

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 788**

51 Int. Cl.:

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

C07H 23/00 (2006.01)

A61K 31/7024 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.07.2015 E 15177703 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2990058**

54 Título: **Composiciones y métodos mejorados para complejos de fructoborato**

30 Prioridad:

29.08.2014 US 201414473870

18.09.2014 LU 92551

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

20.07.2017

73 Titular/es:

VDF FUTURECEUTICALS, INC. (100.0%)

2692 N. State Route 1-17

Momence, Illinois 60954, US

72 Inventor/es:

HUNTER, JOHN M.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 625 788 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 y métodos mejorados para complejos de fructoborato

Campo de la Invención

5 El campo de la invención es el de complejos de fructoborato y, especialmente, composiciones y métodos para la producción de estos complejos con parámetros mejorados. El ejemplo específico de un hidrato de carbono es fructosa y el ejemplo específico de un borohidrato de carbono es el fructoborato en la presente invención.

Antecedentes de la Invención

10 La descripción de antecedentes de la invención incluye información que puede ser útil en la comprensión de la presente invención. No es una admisión que cualquier información proporcionada en la presente memoria descriptiva sea una técnica anterior o relevante para la invención presentemente reivindicada o que cualquier publicación citada de forma específica o implícita sea una técnica anterior.

15 Durante muchos años el fructoborato de calcio (CF) ha sido un complemento nutritivo de interés con muchas aplicaciones potenciales medicinales y terapéuticas. Por ejemplo, el CF se ha mostrado que es un antioxidante eficaz (Scorei et. al., Biological Trace Element Research 107, n° 2 (2005): 127-34), que es eficaz contra el cáncer (Scorei and Popa, 2010, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 10, n° 4 (May 1, 2010): 346-51) y que es una modalidad relativamente eficaz para reducir la inflamación asociada a la artritis (Scorei et. al., Biological Trace Element Research 144, n° 1-3 (December 2011): 253-63). El CF se ha descrito también para ser usado en el tratamiento de la piel (documento US 6080425) y en intentos de reducir la velocidad del crecimiento del cabello (documento US 5985842).

20 La síntesis de CF ha sido descrito en diversas fuentes, y un ejemplo de protocolo para la síntesis a pequeña escala (10 ml) se puede encontrar en el documento US 6924269 en el que 0,62 g de ácido bórico se hicieron reaccionar con 3,60 g de fructosa en 10 ml de agua con una posterior neutralización usando 1 g de carbonato de calcio bajo desprendimiento de dióxido de carbono. Un procedimiento sustancialmente similar a escala muy pequeña (4 ml) se describe en el documento WO 98/43652.

25 Aunque este procedimiento es al menos conceptualmente sencillo sobre el papel, debe reconocerse que hay una complejidad sustancial implicada tras una investigación más a fondo. En un principio, la fructosa disponible en el comercio existe en numerosas formas isómeras, que tienen anillos heterocíclicos de cinco miembros (furanosa) y anillos heterocíclicos de seis miembros (piranosa), cada una de las cuales con su configuración esteoisómera respectiva en el átomo de carbono anomero, que conducen a las respectivas formas alfa y beta. Todavía
30 adicionalmente, la fructosa puede existir también en formas de cadena abierta. Para materias complicadas, la molécula de ácido bórico forma enlaces de complejo di-éster con dos grupos hidroxilo de una molécula de azúcar. Como la fructosa tiene cinco grupos hidroxilo (algunos de ellos en posición vecinal), se pueden formar numerosos productos de éster con cada una de las formas estereoisómeras de la fructosa. Además, debido a los grupos hidroxilo restantes en el ácido bórico después de una esterificación con una primera molécula de azúcar, se pueden formar
35 enlaces complejos de di-éster adicionales con una segunda molécula de azúcar en diversas posiciones. Ejemplos de estereoisómeros para la fructosa se muestran en el Panel A de la Figura 1, mientras que se exponen ejemplos de mono-complejos en el Panel B de la Figura 1 y se exponen ejemplos de di-complejos en el Panel C de la Figura 1. Por tanto, y de forma no sorprendente, solo se conoce muy poca información sobre las características dinámicas de la reacción y la formación de productos específicos para los complejos de borohidratos de carbono. De forma no
40 sorprendente, ninguno de los documentos US 6924269 o WO 98/43652 hacen referencia alguna a cualesquiera relaciones de di- a mono-complejos, ni hacen referencia a ácido bórico residual en el sistema.

Por ejemplo, Edwards et al. (Journal of Food Research 3, n° 3 (Mayo 15, 2014)) informan de un análisis RMN de complejos de fructoborato y su distribución de estereoisómeros junto con datos de estabilidad y Makkee et. al. (Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas 104, n° 9 (Septiembre 2, 2010): 230-35), que es el artículo más
45 próximo de la técnica anterior, describe procedimientos seleccionados para la preparación de complejos de borato con sacáridos a pequeña escala bajo condiciones de reacción seleccionadas en un intento de caracterizar la formación de diversas formas. Sin embargo, la totalidad o casi la totalidad de las condiciones que se describieron para proporcionar CF como un di-complejo adolecían de rendimientos muy bajos y/o cantidades residuales sustanciales de ácido bórico, lo que generalmente no es deseable. Por ejemplo, se puede observar a partir de los
50 gráficos de Figs. 2 y 4 relaciones relativamente elevadas de di- a mono-complejos con cantidades relativamente bajas de ácido bórico presentes a pH 6-12 y con volúmenes de reacción a pequeña escala (5 ml) y bajo condiciones de excesos en moles de 5 y 10 veces de azúcar respecto a ácido bórico (4° gráfico: azúcar 0,5 M, ácido bórico 0,1 M; 5° gráfico: azúcar 1,0 M, ácido bórico 0,1 M). Como se puede deducir de las concentraciones aportadas bajo estas condiciones de reacción (nota: el máximo del eje y es 0,1 M) un 20% en moles es el mejor rendimiento global
55 para complejos y un 18% en moles para el di-complejo en el mejor de los casos. La reducción del exceso en moles bajo estas condiciones descrita Makkee condujo a cantidades sustanciales de ácido bórico libre e incluso a rendimientos inferiores de los complejos. El ácido bórico residual es muy indeseado debido a su toxicidad potencial y otra posible interferencia con moléculas biológicas (por ejemplo, el ácido bórico se conoce que actúa como un

inhibidor de ciertas enzimas (por ejemplo, ureasa) o la familia Rho de proteínas de unión GTP).

Por tanto, aunque el CF y otros complejos de hidratos de carbono son bien conocidos en la técnica, hay todavía una necesidad de un procedimiento que dé lugar a un rendimiento elevado de fructoborato de calcio di-complejo u otros complejos de borohidrato de carbono. Visto desde un punto de vista diferente, sería deseable tener un procedimiento que proporcione una composición que comprende fructoborato de calcio u otro complejo de borohidrato de carbono con un bajo contenido de ácido bórico libre residual (por ejemplo, $\leq 10\%$ en peso) en el producto. Del mismo modo, sería deseable tener un procedimiento que proporcione una composición con fructoborato de calcio u otro complejo de borohidrato de carbono con grandes cantidades (por ejemplo, $\geq 30\%$ en peso) de fructosa residual u otro hidrato de carbono en el producto. Finalmente, y visto todavía desde otra perspectiva, sería deseable tener un procedimiento que proporcione una composición con una relación de di-complejo a ácido bórico libre que sea al menos 10:1, más preferentemente al menos 15:1 y, lo más preferentemente, al menos 20:1 ya que se cree que el di-complejo es el más relevante biológicamente y, por lo tanto, la forma más deseable de CF.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un método para producir una composición que comprende complejos de fructoborato en una cantidad de al menos 65% en peso, en que los complejos de fructoborato incluyen di-complejos y mono-complejos, en que la composición comprende adicionalmente ácido bórico y en que el di-complejo y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 10:1, comprendiendo el método:

reacción fructosa con ácido bórico en agua y neutralizar la reacción con al menos uno de un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino y un carbonato de metal alcalinotérreo para proporcionar un catión para formar una sal de los complejos de fructosa;

seleccionar una relación en moles entre la fructosa y el ácido bórico de al menos 1,8:1;

seleccionar una escala preparativa de la reacción de al menos 1.000 ml; y

hacer reaccionar la fructosa con el ácido bórico a la relación y a la escala para formar así los complejos de fructosa, y en que el catión forma la sal de los complejos de fructosa.

Preferentemente, la etapa de la reacción forma los complejos de fructosa en una cantidad de al menos 70% en peso.

Preferentemente, la relación en moles entre la fructosa y el ácido bórico es entre 1,8:1 y 2,4:1.

Preferentemente, la escala preparativa para la reacción es de al menos 5.000 ml.

Preferentemente, el di-complejo y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 15:1.

Preferentemente, el di-complejo y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 20:1.

Preferentemente, la composición es una composición líquida.

Preferentemente, el catión es un catión de calcio o un catión de magnesio.

Preferentemente, la composición tiene un pH de menos de 6,0.

La presente invención se refiere también a una composición líquida que comprende:

una fracción que contiene boro que comprende una pluralidad de complejos de fructoborato y ácido bórico;

en que los complejos de fructoborato están en una mezcla de un di-complejo y un mono-complejo; y en que el di-complejo está presente en la fracción que contiene boro de la composición en una cantidad de al menos 75% en peso, en que el ácido bórico constituye menos de un 13% en peso de la fracción que contiene boro de la composición y en que una relación de complejos de fructoborato respecto a fructosa sin reaccionar es al menos 1,3 a 1.

Preferentemente, una relación del di-complejo al mono-complejo en la mezcla es entre 10:1 y 12:1.

Preferentemente, el di-complejo está presente en la composición en una cantidad de al menos 80% en peso.

Preferentemente, el di-complejo está presente en la composición en una cantidad de al menos 85% en peso.

Preferentemente, el ácido bórico sin reaccionar está presente en la composición en una cantidad de menos de 10% en peso.

Preferentemente, el ácido bórico sin reaccionar está presente en la composición en una cantidad de menos de 5,0% en peso.

La descripción se dirige a diversas composiciones que contienen complejos de borohidratos de carbono y métodos para su producción. En aspectos especialmente apreciables de la descripción, las composiciones que contienen complejos de borohidratos de carbono tienen un contenido muy elevado de di-complejo, un contenido muy bajo de ácido bórico sin reaccionar y se obtienen con rendimientos apreciablemente elevados.

5 En un aspecto de la descripción, los inventores contemplan un método para producir una composición que comprende complejos de borohidratos de carbono en una cantidad de al menos 65% en peso, en que los complejos de borohidratos de carbono incluyen di-complejos y mono-complejos y en que la composición comprende adicionalmente ácido bórico, y en que el di-complejo y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 10:1. Los métodos particularmente contemplados incluyen una etapa de seleccionar una relación en moles entre un hidrato de carbono y el ácido bórico de al menos 1,8:1 y una etapa adicional de seleccionar una escala preparativa de la reacción de al menos 1.000 ml. El hidrato de carbono se hace reaccionar con el ácido bórico a la relación y escala para formar así los complejos de hidratos de carbono. En la mayoría de las realizaciones, se añade un catión para formar una sal de los complejos de hidratos de carbono.

10 En algunos aspectos, la etapa de reacción forma los complejos de hidratos de carbono en una cantidad de 70% en peso y/o la relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico es entre 1,8:1 y 2,4:1 y/o la escala preparativa para la reacción es de al menos 5.000 ml. Por lo tanto, está contemplado también que el di-complejo y el ácido bórico estén presentes en una relación de al menos 15:1, o en una relación de al menos 20:1. Lo más normalmente, la composición es una composición líquida y/o el hidrato de carbono es fructosa y/o el catión es un catión de calcio o un catión de magnesio. Está contemplado adicionalmente que la composición tenga un pH de menos de 6,0.

15 Considerado desde una perspectiva diferente, se describe un método para producir una composición que comprende complejos de borohidratos de carbono que tienen una relación de di-complejo de borohidrato de carbono respecto a ácido bórico de al menos 5:1. En estos métodos, se selecciona una relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico de al menos 1,6:1 y se selecciona una escala preparativa para la reacción de al menos 200 ml. El hidrato de carbono se hace reaccionar seguidamente con el ácido bórico y un compuesto que comprende un catión a un pH ácido y a la relación y la escala de manera que se formen complejos de hidratos de carbono, en que los complejos de hidrato de carbono forman una sal con el catión.

20 En la mayoría de los aspectos, la relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico es entre 1,8:1 y 2,4:1 y/o la escala preparativa para la reacción es de al menos 1.000 ml y/o el pH ácido es un pH de menos de 6,0. Lo más normalmente, los complejos de borohidratos de carbono están presentes en la composición en una cantidad de al menos 60% en peso y/o la relación de di-complejo de borohidrato de carbono a ácido bórico es de al menos 10:1. El compuesto que comprende un catión es en muchas realizaciones un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino o un carbonato de metal alcalinotérreo y/o el hidrato de carbono es fructosa.

25 Por lo tanto, se describe también un método para aumentar el contenido de di-complejo en una reacción preparativa que tiene una escala de la reacción para formar una composición que comprende al menos 65% en peso de complejos de borohidratos de carbono, en que los complejos de borohidratos de carbono son una mezcla de di-complejos y mono-complejos. Estos métodos incluyen normalmente una etapa de seleccionar una relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico de al menos 1,4:1 y una etapa adicional de aumentar la primera escala de la reacción (por ejemplo, al menos 200 ml) hasta una segunda escala de la reacción y hacer reaccionar el hidrato de carbono y el ácido bórico a la relación en la segunda escala de reacción (por ejemplo, al menos 1.000 ml) para aumentar así el contenido de di-complejo en la segunda escala de la reacción en comparación con la primera escala de la reacción.

30 En realizaciones preferidas el hidrato de carbono es fructosa y/o la etapa de aumentar la primera escala de la reacción hasta la segunda escala de la reacción disminuye también el ácido bórico sin reaccionar en la segunda escala de la reacción en comparación con la primera escala de la reacción. En la mayoría de las realizaciones, la relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico es entre 1,8:1 y 2,4:1. Cuando se desee, se puede separar agua de la composición (por ejemplo, a través liofilización o secado por aspersión).

35 Por tanto, considerado desde una perspectiva diferente, y en un método para producir una composición que comprende complejos de hidratos de carbono y ácido bórico, en que los complejos de hidratos de carbono son una mezcla de di-complejos y mono-complejos, una mejora puede comprender una etapa de hacer reaccionar un hidrato de carbono con ácido bórico a un pH ácido y a una relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico de al menos 1,8:1, en que la etapa de la reacción se realiza a una escala preparativa de al menos 1.000 ml para conseguir así una relación de di-complejo respecto a ácido bórico residual de al menos 10:1.

40 Lo más normalmente, el hidrato de carbono es fructosa y/o el pH es de menos de 6,0 y/o la relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico es entre 1,8:1 y 2,4:1. Por lo tanto, la relación de di-complejo a ácido bórico residual es de al menos 15:1 o al menos 20:1. Como anteriormente, está contemplado que estas mejoras pueden incluir una etapa de separar agua de la composición.

5 En todavía otro aspecto de la descripción, está contemplado un método para producir una composición con un contenido de ácido bórico igual o menor a 15% en peso, en que la composición comprende al menos 70% en peso de complejos de hidratos de carbono y en que los complejos de hidratos de carbono son una mezcla de di-complejos y mono-complejos. Estos métodos incluirán una etapa de seleccionar una relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico tal que el hidrato de carbono esté en un exceso en moles sobre el ácido bórico y una etapa adicional de seleccionar una escala preparativa para la reacción de al menos 1.000 ml y todavía una etapa adicional de hacer reaccionar el hidrato de carbono y el ácido bórico a un pH ácido para producir así la composición con el contenido de ácido bórico igual o menor a 15% en peso.

10 En estos métodos, está contemplado que el contenido de ácido bórico de la composición sea igual o menor a 10% en peso o igual o menor a 5% en peso y/o que la relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico sea entre 1,6:1 y 2,2:1 y/o que el pH ácido sea un pH de menos de 6,0.

15 Consecuentemente, los inventores contemplan también una composición líquida que comprende una pluralidad de complejos de borohidratos de carbono y ácido bórico, en que los complejos de borohidrato de carbono son una mezcla de un di-complejo y un mono-complejo y en que el di-complejo está presente en la composición en una cantidad de al menos 75% en peso y en que el ácido bórico constituye menos de 13% en peso de la composición.

Lo más normalmente, la relación del di-complejo respecto al mono-complejo en la mezcla es entre 10:1 y 12:1 y/o el di-complejo está presente en la composición en una cantidad de al menos 80% en peso o al menos 85% en peso, mientras que el ácido bórico sin reaccionar está presente en la composición en una cantidad de menos de 10% en peso o menos de 5,0% en peso.

20 Considerado desde una perspectiva diferente, los inventores contemplan también una composición líquida que tiene un pH ácido y que comprende un di-complejo de borohidrato de carbono y ácido bórico, en que el di-complejo de borohidrato de carbono y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 10:1. El pH ácido de estas composiciones es un pH de menos de 6,0 y/o el di-complejo de borohidrato de carbono y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 15:1 o al menos 20:1, mientras que el ácido bórico sin reaccionar está presente en una cantidad de menos de 10% en peso o menos de 5% en peso. Está adicionalmente contemplado que estas composiciones el di-complejo de borohidrato de carbono esté presente en una cantidad de al menos 80% en peso.

25 En todavía otro aspecto de la descripción, los inventores contemplan también una composición líquida que comprende un di-complejo de borohidrato de carbono, un mono-complejo de borohidrato de carbono y ácido bórico, en que la relación entre el di-complejo de borohidrato de carbono y el mono-complejo de borohidrato de carbono es de al menos 10:1 y en que el ácido bórico está presente en la composición en una cantidad igual o menor a 10% en peso.

30 La relación entre el di-complejo de borohidrato de carbono y el mono-complejo de borohidrato de carbono en estas composiciones es de al menos 15:1, o al menos 20:1 y/o la relación entre el di-complejo de borohidrato de carbono y el mono-complejo de borohidrato de carbono es de al menos 25:1, mientras que en aspectos adicionales el ácido bórico está presente en la composición en una cantidad igual o menor a 7,5% en peso o menos de 5,0% en peso. Lo más normalmente, la composición líquida tiene un pH de menos de 6,0.

35 Por lo tanto, los inventores contemplan también una mezcla de reacción líquida que tiene un pH ácido que comprende un hidrato de carbono, ácido bórico y complejos de borohidrato de carbono, en que los complejos de borohidrato de carbono son una mezcla de di-complejos y mono-complejos y en que los di-complejos y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 5:1 y en que una relación de los complejos de borohidrato de carbono respecto al hidrato de carbono es entre 1,5 y 4,5. Lo más normalmente, la relación de los complejos de borohidrato de carbono respecto al hidrato de carbono es entre 2,0 y 3,5 y/o el pH es menos de 6,0, mientras que la mezcla de reacción líquida tiene un volumen de al menos 200 ml.

40 Además, los inventores contemplan también una composición que comprende un di-complejo de borohidrato de carbono y ácido bórico sin reaccionar, en que el di-complejo de borohidrato de carbono y el ácido bórico están presentes en la composición en una relación de al menos 10:1 en forma líquida y al menos 20:1 en forma seca. En estas composiciones, el di-complejo de borohidrato de carbono y el ácido bórico están presentes en la composición a una relación de al menos 15:1 en forma líquida y al menos 22:1 en forma seca y/o el ácido bórico está presente en la composición en una cantidad de menos de 10% en peso o menos de 5,0% en peso.

45 Considerando lo anterior, se describe también una composición que comprende un complejo de borohidrato de carbono que es producido mediante un procedimiento que tiene las etapas de (a) seleccionar una relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico de al menos 1,6:1; (b) seleccionar una escala preparativa para la reacción de al menos 1.000 ml y (c) hacer reaccionar el hidrato de carbono y el ácido bórico a un pH ácido para obtener así una composición que comprende un di-complejo de borohidrato de carbono y ácido bórico en una relación de al menos 5:1.

50 Lo más normalmente, la relación en moles entre el hidrato de carbono y el ácido bórico es entre 1,8:1 y 2,2:1 y/o el pH ácido es un pH de menos de 6,0 y/o la composición comprende el di-complejo de borohidrato de carbono el ácido

bórico a una relación de al menos 10:1 o al menos 15:1.

Diversos objetos, características, aspectos y ventajas de la descripción resultarán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de realizaciones preferidas, junto con las figuras de dibujos que se acompañan en las que los números iguales representan componentes iguales.

5 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra ejemplos de formas estereoisómeras de fructosa (Panel A), mono-complejos de fructoborato (Panel B) y di-complejos de fructoborato (Panel C).

10 Las Figuras 2A y 2B muestran gráficos para lecturas de densitometría de trazos de TLC. Los trazos en la Figura 2A representan reacciones individuales de fructosa y ácido bórico con relaciones en moles que varían de 1:10 a 1:1 y los trazos en la Figura 2B representan reacciones individuales de fructosa y ácido bórico con relaciones en moles que varían en el intervalo de 1:1 a 10:1.

15 Las Figuras 3A a 3F ilustran ejemplos de resultados para parámetros de productos seleccionados a una escala de 200 ml y relaciones en moles de fructosa a ácido bórico entre 1:1 y 3:1. La Figura 3A es una lista de la formación de di-complejo ("di-éster") como una función de la relación en moles; la Figura 3B muestra la relación de di-complejo a ácido bórico sin reaccionar como una función de la relación en moles; la Figura 3C proporciona información de composición sobre aspectos estereoquímicos en complejos de fructoborato como una función de la relación en moles; la Figura 3D es un gráfico lineal que muestra información de composición sobre aspectos estereoquímicos en fructosa sin reaccionar como una función de la relación en moles; la Figura 3E ilustra rendimientos de complejos de fructosa total (mono- y di-complejos) relativos a fructosa sin reaccionar como una función de la relación en moles; la
20 Figura 3F es un gráfico lineal que ilustra la relación de complejos de fructosa total respecto a fructosa sin reaccionar como una función de la relación en moles.

25 Las Figuras 4A a 4B ilustran ejemplos de resultados para parámetros de productos seleccionados a una escala de 5.000 ml y relaciones en moles de fructosa a ácido bórico entre 1,4:1 y 2,2:1. La Figura 4A ilustra rendimientos de complejos de fructosa total (mono- y di-complejos) relativos a fructosa sin reaccionar como una función de la relación en moles; la Figura 4B es un gráfico lineal que ilustra la relación de complejos de fructosa total respecto a fructosa sin reaccionar como una función de la relación en moles.

30 Las Figuras 5A a 5E exponen ejemplos de resultados para parámetros de productos seleccionados a escalas de producción ascendentes y relaciones en moles variables de fructosa a ácido bórico. La Figura 5A es un gráfico lineal que muestra una disminución del ácido bórico libre (sin reaccionar) como un resultado de establecer a escala las mismas relaciones en moles sobre un intervalo de relaciones en moles previamente establecidas. La Figura 5B es un gráfico lineal que muestra un aumento de di-complejo como resultado de un ajuste a escala a las mismas relaciones en moles sobre un intervalo de relaciones en moles previamente establecidas. La Figura 5C es un gráfico lineal que muestra que las cantidades de mono-complejo están sustancialmente inalteradas por el ajuste a escala de las mismas relaciones en moles sobre un intervalo de relaciones en moles previamente establecidas. La Figura 5D es un gráfico de barras que muestra un aumento de la relación di-complejo respecto a ácido bórico libre como resultado del ajuste a escala de un aumento exacerbado de la misma relación como una función de la relación en moles entre fructosa y ácido bórico. La Figura 5E es un gráfico de barras que indica que la relación de di-complejo a mono-éster está sustancialmente inalterada por el ajuste a escala y las relaciones en moles entre fructosa y ácido bórico.

40 Las Figuras 6Aa a 6B muestran ejemplos de resultados para parámetros de productos seleccionados de composiciones de reconstituidas después de que el agua haya sido separada usando una relación en moles fija entre fructosa y ácido bórico. La Figura 6A muestra relaciones de di-complejo respecto a ácido bórico libre en formas líquidas, liofilizadas (FD) reconstituidas y secadas por aspersion (SD) reconstituidas como una función de la escala de producción. La Figura 6B muestra relaciones de di-complejo a ácido bórico libre en diversas escalas de producción como una función de estado (líquido, liofilizado (FD) reconstituido y secado por aspersion (SD) reconstituido).

Descripción detallada

50 Los inventores han descubierto diversos métodos y condiciones que permiten la producción de composiciones que contienen complejos de borohidratos de carbono con un contenido elevado de di-complejos, un contenido muy bajo de ácido bórico sin reaccionar y cantidades bajas de fructosa sin reaccionar, todos con rendimientos apreciablemente elevados.

55 Por ejemplo, en algunos aspectos de la descripción y como se describe más en detalle con posterioridad, se podrían producir complejos de hidratos de carbono con rendimientos $\geq 60\%$ en peso, $\geq 65\%$ en peso, $\geq 70\%$ en peso o $\geq 75\%$ en peso. En otros aspectos de la descripción, y también como se describe más en detalle con posterioridad, el ácido bórico sin reaccionar se limitó a cantidades de $\leq 10\%$ en peso, $\leq 8\%$ en peso, $\leq 6\%$ en peso o $\leq 4\%$ en peso. En aspectos todavía adicionales de la descripción, y como se describe más en detalle con posterioridad, los rendimientos del di-éster fueron apreciablemente elevados, por ejemplo a una relación de di-éster a mono-éster de al

menos 8:1, al menos 9:1, al menos 10:1 o al menos 11:1 y/o a una relación de di-éster a ácido bórico sin reaccionar de al menos 9:1, al menos 10:1, al menos 15:1, al menos 20:1, o al menos 25:1 como se muestra más en detalle con posterioridad. Por lo tanto, todavía en otros aspectos de la descripción, se pueden producir complejos de hidratos de carbono con cantidades residuales de hidrato de carbono, por ejemplo, a $\leq 35\%$ en peso, $\leq 30\%$ en peso, $\leq 25\%$ en peso, o $\leq 20\%$ en peso de hidrato de carbono sin reaccionar. Salvo que se especifique otra cosa, todos los porcentajes son indicados como %p del total de todos los productos de reacción y reactivos sin reaccionar.

A pesar de la reacción aparentemente simple del ácido bórico e hidratos de carbono para formar ésteres, los inventores descubrieron que numerosos parámetros de la reacción tienen un impacto inesperado y significativo sobre diversos aspectos de la formación de productos y, especialmente, sobre las cantidades de di-complejo, rendimiento global de complejos de borohidratos de carbono y ácido bórico residual (sin reaccionar). Por ejemplo, aunque un exceso en moles de ácido bórico sobre fructosa generalmente aumenta la formación de complejos globales, la inversión de estas proporciones en moles (por ejemplo, usando ligeros excesos en moles de fructosa sobre ácido bórico) conduce a un área óptima de formación de di-complejo con un comienzo de saturación aparente a una relación de aproximadamente 1,8. Incluso más inesperadamente, el aumento de la relación en moles de fructosa a ácido bórico (entre 1:1 y 3:1) puso de manifiesto que una relación de aproximadamente 2,2-2,4:1 de ácido bórico libre estaba en un mínimo, pero que había un punto de equilibrio en un valor máximo del rendimiento de la formación de complejo (cuando una relación inferior de fructosa a ácido bórico era mejor) y ácido bórico libre (cuando una relación superior de fructosa a ácido bórico era mejor). Adicionalmente, los inventores descubrieron inesperadamente que un ajuste a escala sencilla de la reacción a relaciones en moles particulares de hidrato de carbono a ácido bórico usando condiciones del procedimiento por lo demás idénticas disminuyó el ácido bórico sin reaccionar y también aumentó el rendimiento del di-complejo (especialmente a relaciones en moles de hidrato de carbono a ácido bórico de 1,4:1 a 2,2:1). Extrañamente, la formación de mono-complejos estuvo sustancialmente inalterada.

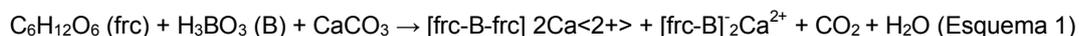
En otro descubrimiento inesperado del ajuste a escala, los inventores descubrieron también que la relación de di-complejos a ácido bórico libre era casi completamente insensible al ajuste a escala cuando las relaciones en moles de fructosa a ácido bórico estaban por debajo 1,6:1 (por ejemplo 1,4:1 a 1,6:1), se afectó solo ligeramente a una relación en moles de fructosa a ácido bórico de 1,8:1 y se afectó sustancialmente (por ejemplo, casi lineal a 2,0:1) con una escala de 5 l aparentemente óptima para 2,2:1 como se muestra también en detalle con posterioridad.

Debe apreciarse que aunque los ejemplos específicos siguientes se proporcionan con respecto a fructosa como el hidrato de carbono, otros numerosos hidratos de carbono se estima también que están descritos para ser usados en la presente invención y, especialmente, hidratos de carbono aceptables en nutrición. Por tanto, se describen hidratos de carbono alternativos que incluyen generalmente diversas hexosas y pentosas, que pueden estar en forma de aldosa o cetosa y que pueden estar presentes (cuando están en forma de anillo) como hidrato de carbono de furanosa o piranosa. Considerado desde una perspectiva diferente, los hidratos de carbono descritos incluyen diversos monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, todos los cuales pueden ser naturales o sintéticos. Por lo tanto, hidratos de carbono incluyen glucosa, fructosa, galactosa, sucrosa, maltosa, lactosa, etc. Además, compuestos alternativos a hidratos de carbono incluyen diversos polioles y, especialmente, polioles aceptables en nutrición y/o farmacia, así como otros compuestos aceptables en nutrición y/o farmacia con grupos germinales o 1,3-diol. Aunque no se desea limitar la descripción, está contemplado también que los hidratos de carbono pueden incluir uno o más átomos isótopos (por ejemplo, ^{13}C , ^{14}C , ^2H , ^{17}O o ^{18}O). Análogamente, es generalmente preferido en la descripción que el boro en los complejos de borohidratos de carbono esté proporcionado en la forma de ácido bórico y, lo más normalmente, en la forma de una solución acuosa. Sin embargo, en otros aspectos de la descripción, el boro puede ser proporcionado en forma de una solución bórax o ácido borónico.

En muchas realizaciones, la preparación de los complejos de borohidratos de carbono se basa en hacer reaccionar fructosa en solución con ácido bórico durante un tiempo suficiente para permitir que la reacción se realice hasta completarse y/o que la mezcla de reacción se haga transparente (por ejemplo, al menos 30 minutos, al menos 60 minutos o al menos 90 minutos). Después de que se completa la reacción, los complejos de borohidrato de carbono pueden ser neutralizados en la carga con un compuesto que contenga un catión, que es preferentemente un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino y/o un carbonato de metal alcalinotérreo (por ejemplo, carbonato de calcio). Lo más normalmente, el compuesto que contiene un catión es añadido en una cantidad que es entre una cantidad equimolar (con respecto a ácido bórico) y 10% de la cantidad molar de ácido bórico, lo más normalmente entre 0,7 y 0,3 (por ejemplo, 0,5) veces la cantidad molar de ácido bórico. Cuando el compuesto que contiene un catión es un hidróxido o carbonato, en la mayoría de los aspectos es preferido que el compuesto que contiene un catión se añada lentamente (por ejemplo, durante un periodo de al menos 10 minutos, al menos 20 minutos o al menos 30 minutos) y cuando sea apropiado en múltiples tandas (por ejemplo, al menos dos, tres o cuatro, etc.). La composición líquida así preparada puede ser adicionalmente combinada a continuación con otros componentes, o formar una composición con una o más bebidas. Alternativamente, puede ser añadida agua al menos parcialmente separada para obtener un concentrado o producto seco (por ejemplo, a través de liofilización o secado por aspersión) que puede ser seguidamente usado o formar una composición con un complemento nutritivo.

Ejemplo de Reacción:

La reacción según el Esquema 1 siguiente se realizó a una escala de 5 l y una relación en moles entre fructosa y ácido bórico de 2:1. En primer lugar, se disolvió fructosa en agua a una temperatura de 20-25 °C. Seguidamente se añadió ácido bórico sólido a una relación en moles de 2:1 y la mezcla se dejó reaccionar bajo agitación continua durante 90 minutos a temperatura de 20-25 °C. Se añadió CaCO₃ en una cantidad que es un 50% de la molaridad del ácido bórico durante un periodo de 30 minutos en tres tandas iguales bajo agitación continua. El pH de la reacción era normalmente de neutro a moderadamente ácido (pH de menos de 6,0).

**Experimentos y resultados**

Salvo que se indique otra cosa, todas las reacciones se realizaron a la escala y relaciones en moles indicadas entre fructosa y ácido bórico disolviendo en primer lugar fructosa en agua a una temperatura de 20-20 °C. Seguidamente se añade ácido bórico sólido a la relación en moles seleccionada y la mezcla se hace reaccionar bajo agitación continua durante 90 minutos a una temperatura de 20-25 °C. Cuando se desee, se añade seguidamente CaCO₃ en una cantidad que es un 50% de la molaridad del ácido bórico durante un periodo de 30 minutos en tres tandas iguales bajo agitación continua (por ejemplo, cuando se usó 1 mol de ácido bórico, se usaron 0,5 moles de CaCO₃). El pH de la reacción era normalmente de neutro a moderadamente ácido y, en la mayoría de los casos, a un pH de menos de 6,0.

Se realizaron ¹¹B, ¹³C y ¹H RMN en estado líquido en un espectrómetro RMN Varian Mercury 300 MVX equipado con una sonda Varian ATB de 5 mm a frecuencias de resonancia 96,14 MHz (¹¹B), 75,36 MHz (¹³C) y 299,67 MHz (¹H), respectivamente. Los espectros de ¹¹B se adquirieron con una anchura de impulsos de ángulo de inclinación de 45 grados, un retraso de relajación de 0,2 segundos, un tiempo de adquisición de 80 ms con puntos de 8K adquiridos con una anchura espectral de 100 kHz y se halló el promedio de 1024 impulsos. Los datos se completaron a cero hasta puntos de 65K. El ¹³C RMN se adquirió con una anchura de impulso de ángulo de inclinación de 30 grados, un retraso de relajación de 5 segundos, tiempo de adquisición de 0,96 s, con puntos 24K adquiridos con una anchura espectral de 25 kHz y se halló el promedio de 10-12.000 impulsos. Los datos se completaron a cero hasta los puntos 131K. Los espectros de ¹H RMN se obtuvieron con un ángulo de impulso de 30 grados, un retraso de relajación de 2 segundos, un tiempo de adquisición de 4,448 segundos, con puntos 32K adquiridos sobre una anchura espectral de 7,2 kHz y se halló el promedio de 128 impulsos. Los datos fueron completados a cero hasta los puntos 131K. Los datos se adquirieron de una manera cuantitativa con desacoplamiento cerrado inverso de protones durante la adquisición de los experimentos de ¹¹B y ¹³C. Todas las muestras se disolvieron en D₂O (Cambridge Isotope Laboratories). No se realizaron ajustes del pH sobre las muestras después de la disolución.

Los espectros RMN en estado sólido ¹³C (50,30 MHz) ¹¹B (64,17 MHz) se obtuvieron en un espectrómetro RMN Varian UnityPlus-200 equipado con una sonda CP-MAS Supersonic de 7 mm Doty Scientific. Se emplearon velocidades de spin de ángulo mágico (MAS) de aproximadamente 6 kHz. Los datos del ¹³C RMN se adquirieron usando una polarización cruzada que prepara la magnetización de los protones inicialmente y seguidamente transfiere la magnetización cerrada del spin a los núcleos de ¹³C. La ventaja de este experimento es el hecho de que realiza a la velocidad de relajación de spin-retículo (T1) de protones en la muestra que es considerablemente más corta que la T1 de los núcleos de ¹³C en la misma muestra. Por tanto, se obtiene una mejora significativa de la señal de ¹³C de la transferencia de polimerización y puede impulsar a una velocidad de repetición de impulsos más corta. El experimento de ¹³C CP-MAS sobre un complejo de fructoborato de calcio se realizó con un tiempo de contacto de amplitud variable de 1 ms, una velocidad de relajación de 8 segundos y un tiempo de adquisición de 25,6 ms, siendo adquiridos los puntos 1K sobre una anchura espectral de 40 kHz y se halló el promedio de 4096 impulsos. Las excepciones a estos parámetros de adquisición fueron las usadas para fructosa cristalina pura. Los espectros ¹¹B RMN se adquirieron con MAS y permaneciendo la muestra estática en la sonda de RMN. Los experimentos se adquirieron con una anchura de impulsos selectiva de transición central, un tiempo de relajación de 0,2 segundos, siendo adquiridos puntos 1K en un tiempo de adquisición de 10,2 ms y con una anchura espectral de 100 kHz.

Las muestras fueron observadas directamente después de que se recibieron, después de que hubieran sido térmicamente tratadas en un sistema de baño seco Duratech TCON (capaz de mantener temperaturas de +/- 0,1 °C) o como patrones de calibración que se prepararon mezclando muestras exactamente pesadas de fructoborato de calcio con estearato de magnesio o maltodextrina. Las muestras para las RMN en estado sólido se pesaron hasta el valor más cercano a 0,1 mg en una microbalanza Sartorius GD-503-NTEP después de que fueran introducidas como relleno en un rotor MAS.

Los estudios iniciales mostraron que la formación global de complejo de borohidrato de carbono está favorecida bajo un exceso en moles sustancial de ácido bórico con relación a fructosa, como se puede observar en las figuras 2A y 2B. Más particularmente, la Figura 2A ilustra lecturas de densitometría óptica a partir de una placa de TLC en la que se rociaron partes alícuotas de volúmenes de reacción a escala pequeña (por ejemplo, 2 ml) con relaciones en moles decrecientes entre fructosa y ácido bórico. Leyendo las columnas desde la parte frontal a la posterior, la primera columna es un testigo de fructosa, mientras que las 10 columnas siguientes reflejan una disminución que comienza a 10:1 (fructosa a ácido bórico) hasta 1:1 (fructosa a ácido bórico). Como es fácilmente evidente,

comenzaron a desarrollarse cantidades apreciables de formación de complejo total a relaciones equimolares (véase la última columna). Análogamente, la Figura 2B ilustra lecturas de densitometría óptica a partir de una placa de TLC en la que se rociaron partes alícuotas de volúmenes de reacción a pequeña escala (por ejemplo, 2 ml) con relaciones en moles crecientes entre ácido bórico y fructosa. Nuevamente, leyendo las columnas desde delante hacia atrás, la primera columna es un testigo de fructosa, mientras que las 10 columnas siguientes reflejan un aumento comenzando a 1:1 (fructosa a ácido bórico) hasta 1:10 (fructosa a ácido bórico). Como se puede observar, se favorece una formación de complejo total apreciable a una relación en moles de 1:2 (fructosa a ácido bórico) y es casi cuantitativa a una relación en moles de 1:5 (fructosa a ácido bórico). Por tanto, bajo las condiciones observadas, el exceso en moles de ácido bórico condujo a la formación de un rendimiento de complejo de borohidrato de carbono total.

En un esfuerzo de investigar adicionalmente las condiciones de reacción y las composiciones de los productos, los inventores realizaron numerosos experimentos a diversas escalas de producción y diversas relaciones en moles entre el hidrato de carbono (por ejemplo, fructosa) y el ácido bórico. De forma bastante inesperada, los inventores encontraron que la composición de productos específica está sustancialmente afectada por al menos las relaciones en moles entre el hidrato de carbono (por ejemplo, fructosa) y el ácido bórico y/o la escala de producción. Contrariamente a la propuesta de un experto en la técnica de usar una relación elevada de ácido bórico a hidrato de carbono con el fin de aumentar el rendimiento global del complejo de borohidrato de carbono como se sugiere por los datos de las figuras 2A y 2B, los inventores descubrieron que mediante la selección de la relación en moles apropiada entre el hidrato de carbono y el ácido bórico se puede obtener un rendimiento mejorado de di-complejo a cantidades bajas en contracorriente de ácido bórico sin reaccionar.

Por ejemplo, los inventores modificaron la relaciones en moles entre el hidrato de carbono (en este caso: fructosa) y ácido bórico sobre un intervalo relativamente amplio desde una relación equimolar hasta un exceso en moles de 3:1 de fructosa a ácido bórico a una escala de producción de 200 ml. De forma apreciable, basándose en un análisis cuantitativo mediante ^{11}B RMN y como ya se puede observar claramente en la Tabla 1 siguiente, las cantidades de ácido bórico sin reaccionar disminuyeron significativamente con una relación en moles creciente (en el intervalo de 1,0:1 a 2,4:1) y seguidamente se elevaron moderadamente con una relación en moles creciente adicional (en el intervalo de 2,6:1 hasta 3,0:1). Por tanto, debe apreciarse que un aumento en la relación en moles entre el hidrato de carbono (en este caso: fructosa) y el ácido bórico sobre un intervalo de al menos 1,8:1 a 2,6:1 tuvo el efecto técnico inesperado de disminuir las cantidades de ácido bórico sin reaccionar. Inversamente, las cantidades del di-complejo aumentaron como una función de una relación en moles creciente entre el hidrato de carbono (en este caso: fructosa) y el ácido bórico sobre un intervalo relativamente amplio desde una relación equimolar de un exceso en moles de 3:1 de fructosa a ácido bórico a una escala de producción 200 ml, posiblemente con un efecto de saturación partiendo a una relación en moles de 1,8:1. Por tanto, pudieron ser obtenidas composiciones con un contenido de di-complejo especialmente elevado a relaciones en moles de 1,6:1 o 1,8:1 y por encima. Por lo tanto, un aumento en la relación en moles entre el hidrato de carbono (en este caso: fructosa) y el ácido bórico partiendo a 1,6:1 o 1,8:1 tuvo el efecto técnico inesperado de aumentar las cantidades de di-éster. De forma apreciable, el aumento en la relación en moles entre fructosa y ácido bórico tuvo poco o ningún efecto sobre las cantidades de mono-éster producido por la reacción.

La Figura 3A ilustra a modo de ejemplo el aumento considerable en el rendimiento de di-éster como una función del aumento de la relación en moles entre el hidrato de carbono (en este caso: fructosa) y el ácido bórico. La relación de di-éster a ácido bórico sin reaccionar se expone ilustrativamente en la Figura 3B, en la que el intervalo óptimo para la relación es entre 1,8:1 y 2,6:1.

Tabla 1

Relación en moles	Borato (% p)	Di-éster (% p)	Mono-éster (% p)	Relación de di-éster/borato
<i>Volumen 200 ml</i>				
1,0:1	44,34	47,84	7,81	1,08
1,2:1	36,42	58,26	5,32	1,60
1,4:1	20,32	73,28	6,40	3,61
1,6:1	13,38	79,12	7,50	5,91
1,8:1	8,46	83,84	7,70	9,91
2,0:1	9,28	84,04	6,68	9,05
2,2:1	6,46	85,86	7,67	13,28
2,4:1	6,64	87,01	6,35	13,10

Relación en moles	Borato (% p)	Di-éster (% p)	Mono-éster (% p)	Relación de di-éster/borato
<i>Volumen 200 ml</i>				
2,6:1	8,50	86,19	5,31	10,14
2,8:1	10,78	84,33	4,89	7,82
3,0:1	10,30	85,02	4,68	8,25

De forma apreciable, un análisis mediante ^{13}C RMN puso de manifiesto también que un aumento en la relación en moles de hidrato de carbono (en este caso: fructosa) a ácido bórico disminuyó la formación de complejos totales (di- más mono-complejo) lo más significativamente para la forma de alfa-fructofuranosa, moderadamente para la forma de beta-fructofuranosa y de forma insignificante o nula para la forma de beta-fructopiranososa como se puede deducir de la Tabla 2 siguiente. También, la disminución más pronunciada en las formas de complejos totales para la forma de alfa-fructofuranosa y la forma de beta-fructofuranosa comenzó a una relación de 1,6:1 o 1,8:1, lo que parece ser una tendencia contraria al aumento específico en la formación de di-éster a relaciones comparables. Por tanto, un aumento de la relación en moles de hidrato de carbono (en este caso: fructosa) a ácido bórico por encima de 1,6:1 o 1,8:1 tuvo el efecto técnico sorprendente de disminuir los complejos totales en la forma de alfa-fructofuranosa y alguna media en la forma de beta-fructofuranosa. La Figura 3C es una representación gráfica de los resultados de la Tabla 2.

Tabla 2

Relación en moles	Complejo de a-FF-B (% p)	Complejo de b-FF-B (% p)	Complejo de b-FP-B (% p)
<i>Volumen 200 ml</i>			
1,0:1	50,58	18,42	17,02
1,2:1	47,15	18,31	13,02
1,4:1	46,44	17,68	11,47
1,6:1	48,44	18,79	14,20
1,8:1	45,00	17,79	12,89
2,0:1	44,19	18,93	13,02
2,2:1	43,00	18,10	9,97
2,4:1	41,60	17,75	9,12
2,6:1	38,97	17,88	7,34
2,8:1	37,93	16,21	6,80
3,0:1	36,05	16,49	5,70

Análogamente, un análisis de ^{13}C RMN puso de manifiesto que un aumento en la relación en moles de hidrato de carbono (en este caso: fructosa) a ácido bórico aumentó el hidrato de carbono sin reaccionar (en este caso: fructosa) lo más significativamente para la forma de beta-fructopiranososa, moderadamente para la forma de beta-fructofuranosa y de forma insignificante o nula para la forma de alfa-fructofuranosa, como se puede deducir de la Tabla 3 siguiente. Una vez más, el aumento más pronunciado en el hidrato de carbono sin reaccionar para la forma de beta-fructopiranososa y la forma de beta-fructofuranosa comenzó a una relación de 1,6:1 o 1,8:1. Por lo tanto, un aumento de la relación en moles de hidrato de carbono (en este caso: fructosa) a ácido bórico por encima de 1,6:1 o 1,8:1 tuvo el efecto técnico inesperado del hidrato de carbono sin reaccionar para la beta-fructopiranososa y las formas de beta-fructofuranosa como se muestra también en la Figura 3D.

Tabla 3

Relación en moles	a-FF (% p)	b-FF (% p)	b-FP (% p)
<i>Volumen 200 ml</i>			
1,0:1	0,66	4,84	8,49
1,2:1	1,19	6,09	14,24
1,4:1	2,65	6,55	15,21
1,6:1	1,35	4,96	12,26
1,8:1	2,80	6,95	14,57
2,0:1	2,20	6,88	14,79
2,2:1	2,65	7,14	19,14
2,4:1	1,54	7,80	22,19
2,6:1	3,02	8,11	24,67
2,8:1	2,46	9,07	27,53
3,0:1	1,83	9,93	30,00

5 La Tabla 4 siguiente demuestra que el rendimiento de complejación de fructosa está en relación inversa respecto a una relación en moles creciente del hidrato de carbono respecto al ácido bórico. De forma apreciable, el rendimiento de fructosa total en forma de complejo así como el rendimiento específico (fructosa total en complejo relativa a fructosa total libre) disminuyó con una relación en moles creciente del hidrato de carbono respecto al ácido bórico en una tendencia contraria al rendimiento para la formación de di-complejo. Por tanto, debe apreciarse que diversas composiciones con un rendimiento de di-complejo específico elevado a unos rendimientos de complejos globales relativamente elevados se conseguirán normalmente cuando la reacción se realiza a una relación en moles del hidrato de carbono respecto al ácido bórico de aproximadamente 1,6:1 a 2,4:1. Los resultados seleccionados de la

10 Tabla 4 se exponen ilustrativamente en las Figuras 3E y 3F.

Tabla 4

Relación en moles	Fructosa total en complejo (% p)	Fructosa libre (% p)	Relación de Complejo: Libre
<i>Volumen 200 ml</i>			
1,0:1	86,02	13,98	6,15
1,2:1	78,48	21,52	3,65
1,4:1	75,59	24,41	3,10
1,6:1	81,44	18,56	4,39
1,8:1	75,68	24,32	3,11
2,0:1	76,14	23,86	3,19
2,2:1	71,07	28,93	2,46
2,4:1	68,47	31,53	2,17
2,6:1	64,20	35,80	1,79
2,8:1	60,94	39,06	1,56
3,0:1	58,24	41,76	1,39

ES 2 625 788 T3

Esta tendencia se observó que era cierta también cuando la escala de producción se aumentó desde 200 ml hasta 1.000 ml, hasta 5.000 ml e incluso hasta 2.000 l como se muestra en la Tabla 5 siguiente, y se muestran resultados seleccionados de la Tabla 5 en los gráficos de las Figuras 4A y 4B.

5 Tabla 5

Relación en moles (escala)	Complejo de α -FF-B %p	Complejo de β -FF-B %p	Complejo de β -FP-B %p	α -FF %p	β -FF %p	β -FP %p
1:01 (1 l)	50,6	18,4	17,0	0,7	4,8	8,5
1,2:1 (1 l)	47,1	18,3	13,0	1,2	6,1	14,2
1,4:1 (1 l)	46,4	17,7	11,5	2,6	6,5	15,2
1,6:1 (1 l)	48,4	18,8	14,2	1,3	5,0	12,3
1,8:1 (1 l)	45,0	17,8	12,9	2,8	6,9	14,6
2:01 (1 l)	44,2	18,9	13,0	2,2	6,9	14,8
2,2:1 (1 l)	43,0	18,1	10,0	2,6	7,1	19,1
2,4:1 (1 l)	41,6	17,7	9,1	1,5	7,8	22,2
2,6:1 (1 l)	39,0	17,9	7,3	3,0	8,1	24,7
2,8:1 (1 l)	37,9	16,2	6,8	2,5	9,1	27,5
3:01 (1 l)	36,0	16,5	5,7	1,8	9,9	30,0
1,4:1 (5 l)	48,8	17,5	16,3	0,9	5,9	10,6
1,6:1 (5 l)	46,5	19,2	16,3	0,9	5,9	10,6
1,8:1 (5 l)	47,8	17,6	12,9	1,5	6,2	13,9
2:1 (5 l)	44,6	18,3	9,8	1,4	7,2	18,6
2,2:1 (5 l)	43,9	16,5	9,1	1,4	8,0	21,1
2,0:1 (2.000 l)						

La Tabla 6 proporciona adicionalmente datos experimentales para el rendimiento de fructosa total en complejo frente a fructosa libre para una diversidad de relaciones en moles y escalas de producción.

Tabla 6

Relación en moles (escala)	Fructosa total en Complejo (% p)	Fructosa libre (% p)
1:01 (1 l)	86,0	14,0
1,2:1 (1 l)	78,5	21,5
1,4:1 (1 l)	75,6	24,4
1,6:1 (1 l)	81,4	18,6
1,8:1 (1 l)	75,7	24,3
2:01 (1 l)	76,1	23,9
2,2:1 (1 l)	71,1	28,9

ES 2 625 788 T3

Relación en moles (escala)	Fructosa total en Complejo (% p)	Fructosa libre (% p)
2,4:1 (1 l)	68,5	31,5
2,6:1 (1 l)	64,2	35,8
2,8:1 (1 l)	60,9	39,1
3:01 (1 l)	58,2	41,8
1,4:1 (5 l)	82,5	17,5
1,6:1 (5 l)	82,5	17,5
1,8:1 (5 l)	78,4	21,6
2:1 (5 l)	72,7	27,3
2,2:1 (5 l)	69,5	30,5
2,0:1 (2.000 l)	77,8	22,2

5 Todavía en otro resultado inesperado durante el ajuste a escala del volumen de producción, los inventores descubrieron que la escala de producción tenía un efecto sustancial tanto sobre las cantidades de ácido bórico sin reaccionar como sobre el rendimiento de la formación de di-éster para una relación en moles dada. En resumen, y como se puede deducir a partir de los datos de la Tabla 7, un aumento en la escala de producción a una relación en moles dada de fructosa a ácido bórico aumentó el rendimiento de di-complejo, mientras que el mismo aumento en la escala de producción a una relación en moles dada de fructosa a ácido bórico disminuyó el ácido bórico sin reaccionar. Considerado desde otra perspectiva, y siendo iguales todos los demás parámetros, los inventores descubrieron que un aumento en la escala de producción aumentó el rendimiento de di-complejo y disminuyó el ácido bórico sin reaccionar, mientras se dejaba sustancialmente inalterado el mono-éster. La Figura 5A muestra ilustrativamente esta tendencia para el ácido bórico sin reaccionar, mientras que la Figura 5B ilustra la tendencia para la formación de di-éster y la Figura 5C muestra los resultados para los rendimientos de mono-éster. Por tanto, debe apreciarse que el ajuste a escala (siendo iguales todos los demás parámetros) tuvo un efecto técnico bastante inesperado de aumentar el rendimiento de di-complejo y disminuir las cantidades de ácido bórico sin reaccionar.

15 Tabla 7

Relación en moles	Borato				Di-éster				Mono-éster			
	200 ml	1 l	5 l	2.000 l	200 ml	1 l	5 l	2.000 l	200 ml	1 l	5 l	2.000 l
1,0:1	44,34				47,84				7,82			
1,2:1	36,42				58,26				5,32			
1,4:1	20,32	20,10	17,40		73,28	73,90	74,00		6,40	6,00	8,60	
1,6:1	13,38	12,10	11,00		79,12	80,20	79,80		7,50	7,70	9,20	
1,8:1	8,46	7,90	6,80		83,84	84,00	85,90		7,70	8,10	7,30	
2,0:1	9,28	6,40	4,50	3,20	84,04	85,50	87,60	88,80	6,68	8,10	7,90	8,00
2,2:1	6,46	4,30	5,00		85,86	87,50	88,50		7,67	8,20	6,50	
2,4:1	6,64				87,01				6,35			
2,6:1	8,50				86,19				5,31			
2,8:1	10,78				84,33				4,89			
3,0:1	10,31				85,02				4,68			

- 5 De forma apreciable, como se puede apreciar fácilmente a partir de la Figura 5D, el aumento dependiente de la escala de la relación de di-éster a ácido bórico fue particularmente pronunciado para un intervalo específico de relaciones en moles, mientras que era menos pronunciado para otras relaciones en moles. Más específicamente, el aumento dependiente de la escala de la relación de di-éster a ácido bórico fue especialmente evidente para el intervalo de relaciones en moles entre 1,8:1 y 2,2:1, como se refleja también la Tabla 8 siguiente.

Tabla 8

Relación en moles	Relación de di-éster a borato			
	200 ml	1 l	5 l	2.000 l
1,4	3,61	3,68	4,25	
1,6	5,91	6,63	7,25	
1,8	9,91	10,63	12,63	
2,0	9,05	13,36	19,47	27,75
2,2	13,28	20,35	17,70	

Apreciablemente, la relación de di-éster a mono-éster estuvo sustancialmente inalterada por el aumento en la escala de producción, como se refleja en la Figura 5E y los resultados de la Tabla 9 siguiente.

- 10 Tabla 9

Relación en moles	Relación de di-éster a mono-éster		
	200	1.000	5.000
1,4	11,45	12,32	8,60
1,6	10,55	10,42	8,67
1,8	10,89	10,37	11,77
2,0	12,58	10,55	11,09
2,2	11,19	10,67	13,61

Los valores ilustrativos del pH para diversas escalas de producción muestran que la acidez era sustancialmente uniforme en el intervalo ácido (suave), generalmente por debajo de 7 y en muchos caso por debajo de 6,5, y en la mayoría de los casos a un valor de 6 o por debajo, como se puede observar en la Tabla 10 siguiente.

- 15 Tabla 10

Relación en moles	1 l	5 l	2.000 l
	pH	pH	pH
1,4:1	5,72	5,23	
1,6:1	5,73	5,64	
1,8:1	5,69	5,64	
2,0:1	5,64	5,57	5,96
2,2:1	5,64	5,51	

Los inventores investigaron adicionalmente si al menos la separación de agua a partir de la fracción acabada afectaría o no adicionalmente al consumo de producto. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que un secado (por ejemplo, a través de liofilización "FD" y aspersión "SD") aumentó de forma adicionalmente considerable

las relaciones de di-complejo a ácido bórico de una manera sustancialmente independiente del tipo de separación de agua. Se proporcionan datos ilustrativos seleccionados en la Tabla 11 siguiente usando una relación en moles única de 2:1 (fructosa a ácido bórico) a las escalas de producción recogidas. La reconstitución se realizó con D₂O para el volumen original antes de la separación de agua (es decir, una relación en seco entre aproximadamente 2,2 y 2,5 en peso).

5

Tabla 11

Relación en moles 2:1 solamente									
	200 ml			1 litro			5 litros		
	Líquido	FD	SD	Líquido	FD	SD	Líquido	FD	SD
Relación en seco	N/A	2,42	2,7	N/A	3,2	3,5	N/A	2,6	3,3
Borato	9,28	5	4,7	6,4	4,3	4,1	4,5	3,7	3,9
Di-complejo	84,04	86,9	86,9	85,5	86,2	87,9	87,6	86,5	87,1
Mono-complejo	6,68	8,1	8,4	8,1	8,5	8,6	7,9	9,9	9,3

La Figura 6A ilustra el cambio en la relación de di-complejo a ácido bórico como una función del método de secado para cada uno de los volúmenes de producción, mientras que la Tabla 12 siguiente y la Figura 6B muestran el cambio en la relación de di-complejo a ácido bórico como una función de los volúmenes de producción para cada uno de los métodos de secado.

10

Tabla 12

Relación de di-complejo a borato								
200 ml			1 litro			5 litros		
Líquido	FD	SD	Líquido	FD	SD	Líquido	FD	SD
9,06	17,38	18,49	13,36	20,05	21,44	19,47	23,38	22,33

Por tanto, debe apreciarse que la separación de agua y, especialmente, el secado de las composiciones líquidas tuvo el efecto técnico inesperado de aumentar sustancialmente la relación de di-complejo a ácido bórico sin reaccionar, con un aumento sustancial de di-complejo y una disminución simultánea en el ácido bórico sin reaccionar.

15

En algunas realizaciones, los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades como la concentración, condiciones de reacción, etc., usados para describir y reivindicar ciertas realizaciones de la invención, debe entenderse que están modificados en algunos casos por el término "aproximadamente". Consecuentemente, en algunas realizaciones, los parámetros numéricos expuestos en la descripción escrita y las reivindicaciones anejas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante una realización particular. En algunas realizaciones, los parámetros numéricos deben ser concebidos considerando el número de dígitos significativos indicados y aplicando técnicas ordinarias de redondeo. A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros que exponen la amplitud del alcance de algunas realizaciones de la invención son aproximaciones, los valores numéricos expuestos en los ejemplos específicos se recogen de forma tan precisa como resulte práctico. Los valores numéricos presentados en algunas realizaciones de la invención pueden contener ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación típica encontrada en sus respectivas mediciones de los ensayos. Salvo que el contexto indique lo contrario, todos los intervalos expuestos en la presente memoria descriptiva se debe interpretar que son inclusivos de sus puntos extremos y los intervalos de extremos abiertos debe interpretarse que incluyen solamente valores comercialmente prácticos. Análogamente, todas las listas de valores deben ser consideradas como inclusivas de los valores intermedios salvo que el contexto indique lo contrario.

20

25

30

La indicación de intervalos de valores en la presente memoria descriptiva está destinada meramente para que sirva como un método abreviado para hacer referencia individualmente a cada valor separado que caiga dentro del intervalo. Salvo que se indique otra cosa en la presente memoria descriptiva, cada valor individual se incorpora en la memoria descriptiva como si fuera individualmente citado en la misma. Todos los métodos descritos en la presente memoria descriptiva se pueden realizar en cualquier orden adecuado salvo que se indique otra cosa en la presente memoria descriptiva o se contradiga claramente de algún otro modo por el contexto. El uso de cualquiera y de la

35

5 totalidad de los ejemplos, o el lenguaje ilustrativo (por ejemplo, "tal como") proporcionados con respecto a ciertas realizaciones de la presente memoria descriptiva está destinado meramente a ilustrar mejor la invención y no plantea una limitación sobre el alcance de invención por otra parte reivindicada. Ningún lenguaje en la memoria descriptiva debe ser concebido como una indicación de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

10 Los términos "comprende" y "que comprende" se deben interpretar haciendo referencia a elementos, componentes o etapas de una manera no exclusiva, indicando que los elementos, componentes o etapas citados pueden estar presentes o ser utilizados o combinados con otros elementos, componentes o etapas que no son expresamente citados. Aunque las reivindicaciones de la memoria descriptiva se refieren a menos a algo seleccionado del grupo que consiste en A, B, C... y N, el texto debe ser interpretado por requerir solamente un elemento del grupo, no A más N o B más N, etc.

REIVINDICACIONES

1. Un método para producir una composición que comprende complejos de fructoborato en una cantidad de al menos 65% en peso, en que los complejos de fructoborato incluyen di-complejos y mono-complejos, en el que la composición comprende adicionalmente ácido bórico y en el que el di-complejo y el ácido bórico están presentes a una relación de al menos 10:1, comprendiendo el método:
- 5 hacer reaccionar fructosa con ácido bórico en agua y neutralizar la reacción con al menos uno de un hidróxido de metal alcalino, un hidróxido de metal alcalinotérreo, un carbonato de metal alcalino y un carbonato de metal alcalinotérreo para proporcionar un catión para formar una sal de los complejos de fructosa;
- seleccionar una relación en moles entre la fructosa y el ácido bórico de al menos 1,8:1;
- 10 seleccionar una escala preparativa para la reacción de al menos 1.000 ml; y
- hacer reaccionar la fructosa con el ácido bórico a la relación y a la escala para formar así los complejos de fructosa, y en que el catión forma la sal de los complejos de fructosa.
2. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa de hacer reaccionar forma los complejos de fructosa en una cantidad de al menos 70% en peso.
- 15 3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la relación en moles entre la fructosa y el ácido bórico es entre 1,8:1 y 2,4:1.
4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la escala preparativa para la reacción es de al menos 5.000 ml.
- 20 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el di-complejo y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 15:1.
6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el di-complejo y el ácido bórico están presentes en una relación de al menos 20:1.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición es una composición líquida.
- 25 8. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el catión es un catión de calcio o un catión de magnesio.
9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la composición tiene un pH de menos de 6,0.
10. Una composición líquida, que comprende:
- 30 una fracción que contiene boro que comprende una pluralidad de complejos de fructoborato y ácido bórico;
- en que los complejos de fructoborato son una mezcla de un di-complejo y un mono-complejo; y
- en que el di-complejo está presente en la fracción que contiene boro de la composición en una cantidad de al menos 75% en peso, en que el ácido bórico constituye menos de 13% en peso de la fracción que contiene boro de la composición y en que la relación de complejos de fructoborato respecto a fructosa sin reaccionar es de al menos 1,3 a 1.
- 35 11. La composición líquida de la reivindicación 10, en la que la relación del di-complejo al mono-complejo en la mezcla es entre 10:1 y 12:1.
12. La composición líquida de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que el di-complejo está presente en la composición en una cantidad de al menos 80% en peso.
- 40 13. La composición líquida de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en la que el di-complejo está presente en la composición en una cantidad de al menos 85% en peso.
14. La composición líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en la que el ácido bórico sin reaccionar está presente en la composición en una cantidad de menos de 10% en peso.
15. La composición líquida de una cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en la que el ácido bórico sin reaccionar está presente en la composición en una cantidad de menos de 5,0% en peso.

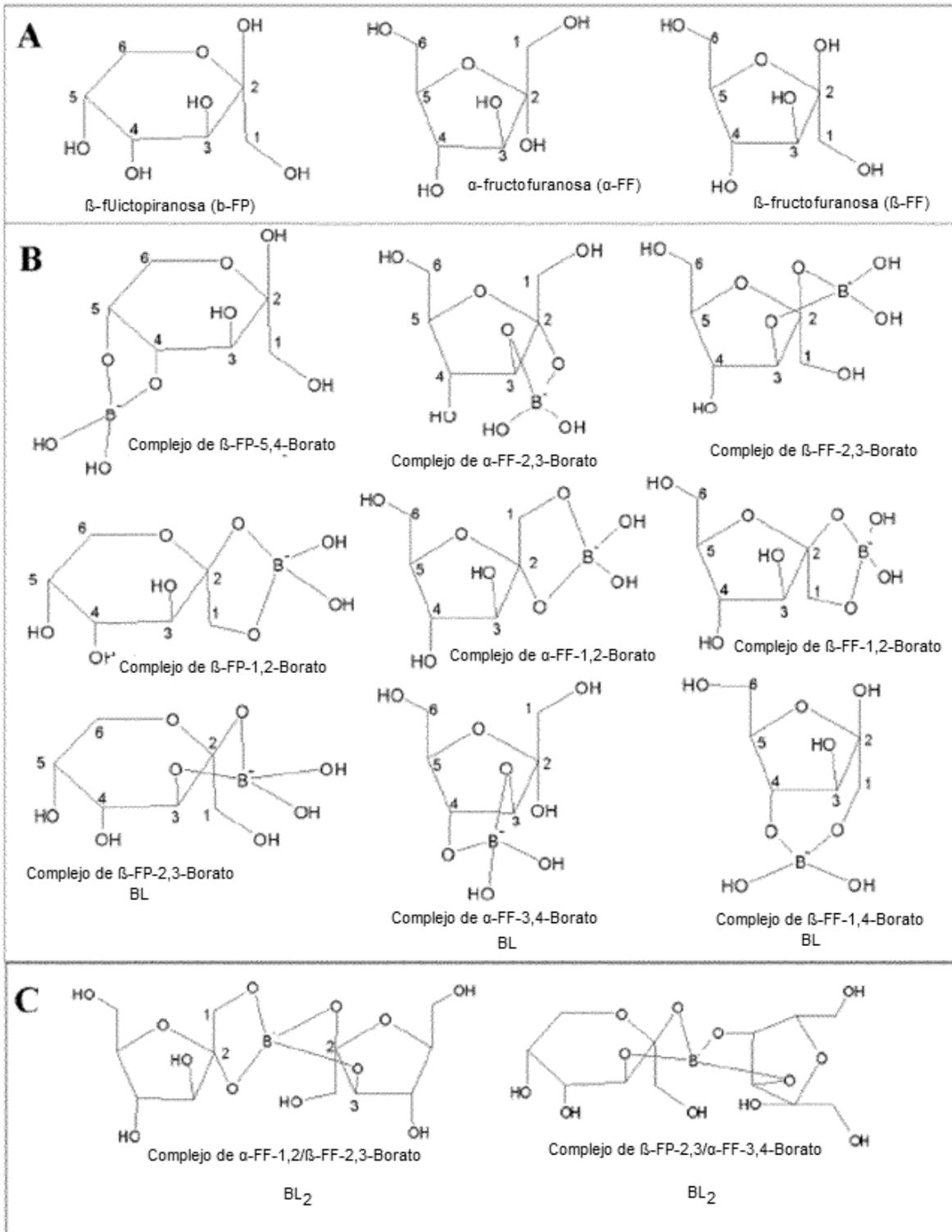


Figura 1

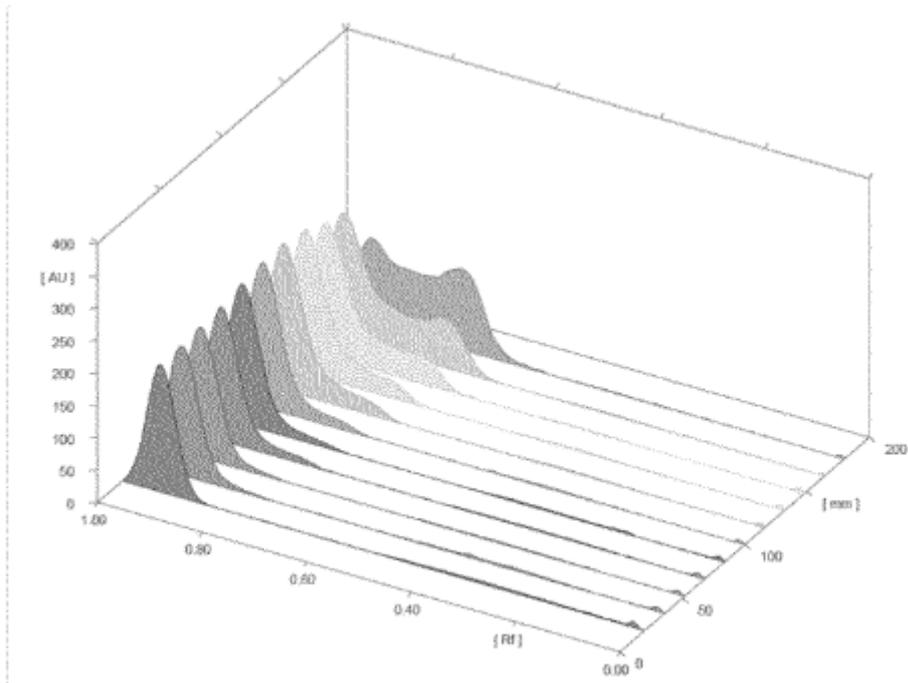


Figura 2A

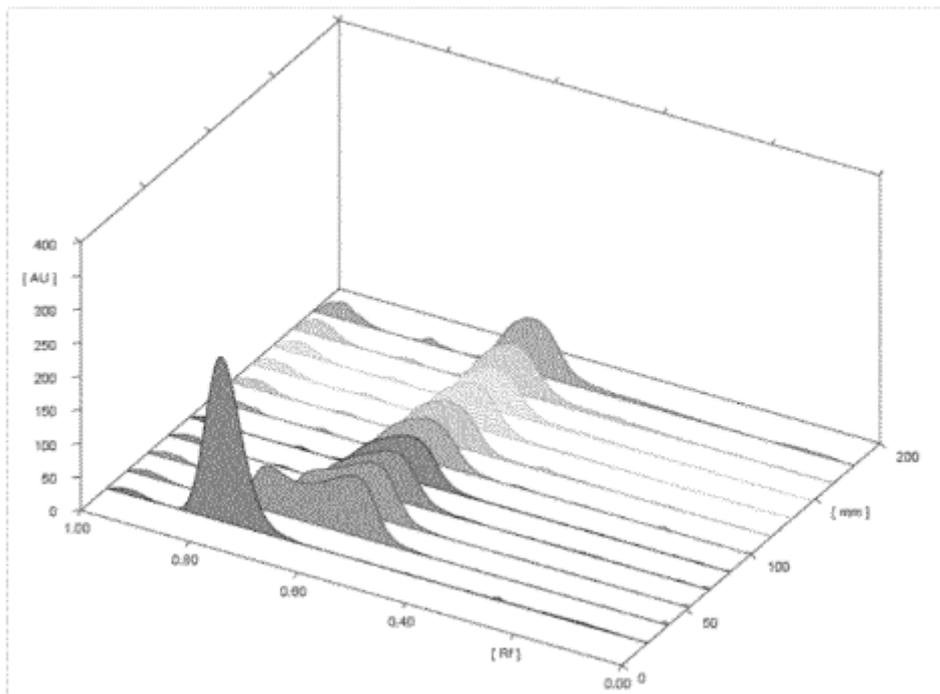


Figura 2B

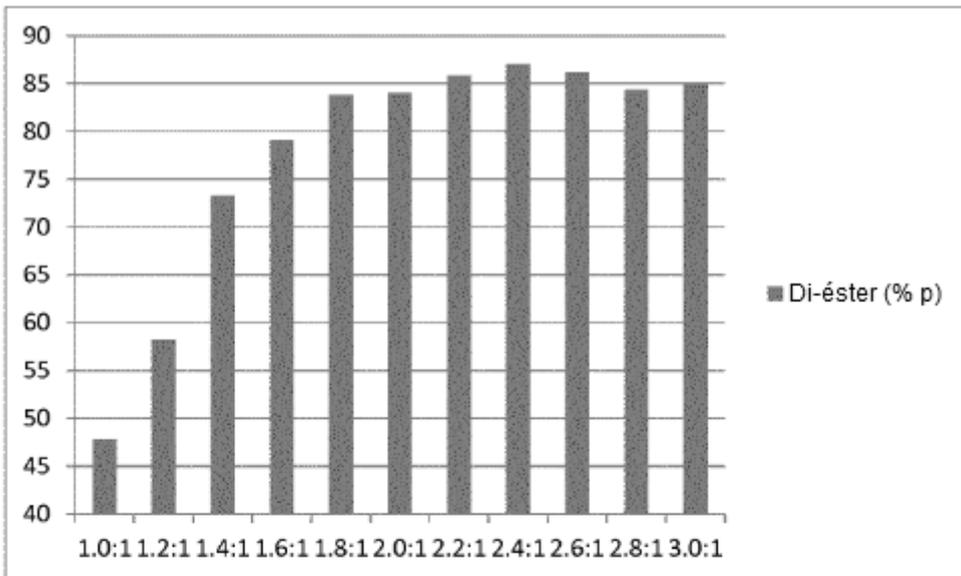


Figura 3A

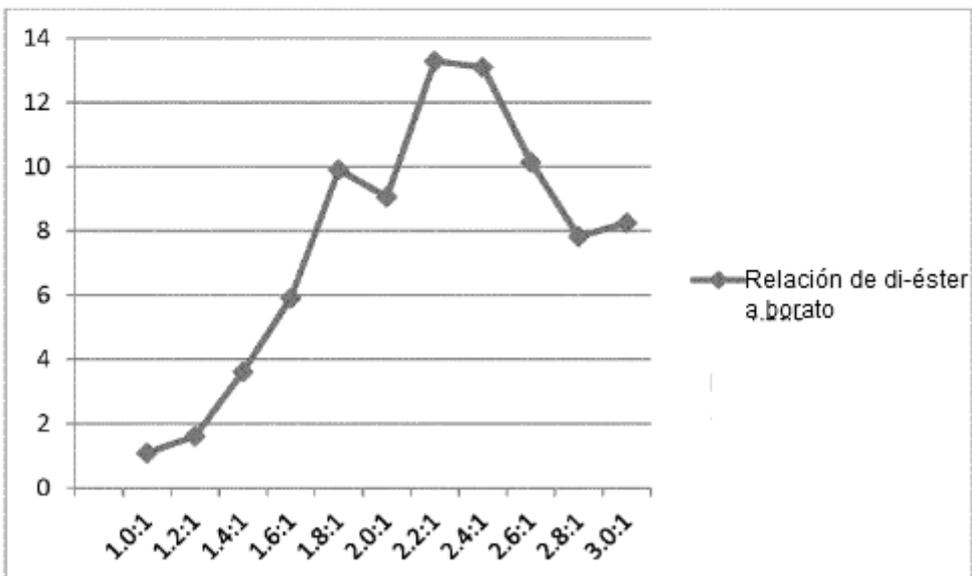


Figura 3B

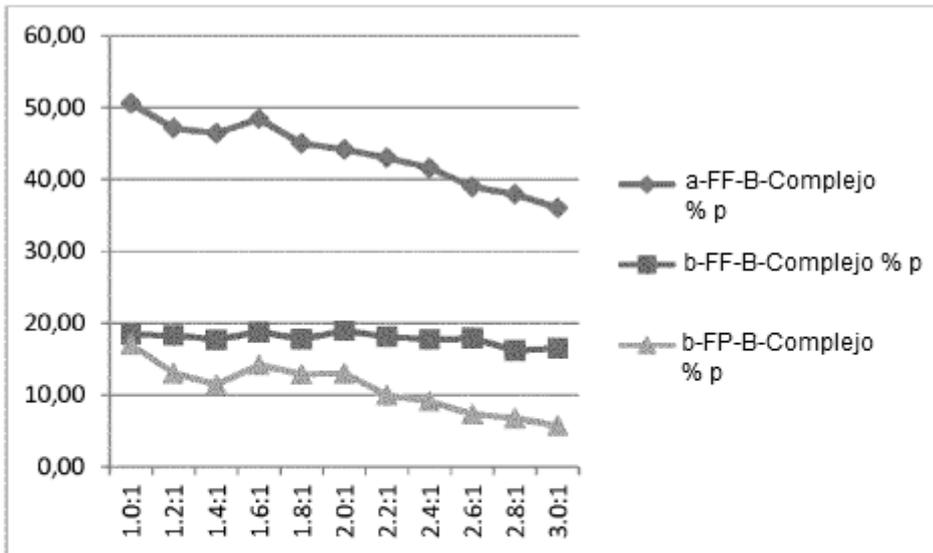


Figura 3C

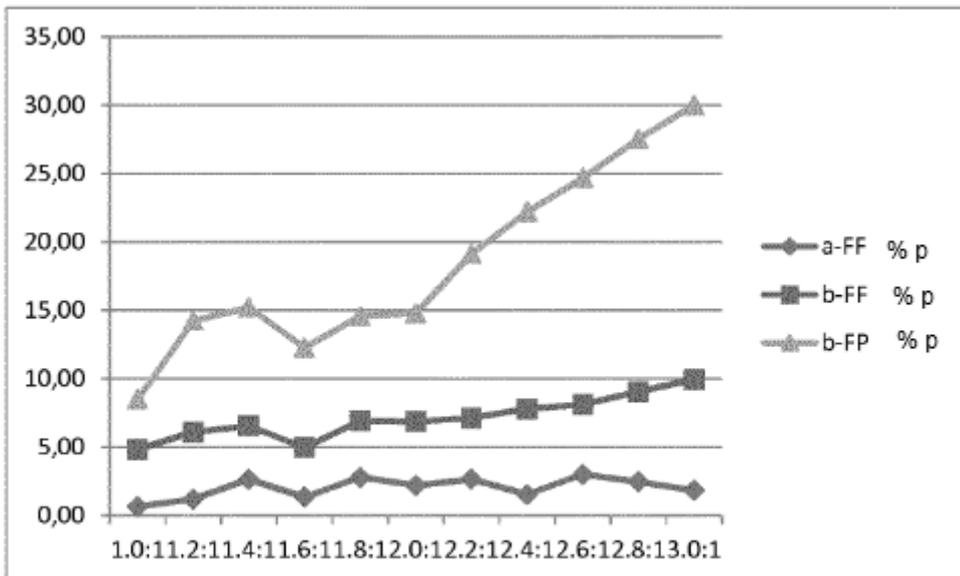


Figura 3D

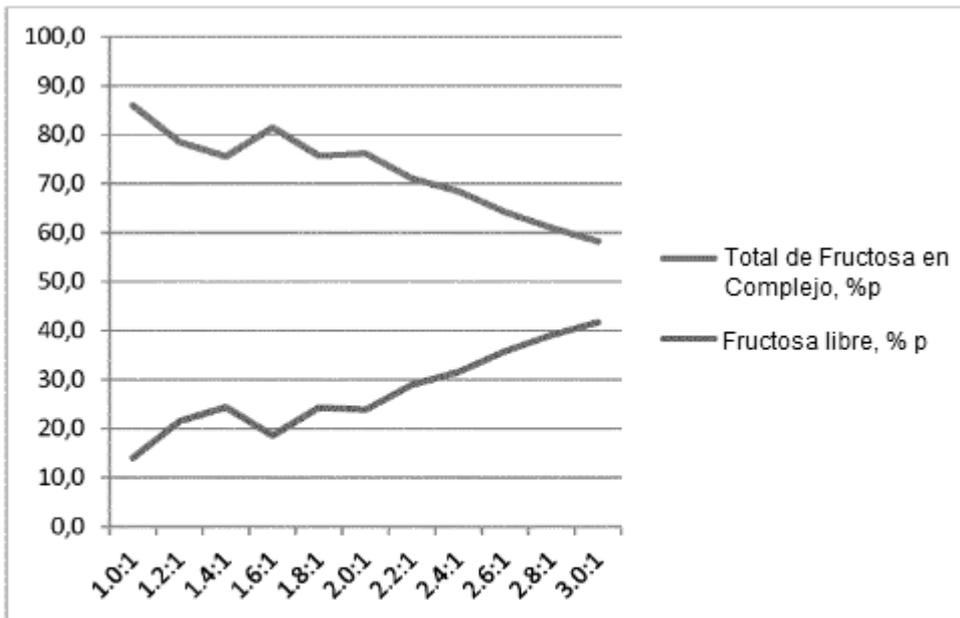


Figura 3E

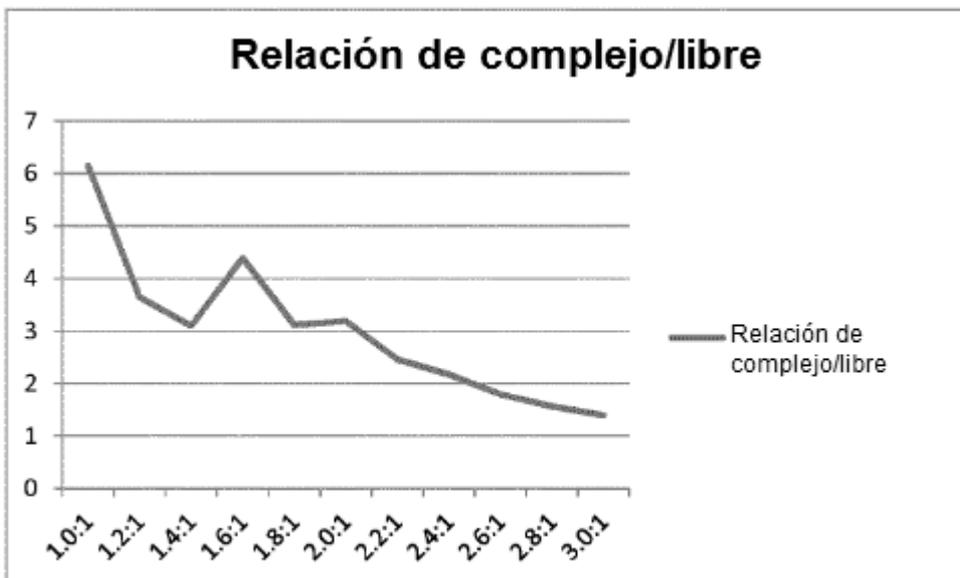


Figura 3F

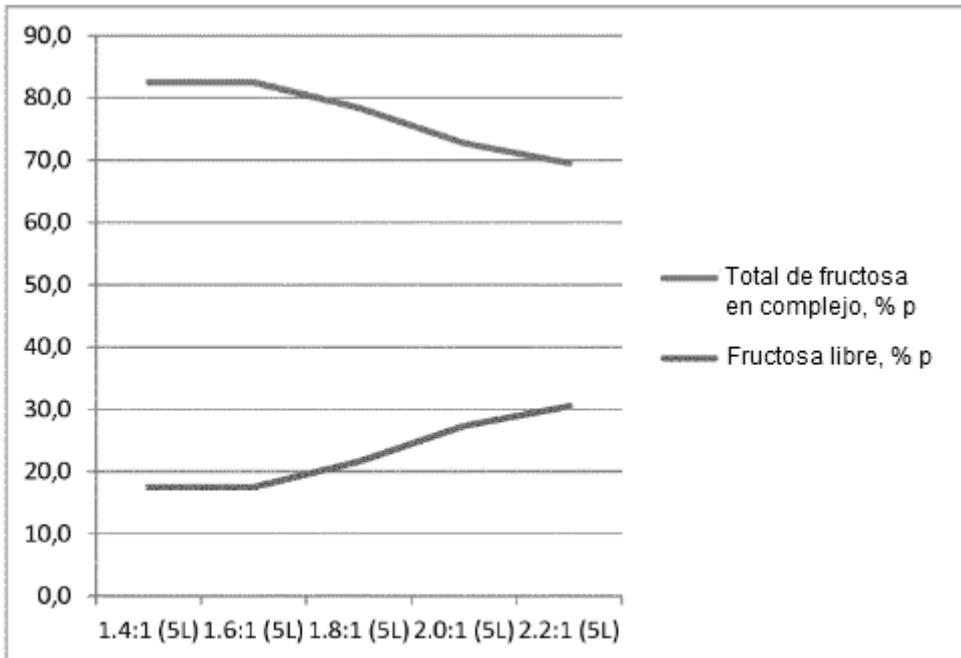


Figura 4A

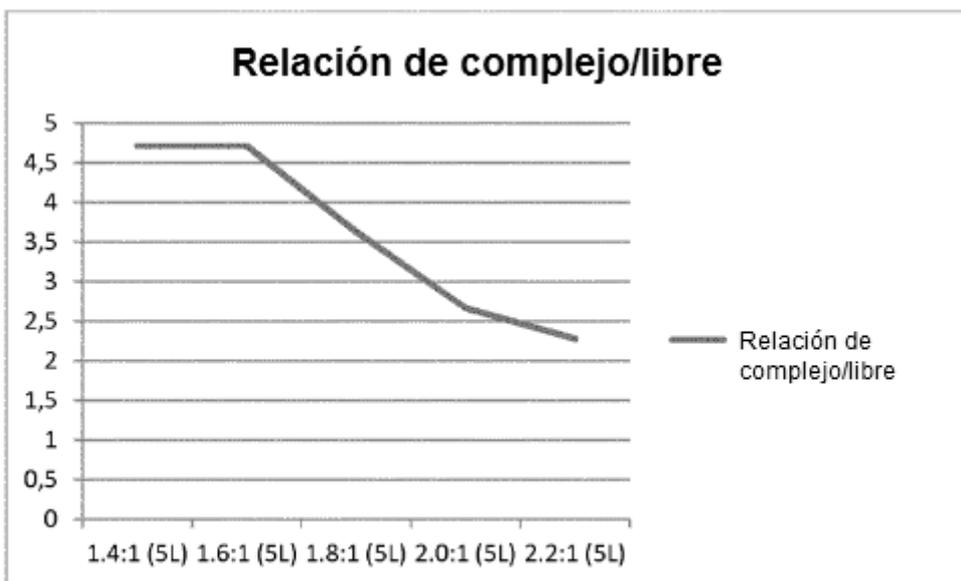


Figura 4B

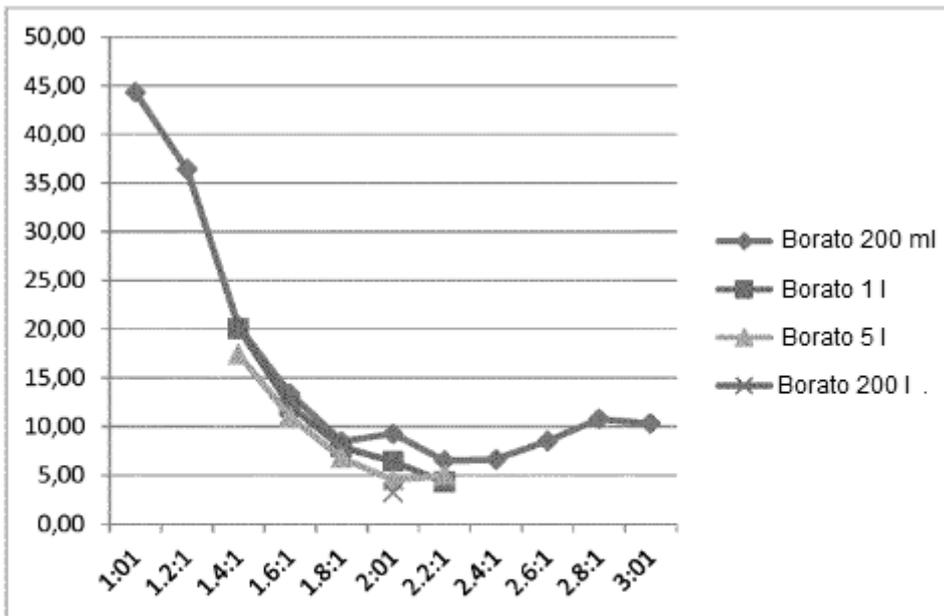


Figura 5A

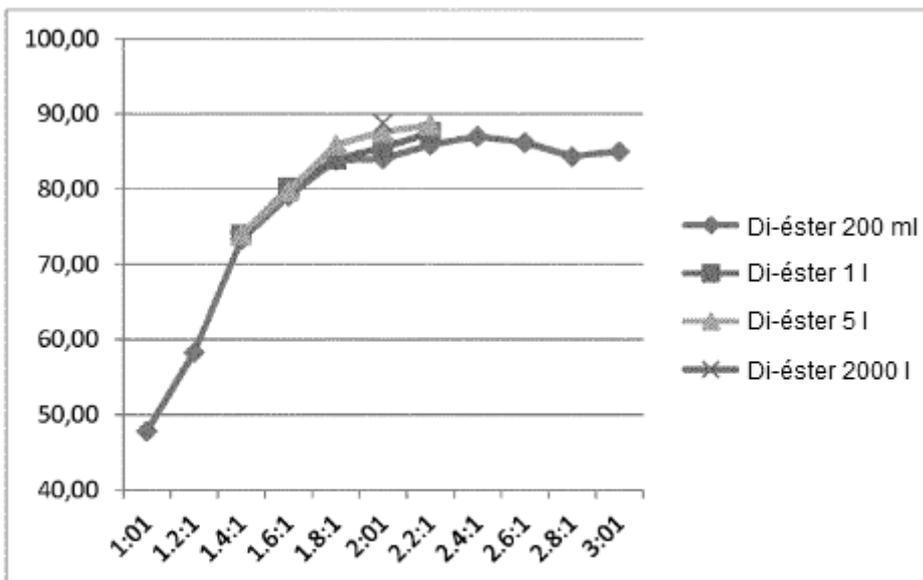


Figura 5B

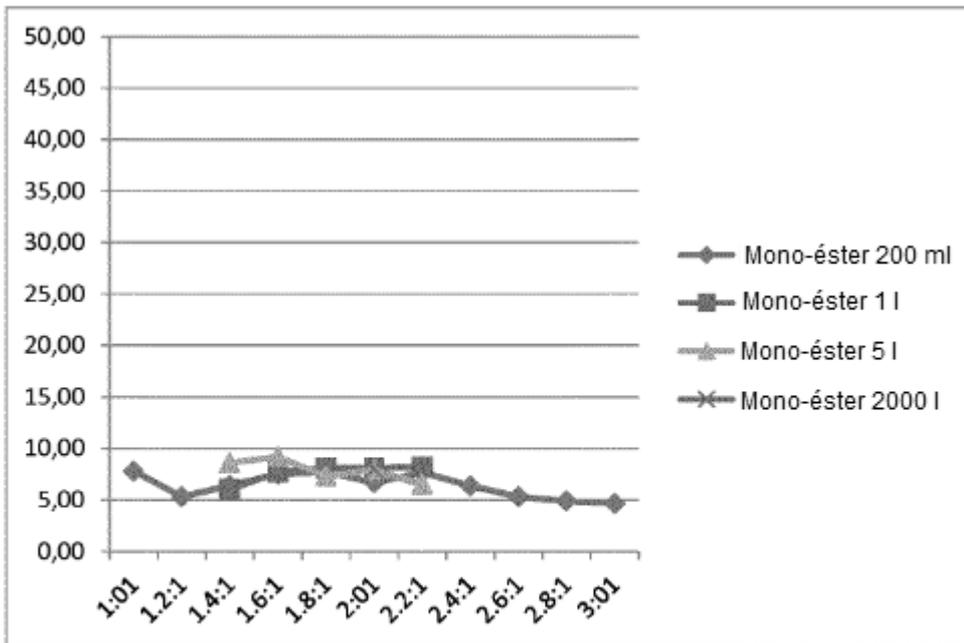


Figura 5C

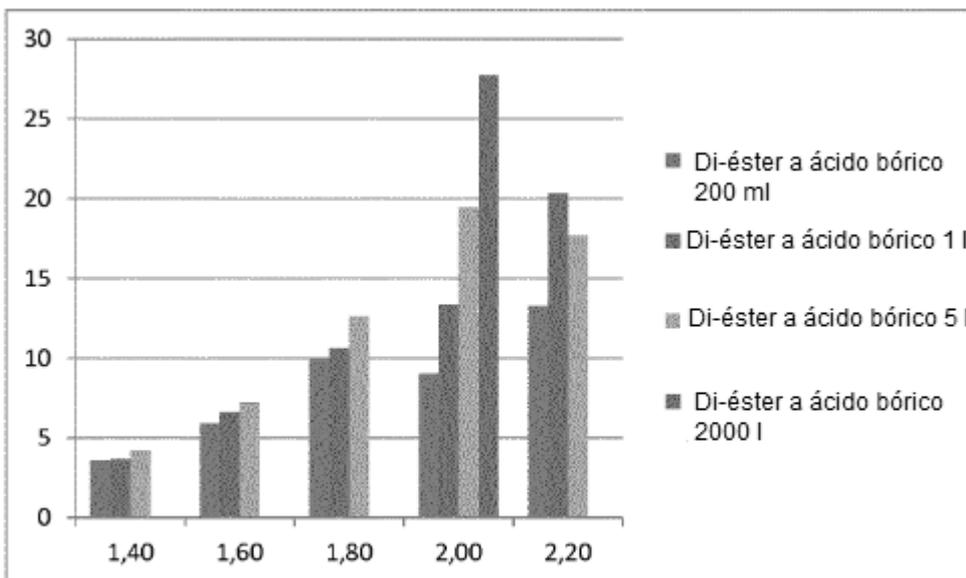


Figura 5D

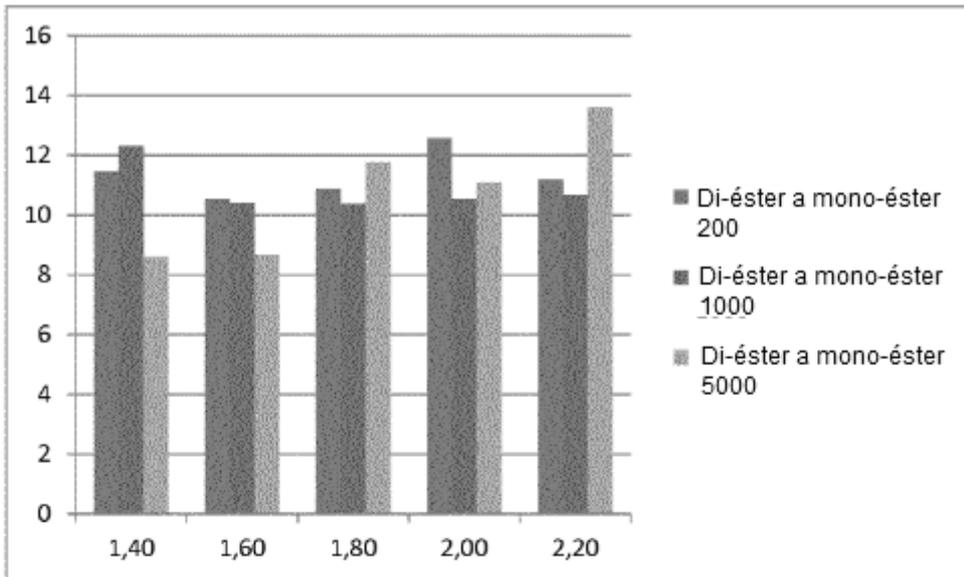


Figura 5E

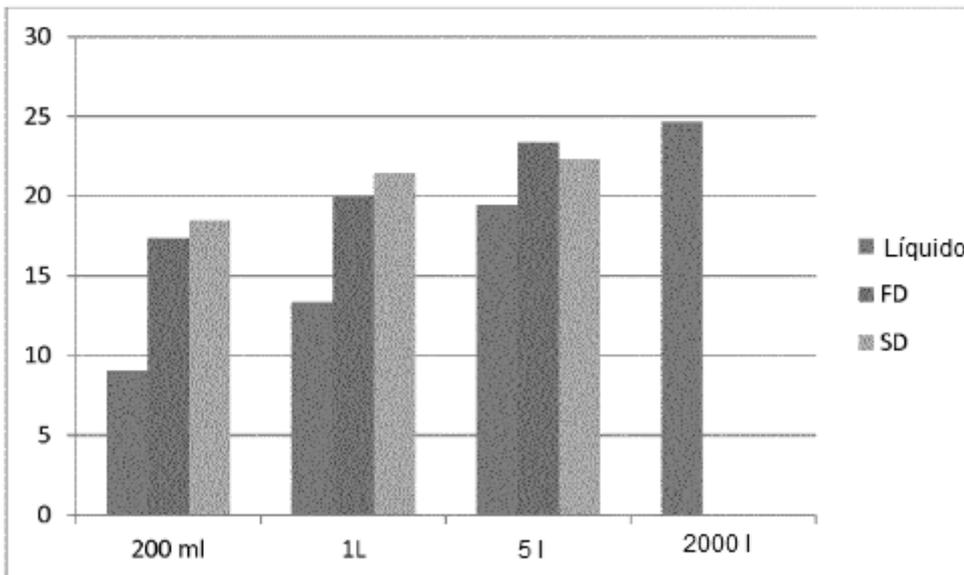


Figura 6A

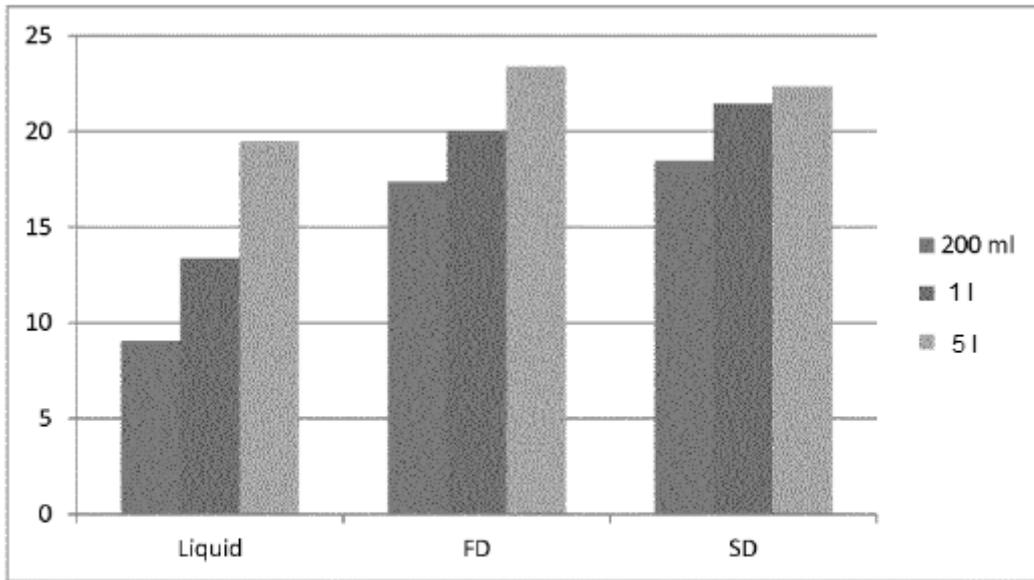


Figura 6B