

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 354**

51 Int. Cl.:

C07D 311/72 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.08.2013 PCT/EP2013/066820**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.02.2014 WO14023849**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.08.2013 E 13748031 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 2882730**

54 Título: **Tocoferoles con estabilidad cromática incrementada**

30 Prioridad:

10.08.2012 EP 12180088

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

23.03.2017

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon, 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**WILDERMANN, ANGELA;
EBNER, NIKLAS;
STAEUBLE, VIKTOR;
WEYLAND, ANDREAS y
DOORNENBAL, OTTO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 606 354 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

Tocoferoles con estabilidad cromática incrementada

Campo técnico

La invención se refiere al campo de la preparación y el uso de tocoferoles.

5 Antecedentes de la invención

Los tocoferoles son sustancias importantes en el campo de los ingredientes de alimentos y piensos. Se sabe desde hace mucho tiempo que los tocoferoles son parte de la vitamina E y muestran una importante bioactividad.

10 Se sabe que los tocoferoles son sensibles al aire y la luz. Se ha observado que los tocoferoles cambian gradualmente de color y se vuelven más oscuros y más amarillentos/parduscos durante el almacenamiento al aire. En ciertas aplicaciones, este cambio de color altera el aspecto del producto y de ahí que se desee incrementar la estabilidad cromática. A fin de reducir este efecto, se recomienda que los tocoferoles se almacenen en un recipiente cerrado, particularmente bajo un gas inerte y a baja temperatura.

15 Los aceites vegetales y las grasas tienen a menudo olores y colores fuertes no deseados y, de ahí, es necesario el refinado para tener una calidad aceptable para el consumo por animales o seres humanos. Este refinado implica diferentes etapas de purificación de las que el blanqueo es la etapa más importante. Se sabe desde hace mucho tiempo que las tierras blanqueadoras son eficaces para el refinado de aceites y grasas comestibles. Las tierras blanqueadoras también se conocen como arcillas blanqueadoras. Se ha encontrado que para ciertos propósitos, las
20 tierras blanqueadoras se pueden modificar mediante el tratamiento con ácidos fuertes y que esas tierras blanqueadoras tratadas con ácido, que también se conocen como tierras blanqueadoras activadas con ácido, exhiben un mejor comportamiento en el blanqueo. Sin embargo, se sabe, por ejemplo de J. Am. Oil Chem. Soc (2011) 88: 127-132, que el nivel de tocoferoles que está presente en el aceite que se va a refinar se reduce notablemente por la etapa de blanqueo y que la adsorción de los tocoferoles sobre las arcillas blanqueadoras se
25 considera la razón de esto. Por lo tanto, a menudo se añaden tocoferoles a los aceites y las grasas comestibles para incrementar de nuevo el nivel de tocoferoles a fin de estabilizar esos aceites contra el deterioro oxidativo adicional tal como se divulga en el documento US 4.101.673.

30 El documento FR 962 797 divulga que se pueden obtener tocoferoles a partir de diferentes aceites vegetales. Divulga además un método de purificación y/o separación de tocoferoles a partir de tales fuentes por medio de un adsorbente que es arcilla, caolín o gel de sílice. En este método, en primer lugar, el tocoferol se adsorbe desde una solución muy diluida en un disolvente no polar sobre el adsorbente, preferiblemente en una columna, y, de ahí, se separa del resto de la composición de abastecimiento. En una segunda etapa, el tocoferol adsorbido se extrae a continuación del adsorbente mediante percolación por medio de otro disolvente que es más polar. Al usar diferentes
35 disolventes, los tocoferoles α y γ pueden separarse entre sí y aislarse de una mezcla o concentrado ya que resultan de fuentes de aceite vegetal naturales. Sin embargo, esta purificación es muy cara ya que requiere una gran cantidad de adsorbente así como de diferentes disolventes y no es adecuada para ser usada para grandes cantidades y formas muy concentradas de tocoferoles ya que resultan de una síntesis química.

40 La necesidad de tocoferol en el mercado mundial es extremadamente grande y, por lo tanto, la mayor parte de los tocoferoles disponibles comercialmente se sintetiza a partir de productos petroquímicos y no se origina a partir de fuentes biológicas. Estas síntesis dan tocoferol en forma pura o en soluciones muy altamente concentradas que tienen una estabilidad cromática limitada.

Sumario de la invención

45 El problema a resolver por la presente invención es incrementar la estabilidad cromática de los tocoferoles.

Sorprendentemente, se ha encontrado que el método según la reivindicación 1 es capaz de resolver este problema. Particularmente, poner en contacto el tocoferol con tierras blanqueadoras activadas con ácido conduce a una mejora notable de la estabilidad cromática.

50 Es particularmente sorprendente que exactamente las tierras blanqueadoras activadas con ácido sean adecuadas para este propósito teniendo en cuenta el hecho de que se sabe que tal material adsorbente adsorbe exactamente con preferencia el producto que se va a tratar, es decir los tocoferoles.

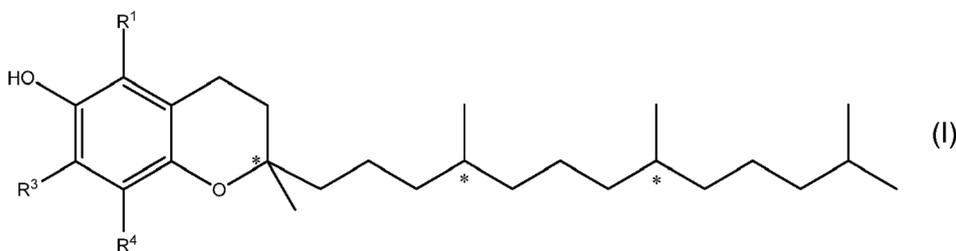
55 El método es muy eficaz y fácil. Permite producir tocoferoles con alta calidad, así, este método es muy atractivo para los productores de vitamina E y para el mercado. Se encontró particularmente que la estabilidad cromática se puede incrementar sin la necesidad de incorporar continuamente un aditivo al tocoferol. Después de la puesta en contacto

del tocoferol, la tierra blanqueadora activada con ácido se puede retirar completamente y, no obstante, el tocoferol es posteriormente mucho más estable cromáticamente que el tocoferol no tratado. Se ha observado que particularmente el incremento del componente de color rojo (incremento del valor a^* (CIE-L*a*b*)) conocido en los tocoferoles es casi inexistente cuando se usa el presente método. Particularmente, el método no implica ningún compuesto tóxico para la estabilización que pondría en cuestión el uso de este tocoferol tratado en el campo de la aplicación a alimentos o piensos. Es particularmente sorprendente que el contacto del tocoferol con la tierra blanqueadora activada con ácido no tenga casi efecto sobre el color inicial, pero tiene un efecto beneficioso notable sobre la estabilidad cromática durante el almacenamiento a largo plazo de tocoferol, es decir en el tiempo posterior al contacto con la tierra blanqueadora activada con ácido.

Aspectos adicionales de la invención son objeto de reivindicaciones independientes adicionales. Realizaciones particularmente preferidas son objeto de reivindicaciones dependientes.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere en un primer aspecto a un método para preparar tocoferol de fórmula (I) con una estabilidad cromática incrementada, que comprende la etapa de poner en contacto el tocoferol de fórmula (I), en la forma de tocoferol de fórmula (I) puro o en la forma de una solución que comprende más de 60% en peso de tocoferol de fórmula (I), con una tierra blanqueadora activada con ácido.



en donde R^1 , R^3 y R^4 son independientemente unos de otros hidrógeno o grupos metilo;

y en donde cada * representa un centro quiral individual.

El término "independientemente unos de otros" en este documento significa, en el contexto de sustituyentes, restos o grupos, que los sustituyentes, restos o grupos denominados idénticamente pueden estar presentes simultáneamente con un significado diferente en la misma molécula.

Un grupo "alquilo C_{x-y} " o "acilo C_{x-y} " es un grupo alquilo o acilo, respectivamente, que comprende de x a y átomos de carbono, es decir, por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-3} es un grupo alquilo que comprende de 1 a 3 átomos de carbono. El grupo alquilo o el grupo acilo puede ser lineal o ramificado.

El término "hidrógeno" significa en el presente documento H y no H_2 .

El tocoferol de fórmula (I) se pone en contacto con una tierra blanqueadora activada con ácido.

Tierra blanqueadora activada con ácido

Se sabe por los expertos en la técnica que el término "tierra blanqueadora" (alemán: "Bleicherde") es un nombre colectivo para un grupo de silicatos de aluminio y/o magnesio que comprenden agua (Römpp, Lexikon der Chemie, Bleicherde, 10. Auflage, Stuttgart, 1996, página 469). Tierras blanqueadoras particularmente adecuadas son atapulgita, bentonita y montmorillonita.

Las "tierras blanqueadoras activadas con ácido" son tierras blanqueadoras que se tratan mediante ácidos minerales fuertes. Este tratamiento con ácido conduce a intercambio iónico en la tierra blanqueadora. Debido a este intercambio iónico, es decir activación con ácido, las propiedades de las tierras blanqueadoras se modifican mucho.

La tierra blanqueadora activada con ácido es preferiblemente una bentonita activada con ácido. Particularmente adecuadas son tierras blanqueadoras activadas con ácido que se comercializan bajo la marca comercial TONSIL® por Süd-Chemie.

En una realización adicional, las tierras blanqueadoras activadas con ácido son las comercializadas como arcillas activadas F-20 y F-20X por BASF.

La tierra blanqueadora activada con ácido tiene preferiblemente una superficie específica (BET) entre 150 y 400 m²/g, preferiblemente entre 250 y 375 m²/g, más preferiblemente entre 300 y 350 m²/g. La superficie específica se mide según el método BET (Brunauer, Emmett y Teller) que es un método conocido comúnmente para la determinación de superficies específicas de partículas sólidas mediante adsorción física de gas, particularmente como se describe en ISO 9277.

Particularmente, una suspensión al 10% en peso en agua tiene un pH de entre 1,5 y 5, preferiblemente entre 1,5 y 4, medido a 25°C y después de la filtración.

La acidez de la tierra blanqueadora activada con ácido, medida como mg de KOH/g, está preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 22, más preferiblemente en el intervalo de 0,2 a 21, aún más preferiblemente en el intervalo de 0,3 a 20.

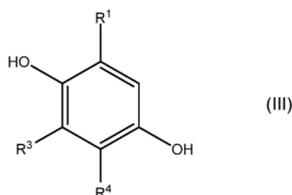
Por otra parte, se prefiere que la tierra blanqueadora activada con ácido tenga después del secado a 110°C durante 2 horas una cantidad residual de CaO de menos de 1,5% en peso, particularmente entre 0,001 y 0,8% en peso.

Particularmente adecuados son los productos de la marca comercial TONSIL® SUPREME tales como TONSIL® SUPREME 110 FF, TONSIL® SUPREME 112 FF, TONSIL® SUPREME 114 FF, TONSIL® SUPREME 115 FF y TONSIL® SUPREME 118 FF y TONSIL® Optimum 210 FF que permiten una separación rápida, particularmente una filtración rápida. Por otra parte, son adecuados los productos vendidos como arcillas activadas F-20 y F-20X por BASF. Se ha observado que TONSIL® SUPREME 115 FF, la arcilla activada F-20 y F-20X son particularmente adecuados para el propósito de la presente invención.

Las tierras blanqueadoras activadas con ácido son muy interesantes en vista de los aspectos toxicológicos. Las tierras blanqueadoras activadas con ácido son particularmente adecuadas para el tratamiento de ingredientes de alimentos y piensos, puesto que ya desde hace mucho tiempo las tierras blanqueadoras activadas con ácido se han usado a escala industrial para el tratamiento de aceites vegetales y grasas. Las tierras blanqueadoras activadas con ácido también se pueden retirar fácilmente por completo de los tocoferoles.

El tocoferol de fórmula (I) es un producto conocido como tal y es parte de la vitamina E. Se puede producir de diferentes modos según se divulga en Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Publicación 2010, 7ª Edición, "Vitamins", páginas 43 - 47 o en el documento WO 2005/054223 A2.

La ruta de síntesis preferida es la condensación de la correspondiente metil-, dimetil- o trimetilhidroquinona de fórmula (III) con fitol o isofitol.



Para esta condensación, se puede usar una serie de catalizadores tales como ZnCl₂/ácido mineral, BF₃/AlCl₃, Fe/HCl, ácido trifluoroacético o ácido bórico/ácido carboxílico así como sales de indio (III) o escandio (III) según se divulga en el documento WO 2005/121115 A1. Por otra parte, catalizadores adecuados son heteropoliácidos, particularmente ácido 12-tungstosfosfórico o 12-tungstosilícico.

Dichas reacciones no son estereoespecíficas y, de ahí que se obtenga una mezcla de isómeros de tocoferol de fórmula (I). Esto se refleja mediante el uso del * en las fórmulas de este documento. Debido al hecho de que hay 3 centros quirales en los compuestos de fórmula (I), existen 8 isómeros individuales. Al ser este producto una mezcla de configuración R y S en cada centro quiral (2, 4' y 8') indicado por * en este documento, también se denomina (*todo-rac*)-tocoferol.

En vista del interés industrial y el volumen de producción, se prefiere que el tocoferol de fórmula (I) sea (*todo-rac*)-tocoferol, particularmente (*todo-rac*)- α -tocoferol.

Puesto que los diferentes isómeros tienen diferente bioactividad, es interesante sintetizar específicamente un isómero deseado que tenga gran bioactividad. Se ha observado que los isómeros de (2R, 4'R, 8'R)-tocoferol exhiben una bioactividad particularmente alta. Existen síntesis estereoselectivas tales que dan bien isómeros específicos o bien mezclas con menos isómeros solamente. Por ejemplo, se puede usar fitol natural para la síntesis anterior. El fitol natural consiste solamente en el isómero R,R y, de ahí que sea isómeramente puro. Por lo tanto, la reacción anterior conduce a una mezcla de (2R, 4'R, 8'R)-tocoferol y (2S, 4'R, 8'R)-tocoferol, también conocida como 2-*amb*-tocoferol. Sin embargo, como el fitol natural, o isofitol, está disponible comercialmente sólo en cantidades bastante

pequeñas y es bastante caro, el potencial de uso del fitol natural, o isofitol, para la síntesis a escala industrial de tocoferoles está bastante limitado.

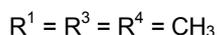
5 Sin embargo, se ha encontrado que al usar complejos de iridio quirales específicos, se puede conseguir una hidrogenación asimétrica de alquenos. Los complejos de iridio quirales divulgados en el documento WO 2006/066863 A1 así como la solicitud en tramitación EP11169784,3 son particularmente adecuados para este propósito. Mediante este uso de hidrogenación asimétrica, se puede obtener 2-*ambo*-tocoferol, cuyos isómeros se pueden separar mucho más fácilmente, más eficazmente y particularmente de un modo mucho más económico que las mezclas isómeras obtenidas mediante procedimientos tradicionales.

10 Por lo tanto, se prefiere en otra realización que el tocoferol de fórmula (I) sea una mezcla de (2R, 4'R, 8'R)-tocoferol y (2S, 4'R, 8'R)-tocoferol.

Más preferiblemente, el tocoferol de fórmula (I) es (2R, 4'R, 8'R)-tocoferol.

15 Lo más preferiblemente, el tocoferol de fórmula (I) es (2R, 4'R, 8'R)- α -tocoferol.

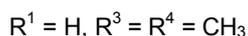
Se prefieren las siguientes combinaciones de R¹, R³ y R⁴:



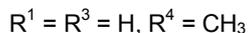
o

20 $R^1 = R^4 = CH_3, R^3 = H$

o



o



25 La más preferida es la combinación R¹ = R³ = R⁴ = CH₃.

Por lo tanto, preferiblemente, el tocoferol de fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, particularmente α -tocoferol.

30 Se prefiere que solo un tipo de tocoferol de fórmula (I) esté presente cuando se realiza el contacto con la tierra blanqueadora activada con ácido. En otras palabras, se prefiere que no se pongan en contacto con la tierra blanqueadora activada con ácido mezclas de diferentes tocoferoles con diferentes grupos R¹, R³ y R⁴, particularmente mezclas que comprendan α -tocoferol y γ -tocoferol.

35 Un elemento clave de la presente invención es la interacción de la tierra blanqueadora activada con ácido con el tocoferol de fórmula (I), en forma pura o en forma de tocoferol en solución muy concentrada. Esta interacción requiere un contacto físico del tocoferol con la tierra blanqueadora activada con ácido. Se desea que el contacto sea a fondo. De ahí que se pueda usar principalmente cualquier posibilidad que permita un contacto a fondo entre la superficie de la tierra blanqueadora activada con ácido con el tocoferol de fórmula (I).

40 Una posibilidad preferida para este contacto a fondo, que es particularmente adecuado para el propósito de la invención, es cuando el contacto se realiza al añadir la tierra blanqueadora activada con ácido al tocoferol de fórmula (I) y agitar. Esto conduce a una suspensión de tierra blanqueadora activada con ácido en una fase líquida que comprende el tocoferol de fórmula (I). Esto se puede conseguir de un modo continuo o discontinuo en un recipiente agitado o un reactor cíclico o una cascada de esos tipos de reactor.

45 También existen otras posibilidades de contacto. El contacto con la tierra blanqueadora activada con ácido se puede conseguir, por ejemplo, mediante un flujo del tocoferol sobre la tierra blanqueadora activada con ácido que está inmovilizada sobre un soporte tal como una placa o una pared o mediante un flujo a través de una columna rellena con tierra blanqueadora activada con ácido. A fin de incrementar el tiempo de contacto entre la tierra blanqueadora activada y el tocoferol, es conveniente usar un flujo en un circuito continuo. Sin embargo, se ha observado que particularmente el uso de un reactor de lecho fijo es desaconsejable ya que el contacto no es suficiente para permitir un procedimiento industrialmente eficaz con una caída de presión aceptable.

55 Se prefiere que el contacto se realice bajo condiciones inertes, particularmente bajo nitrógeno.

Por otra parte, se ha observado que el contacto es particularmente eficaz cuando el contacto se efectúa a temperatura elevada, particularmente a una temperatura de entre 80 y 160°C, preferiblemente entre 100 y 150°C.

5 Se prefiere además que el tiempo de contacto esté entre 30 y 300 minutos, preferiblemente entre 45 y 180 minutos, más preferiblemente entre 60 y 120 minutos.

Se prefiere particularmente que el contacto se realice a una presión absoluta de 0,01 - 1,013 mbar, preferiblemente 10 - 500 mbar, más preferiblemente 20 - 200 mbar.

10 La etapa de contacto se puede realizar en un procedimiento continuo o discontinuo.

Se ha observado que se prefiere que la relación en peso de tierra blanqueadora activada con ácido a tocoferol de fórmula (I) esté entre 0,5/100 y 5/100, particularmente entre 1/100 y 3/100, preferiblemente entre 1/100 y 2/100. Por ejemplo, usar 5 g de tierra blanqueadora activada con ácido por 100 g de tocoferol de fórmula (I) conduce a una relación en peso de tierra blanqueadora activada con ácido a tocoferol de fórmula (I) de 5/100.

15 El tocoferol de fórmula (I) se pone en contacto como tal, es decir en la forma de tocoferol de fórmula (I) puro, o en la forma de una solución que comprende más de 60%, preferiblemente más de 90%, particularmente más de 95%, con la tierra blanqueadora activada con ácido. Para la solución, se prefiere un disolvente no polar, seleccionado particularmente del grupo que consiste en hexano, heptano, xileno y tolueno.

20 El uso de disolventes para dar una solución es ventajoso en vista de la disminución de la viscosidad del tocoferol de fórmula (I). Una viscosidad inferior permite un mejor contacto, particularmente a temperaturas inferiores, y una separación más fácil y más rápida de la tierra blanqueadora activada con ácido.

25 Como el método de la invención apunta particularmente a tocoferoles que se originan de procedimientos sintéticos químicos, ninguna solución debe comprender ningún triglicérido ni ningún ácido graso, particularmente debido a que están presentes en los aceites vegetales.

30 Después de poner en contacto el tocoferol de fórmula (I) con una tierra blanqueadora activada con ácido, la tierra blanqueadora activada con ácido se separa del tocoferol de fórmula (I) en una etapa adicional. La separación se puede conseguir, por ejemplo, al separar por filtración la tierra blanqueadora activada con ácido después del contacto o mediante centrifugación.

35 Estabilidad cromática

Se ha observado que el método de esta invención conduce a una estabilidad cromática incrementada del tocoferol de fórmula (I).

40 Los colores son difíciles de describir. Uno de los métodos es la representación del color mediante el llamado *espacio cromático Lab*. Actualmente, el método Lab más usado es el CIE-L*a*b* que fue propuesto por CIE en 1976. En esta representación el parámetro "L", resp. "L*", es la luminosidad, y los parámetros "a", resp. "a*", y "b", resp. "b*", son dimensiones de oponentes de color. El parámetro L, resp. L*, tiene un valor entre 0 y 100, los parámetros a y b, resp. a* y b*, tienen un valor entre -100 y 100.

45 De ahí que los cambios de color se definan por un cambio de valores de L, resp. L*, (= ΔL resp. ΔL*), a, resp. a*, (= Δa resp. Δa*), y/o b, resp. b*, (= Δb resp. Δb*).

A pesar de que la teoría del fondo es bastante compleja, una disminución del valor de L* conduce a una sensación de un color más oscuro. Un incremento del valor a* conduce a una sensación de mejora del componente de color rojo. Un incremento del valor b* conduce a una sensación de mejora del componente de color amarillo.

50 Habitualmente, un cambio de color no es solamente un cambio de un parámetro individual L, a o b, resp. L*, a* o b*, sino un cambio de más de uno de estos parámetros simultáneamente.

55 De ahí que se haya definido la diferencia de color que se expresa mediante ΔE, resp. ΔE*, según la siguiente fórmula

$$\Delta E = \sqrt{\Delta L^2 + \Delta a^2 + \Delta b^2}$$

$$\Delta E^* = \sqrt{\Delta L^{*2} + \Delta a^{*2} + \Delta b^{*2}}$$

La determinación del beneficio de esta invención se aprecia mejor cuando el color y la estabilidad cromática del tocoferol de fórmula (I) preparado mediante el método de la invención ("*tocoferol de la invención*") se comparan con el tocoferol correspondiente ("*tocoferol comparativo*") que se ha preparado de forma idéntica excepto que no se ha puesto en contacto con una tierra blanqueadora activada con ácido.

Es importante apreciar que el color inicial del *tocoferol de la invención* es casi idéntico al del *tocoferol comparativo*.

Sin embargo, el *tocoferol de la invención* exhibe una estabilidad cromática muy pronunciada en comparación con el *tocoferol comparativo*.

El *tocoferol de la invención* es casi incoloro directamente después de la preparación. El valor L^* es mayor de 95, y el valor de a^* está entre 0 y -5, y el valor de b^* está entre 0 y menos de 15.

El grado de estabilidad cromática en el contexto de esta invención se define en vista del grado de cambio de los parámetros L , a o b , resp. L^* , a^* o b^* , es decir por ΔL , Δa o Δb , resp. ΔL^* , Δa^* o Δb^* , a lo largo del tiempo de almacenamiento siempre con relación a los valores iniciales, es decir antes del almacenamiento. Más específicamente, se define por la diferencia de color ΔE^* a lo largo del tiempo de almacenamiento.

Por una parte, se ha encontrado particularmente que el *tocoferol de la invención* muestra una disminución mucho menor del valor L , resp. L^* , que el *tocoferol comparativo*. Se ha encontrado, particularmente cuando las medidas se realizan en cubetas de vidrio de 10 mm de diámetro, según se describe con más detalle en la parte experimental, que la relación del ΔL del *tocoferol de la invención* al ΔL del *tocoferol comparativo* es típicamente menor de 0,7, particularmente menor de 0,6, después de 10 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire). Después de 30 días de almacenamiento bajo estas condiciones, esta relación es incluso menor de 0,5, particularmente menor de 0,4. El valor de L^* del *tocoferol de la invención* es preferiblemente mayor que 85 después de 10 días y mayor que 80, preferiblemente mayor que 85, después de 30 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire).

Por otra parte, se ha encontrado particularmente que el *tocoferol de la invención* muestra solamente un cambio muy pequeño en el parámetro a^* , mientras que el *tocoferol comparativo* muestra típicamente un incremento muy fuerte del parámetro a^* . Se ha encontrado, particularmente cuando las medidas se realizan en cubetas de vidrio de 10 mm de diámetro, según se describe con más detalle en la parte experimental, que la relación del Δa^* del *tocoferol de la invención* al Δa^* del *tocoferol comparativo* es típicamente menor de 0,25, particularmente menor de 0,20, después de 10 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire). Después de 30 días de almacenamiento bajo estas condiciones, esta relación es incluso menor de 0,15, particularmente menor de 0,10. El valor de a^* del *tocoferol de la invención* está preferiblemente entre 0 y 2 después de 10 días y entre 0 y 3, preferiblemente entre 0 y 2, después de 30 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire).

Por otra parte, se ha encontrado particularmente que el *tocoferol de la invención* muestra una disminución muy inferior del valor b , resp. b^* , que el *tocoferol comparativo*. Se ha encontrado, particularmente cuando las medidas se realizan en cubetas de vidrio de 10 mm de diámetro, según se describe con más detalle en la parte experimental, que la relación del Δb^* del *tocoferol de la invención* al Δb^* del *tocoferol comparativo* es típicamente menor de 0,9, particularmente menor de 0,8, después de 10 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire). Después de 30 días de almacenamiento bajo estas condiciones, esta relación es incluso menor de 0,9, particularmente menor de 0,8. El valor de b^* del *tocoferol de la invención* está preferiblemente entre 0 y 40, preferiblemente entre 0 y 30, después de 10 días y entre 0 y 50, preferiblemente entre 0 y 45, después de 30 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire).

Por otra parte, se ha encontrado particularmente que el *tocoferol de la invención* muestra una diferencia de color ΔE , resp. ΔE^* , muy inferior que el *tocoferol comparativo*. Se ha encontrado, particularmente cuando las medidas se realizan en cubetas de vidrio de 10 mm de diámetro, según se describe con más detalle en la parte experimental, que la relación del ΔE^* del *tocoferol de la invención* al ΔE^* del *tocoferol comparativo* es típicamente menor de 0,8, particularmente menor de 0,7, después de 10 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire). Después de 30 días de almacenamiento bajo estas condiciones, esta relación es incluso menor de 0,7, particularmente menor de 0,65. El valor de ΔE^* del *tocoferol de la invención* está preferiblemente entre 0 y 30, preferiblemente entre 0 y 25, después de 10 días y entre 0 y 50, preferiblemente entre 0 y 40, después de 30 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire).

El método mencionado anteriormente se caracteriza por que la estabilidad cromática incrementada se define al mostrar un ΔE_t^* inferior que el correspondiente tocoferol de fórmula (I), que no se ha puesto en contacto con una tierra blanqueadora activada con ácido

$$\Delta E_t^* = \sqrt{(L_o^* - L_t^*)^2 + (a_o^* - a_t^*)^2 + (b_o^* - b_t^*)^2}$$

Siendo L_o^* , resp. a_o^* , resp. b_o^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido antes del almacenamiento y siendo L_t^* , resp. a_t^* , resp. b_t^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido después de un tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición a aire que es al menos 200 horas a 25°C. Los valores L^* y los valores a^* y los valores b^* se miden según el método CIE-L*a*b*.

5 El valor de $\Delta E_{237 \text{ horas}}^*$, respectivamente según se analiza anteriormente el valor de $\Delta E_{10 \text{ días}}^*$, para el *tocopherol de la invención*, es decir el tocoferol de fórmula (I) que se prepara según el método de la invención, está entre 0 y 30, preferiblemente entre 0 y 25 (es decir después de 237 horas, resp. 10 días, de almacenamiento a 25°C y exposición al aire). El valor de $\Delta E_{722 \text{ horas}}^*$, respectivamente según se analiza anteriormente el valor de $\Delta E_{30 \text{ días}}^*$, para el *tocopherol de la invención*, es decir el tocoferol de fórmula (I) que se prepara según el método de la invención, está entre 0 y 50, preferiblemente entre 0 y 40, después de 722 horas, resp. 30 días de almacenamiento a 25°C en un matraz abierto (exposición al aire).

Preferiblemente, el método comprende además las etapas posteriores

15 a) medir el valor L^* y el valor a^* y el valor b^* del tocoferol de fórmula (I) que se ha puesto en contacto con la tierra blanqueadora activada con ácido antes y después de un tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición al aire que es al menos 200 horas a 25°C y calcular el valor ΔE_t^* del mismo

$$\Delta E_t^* = \sqrt{(L_o^* - L_t^*)^2 + (a_o^* - a_t^*)^2 + (b_o^* - b_t^*)^2}$$

20 siendo L_o^* , resp. a_o^* , resp. b_o^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido antes del almacenamiento y siendo L_t^* , resp. a_t^* , resp. b_t^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido después de un tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición;

b) medir el valor L^* y el valor a^* y el valor b^* del correspondiente tocoferol de fórmula (I) que no se ha puesto en contacto con una tierra blanqueadora activada con ácido antes y después del tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición a aire seleccionado en la etapa a) y calcular el valor ΔE_t^* del mismo

25
$$\Delta E_t^* = \sqrt{(L_o^* - L_t^*)^2 + (a_o^* - a_t^*)^2 + (b_o^* - b_t^*)^2}$$

siendo L_o^* , resp. a_o^* , resp. b_o^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido antes del almacenamiento y siendo L_t^* , resp. a_t^* , resp. b_t^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido después de un tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición;

c) comparar el valor ΔE_t^* medido en la etapa a) con el valor ΔE_t^* medido en la etapa b);

30 d) detectar que el valor ΔE_t^* medido en la etapa a) es inferior que el valor ΔE_t^* medido en la etapa b);

en donde los valores L^* y los valores a^* y los valores b^* se miden según el método CIE-L*a*b*.

35 Finalmente, es importante subrayar que este método no necesita ningún aditivo que necesite permanecer continuamente en el tocoferol de fórmula (I) que finalmente restringiría los posibles campos de aplicación de los tocoferoles debido a las dudas o limitaciones toxicológicas de tal aditivo. Sin embargo, el presente método no tiene estas limitaciones y por lo tanto es óptimo para el uso de tocoferoles en aplicaciones a productos farmacéuticos, alimentos o piensos.

40 En un aspecto adicional la invención se refiere al uso de una tierra blanqueadora activada con ácido para la decoloración de tocoferol de fórmula (I), en la forma de tocoferol de fórmula (I) puro, o en la forma de una solución que comprende más de 60% en peso de tocoferol de fórmula (I). El tocoferol de fórmula (I) ya se ha descrito anteriormente con detalle.

45 El tocoferol de fórmula (I) se puede usar en diferentes campos. Preferiblemente, se puede usar en el campo de los productos farmacéuticos, los alimentos o los piensos.

Por lo tanto, particularmente el procedimiento para preparar una composición de alimento o pienso con una estabilidad cromática incrementada que comprende las etapas de

50 i) preparar un tocoferol de fórmula (I) con una estabilidad cromática incrementada según el método que se describe anteriormente;

y

ii) añadir tocoferol de fórmula (I) con una estabilidad cromática incrementada procedente de la etapa i) a al menos un complemento dietético o ingrediente de alimentos o piensos;

representa un aspecto adicional de las presentes invenciones.

5 **Ejemplos**

Ejemplo comparativo Ref.1:

Se añadieron al reactor 100 kg de (todo-rac)- α -tocoferol. En este reactor, la muestra se agitó a una presión absoluta de 50-60 mbar bajo nitrógeno durante 90 minutos a 130 °C. Posteriormente, la muestra se rectificó bajo vacío mediante una columna de rectificación.

10 **Ejemplo 1**

Como en el ejemplo comparativo Ref. 1, se añadieron al reactor 100 kg de (todo-rac)- α -tocoferol. A este reactor se han añadido 2 kg de TONSIL® SUPREME 115 FF y se ha agitado a una presión absoluta de 50-60 mbar bajo nitrógeno durante 90 minutos a 130 °C. Posteriormente, la tierra blanqueadora activada con ácido se separó por filtración. A continuación, la muestra se rectificó bajo condiciones idénticas a las usadas para el ejemplo comparativo Ref. 1. Excepto el contacto con la tierra blanqueadora activada con ácido, el ejemplo 1, de ahí, se ha preparado de modo idéntico al ejemplo comparativo Ref.1.

Muestras de almacenamiento Ref.1 y 1 & Resultados:

Las muestras de Ref.1 y 1 se han tomado y cargado en cubetas de vidrio con 10 mm de diámetro y 8,5 cm de longitud, de modo que cada cubeta mostrara un nivel de llenado de 4,5 cm (medido desde el fondo) con la sustancia que se va a probar. Las cubetas no se cerraron.

Para la medida, una muestra (cubeta) se tomo, se agitó y los valores L^* , a^* y b^* se han medido en un LIC0 200 (Dr. Lange) según el método CIE-L a b*. Estos valores medidos se representan en la tabla 1 como L_o^* , resp. a_o^* , resp. b_o^* .

Las otras cubetas del ejemplo 1, resp. Ref.1, se han almacenado a 25°C con exposición al aire (al no cerrar las cubetas). Después del tiempo t indicado en la tabla 1, se tomo una cubeta, se agitó y de acuerdo con esto se han medido los valores de L_t^* resp. a_t^* resp. b_t^* . Los valores medidos se representan en la tabla 1.

La diferencia de color ΔE_t^* se calculó a partir de los correspondientes valores usando la fórmula

30

$$\Delta E_t^* = \sqrt{(L_o^* - L_t^*)^2 + (a_o^* - a_t^*)^2 + (b_o^* - b_t^*)^2}$$

y se representa en la tabla 1.

Tiempo de almacenamiento t [h]	Ref.1				1			
	L_t^*	a_t^*	b_t^*	ΔE_t^*	L_t^*	a_t^*	b_t^*	ΔE_t^*
0	97,8	-1,9	10,3	0,0	99,1	-1,6	6,8	0,0
6	96,9	-1,3	11,6	1,7	98,2	-1,2	8,0	1,6
22	95,2	-0,4	15,7	6,2	98,2	-1,2	8,4	1,9
45	94,7	-0,2	16,4	7,1	97,5	-1,0	9,9	3,5
141	91,3	1,8	22,9	14,7	94,1	-0,6	18,5	12,8
189	86,0	5,2	32,9	26,5	92,9	-0,3	21,5	16,0
213	86,4	5,2	32,1	25,6	92,9	-0,4	22,9	17,3
237	83,7	7,0	37,9	32,2	91,0	-0,1	26,5	21,4
309	81,2	9,2	41,8	37,3	89,7	0,7	33,1	28,0
381	79,5	10,8	42,2	38,9	88,1	1,3	36,2	31,5

Tiempo de almacenamiento t [h]	Ref. 1				1			
	L_t^*	a_t^*	b_t^*	ΔE_t^*	L_t^*	a_t^*	b_t^*	ΔE_t^*
552	66,9	23,0	61,0	64,4	87,3	1,4	41,1	36,4
722	66,4	23,6	61,1	64,9	87,4	0,7	44,2	39,3
912	63,0	27,1	64,9	70,9	86,2	1,0	50,5	45,6

Tabla 1 Cambio de color de Ref. 1 y 1 medido mediante el método CIE-L*a*b*.

Se puede deducir claramente de la tabla 1 que el ejemplo 1 exhibe una estabilidad cromática mucho mejor que el correspondiente ejemplo de comparación Ref. 1.

5 La Figura 1 es una representación gráfica de los valores L_t^* del ejemplo 1 (círculos, línea discontinua suavizada) y del ejemplo de comparación Ref. 1 (triángulos, línea continua suavizada).

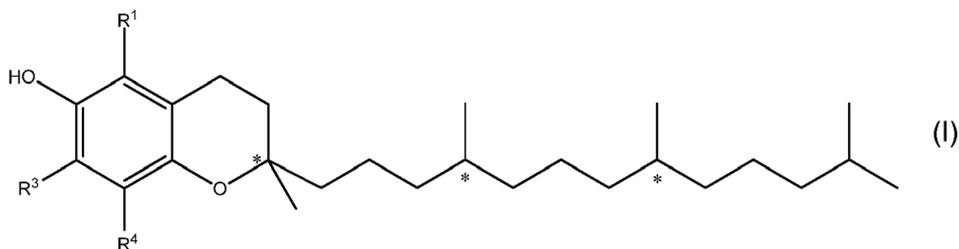
Figure 2 es una representación gráfica de los valores a_t^* del ejemplo 1 (círculos, línea discontinua suavizada) y del ejemplo de comparación Ref. 1 (triángulos, línea continua suavizada).

10 Figure 3 es una representación gráfica de los valores b_t^* del ejemplo 1 (círculos, línea discontinua suavizada) y del ejemplo de comparación Ref. 1 (triángulos, línea continua suavizada).

Figure 4 es una representación gráfica de los valores ΔE_t^* del ejemplo 1 (círculos, línea discontinua suavizada) y del ejemplo de comparación Ref. 1 (triángulos, línea continua suavizada).

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar tocoferol de fórmula (I) con una estabilidad cromática incrementada, que comprende la etapa de poner en contacto el tocoferol de fórmula (I), en la forma de tocoferol de fórmula (I) puro o en la forma de una solución que comprende más de 60% en peso de tocoferol de fórmula (I), con una tierra blanqueadora activada con ácido.



en donde R¹, R³ y R⁴ son independientemente unos de otros hidrógeno o grupos metilo;

y en donde cada * representa un centro quiral individual;

caracterizado por que

la estabilidad cromática incrementada se define al mostrar un ΔE_t^{*} inferior que el correspondiente tocoferol de fórmula (I), que no se ha puesto en contacto con una tierra blanqueadora activada con ácido

en donde

$$\Delta E_t^* = \sqrt{(L_o^* - L_t^*)^2 + (a_o^* - a_t^*)^2 + (b_o^* - b_t^*)^2}$$

siendo L_o^{*}, resp. a_o^{*}, resp. b_o^{*} el valor L^{*}, resp. el valor a^{*}, resp. el valor b^{*} medido antes del almacenamiento y

siendo L_t^{*}, resp. a_t^{*}, resp. b_t^{*} el valor L^{*}, resp. el valor a^{*}, resp. el valor b^{*} medido después de un tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición al aire que es al menos 200 horas a 25°C;

en donde los valores L^{*} y los valores a^{*} y los valores valor b^{*} se miden según el método CIE-L^{*}a^{*}b^{*}.

2. Método según la reivindicación 1, caracterizado por que la tierra blanqueadora activada con ácido es una bentonita activada con ácido.

3. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la tierra blanqueadora activada con ácido tiene una superficie específica (BET) entre 150 y 400 m²/g, preferiblemente entre 250 y 375 m²/g, más preferiblemente entre 300 y 350 m²/g.

4. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el tocoferol de fórmula (I) es α-tocoferol.

5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el contacto se realiza a una temperatura de entre 80 y 160°C, preferiblemente entre 100 y 150°C.

6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el contacto se efectúa cuando la tierra blanqueadora activada con ácido se añade al tocoferol de fórmula (I) y se agita.

7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la relación en peso de tierra blanqueadora activada con ácido a tocoferol de fórmula (I) está 0,5/100 y 5/100, particularmente está entre 1/100 y 3/100, preferiblemente entre 1/100 y 2/100.

8. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el tocoferol está en la forma de tocoferol de fórmula (I) puro que no comprende ni triglicéridos ni ácidos grasos.

9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que comprende además las etapas posteriores

a) medir el valor L^* y el valor a^* y el valor b^* del tocoferol de fórmula (I) que se ha puesto en contacto con la tierra blanqueadora activada con ácido antes y después de un tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición al aire que es al menos 200 horas a 25°C y calcular el valor ΔE_t^* del mismo

$$\Delta E_t^* = \sqrt{(L_o^* - L_t^*)^2 + (a_o^* - a_t^*)^2 + (b_o^* - b_t^*)^2}$$

5 siendo L_o^* , resp. a_o^* , resp. b_o^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido antes del almacenamiento y siendo L_t^* , resp. a_t^* , resp. b_t^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido después de un tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición;

10 b) medir el valor L^* y el valor a^* y el valor b^* del correspondiente tocoferol de fórmula (I) que no se ha puesto en contacto con una tierra blanqueadora activada con ácido antes y después del tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición a aire seleccionado en la etapa a) y calcular el valor ΔE_t^* del mismo

$$\Delta E_t^* = \sqrt{(L_o^* - L_t^*)^2 + (a_o^* - a_t^*)^2 + (b_o^* - b_t^*)^2}$$

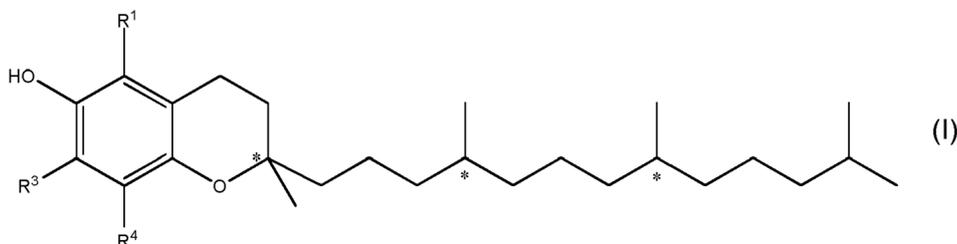
siendo L_o^* , resp. a_o^* , resp. b_o^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido antes del almacenamiento y siendo L_t^* , resp. a_t^* , resp. b_t^* el valor L^* , resp. el valor a^* , resp. el valor b^* medido después de un tiempo específico (t) de almacenamiento y exposición;

15 c) comparar el valor ΔE_t^* medido en la etapa a) con el valor ΔE_t^* medido en la etapa b);

d) detectar que el valor ΔE_t^* medido en la etapa a) es inferior que el valor ΔE_t^* medido en la etapa b);

en donde los valores L^* y los valores a^* y los valores b^* se miden según el método CIE- $L^*a^*b^*$.

20 10. Uso de una tierra blanqueadora activada con ácido para la decoloración de tocoferol de fórmula (I), en la forma de tocoferol de fórmula (I) puro, o en la forma de una solución que comprende más de 60% en peso de tocoferol de fórmula (I),



en donde R^1 , R^3 y R^4 son independientemente unos de otros hidrógeno o grupos metilo;

y en donde cada * representa un centro quiral individual.

25 11. Procedimiento para preparar una composición de alimento o pienso con una estabilidad cromática incrementada que comprende las etapas de

i) preparar un tocoferol de fórmula (I) con una estabilidad cromática incrementada según el método de las reivindicaciones 1 - 9;

30 y

ii) añadir tocoferol de fórmula (I) con una estabilidad cromática incrementada procedente de la etapa i) a al menos un complemento dietético o ingrediente de alimentos o piensos.

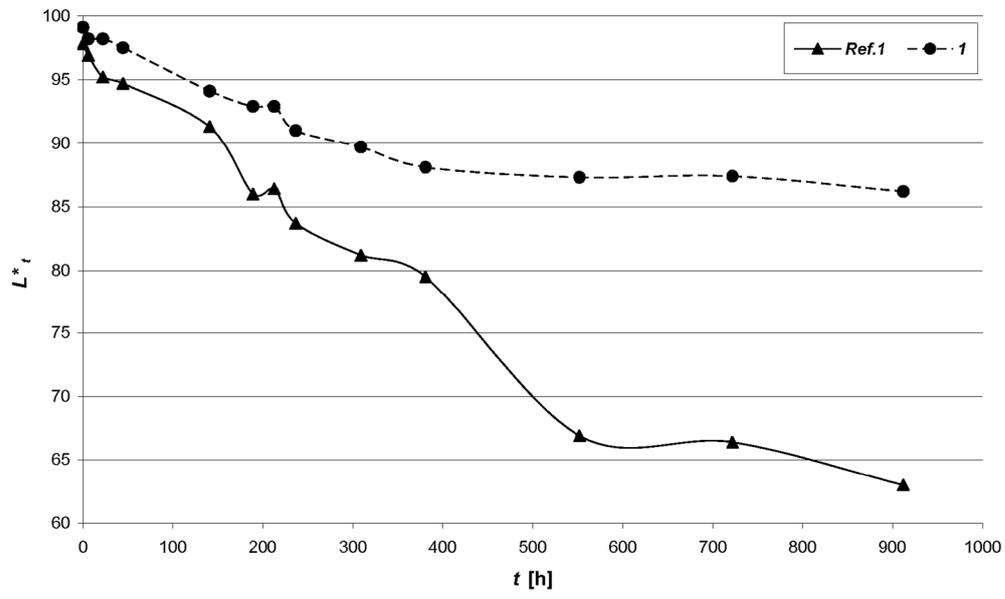


Figura 1

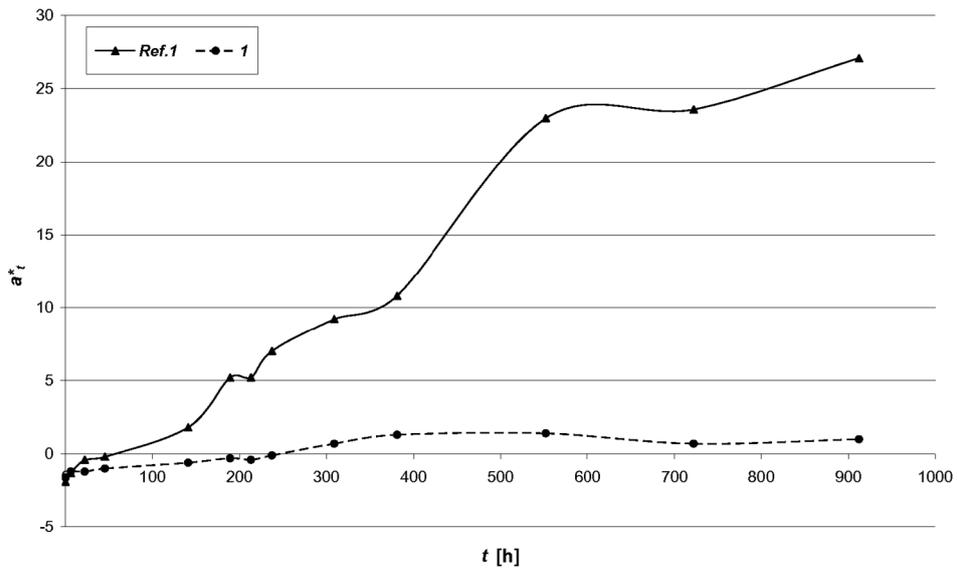


Figura 2

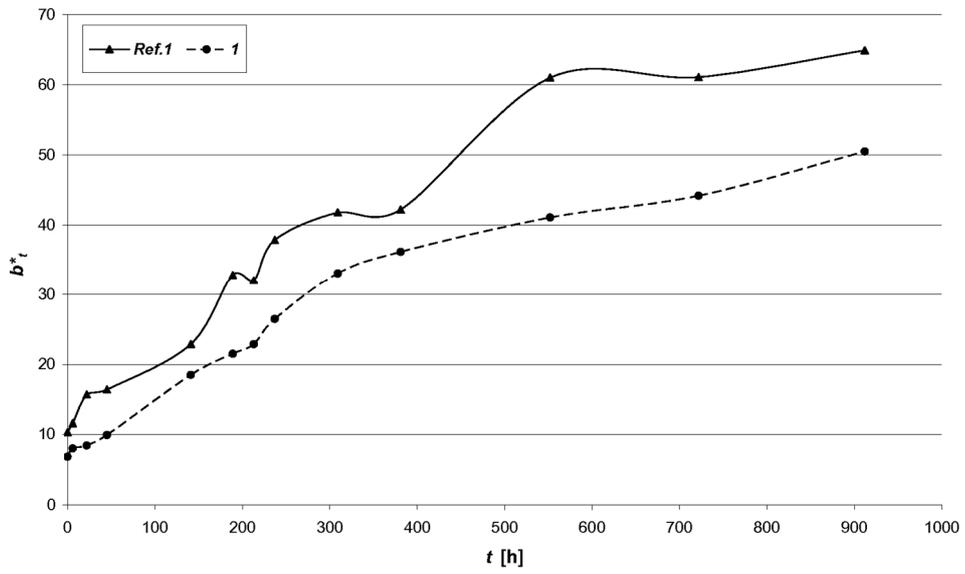


Figura 3

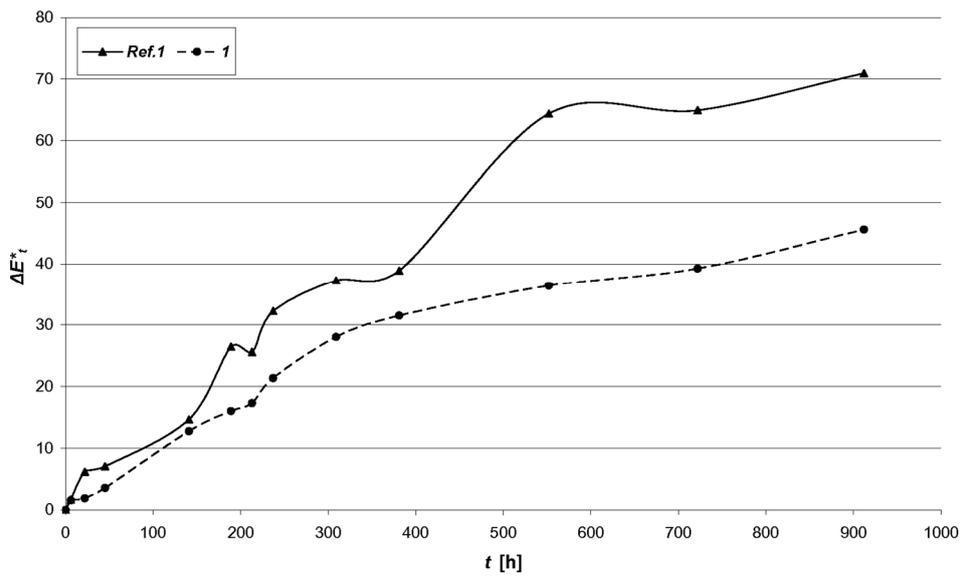


Figura 4