °C durante 2 horas. La capa inferior resultante se decantó mientras el reactor se purgaba con nitrógeno gaseoso. A continuación se añadieron 1000 litros de agua (40-50 °C, en los que se habían disuelto 50 kg de monohidrato de ácido cítrico) mientras se agitaba. Las capas se dejaron separar (aprox. 60 min.) y la capa inferior se decantó mientras se purgaba el reactor con nitrógeno gaseoso. El producto de FAME de cártamo resultante se secó a 80 °C al vacío durante una hora. Se puede usar un procedimiento similar para producir ésteres de etilo (véase el Ejemplo 4).

Ejemplo 2

Método de producción discontinuo con lavado a pH bajo

Este ejemplo describe un método de producción discontinuo a escala con productos finales con un índice de ácido inesperadamente bajo. Se sometieron a saponificación 35 kg de un éster etílico del ALC en un recipiente de reacción de 350 l usando 9,8 kg de KOH disueltos en 14,5 kg de agua. La temperatura se mantuvo a 75 °C durante 1 hora. Se usó una ligera sobrepresión (20 kPa) para impedir la formación de jabón durante el ligero incremento de temperatura debido a la reacción de saponificación exotérmica. Después de que la reacción se hubo completado, se añadieron 10 l de agua para facilitar la agitación de la mezcla altamente viscosa. Se añadieron 17,5 l de ácido clorhídrico a la mezcla mientras se agitaba y la mezcla se calentó a 80 °C. Se formaron ácidos grasos libres y la capa inferior se drenó. El pH de la capa inferior estaba por debajo de 3,0-2,0 aproximadamente. Se disolvieron 5 kg de ácido cítrico en 50 kg de agua y se añadieron al reactor mientras se agitaba. La temperatura se incrementó a 90 °C para evitar emulsiones. Se añadieron otros 5 kg de ácido cítrico después de drenar el agua para separar todas las trazas de

jabón. El índice de ácido resultante del producto final era de 186 aproximadamente, que era inferior al valor esperado de 200.

Ejemplo 3

5 Método de producción discontinuo con lavado con ácido suave

Este ejemplo describe un método de producción discontinuo a escala usando una serie de lavados con ácidos suaves. 75,0 kg de éster etílico de aceite de cártamo se sometieron a isomerización usando 1,5 kg de etóxido de potasio. Para su saponificación, el éster etílico se trató con 16,6 kg de KOH disueltos en 32 l de agua. La temperatura de la mezcla se mantuvo entre 75-80 °C, y la reacción se mantuvo en atmósfera de nitrógeno por debajo de 30 kPa de presión. La temperatura en la mezcla de reacción exotérmica se incrementó hasta 85 °C. Después de que la reacción de saponificación se hubo completado, se añadieron 8,0 kg de ácido cítrico monohidratado (sólidos) con agitación vigorosa y se formaron ácidos grasos libres. La fase inferior acuosa con un pH de 6 se drenó. A continuación, se pulverizaron dos lavados de agua en el reactor sin agitar y se dejó decantar antes del drenaje. A continuación, se realizaron tres lavados finales con ácido cítrico monohidratado disuelto en agua mientras se agitaba vigorosamente la mezcla de reacción. Estos tres lavados finales eran de 1,0, 2,0, y 7,0 kg respectivamente. El producto oleoso se secó al vacío. El índice de ácido del producto era de 200.

Ejemplo 4

20 Síntesis de laboratorio de FAEE de cártamo conjugado

La formación de ésteres de etilo a partir de aceite de cártamo se consiguió mezclando 1000 g de aceite de cártamo con 50 ml de etilato sódico al 21% en una solución de etanol y 230 ml de etanol puro en un matraz de fondo redondo. La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora a 78 °C mientras se agitaba, y a continuación se transfirió a un embudo de decantación. Después de la separación de las fases, se decantó la capa inferior de 100 ml. La capa superior que contiene los ésteres de etilo se lavó tres veces con agua caliente, a 90 °C, y a continuación se secó al vacío (0,3 hPa aproximadamente) a 180 °C.

La conjugación del FAEE destilado a partir del aceite de cártamo para producir un producto de FAEE de ALC se realizó mezclando 100 g de FAEE con 2,00 g de polvo de etilato sódico y 0,66 g de etanol en un mini-reactor. El aire se sustituyó por nitrógeno y a continuación el reactor se calentó a 120 °C. Después de que la mezcla se hubo agitado durante 3 horas a 120 °C, el reactor se enfrió 80 °C. A continuación, el aceite conjugado se lavó 5 veces con 50 g de agua caliente, 80-90 °C. El agua de lavado número 4 contenía 2 g de ácido cítrico disuelto. A continuación el éster de etilo se secó al vacío. El índice de ácido final del éster de etilo del ALC era de 0,9. La cantidad residual de ácido linoleico no conjugado era del 0,9%.

Lo que debe quedar claro de lo anterior es que la presente invención proporciona una composición de ácido linoleico conjugado de alta pureza que se puede usar en la formulación de piensos animales y productos alimentarios adecuados para el consumo humano.

REIVINDICACIONES

1. Método para la producción de una composición de ácido linoleico conjugado con un índice de ácido superior a 190, que comprende:

a) el suministro:

- i) de una composición que comprende ésteres del ácido linoleico; y
- ii) un catalizador de alcoholato;

b) el tratamiento de dicha composición que comprende ésteres del ácido linoleico con dicho catalizador de alcoholato para producir una composición de éster del ácido linoleico conjugado;

c) el tratamiento de dicha composición del éster del ácido linoleico conjugado con un álcali para producir una composición del ácido linoleico conjugado saponificado; y

d) el tratamiento de dicha composición del ácido linoleico conjugado saponificado con una pluralidad de lavados con ácidos suaves que tienen un pH entre 5 y 7 para producir una composición de ácido graso conjugado libre.

2. Método para la producción de una composición de ácido linoleico conjugado con un índice de ácido superior a 190, que comprende:

a) el suministro:

- i) de una composición que comprende ésteres del ácido linoleico; y
- ii) un catalizador de alcoholato;

b) el tratamiento de dicha composición que comprende ésteres del ácido linoleico con dicho catalizador de alcoholato para producir una composición de éster del ácido linoleico conjugado;

c) el tratamiento de dicha composición del éster del ácido linoleico conjugado con un álcali en condiciones tales que se produce una composición de ácido linoleico conjugado saponificado que comprende alcohol residual;

d) la inyección de una solución de ácido fuerte en la composición de ácido linoleico conjugado saponificado en condiciones tales que se producen una fase oleosa que comprende ácidos grasos conjugados libres y una fase acuosa; y

e) la separación inmediata de dicha fase oleosa y dicha fase acuosa en condiciones tales que esencialmente se previene la re-esterificación entre dicho alcohol residual y dichos ácidos grasos conjugados.

3. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que dicha composición que comprende ésteres del ácido linoleico procede de un aceite seleccionado del grupo constituido por aceite de cártamo, de girasol y de maíz.

4. El método de la reivindicación 1 o 2, en el que dicho catalizador de alcoholato se selecciona del grupo constituido por metilato de sodio, metilato de potasio, etilato de sodio y etilato de potasio.

5. El método de la reivindicación 1, en el que dichos lavados con ácidos suaves se realizan con una solución de ácido cítrico.

6. El método de la reivindicación 2, en el que la separación se realiza mediante separación centrífuga.

7. El método de la reivindicación 2, en el que dicha solución de ácido fuerte tiene un pH de entre 2 y 3.