

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 393**

51 Int. Cl.:

A23L 33/115 (2006.01)

C11B 5/00 (2006.01)

A23L 33/12 (2006.01)

A23L 33/175 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2015 PCT/EP2015/080293**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102316**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015 E 15820481 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 3236783**

54 Título: **Procedimiento para incrementar la estabilidad de una composición que comprende ácidos grasos omega-6 poliinsaturados**

30 Prioridad:

23.12.2014 EP 14199976

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

30.07.2020

73 Titular/es:

**EVONIK OPERATIONS GMBH (100.0%)
Rellinghauser Strasse 1-11
45128 Essen, DE**

72 Inventor/es:

**KNAUP, GÜNTER;
LATINOVIC, MILAN y
SCHWARM, MICHAEL**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 776 393 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

Procedimiento para incrementar la estabilidad de una composición que comprende ácidos grasos omega-6 poliinsaturados

5 Numerosos beneficios para la salud se han correlacionado con la ingesta suplementaria de ácidos grasos poliinsaturados (PUFAs) por un extenso conjunto de pruebas reunidas en el transcurso de las últimas décadas. La prevención de enfermedades cardiovasculares y la reducción de los síntomas de afecciones inflamatorias se encuentran entre los ejemplos más destacados; sin embargo, también se ha dado a conocer que evitan las etapas de promoción y progresión de algunos tipos de cáncer, reducen la presión arterial y el colesterol en la sangre, así como los efectos positivos en el tratamiento de la depresión y la esquizofrenia, la enfermedad de Alzheimer, la dislexia y el trastorno por déficit de atención o hiperactividad, entre otros. Además, debido a que algunos PUFAs se consideran esenciales para el desarrollo del cerebro, el sistema nervioso y los ojos, hoy en día de forma rutinaria la nutrición de lactantes se complementa con PUFAs específicos.

15 Sin embargo, la fabricación de productos alimentarios, nutricionales y farmacéuticos que contienen PUFAs se ve obstaculizada por su alta susceptibilidad al deterioro oxidativo. La oxidación tiene consecuencias negativas, tanto nutricionales como organolépticas; a saber, cambios en el valor nutricional tales como la destrucción de ácidos grasos esenciales; rancidez que produce sabores desagradables y olores pronunciados; cambios de color como el oscurecimiento de grasas y aceites, así como la pérdida de sabor. La oxidación de los PUFAs produce una mezcla compleja de productos de oxidación secundarios volátiles, y estos causan sabores desagradables particularmente inaceptables.

20 Se han descrito tres estrategias diferentes en la técnica, y se han aplicado en la industria para estabilizar los PUFAs contra el deterioro oxidativo (Arab-Tehrany E. et al., Trends in Food Science & Technology 25 (2012) 24 - 33):

- adición de antioxidantes,
- microencapsulación, y
- envasado en atmósfera modificada.

25 A pesar del hecho de que estas estrategias ofrecen soluciones para una serie de problemas relacionados con la oxidación, todavía se necesitan nuevos enfoques para responder a los desafíos pendientes en los escenarios actuales y posibles configuraciones futuras que dictan condiciones técnicas y económicas particulares.

30 El documento US 2010/173002 A1 describe un procedimiento para mejorar la impermeabilidad de las microcápsulas de aceite de pescado con alto DHA y es un ejemplo de una estrategia alternativa para estabilizar los PUFAs contra el deterioro oxidativo. Las microcápsulas comprenden una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, teniendo cada microcápsula primaria individual una cubierta primaria y la sustancia de carga está encapsulada por la cubierta primaria. La aglomeración está encapsulada por una cubierta externa, y las cubiertas comprenden un residuo de una o más composiciones que comprenden un aminoácido, proteína, sacárido, cera o una combinación de los mismos.

35 El documento WO 2008/003064 A2 describe composiciones de PUFA que se estabilizan frente a la oxidación sin la inclusión de agentes estabilizadores adicionales, y enseña a lograr este efecto estabilizador mediante la adición de aminos. Enseña a usar edulcorantes a base de péptidos con funcionalidad amino, que dan como resultado composiciones líquidas, que requieren la adición de encapsulantes para poder transformarse en polvos mediante secado por pulverización.

40 El documento US 2013/115284 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de estatinas y PUFAs omega-3, preferiblemente EPA y/o DHA, en forma de sales o ésteres. Además de los contraiones inorgánicos tales como el sodio y el potasio, también se mencionan la arginina y la lisina como posibles contraiones orgánicos de las sales de EPA/DHA. Sin embargo, se deberán añadir antioxidantes de uso común para obtener una composición suficientemente estable.

45 El documento EP 1637134 A1 describe composiciones nutricionales y farmacéuticas para la prevención y el tratamiento de venas varicosas que comprenden EPA, que pueden esterificarse o usarse como una sal con una base inorgánica o una sal con una base orgánica, o una sal con un aminoácido básico. Sin embargo, no se propone ninguna solución sobre cómo aumentar la estabilidad de EPA u otros PUFAs en una composición sólida. Young et al. (Journal of agricultural and food chemistry, vol. 52, No. 3, 1 de junio de 2004, páginas 439-444) muestran que la capacidad antioxidante de los ácidos linoleicos conjugados (CLA) podría mejorarse mediante la formación de sales de Arg. La formación de complejo de ácido graso - aminoácido podría modificar la miscibilidad y la transferibilidad de los ácidos grasos en fases de agua. La estabilidad de CLA se mejoró cuando se unió a Arg.

50 Ahora se descubrió que las composiciones que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados se pueden estabilizar frente a la oxidación mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:

(i) proporcionar una composición de partida que comprende al menos un componente de ácido graso omega-6 poliinsaturado;

(ii) proporcionar una composición de lisina;

5 (iii) mezclar disoluciones acuosas, acuosas-alcohólicas o alcohólicas de la composición de partida y la composición de lisina, y someter la mezcla resultante a condiciones de secado por pulverización posteriormente, formando así una composición de producto sólido que comprende al menos una sal de un catión derivado de lisina con un anión derivado de un ácido graso omega-6 poliinsaturado; exhibiendo la composición de producto un contenido de disolvente SC seleccionado de los siguientes: SC <5% en peso, SC <3% en peso, SC <1% en peso, SC <0,5% en peso

10 en el que la composición de partida en la etapa (i) y la composición de lisina en la etapa (ii) se proporcionan de tal manera que al menos 90% en peso de la composición de producto consiste en una o más sales de cationes derivados de lisina con aniones derivados de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados y otros ácidos grasos de origen natural.

15 En el contexto de la presente invención, el término PUFA se usa indistintamente con el término ácido graso poliinsaturado, y se define como sigue: los ácidos grasos se clasifican en función de la longitud y las características de saturación de la cadena de carbono. Los ácidos grasos de cadena corta tienen de 2 a alrededor de 6 carbonos y generalmente están saturados. Los ácidos grasos de cadena media tienen de alrededor de 6 a alrededor de 14 carbonos y también están típicamente saturados. Los ácidos grasos de cadena larga tienen de 16 a 24 o más carbonos y pueden estar saturados o insaturados. En los ácidos grasos de cadena más larga puede haber uno o más puntos de insaturación, dando lugar a los términos "monoinsaturados" y "poliinsaturados", respectivamente. En el contexto de la presente invención, los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que tienen 20 o más átomos de carbono se designan como ácidos grasos poliinsaturados o PUFAs.

20 Los PUFAs se clasifican de acuerdo con el número y la posición de los dobles enlaces en los ácidos grasos de acuerdo con una nomenclatura bien establecida. Existen dos series principales o familias de LC-PUFAs, según la posición del doble enlace más cercano al extremo de metilo del ácido graso: la serie omega-3 contiene un doble enlace en el tercer carbono, mientras que la serie omega-6 no tiene doble enlace hasta el sexto carbono. De este modo, el ácido docosahexaenoico ("DHA") tiene una longitud de cadena de 22 carbonos con 6 dobles enlaces que comienzan con el tercer carbono desde el extremo de metilo, y se designa "22:6 n-3" (ácido todo-cis-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico). Otro PUFA omega-3 importante es el ácido eicosapentaenoico ("EPA"), que se denomina "20:5 n-3" (ácido todo-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico). Un PUFA omega-6 importante es el ácido araquidónico ("ARA") que se denomina "20:4 n-6" (ácido todo-cis-5,8,11,14-eicosatetraenoico).

25 Otros PUFAs omega-3 incluyen: ácido eicosatrienoico (ETE) 20:3 (n-3) (ácido todo-cis-11,14,17-eicosatrienoico), ácido eicosatetraenoico (ETA) 20:4 (n-3) (ácido todo-cis-8,11,14,17-eicosatetraenoico), ácido heneicosapentaenoico (HPA) 21:5 (n-3) (ácido todo-cis-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico), ácido docosapentaenoico (ácido clupanodónico) (DPA) 22:5 (n-3) (ácido todo-cis-7,10,13,16,19-docosapentaenoico), ácido tetracosapentaenoico 24:5 (n-3) (ácido todo-cis-9,12,15,18,21-tetracosapentaenoico), ácido tetracosahexaenoico (ácido nisínico) 24:6 (n-3) (ácido todo-cis-6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoico).

30 Otros PUFAs omega-6 incluyen: ácido eicosadienoico 20:2 (n-6) (ácido todo-cis-11,14-eicosadienoico), ácido dihomo-gamma-linolénico (DGLA) 20:3 (n-6) (ácido todo-cis-8,11,14-eicosatrienoico), ácido docosadienoico 22:2 (n-6) (ácido todo-cis-13,16-docosadienoico), ácido adrenico 22:4 (n-6) (ácido todo-cis-7,10,13,16-docosatetraenoico), ácido docosapentaenoico (ácido de osbond) 22:5 (n-6) (ácido todo-cis-4,7,10,13,16-docosapentaenoico), ácido tetracosatetraenoico 24:4 (n-6) (ácido todo-cis-9,12,15,18-tetracosatetraenoico), ácido tetracosapentaenoico 24:5 (n-6) (ácido todo-cis-6,9,12,15,18-tetracosapentaenoico).

35 Los PUFAs omega-6 preferidos utilizados en las realizaciones de la presente invención son ácido araquidónico ("ARA") y ácido gamma-linolénico ("GLA").

Sin querer estar atados por la teoría, parece que la mayor estabilidad frente a la oxidación lograda por el procedimiento de la presente invención es el resultado de la formación de sal entre lisina y PUFA. El aumento de estabilidad correspondiente no se observa para los PUFAs que siguen siendo ácidos libres, o forman parte de un éster o una sal inorgánica, por ejemplo con Na⁺, K⁺, Ca²⁺ o Mg²⁺.

40 Las composiciones que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados que pueden estabilizarse frente a la oxidación mediante el procedimiento de la presente invención pueden ser cualquier composición que contenga cantidades sustanciales de ácidos grasos omega-6 poliinsaturados libres. Dichas composiciones pueden comprender además otros ácidos grasos de origen natural en forma libre. Además, tales composiciones pueden comprender además constituyentes que por sí mismos son sólidos, líquidos o gaseosos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. Los constituyentes líquidos correspondientes incluyen constituyentes que pueden eliminarse fácilmente por evaporación y, por lo tanto, podrían considerarse constituyentes volátiles, así como

constituyentes que son difíciles de eliminar por evaporación y, por lo tanto, podrían considerarse constituyentes no volátiles. En el presente contexto, los constituyentes gaseosos se consideran constituyentes volátiles. Los constituyentes volátiles típicos son agua, alcoholes y dióxido de carbono supercrítico.

5 Las composiciones que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados que pueden estabilizarse frente a la oxidación mediante el procedimiento de la presente invención pueden obtenerse de cualquier material fuente adecuado que, adicionalmente, puede haber sido procesado por cualquier método adecuado de procesamiento de dicho material fuente. Los materiales fuente típicos incluyen productos derivados de animales, tales como huevos, pero en particular, material derivado de la fermentación microbiana, especialmente fúngica y/o de algas. Típicamente, dicho material contiene además cantidades sustanciales de otros ácidos grasos de origen natural. Los métodos típicos de procesamiento de dichos materiales fuente pueden incluir etapas para obtener aceites brutos, tales como extracción y separación del material fuente, así como etapas para refinar aceites brutos, tales como asentamiento y desgomado, desacidificación, blanqueo y desodorización, y otras etapas para producir concentrados de PUFA omega-6 a partir de aceites refinados tales como desacidificación, transesterificación, concentración y desodorización (véase, por ejemplo, EFSA Scientific Opinion on Fish oil for Human Consumption). Cualquier procesamiento de materiales fuente puede incluir además etapas para transformar al menos parcialmente los ésteres de PUFA omega-6 en los correspondientes PUFA omega-6 libres o sales inorgánicas de los mismos.

10 Las composiciones preferidas que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados que pueden estabilizarse frente a la oxidación mediante el procedimiento de la presente invención pueden obtenerse a partir de composiciones que consisten principalmente en ésteres de PUFA omega-6 y otros ácidos grasos de origen natural por escisión de los enlaces de éster y posterior eliminación de los alcoholes previamente unidos como ésteres. Preferiblemente, la escisión del éster se realiza en condiciones básicas. Los métodos para la escisión del éster son bien conocidos en la técnica.

15 En el contexto de la presente invención, composiciones estabilizadoras frente a la oxidación significa que la estabilidad de tales composiciones frente a la oxidación aumenta. Una medida para cuantificar la estabilidad de una composición frente a la oxidación es el tiempo de inducción en un ensayo Rancimat. Los protocolos para realizar el ensayo Rancimat son bien conocidos en la técnica y/o los proporcionan los fabricantes de instrumentos utilizados para realizar el ensayo Rancimat. Se puede obtener una medida alternativa para la estabilidad de una composición frente a la oxidación de la siguiente manera: la estabilidad de dos o más muestras de cualquier composición o compuesto frente a la oxidación se puede comparar (1) midiendo inicialmente el grado de oxidación de las muestras, seguido de (2) sometiendo las muestras a condiciones comparables (oxidantes) y (3) midiendo el grado de oxidación de las muestras a partir de entonces. La muestra con el aumento más pequeño de su grado de oxidación exhibe la mayor estabilidad frente a la oxidación en las condiciones dadas, mientras que la muestra con el mayor aumento de su grado de oxidación exhibe la estabilidad más baja frente a la oxidación en las condiciones dadas. El aumento del grado de oxidación de una muestra puede expresarse en términos absolutos, es decir, como la diferencia de los valores obtenidos antes y después de someterse a condiciones oxidantes, o, alternativamente, el aumento puede expresarse en términos relativos, es decir, como la relación de los valores obtenidos antes y después de someter a condiciones oxidantes. Evidentemente, una disminución del grado de oxidación resultante de la exposición a las condiciones oxidantes indica un nivel muy alto de estabilidad frente a la oxidación, que debe interpretarse como incluso más alto que el nivel de estabilidad de una muestra que produce un grado de oxidación sin cambios como resultado de la exposición de la muestra a condiciones oxidantes comparables.

20 Se conocen varias medidas en la técnica para cuantificar el grado de oxidación de una muestra. En el sentido más amplio de la presente invención, se puede usar cualquiera de estas medidas. En realizaciones preferidas de la presente invención, se usan una o más de las siguientes medidas para cuantificar el grado de oxidación: índice de peróxido (PV), índice de anisidina (AV), valor de Totox. PV es una medida de productos de la oxidación primaria (formación de hidroperóxido en dobles enlaces), y AV es una medida de productos de la degradación secundaria (compuestos de carbonilo). El valor de Totox se calcula como $\text{Totox} = 2 * \text{PV} + \text{AV}$ (en el que PV se especifica en miliequivalentes de O₂ por kg de muestra). Los procedimientos para determinar el índice de peróxido (PV) y el índice de anisidina (AV) se han descrito en la bibliografía (véase, por ejemplo, Official Methods and Recommended Practices of the AOCS, 6ª edición 2013, editado por David Firestone, ISBN 978-1-893997-74-5; o por ejemplo, PV puede determinarse de acuerdo con Ph. Eur. 2.5.5 (01/2008:20505), AV puede determinarse de acuerdo con Ph. Eur. 2.5.36 (01/2008:20536)).

25 Un procedimiento ejemplar para determinar el índice de peróxido (PV) de una muestra se realiza de la siguiente manera:

Reactivos y disolución:

- 55 1. Disolución de ácido acético-cloroformo (7,2 ml de ácido acético y 4,8 ml de cloroformo).
2. Disolución saturada de yoduro de potasio. Almacénese en la oscuridad.
3. Disolución de tiosulfato de sodio, 0,1N. Comercialmente disponible.

4. Disolución de almidón al 1%. Comercialmente disponible.

5. Agua destilada o desionizada.

Procedimiento:

Realícese una determinación en blanco de los reactivos.

- 5 1. Pésese 2,00 ($\pm 0,02$) g de muestra en un matraz Erlenmeyer con tapa de vidrio de 100 ml. Regístrese el peso hasta el 0,01 g más cercano.
2. Mediante un cilindro graduado, añádanse 12 ml de la disolución de ácido acético-cloroformo.
3. Agítese el matraz hasta que la muestra se disuelva por completo (puede ser necesario un calentamiento cuidadoso en una placa caliente).
- 10 4. Usando una pipeta Mohr de 1 ml, añádanse 0,2 ml de disolución saturada de yoduro de potasio.
5. Tápanse el matraz y agítense los contenidos del matraz durante exactamente un minuto.
6. Añádanse inmediatamente, mediante cilindro graduado, 12 ml de agua destilada o desionizada, tápanse y agítense vigorosamente para liberar el yodo de la capa de cloroformo.
7. Llénese la bureta con tiosulfato de sodio 0,1N.
- 15 8. Si el color inicial de la disolución es rojo anaranjado intenso, valórese lentamente mezclando hasta que el color se aclare. Si la disolución es inicialmente un color ámbar claro, pase a la etapa 9.
9. Usando un dispositivo dispensador, añádase 1 ml de disolución de almidón como indicador.
10. Valórese hasta que el color gris azulado desaparezca en el acuoso (capa superior).
11. Regístrese con precisión los ml del titulante utilizados hasta dos decimales.

20 Cálculo:

S = valoración de la muestra

B = valoración del blanco

$$\text{índice de peróxido} = (S - B) * N \text{ tiosulfato} * 1000/\text{peso de la muestra}$$

25 Un procedimiento ejemplar para determinar el índice de anisidina (AV) de una muestra se realiza de la siguiente manera: el índice de anisidina se define como 100 veces la densidad óptica medida en una celda de 1 cm de una disolución que contiene 1 g de la sustancia a examinar en 100 ml de una mezcla de disolventes y reactivos de acuerdo con el siguiente método. Llévense a cabo las operaciones tan rápido como sea posible, evitando la exposición a la luz actínica.

30 Disolución de ensayo (a): Disuélvanse 0,500 g de la sustancia a examinar en trimetilpentano y dilúyase hasta 25,0 ml con el mismo disolvente.

Disolución de ensayo (b): A 5,0 ml de disolución de ensayo (a) añádase 1,0 ml de una disolución de 2,5 g/l de p-anisidina en ácido acético glacial, agítese y almacénese protegida de la luz.

35 Disolución de referencia: A 5,0 ml de trimetilpentano, añádase 1,0 ml de una disolución de 2,5 g/l de p-anisidina en ácido acético glacial, agítese y almacénese protegido de la luz. Mídase la absorbancia de la disolución de ensayo (a) al máximo a 350 nm usando trimetilpentano como líquido de compensación. Mídase la absorbancia de la disolución de ensayo (b) a 350 nm exactamente 10 minutos después de su preparación, utilizando la disolución de referencia como líquido de compensación. Calcúlese el índice de anisidina (AV) a partir de la expresión:

$$AV = (25 * (1,2 * A1 - A2)) / m$$

A1 = absorbancia de la disolución de ensayo (b) a 350 nm,

40 A2 = absorbancia de la disolución de ensayo (a) a 350 nm,

m = masa de la sustancia a examinar en la disolución de ensayo (a), en gramos.

Cuando se compara la estabilidad de las muestras frente a la oxidación (1) midiendo el grado de oxidación, (2) sometiendo a condiciones oxidantes, y (3) midiendo nuevamente el grado de oxidación, en el contexto de la

presente invención, preferiblemente, el grado de la oxidación en las etapas (1) y (3) se evalúa determinando el índice de peróxido (PV) y/o el índice de anisidina (AV); además, preferiblemente, las condiciones oxidantes en la etapa (2) se seleccionan entre uno de los siguientes: almacenamiento en recipientes abiertos expuestos al aire a temperatura ambiente durante un período de tiempo definido de al menos diez días; almacenamiento en recipientes abiertos expuestos al aire a 50°C durante un período de tiempo definido de al menos tres días.

En el contexto de la presente invención, aumentar la estabilidad de una composición frente a la oxidación mediante un procedimiento significa que al menos una medida que describe la estabilidad de una composición frente a la oxidación, por ejemplo al menos una medida como se describe anteriormente, se incrementa después de que la composición se somete al procedimiento.

En el contexto de la presente invención, las composiciones de partida que comprenden al menos un componente de ácido graso omega-6 poliinsaturado pueden ser cualquier composición que contenga cantidades sustanciales de al menos un componente de ácido graso omega-6 poliinsaturado, en las que cada tipo (es decir, especies moleculares) de PUFA omega-6 libre (indicando "libre" la presencia de una función de ácido carboxílico libre) constituye un componente de ácido graso omega-6 poliinsaturado diferente. Dichas composiciones pueden comprender además otros ácidos grasos de origen natural en forma libre. Además, tales composiciones pueden comprender además constituyentes que por sí mismos son sólidos, líquidos o gaseosos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. Los constituyentes líquidos correspondientes incluyen constituyentes que pueden eliminarse fácilmente por evaporación y, de este modo, podrían considerarse constituyentes volátiles, así como constituyentes que son difíciles de eliminar por evaporación y, de este modo, podrían considerarse constituyentes no volátiles. En el presente contexto, los constituyentes gaseosos se consideran constituyentes volátiles. Los constituyentes volátiles típicos son agua, alcoholes y dióxido de carbono supercrítico.

En consecuencia, las composiciones de partida típicas, sin tener en cuenta los constituyentes volátiles, tienen un PC con contenido de PUFA (es decir, el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados libres) de al menos 15% en peso, hasta 85% en peso de otros ácidos grasos de origen natural en forma libre, y hasta 5% en peso de otros constituyentes que por sí mismos son sólidos o líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. Sin embargo, se pueden obtener grados superiores de ácidos grasos omega-6 poliinsaturados mediante la purificación de los respectivos materiales de partida. En una realización preferida de la presente invención, las composiciones de partida, sin tener en cuenta los constituyentes volátiles, tienen un PC con contenido de PUFA (es decir, el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados libres) de al menos 30% en peso, hasta 70% en peso de otros ácidos grasos de origen natural en forma libre, y hasta 5% en peso de otros constituyentes que por sí mismos son sólidos o líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. En otra realización preferida de la presente invención, las composiciones de partida, sin tener en cuenta los constituyentes volátiles, tienen un PC con contenido de PUFA (es decir, el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados libres) de al menos 50% en peso, hasta 50% en peso de otros ácidos grasos de origen natural en forma libre, y hasta 5% en peso de otros constituyentes que por sí mismos son sólidos o líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. En otra realización preferida de la presente invención, las composiciones de partida, sin tener en cuenta los constituyentes volátiles, tienen un PC con contenido de PUFA (es decir, el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados libres) de al menos 75% en peso, hasta 25% en peso de otros ácidos grasos de origen natural en forma libre, y hasta 5% en peso de otros constituyentes que por sí mismos son sólidos o líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. En otra realización preferida de la presente invención, las composiciones de partida, sin tener en cuenta los constituyentes volátiles, tienen un PC con contenido de PUFA (es decir, el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados libres) de al menos 75% en peso, hasta 25% en peso de otros ácidos grasos de origen natural en forma libre, y hasta 1% en peso de otros constituyentes que por sí mismos son sólidos o líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar.

La composición de lisina proporcionada en la etapa (ii) del procedimiento de la presente invención es una composición que comprende cantidades sustanciales de lisina libre (Lys). La composición de lisina puede comprender además constituyentes que por sí mismos son sólidos, líquidos o gaseosos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. Los constituyentes líquidos correspondientes incluyen constituyentes que pueden eliminarse fácilmente por evaporación y, de este modo, podrían considerarse constituyentes volátiles, así como constituyentes que son difíciles de eliminar por evaporación y, de este modo, podrían considerarse constituyentes no volátiles. En el presente contexto, los constituyentes gaseosos se consideran constituyentes volátiles. Los constituyentes volátiles típicos son agua, alcoholes y dióxido de carbono supercrítico. Las composiciones de lisina típicas contienen al menos 95% en peso, 97% en peso, 98% en peso, o 99% en peso de lisina libre, sin tener en cuenta los constituyentes volátiles. Las composiciones de lisina preferidas contienen al menos 98% en peso de lisina libre, sin tener en cuenta los constituyentes volátiles.

En realizaciones preferidas de la presente invención, sin tener en cuenta los constituyentes volátiles, las composiciones de partida contienen principalmente PUFA's libres y otros ácidos grasos de origen natural en forma libre y las composiciones de lisina contienen principalmente lisina libre, produciendo así composiciones de productos que consisten principalmente en sales de lisina con PUFA's y otros ácidos grasos de origen natural.

Por consiguiente, en realizaciones preferidas de la presente invención, la composición de partida en la etapa (i) y la composición de lisina en la etapa (ii) se proporcionan de tal manera que al menos sp % en peso de la composición de producto consista en una o más sales de cationes derivados de lisina con aniones derivados de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados y otros ácidos grasos de origen natural, en el que sp se selecciona de 95, 97, 98, 99, 100.

En la etapa (iii) del procedimiento de la presente invención, se combinan la composición de partida y la composición de lisina. La combinación se puede lograr por cualquier medio que permita la formación de una composición de producto que comprenda al menos una sal de un catión derivado de lisina con un anión derivado de un ácido graso omega-6 poliinsaturado. En consecuencia, una forma típica de combinar la composición de partida y la composición de lisina sería mezclar disoluciones acuosas, acuosas-alcohólicas o alcohólicas de cada una y eliminar el disolvente posteriormente. Alternativamente, dependiendo de los constituyentes que quedan de la composición de partida y la composición de lisina, puede no ser necesario añadir disolventes, pero podría ser suficiente combinar la composición de partida y la composición de lisina directamente. En el contexto de la presente invención, una forma preferida de combinar la composición de partida y la composición de lisina es mezclar disoluciones acuosas, acuosas-alcohólicas o alcohólicas de cada una y eliminar posteriormente el disolvente.

En el contexto de la presente invención, un catión derivado de lisina es un catión obtenido por protonación de lisina.

En el contexto de la presente invención, un anión derivado de un ácido graso omega-6 poliinsaturado es un anión obtenido por desprotonación de un ácido graso omega-6 poliinsaturado.

Cabe señalar que las sales de lisina con ácidos grasos poliinsaturados per se eran conocidas en la técnica (véase, documento EP 0734373 B1), sin embargo, se desconoce que tales sales exhiben una mayor estabilidad frente a la degradación oxidativa en comparación con los PUFAs libres o ésteres de PUFAs.

En vista de la estabilidad intrínseca de las sales de lisina con PUFAs omega-6, no es necesario añadir cantidades sustanciales de antioxidantes a estas sales. Por consiguiente, en realizaciones preferidas de la presente invención, la composición de producto obtenida en la etapa (iii) no contiene cantidades sustanciales de antioxidantes, en el que ninguna cantidad sustancial significa que esta composición contiene menos del 5% en peso, 3% en peso, 1% en peso, o 0,1% en peso de antioxidantes. En realizaciones preferidas adicionales, la composición de producto no contiene antioxidantes en absoluto. En realizaciones preferidas de la presente invención, la composición de producto no contiene cantidades sustanciales de antioxidantes, en el que ninguna cantidad sustancial significa que la composición de producto contiene menos del 5% en peso, 3% en peso, 1% en peso, o 0,1% en peso de antioxidantes, y en el que los antioxidantes se seleccionan de vitamina C y sus ésteres, ácido eritórico y sus ésteres, vitamina E y sus ésteres, polifenoles y sus ésteres, carotinoides, galatos y sus ésteres, hidroxianisol butilado y sus ésteres, hidroxitolueno butilado y sus ésteres, aceite de romero, hexilresorcinol y sus ésteres. En realizaciones preferidas adicionales, la composición de producto no contiene antioxidantes en absoluto, en el que los antioxidantes se seleccionan de vitamina C y sus ésteres, ácido eritórico y sus ésteres, vitamina E y sus ésteres, polifenoles y sus ésteres, carotinoides, galatos y sus ésteres, hidroxianisol butilado y sus ésteres, hidroxitolueno butilado y sus ésteres, aceite de romero, hexilresorcinol y sus ésteres.

De acuerdo con la invención, la composición de producto exhibe una mayor estabilidad frente a la oxidación que la composición de partida. Esto significa que al menos una medida que describe la estabilidad de una composición frente a la oxidación, por ejemplo al menos una medida como se describe anteriormente, indica una mayor estabilidad frente a la oxidación para la composición de producto que para la composición de partida.

En las realizaciones preferidas de la presente invención, se proporcionan funciones de ácido carboxílico libre y lisina en cantidades aproximadamente equimolares para facilitar la formación cuantitativa de sal. También se describe un procedimiento en el que la composición de lisina en la etapa (ii) se proporciona de tal manera que la relación $R = n(\text{ca})/n(\text{lys})$ de la cantidad de funciones de ácido carboxílico $n(\text{ca})$ en la composición de partida proporcionada en la etapa (i) y la cantidad total de lisina libre $n(\text{lys})$ en la composición de lisina proporcionada en la etapa (ii) está en un intervalo seleccionado de $0,9 < R < 1,1$, $0,95 < R < 1,05$, $0,98 < R < 1,02$. En particular, en la que R está en el intervalo de $0,98 < R < 1,02$. La cantidad de funciones de ácido carboxílico $n(\text{ca})$ en la composición de partida proporcionada en la etapa (i) puede determinarse mediante procedimientos analíticos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo valoración ácido-base.

En realizaciones preferidas de la presente invención, la composición de partida proporcionada en la etapa (i) no contiene cantidades sustanciales de ésteres de ácidos grasos, produciendo así también una composición de producto desprovista de cantidades sustanciales de ésteres de ácidos grasos. Por consiguiente, en las realizaciones preferidas de la presente invención, la composición de partida proporcionada en la etapa (i) no contiene más de $x(\text{fe})$ % en peso de ésteres de ácidos grasos, produciendo así una composición de producto que comprende un máximo de $x(\text{fe})$ % en peso de ésteres de ácidos grasos, en la que $x(\text{fe})$ se selecciona de 5, 3, 1, 0,3, 0. En realizaciones particularmente preferidas, $x(\text{fe})$ es 1.

Como se indicó anteriormente, las sales de lisina con ácidos grasos poliinsaturados per se eran conocidas en la técnica (véase, documento EP 0734373 B1), sin embargo, se desconoce que tales sales exhiben una mayor estabilidad frente a la degradación oxidativa en comparación con los PUFAs libres o ésteres de PUFAs. De forma importante, además, las sales de lisina-PUFA se describieron como "aceites transparentes muy espesos, que se transforman en sólidos de aspecto y consistencia cerosos a bajas temperaturas" (véase, documento EP 0734373 B1, página 1, líneas 47 a 48). Como resultado, una persona experta en la técnica no podría haber esperado que se pudieran obtener sales de lisina con PUFAs omega-6 mediante procedimientos de secado por pulverización. En cambio, una persona experta habría esperado que tales sales (a) se deteriorarían bajo condiciones de secado por pulverización debido al daño oxidativo a temperaturas elevadas en ausencia de cantidades sustanciales de disolventes, antioxidantes y recubrimientos protectores, y (b) se aglomerarían en grumos mecánicamente prohibitivos para el procedimiento de secado por pulverización en vista de la presunta aparición de tales sales como sólidos cerosos. Por lo tanto, es notable que, actualmente, se descubrió que las sales de lisina con PUFAs omega-6 pueden de hecho obtenerse mediante secado por pulverización de una manera fácil. Las condiciones para el secado por pulverización, siempre, deben adaptarse al equipo particular de secado por pulverización utilizado. Sin embargo, está dentro del alcance del trabajo de laboratorio de rutina de una persona experta en la técnica realizar tal adaptación en el presente caso.

Para realizar la etapa de secado por pulverización de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, se usan disoluciones acuosas, acuosas-alcohólicas o alcohólicas. Se descubrió que las sales de PUFAs con Lys se disuelven pobremente en disolventes alcohólicos puros. Además, se descubrió que tales sales exhiben un aspecto similar al gel cuando se disuelven a alta concentración en agua pura. De este modo, se pueden emplear sistemas disolventes acuosos-alcohólicos para evitar tales problemas. En consecuencia, en las realizaciones preferidas de la presente invención, el disolvente de la mezcla sometida a condiciones de secado por pulverización es un sistema de disolvente alcohólico acuoso que contiene 20% en peso a 90% en peso de agua y 80% en peso a 10% en peso de disolventes alcohólicos.

El contenido de disolvente de la composición de producto sólido variará dependiendo de las condiciones de secado por pulverización y los sustratos utilizados, sin embargo, actualmente se encontró que incluso a contenidos de disolvente muy bajos en la composición de producto sólido no se produce daño oxidativo. Como se resume más arriba, esto no podría haberse esperado. Preferiblemente, así, de acuerdo con la presente invención, se obtiene una composición de producto sólido con un bajo contenido de disolvente. De este modo, de acuerdo con la presente invención en la etapa (iii), primero se mezclan las disoluciones acuosas, alcohólicas o alcohólicas de la composición de partida y la composición de lisina, y posteriormente se someten a condiciones de secado por pulverización, produciendo así una composición de producto sólido que comprende al menos una sal de un catión derivado de lisina con un anión derivado de un ácido graso omega-6 poliinsaturado, con un contenido de disolvente SC seleccionado de los siguientes: SC < 5% en peso, SC < 3% en peso, SC < 1% en peso, SC < 0,5% en peso. En una realización particularmente preferida de la presente invención, SC se selecciona como SC < 1% en peso.

La presente invención, además, comprende composiciones obtenibles por cualquiera de los procedimientos de la invención.

La presente invención, además, comprende el uso de composiciones, obtenibles por cualquiera de los procedimientos de la invención, para la fabricación de productos alimentarios que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados.

En el contexto de la presente invención, los productos alimentarios comprenden, pero no se limitan a, productos horneados, suplementos vitamínicos, suplementos dietéticos, bebidas en polvo, masas, rebozados, productos alimentarios horneados que incluyen, por ejemplo, tartas, tartas de queso, pasteles, magdalenas, galletas, barras, panes, panecillos, bizcochos, magdalenas, hojaldres, bizcochitos, y picatostes; productos alimentarios líquidos, por ejemplo bebidas, bebidas energéticas, fórmulas para lactantes, comidas líquidas, zumos de frutas, jarabes multivitamínicos, sustitutos de comidas, alimentos medicinales y jarabes; productos alimentarios semisólidos tales como alimentos para bebés, yogur, queso, cereales, mezclas para panqueques; barras alimentarias, incluyendo barras energéticas; carnes procesadas; helados; postres congelados; yogures congelados; mezclas para gofres; aderezos para ensaladas; y mezclas sustitutas de huevo; y además galletas, galletas saladas, productos dulces, aperitivos, pasteles, barras de granola/de aperitivos, y pasteles de tostadora; aperitivos salados tales como patatas fritas, chips de maíz, chips de tortilla, aperitivos extruidos, palomitas de maíz, pretzels, patatas fritas y nueces; aperitivos elaborados tales como salsas, aperitivos de frutas secas, aperitivos de carne, cortezas de cerdo, barras de alimentos saludables y tortitas de arroz/maíz; aperitivos de pastelería tales como dulces; productos alimentarios instantáneos, tales como fideos instantáneos, cubos de sopa instantánea o granulados.

La presente invención, además, comprende el uso de composiciones, obtenibles por cualquiera de los procedimientos de la invención, para la fabricación de productos nutricionales que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados.

En el contexto de la presente invención, los productos nutricionales comprenden cualquier tipo de suplemento nutracéutico, nutritivo o dietético, por ejemplo para suplementar vitaminas, minerales, fibra, ácidos grasos o aminoácidos.

5 La presente invención, además, comprende el uso de composiciones, obtenibles por cualquiera de los procedimientos de la invención, para la fabricación de productos farmacéuticos que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados.

También se describen procedimientos caracterizados por una de las siguientes selecciones:

- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- 10 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- 15 • $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 15; SC < 1 % en peso
- 20 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- 25 • $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- 30 • $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 30; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- 35 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 50; SC < 1 % en peso

- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- 5 • $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 50; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- 10 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- 15 • $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 75; SC < 1 % en peso
- 20 • $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 75; SC < 1 % en peso

Además se describen composiciones que se pueden obtener mediante un procedimiento que utiliza secado por pulverización en la etapa (iii) como se describe en la memoria descriptiva, que se caracterizan por una de las siguientes selecciones:

- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 3 % en peso, sp = 90
- 25 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 3 % en peso, sp = 95
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3 % en peso, sp = 90
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3 % en peso, sp = 95
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 3 % en peso, sp = 90
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 3 % en peso, sp = 95
- 30 • $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3 % en peso, sp = 90
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3 % en peso, sp = 95
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 3 % en peso, sp = 95
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 3 % en peso, sp = 97
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3 % en peso, sp = 95

- 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 3, SC < 3 % en peso, sp = 97
- 0,90 < R < 1,10, x(fe) = 1, SC < 1 % en peso, sp = 90
- 0,90 < R < 1,10, x(fe) = 1, SC < 1 % en peso, sp = 95
- 0,90 < R < 1,10, x(fe) = 3, SC < 1 % en peso, sp = 90
- 5 • 0,90 < R < 1,10, x(fe) = 3, SC < 1 % en peso, sp = 95
- 0,95 < R < 1,05, x(fe) = 1, SC < 1 % en peso, sp = 90
- 0,95 < R < 1,05, x(fe) = 1, SC < 1 % en peso, sp = 95
- 0,95 < R < 1,05, x(fe) = 3, SC < 1 % en peso, sp = 90
- 0,95 < R < 1,05, x(fe) = 3, SC < 1 % en peso, sp = 95
- 10 • 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 1, SC < 1 % en peso, sp = 95
- 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 1, SC < 1 % en peso, sp = 97
- 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 3, SC < 1 % en peso, sp = 95
- 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 3, SC < 1 % en peso, sp = 97
- 0,90 < R < 1,10, x(fe) = 1, SC < 0,5 % en peso, sp = 90
- 15 • 0,90 < R < 1,10, x(fe) = 1, SC < 0,5 % en peso, sp = 95
- 0,90 < R < 1,10, x(fe) = 3, SC < 0,5 % en peso, sp = 90
- 0,90 < R < 1,10, x(fe) = 3, SC < 0,5 % en peso, sp = 95
- 0,95 < R < 1,05, x(fe) = 1, SC < 0,5 % en peso, sp = 90
- 0,95 < R < 1,05, x(fe) = 1, SC < 0,5 % en peso, sp = 95
- 20 • 0,95 < R < 1,05, x(fe) = 3, SC < 0,5 % en peso, sp = 90
- 0,95 < R < 1,05, x(fe) = 3, SC < 0,5 % en peso, sp = 95
- 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 1, SC < 0,5 % en peso, sp = 95
- 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 1, SC < 0,5 % en peso, sp = 97
- 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 3, SC < 0,5 % en peso, sp = 95
- 25 • 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 3, SC < 0,5 % en peso, sp = 97

Experimentos

Métodos analíticos:

30 Los productos de oxidación primaria (hidroperóxidos en dobles enlaces) se cuantificaron determinando el índice de peróxido (PV) de acuerdo con Ph. Eur. 2.5.5 (01/2008:20505). Los productos de oxidación secundaria (compuestos de carbonilo) se cuantificaron determinando el índice de anisidina (AV) de acuerdo con Ph. Eur. 2.5.36 (01/2008:20536).

35 Los constituyentes oligómeros de PUFA, así como sus derivados (denominados colectivamente como contenido de oligómero), se cuantificaron por medios cromatográficos en gel (GPC, fase de estiroldivinilbenceno con ácido trifluoroacético que contiene tetrahidrofurano usado como eluyente). Se usó un detector de índice de refracción (RI) para la detección. Debido al hecho de que los factores de respuesta específicos de los constituyentes de las muestras eran desconocidos, las proporciones se calcularon en base a las proporciones fraccionarias del área total de los cromatogramas.

El contenido de agua se determinó mediante valoración de Karl-Fischer.

El contenido de etanol se determinó por espectroscopía de RMN 1-H.

Los índices de acidez se determinaron mediante valoración con hidróxido de potasio.

Experimento 1: Ácido araquidónico (ARA) a partir de éster de glicerina del ácido araquidónico

- 5 500 g de éster de glicerina de ácido araquidónico (comercialmente disponible, de calidad estándar), con un contenido de ARA de 44,8%, un índice de anisidina de 8,1 A/g y un índice de peróxido de 4,0 mmol/, se colocaron en un matraz de 3 l (inerte con nitrógeno), y se diluyeron con 500 ml de etanol. Se añadieron 175 g de disolución de NaOH (50%) y 250 ml de agua, y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a 30°C - 50°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con 1250 ml de agua, y posteriormente se añadieron 175 ml de ácido sulfúrico al 50% en peso. Las fases se separaron después de 10 minutos de agitación posterior, y la fase de producto se lavó con 3 veces 125 ml de agua cada una y después 125 ml de disolución acuosa de sulfato de sodio al 10% en peso. Se obtuvieron 475 g de ácido araquidónico como un aceite con un índice de anisidina de 4,2 A/g y un índice de peróxido de 7,2 mmol/kg. El contenido de oligómero no se determinó.

Experimento 2: Ácido gamma-linolénico (GLA) a partir de éster etílico del ácido gamma-linolénico

- 15 500 g de éster etílico del ácido gamma-linolénico (comercialmente disponible, de calidad estándar), con una pureza mediante GC de 99,2%, un índice de anisidina de 19,1 A/g y un índice de peróxido de 52,1 mmol/, se colocaron en un matraz de 3 l (inerte con nitrógeno), y se diluyeron con 500 ml de etanol. Se añadieron 170 g de disolución de NaOH (50%) y 250 ml de agua, y la disolución resultante se agitó durante 30 minutos a 30°C - 50°C. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con 1250 ml de agua, y posteriormente se añadieron 175 ml de ácido sulfúrico al 50% en peso. Las fases se separaron después de 10 minutos de agitación posterior, y la fase del producto se lavó con 3 veces 125 ml de agua cada una y después 125 ml de disolución acuosa de sulfato de sodio al 10% en peso. Se obtuvieron 500 g de ácido gamma-linolénico como un aceite con un índice de anisidina de 7,6 A/g y un índice de peróxido de 5,6 mmol/kg. El contenido de oligómero se determinó como 0,3% de área (cromatografía en gel, detector IR).

25 Experimento 3: Sal del ácido araquidónico-L-lisina (ARA-Lys) a partir de ácido araquidónico (ARA) y L-lisina (L-Lys)

- Se disolvieron, en 70,0 g de etanol, 70,0 g de ácido araquidónico del experimento 1, que exhibía un índice de acidez de 187 mg de KOH/g tras la valoración, y se combinaron con 34,2 g de una disolución acuosa de L-lisina (51,3%). La disolución homogénea obtenida después de calentar a 40-50°C se secó por pulverización con un secador por pulverización de laboratorio Büchi B190 con una temperatura de entrada de 140°C y una temperatura de salida de 80°C. Se obtuvieron 81,2 g de un polvo beige con un contenido de agua de 0,62% y un contenido de etanol de < 0,1%. La sal exhibió un índice de anisidina de 1 A/g y un índice de peróxido de < 1 mmol/kg. El contenido de oligómero se determinó como 1,1% de área (cromatografía en gel, detector IR).

Experimento 4: Sal del ácido gamma-linolénico-L-lisina (GLA-Lys) a partir de ácido gamma-linolénico (GLA) y L-lisina (L-Lys)

- 35 Se disolvieron, en 70,0 g de etanol, 70,0 g de ácido gamma-linolénico del experimento 2, que exhibe un índice de acidez de 137,6 mg de KOH/g tras la valoración, y se combinaron con 25,1 g de una disolución acuosa de L-lisina (51,3%). La disolución homogénea obtenida después de calentar a 40-50°C se secó por pulverización con un secador por pulverización de laboratorio Büchi B190 con una temperatura de entrada de 140°C y una temperatura de salida de 80°C. Se obtuvieron 47,9 g de un polvo beige con un contenido de agua de 1,13% y un contenido de etanol de < 0,1%. La sal exhibió un índice de anisidina de 5,4 A/g y un índice de peróxido de 1,0 mmol/kg. El contenido de oligómero se determinó como 0,6% de área (cromatografía en gel, detector IR).

Experimento 5: Examen de la estabilidad del ácido araquidónico y el ácido gamma-linolénico y sus derivados en cuanto al almacenamiento a temperatura elevada (50°C) y la exposición al aire

- 45 30 g de cada uno de los ésteres líquidos de glicerina del ácido etil araquidónico y el éster etílico del ácido gamma-linolénico utilizados en los experimentos 1 y 2, así como de los ácidos araquidónicos y el ácido gamma-linolénico obtenidos en los experimentos 1 y 2, se introdujeron en botellas de vidrio Schott Duran de 500 ml.

Alrededor de 30 g de cada una de las sales de lisina sólidas ARA-Lys y GLA-Lys obtenidas en los experimentos 3 y 4 se introdujeron en botellas de vidrio Schott Duran.

- 50 Todas las botellas se colocaron juntas con tapas abiertas en un horno de secado con una válvula de ventilación abierta a 50°C, y se almacenaron en la oscuridad en estas condiciones durante 81 días. Los resultados de los análisis realizados posteriormente se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1					
	Experimento	Índice de anisidina (AV) [A/g]		Índice de peróxido (PV) [mmol/kg]	
		t = 0	t = 81 días	t = 0	t = 81 días
ARA-glicérido	1 – material de partida	8,1	240	4,0	46,8
GLA-OEt	2 - material de partida	19,1	1237	52,1	86,3
ARA-OH	1	4,2	211	7,2	5,8
GLA-OH	2	7,6	137	5,6	1,3
ARA-Lys	3	1	< 1	< 1	< 1
GLA-Lys	4	5,4	< 1	1,0	< 1

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para aumentar la estabilidad frente a la oxidación de una composición que comprende ácidos grasos omega-6 poliinsaturados, que comprende las siguientes etapas:

- 5 (i) proporcionar una composición de partida que comprende al menos un componente de ácido graso omega-6 poliinsaturado;
- (ii) proporcionar una composición de lisina;
- 10 (iii) mezclar disoluciones acuosas, acuosas-alcohólicas o alcohólicas de la composición de partida y la composición de lisina, y someter la mezcla resultante a condiciones de secado por pulverización posteriormente, formando así una composición de producto sólido que comprende al menos una sal de un catión derivado de lisina con un anión derivado de un ácido graso omega-6 poliinsaturado; exhibiendo la composición de producto un contenido de disolvente SC seleccionado de los siguientes: SC < 5% en peso, SC < 3% en peso, SC < 1% en peso, SC < 0,5% en peso,

15 en el que la composición de partida en la etapa (i) y la composición de lisina en la etapa (ii) se proporcionan de tal manera que al menos el 90% en peso de la composición de producto consiste en una o más sales de cationes derivados de lisina con aniones derivados de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados y otros ácidos grasos de origen natural.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la composición de partida proporcionada en la etapa (i) no contiene más de x(fe) % en peso de ésteres de ácidos grasos, en la que x(fe) se selecciona de 5, 3, 1, 0,3, 0.

20 3. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que la composición de partida en la etapa (i) y la composición de lisina en la etapa (ii) se proporcionan de tal manera que al menos sp % en peso de la composición de producto consista en una o más sales de cationes derivados de lisina con aniones derivados de uno o más ácidos grasos omega-6 poliinsaturados y otros ácidos grasos de origen natural, en el que sp se selecciona de 95, 97, 98, 99, 100.

4. Composición obtenible por un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

25 5. Uso de una composición según la reivindicación 4, para la fabricación de productos alimentarios que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados.

6. Uso de una composición según la reivindicación 4, para la fabricación de productos nutricionales que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados.

30 7. Uso de una composición según la reivindicación 4, para la fabricación de productos farmacéuticos que comprenden ácidos grasos omega-6 poliinsaturados.