

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 863**

51 Int. Cl.:

A61K 31/202 (2006.01)
A23L 33/115 (2006.01)
A23L 33/18 (2006.01)
A23D 9/02 (2006.01)
A23L 5/30 (2006.01)
A23L 33/12 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2015 PCT/EP2015/080311**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102323**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2015 E 15810737 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.02.2020 EP 3236782**

54 Título: **Proceso para aumentar la estabilidad de una composición que comprende ácidos grasos omega-3 poliinsaturados**

30 Prioridad:

23.12.2014 EP 14199989

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.09.2020

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 2 781 863 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

Proceso para aumentar la estabilidad de una composición que comprende ácidos grasos omega-3 poliinsaturados

5 Numerosos beneficios para la salud se han correlacionado con la ingesta suplementaria de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) mediante un extenso conjunto de evidencias recogidas a lo largo de las últimas décadas. La prevención de enfermedad cardiovascular y la reducción de los síntomas de estados inflamatorios se encuentran entre los ejemplos más destacados, sin embargo también se han notificado la prevención de las fases de promoción y progresión de algunos tipos de cáncer, la reducción de la tensión arterial y del colesterol en sangre así como efectos positivos en el tratamiento de la depresión y la esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, dislexia y trastorno por déficit de atención o hiperactividad, entre otros. Además, dado que se considera que algunos PUFA son esenciales para el desarrollo del cerebro, del sistema nervioso y del ojo, hoy en día de manera rutinaria se suplementa la nutrición infantil con PUFA específicos.

15 Sin embargo, la fabricación de productos alimenticios, nutricionales y farmacéuticos que contienen PUFA se ve impedida por su alta susceptibilidad al deterioro oxidativo. La oxidación tiene consecuencias negativas, tanto nutricionales como organolépticas; concretamente, cambios en el valor nutritivo tal como la destrucción de ácidos grasos esenciales; rancidez que produce sabores extraños y olores pronunciados; cambios de color tal como oscurecimiento de grasas y aceites, así como pérdida de sabor. La oxidación de PUFA produce una mezcla compleja de productos de oxidación secundarios volátiles, y estos provocan sabores extraños particularmente desagradables.

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

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

A pesar del hecho de que estas estrategias ofrecen soluciones para varios problemas relacionados con la oxidación, todavía se necesitan nuevos enfoques con el fin de responder a los retos restantes en los escenarios actuales y los potenciales entornos futuros que dicten condiciones límite técnicas y económicas particulares.

35 El documento US 2010/173002 A1 da a conocer un proceso para mejorar la impermeabilidad de microcápsulas de aceite de pescado con alto contenido en DHA y es un ejemplo de una estrategia alternativa para estabilizar los PUFA frente al deterioro oxidativo. Las microcápsulas comprenden una aglomeración de microcápsulas primarias y una sustancia de carga, teniendo cada microcápsula primaria individual una envuelta primaria y estando encapsulada la sustancia de carga mediante la envuelta primaria. La aglomeración está encapsulada mediante una envuelta externa y las envueltas comprenden un residuo de una o más composiciones que comprenden un aminoácido, una proteína, un sacárido, una cera o una combinación de los mismos.

45 El documento WO 2008/003064 A2 describe composiciones de PUFA que están estabilizadas frente a la oxidación sin la inclusión de agentes estabilizantes adicionales y enseña a conseguir este efecto estabilizante mediante la adición de aminos. Enseña a usar edulcorantes a base de péptidos, aminofuncionalizados, dando como resultado composiciones líquidas, que requieren la adición de encapsulantes con el fin de ser susceptibles de transformación a polvos mediante secado por pulverización.

50 El documento US 2013/115284 A1 se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden combinaciones de estatinas y PUFA omega-3, preferiblemente EPA y/o DHA, en forma de sales o ésteres. Además de contraiones inorgánicos tales como sodio y potasio, también se mencionan arginina y lisina como posibles contraiones orgánicos de sales de EPA/DHA. Sin embargo, se añadirán antioxidantes usados comúnmente para obtener una composición suficientemente estable.

55 El documento GB 2216522 A da a conocer sales de aminoácido de ácidos carboxílicos insaturados de cadena larga como sales antivirales y que estimulan el sistema inmunitario y composiciones farmacéuticas que contienen estas sales. Las sales se preparan haciendo reaccionar como componente de base un aminoácido con un ácido, que es preferiblemente un ácido grado insaturado omega-3. Para la estabilización frente a la oxidación se requiere el uso de α -tocoferol, glutatión o antioxidantes tradicionales tales como butilhidroxitolueno.

60 Young *et al.* (Journal of agricultural and food chemistry, vol. 52, n.º 3, 1 de junio de 2004, páginas 439-444) muestran que la capacidad antioxidante de ácidos linoleicos conjugados (CLA) podría potenciarse a través de la formación de sales de Arg. La formación del complejo de ácido graso-aminoácido podría modificar la miscibilidad y transferibilidad de ácidos grasos en/a fases acuosas. La estabilidad de los CLA se potenció cuando su unieron a Arg.

Se ha encontrado ahora que las composiciones que comprenden ácidos grasos omega-3 poliinsaturados pueden estabilizarse frente a la oxidación mediante un proceso que comprende las siguientes etapas:

- 5 (i) proporcionar una composición de partida que comprende al menos un componente de ácido graso omega-3 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 sólida que comprende al menos una sal de un catión derivado de lisina con un anión derivado de un ácido graso omega-3 poliinsaturado; presentando la composición de producto un contenido en 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-3 poliinsaturados y otros ácidos grasos que se producen de manera natural.
- 20

En el contexto de la presente invención, el término PUFA se usa de manera intercambiable con el término ácido graso poliinsaturado y se define tal como sigue: los ácidos grasos se clasifican basándose en la longitud y las características de saturación de la cadena de carbono. Los ácidos grasos de cadena corta tienen de 2 a aproximadamente 6 carbonos y están normalmente saturados. Los ácidos grasos de cadena media tienen de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 carbonos y también están normalmente 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 "monoinsaturado" y "poliinsaturado", 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 PUFA.

25

30

Los PUFA se categorizan según el número y la posición de dobles enlaces en los ácidos grasos según una nomenclatura bien establecida. Hay dos series o familias principales de LC-PUFA, dependiendo de la posición del doble enlace más próximo al extremo metilo del ácido graso: la serie omega-3 contiene un doble enlace en el tercer carbono, mientras que la serie omega-6 no tiene ningún doble enlace hasta el sexto carbono. Por tanto, el ácido docosahexaenoico ("DHA") tiene una longitud de cadena de 22 carbonos con 6 dobles enlaces que empiezan con el tercer carbono desde el extremo metilo y se denomina "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).

35

40

Otros PUFA omega-3 incluyen:

45 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).

50 Otros PUFA omega-6 incluyen:

55 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 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).

60 Los PUFA omega-3 preferidos usados en las realizaciones de la presente invención son el ácido docosahexaenoico ("DHA") y el ácido eicosapentaenoico ("EPA").

65 Sin querer estar restringidos por la teoría, parece que la estabilidad aumentada frente a la oxidación conseguida mediante el proceso de la presente invención es un resultado de la formación de sal entre la lisina y el PUFA. No se observa un aumento de estabilidad correspondiente para PUFA que siguen siendo ácidos libres o forman parte de un éster o una sal inorgánica, por ejemplo, con Na+, K+, Ca2+ o Mg2+.

Las composiciones que comprenden ácidos grasos omega-3 poliinsaturados que pueden estabilizarse frente a la oxidación mediante el proceso de la presente invención pueden ser cualquier composición que contenga cantidades sustanciales de ácidos grasos omega-3 poliinsaturados libres. Tales composiciones pueden comprender además otros ácidos grasos que se producen de manera natural en forma libre. Además, tales composiciones pueden comprender además constituyentes que en sí mismos son sólidos, líquidos o gaseosos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. Los constituyentes líquidos correspondientes incluyen constituyentes que pueden eliminarse fácilmente mediante evaporación y por tanto pueden considerarse constituyentes volátiles así como constituyentes que son difíciles de eliminar mediante evaporación y por tanto pueden considerarse constituyentes no volátiles. En el presente contexto, los constituyentes gaseosos se consideran constituyentes volátiles. Constituyentes volátiles típicos son agua, alcoholes y dióxido de carbono supercrítico.

Las composiciones que comprenden ácidos grasos omega-3 poliinsaturados que pueden estabilizarse frente a la oxidación mediante el proceso de la presente invención pueden obtenerse a partir de cualquier material de origen adecuado que, adicionalmente, puede haberse procesado mediante cualquier método adecuado de procesamiento de tal material de origen. Los materiales de origen típicos incluyen cualquier parte de cuerpo de pescado, verduras y otras plantas así como material derivado de fermentación microbiana y/o algal. Normalmente tal material contiene, además, cantidades sustanciales de otros ácidos grasos que se producen de manera natural. Los métodos típicos de procesamiento de tales materiales de origen pueden incluir etapas para obtener aceites brutos tales como extracción y separación del material de origen, así como etapas para refinar aceites brutos tales como decantación y desgomado, desacidificación, blanqueamiento y desodorización, y etapas adicionales para producir concentrados de PUFA omega-3 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 de origen puede incluir además etapas para transformar al menos parcialmente ésteres de PUFA omega-3 en los PUFA omega-3 libres correspondientes o sales inorgánicas de los mismos.

Las composiciones preferidas que comprenden ácidos grasos omega-3 poliinsaturados que pueden estabilizarse frente a la oxidación mediante el proceso de la presente invención pueden obtenerse a partir de composiciones que consisten principalmente en ésteres de PUFA omega-3 y otros ácidos grasos que se producen de manera natural mediante la escisión de los enlaces éster y la posterior eliminación de los alcoholes unidos previamente como ésteres. Preferiblemente, la escisión de ésteres se realiza en condiciones básicas. Métodos para la escisión de ésteres se conocen ampliamente en la técnica.

En el contexto de la presente invención, estabilizar composiciones frente a la oxidación significa que se aumenta la estabilidad de tales composiciones frente a la oxidación. Una medida para cuantificar la estabilidad de una composición frente a la oxidación es el tiempo de inducción en una prueba Rancimat. Protocolos para realizar la prueba Rancimat se conocen ampliamente en la técnica y/o se proporcionan por los fabricantes de instrumentos usados para realizar la prueba Rancimat. Una medida alternativa para la estabilidad de una composición frente a la oxidación puede obtenerse tal como sigue: la estabilidad de dos o más muestras de cualquier composición o compuesto frente a la oxidación puede compararse (1) midiendo inicialmente el grado de oxidación de las muestras, seguido por (2) someter las muestras a condiciones (de oxidación) comparables y (3) medir el grado de oxidación de las muestras después. La muestra con el menor aumento de su grado de oxidación presenta la mayor estabilidad frente a la oxidación en las condiciones dadas, mientras que la muestra con el mayor aumento de su grado de oxidación presenta la menor estabilidad 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 tras someterla a condiciones de oxidación, o, alternativamente, el aumento puede expresarse en términos relativos, es decir como la relación de los valores obtenidos antes y tras someterla a condiciones de oxidación. Evidentemente, una disminución del grado de oxidación que resulta de la exposición a condiciones de oxidación indica un nivel muy alto de estabilidad frente a la oxidación, que debe interpretarse como que es incluso mayor que el nivel de estabilidad de una muestra que produce un grado de oxidación invariable como resultado de exponer la muestra a condiciones de oxidación comparables.

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, puede usarse 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), índice Totox. El PV es una medida de productos de oxidación primarios (formación de hidroperóxidos en dobles enlaces) y el AV es una medida de productos de degradación secundarios (compuestos de carbonilo). El índice Totox se calcula como $\text{Totox} = 2 \cdot \text{PV} + \text{AV}$ (donde PV se especifica en miliequivalentes de O_2 por kg de muestra). Se han descrito en la bibliografía procedimientos para determinar el índice de peróxido (PV) y el índice de anisidina (AV) (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, el PV puede determinarse según la Farmacopea Europea 2.5.5 (01/2008:20505), el AV puede determinarse según la Farmacopea Europea 2.5.36 (01/2008:20536)).

Un procedimiento a modo de ejemplo para determinar el índice de peróxido (PV) de una muestra se realiza tal como sigue:

ES 2 781 863 T3

Reactivos y disolución:

1. Disolución de ácido acético-cloroformo (7,2 ml de ácido acético y 4,8 ml de cloroformo).
- 5 2. Disolución de yoduro de potasio saturada. Almacenar en la oscuridad.
3. Disolución de tiosulfato de sodio, 0,1 N. Disponible comercialmente.
4. Disolución de almidón al 1%. Disponible comercialmente.
- 10 5. Agua destilada o desionizada.

Procedimiento:

- 15 Llevar a cabo una determinación de blanco de los reactivos.
 1. Pesar 2,00 ($\pm 0,02$) g de muestra en un matraz Erlenmeyer con tapón de vidrio de 100 ml. Registrar el peso al 0,01 g más próximo.
 - 20 2. Mediante un cilindro graduado, añadir 12 ml de la disolución de ácido acético-cloroformo.
 3. Agitar con movimientos circulares el matraz hasta que la muestra se haya disuelto completamente (puede ser necesario un calentamiento cuidadoso sobre una placa calefactora).
 - 25 4. Usando una pipeta Mohr de 1 ml, añadir 0,2 ml de disolución de yoduro de potasio saturada.
 5. Poner el tapón al matraz y agitar con movimientos circulares los contenidos del matraz durante exactamente un minuto.
 - 30 6. Añadir inmediatamente mediante un cilindro graduado 12 ml de agua o bien destilada o bien desionizada, poner el tapón y agitar vigorosamente para liberar el yodo de la fase de cloroformo.
 7. Llenar la bureta con tiosulfato de sodio 0,1 N.
 - 35 8. Si el color de partida de la disolución es rojo anaranjado intenso, valorar lentamente con mezclado hasta que el color se aclare. Si la disolución es inicialmente de un color ámbar claro, pasar a la etapa 9.
 9. Usando un dispositivo de dispensación, añadir 1 ml de disolución de almidón como indicador.
 - 40 10. Valorar hasta que desaparezca el color azul grisáceo en la fase acuosa (superior).
 11. Registrar con exactitud los ml de agente de valoración usado hasta dos cifras decimales.

Cálculo:

- 45 S = valoración de la muestra
- B = valoración del blanco
- 50 Índice de peróxido = $(S - B) \cdot N \text{ tiosulfato} \cdot 1000 / \text{peso de muestra}$

Un procedimiento a modo de ejemplo para determinar el índice de anisidina (AV) de una muestra se realiza tal como sigue:

- 55 El índice de anisidina se define como 100 veces la densidad óptica medida en una célula de 1 cm de una disolución que contiene 1 g de la sustancia que debe examinarse en 100 ml de una mezcla de disolventes y reactivos según el siguiente método. Llevar a cabo las operaciones tan rápido como sea posible, evitando la exposición a luz actínica.
- 60 Disolución de prueba (a): Disolver 0,500 g de la sustancia que debe examinarse en trimetilpentano y diluir hasta 25,0 ml con el mismo disolvente.
- Disolución de prueba (b): A 5,0 ml de disolución de prueba (a), añadir 1,0 ml de una disolución de 2,5 g/l de p-anisidina en ácido acético glacial, agitar y almacenar protegido de la luz.
- 65 Disolución de referencia: A 5,0 ml de trimetilpentano, añadir 1,0 ml de una disolución de 2,5 g/l de p-anisidina en ácido acético glacial, agitar y almacenar protegido de la luz. Medir la absorbancia de la disolución de prueba (a) al

máximo a 350 nm usando trimetilpentano como líquido de compensación. Medir la absorbancia de la disolución de prueba (b) a 350 nm exactamente 10 min tras su preparación, usando la disolución de referencia como líquido de compensación. Calcular el índice de anisidina (AV) a partir de la expresión:

$$5 \quad AV = (25 \cdot (1,2 \cdot A1 - A2)) / m$$

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

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

10

m = masa de la sustancia que debe examinarse en la disolución de prueba (a), en gramos.

15 Cuando se compara la estabilidad de muestras frente a la oxidación (1) midiendo el grado de oxidación, (2) someténdolas a condiciones de oxidación y (3) midiendo el grado de oxidación de nuevo, en el contexto de la presente invención, preferiblemente se evalúa el grado de oxidación en las etapas (1) y (3) determinando el índice de peróxido (PV) y/o el índice de anisidina (AV); además, preferiblemente se seleccionan las condiciones de oxidación en la etapa (2) de una de las siguientes: almacenar en recipientes abiertos expuestos al aire a temperatura ambiente a lo largo de un periodo de tiempo definido de al menos diez días; almacenar en recipientes abiertos expuestos al aire a 50°C a lo largo de un periodo de tiempo definido de al menos tres días.

20

En el contexto de la presente invención, aumentar la estabilidad de una composición frente a la oxidación mediante un proceso significa que se aumenta al menos una medida que describe la estabilidad de una composición frente a la oxidación, por ejemplo, al menos una medida descrita anteriormente, tras someter la composición al proceso.

25

En el contexto de la presente invención, las composiciones de partida que comprenden al menos un componente de ácido graso omega-3 poliinsaturado pueden ser cualquier composición que contenga cantidades sustanciales de al menos un componente de ácido graso omega-3 poliinsaturado, en las que cada tipo (es decir especie molecular) de PUFA omega-3 libre (indicando "libre" la presencia de una función ácido carboxílico libre) constituye un componente de ácido graso omega-3 poliinsaturado diferente. Tales composiciones pueden comprender además otros ácidos grasos que se producen de manera natural en forma libre. Además, tales composiciones pueden comprender además constituyentes que en sí mismos son sólidos, líquidos o gaseosos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. Los constituyentes líquidos correspondientes incluyen constituyentes que pueden eliminarse fácilmente mediante evaporación y por tanto pueden considerarse constituyentes volátiles así como constituyentes que son difíciles de eliminar mediante evaporación y por tanto pueden considerarse constituyentes no volátiles. En el presente contexto, los constituyentes gaseosos se consideran constituyentes volátiles. Constituyentes volátiles típicos son agua, alcoholes y dióxido de carbono supercrítico.

30

35

40 Por consiguiente, las composiciones de partida típicas, sin tener en cuenta constituyentes volátiles, tienen un contenido en PUFA PC (es decir el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-3 poliinsaturados libres) de al menos el 25% en peso, hasta el 75% en peso de otros ácidos grasos que se producen de manera natural en forma libre y hasta el 5% en peso de otros constituyentes que en sí mismos son sólidos o líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. Sin embargo, pueden obtenerse grados mayores de ácidos grasos omega-3 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 constituyentes volátiles, tienen un contenido en PUFA PC (es decir el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-3 poliinsaturados libres) de al menos el 50% en peso, hasta el 50% en peso de otros ácidos grasos que se producen de manera natural en forma libre y hasta el 5% en peso de otros constituyentes que en 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 constituyentes volátiles, tienen un contenido en PUFA PC (es decir el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-3 poliinsaturados libres) de al menos el 75% en peso, hasta el 25% en peso de otros ácidos grasos que se producen de manera natural en forma libre y hasta el 5% en peso de otros constituyentes que en 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 constituyentes volátiles, tienen un contenido en PUFA PC (es decir el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-3 poliinsaturados libres) de al menos el 90% en peso, hasta el 10% en peso de otros ácidos grasos que se producen de manera natural en forma libre y hasta el 5% en peso de otros constituyentes que en 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 constituyentes volátiles, tienen un contenido en PUFA PC (es decir el contenido total de uno o más ácidos grasos omega-3 poliinsaturados libres) de al menos el 90% en peso, hasta el 10% en peso de otros ácidos grasos que se producen de manera natural en forma libre y hasta el 1% en peso de otros constituyentes que en sí mismos son sólidos o líquidos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar.

45

50

55

60

65

La composición de lisina proporcionada en la etapa (ii) del proceso de la presente invención es una composición que comprende cantidades sustanciales de lisina libre (Lys). La composición de lisina puede comprender además constituyentes que en sí mismos son sólidos, líquidos o gaseosos a temperatura ambiente y presión atmosférica estándar. Los constituyentes líquidos correspondientes incluyen constituyentes que pueden eliminarse fácilmente

mediante evaporación y por tanto pueden considerarse constituyentes volátiles así como constituyentes que son difíciles de eliminar mediante evaporación y por tanto pueden considerarse constituyentes no volátiles. En el presente contexto, los constituyentes gaseosos se consideran constituyentes volátiles. Constituyentes volátiles típicos son agua, alcoholes y dióxido de carbono supercrítico. Las composiciones de lisina típicas contienen al menos el 95% en peso, el 97% en peso, el 98% en peso o el 99% en peso de lisina libre, sin tener en cuenta constituyentes volátiles. Las composiciones de lisina preferidas contienen al menos el 98% en peso de lisina libre, sin tener en cuenta constituyentes volátiles.

En realizaciones preferidas de la presente invención, sin tener en cuenta constituyentes volátiles, las composiciones de partida contienen en su mayoría PUFA libres y otros ácidos grasos que se producen de manera natural en forma libre y las composiciones de lisina contienen en su mayoría lisina libre, produciendo así composiciones de producto que consisten en su mayoría en sales de lisina con PUFA y otros ácidos grasos que se producen de manera 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 el sp% 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-3 poliinsaturados y otros ácidos grasos que se producen de manera natural, seleccionándose sp de 95, 97, 98, 99, 100.

En la etapa (iii) del proceso de la presente invención, la composición de partida y la composición de lisina se combinan. La combinación puede conseguirse mediante cualquier medio que permita la formación de una composición de producto que comprende al menos una sal de un catión derivado de lisina con un anión derivado de un ácido graso omega-3 poliinsaturado. Por consiguiente, una manera 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 restantes de la composición de partida y la composición de lisina, puede no ser necesario añadir disolventes, sino que puede que sea suficiente combinar la composición de partida y la composición de lisina directamente. En el contexto de la presente invención, una manera 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 el disolvente posteriormente.

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

En el contexto de la presente invención, un anión derivado de un ácido graso omega-3 poliinsaturado es un anión obtenido mediante la desprotonación de un ácido graso omega-3 poliinsaturado.

Debe indicarse que las sales de lisina con ácidos grasos poliinsaturados en sí se conocían en la técnica (véase el documento EP 0734373 B1), sin embargo se desconocía que tales sales presentarían una mayor estabilidad frente a la degradación oxidativa en comparación con los PUFA libres o los ésteres de PUFA.

En vista de la estabilidad intrínseca de las sales de lisina con PUFA omega-3, es innecesario 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 ninguna cantidad sustancial de antioxidantes, significando ninguna cantidad sustancial que esta composición contiene menos del 5% en peso, del 3% en peso, del 1% en peso o del 0,1% en peso de antioxidantes. En realizaciones adicionales preferidas, la composición de producto no contiene ningún antioxidante en absoluto. En realizaciones preferidas de la presente invención, la composición de producto no contiene ninguna cantidad sustancial de antioxidantes, significando ninguna cantidad sustancial que la composición de producto contiene menos del 5% en peso, del 3% en peso, del 1% en peso o del 0,1% en peso de antioxidantes y seleccionándose los antioxidantes de vitamina C y ésteres de la misma, ácido eritórbito y ésteres del mismo, vitamina E y ésteres de la misma, polifenoles y ésteres de los mismos, carotenoides, galatos y ésteres de los mismos, hidroxianisol butilado y ésteres del mismo, hidroxitolueno butilado y ésteres del mismo, aceite de romero, hexilresorcinol y ésteres del mismo. En realizaciones adicionales preferidas, la composición de producto no contiene ningún antioxidante en absoluto, seleccionándose los antioxidantes de vitamina C y ésteres de la misma, ácido eritórbito y ésteres del mismo, vitamina E y ésteres de la misma, polifenoles y ésteres de los mismos, carotenoides, galatos y ésteres de los mismos, hidroxianisol butilado y ésteres del mismo, hidroxitolueno butilado y ésteres del mismo, aceite de romero, hexilresorcinol y ésteres del mismo.

Según la invención, la composición de producto presenta 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 descrita anteriormente, indica una mayor estabilidad frente a la oxidación para la composición de producto que para la composición de partida.

En realizaciones preferidas de la presente invención, las funciones ácido carboxílico libre y la lisina se proporcionan en cantidades aproximadamente equimolares con el fin de facilitar la formación de sal cuantitativa.

También se da a conocer un proceso 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 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 estando

5 R en el intervalo $0,98 < R < 1,02$. La cantidad de funciones ácido carboxílico $n(\text{ca})$ en la composición de partida proporcionada en la etapa (i) puede determinarse mediante procedimientos analíticos estándar ampliamente 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 una composición de producto que carece de cantidades sustanciales de ésteres de ácidos grasos también. Por consiguiente, en realizaciones preferidas de la presente invención, la composición de partida proporcionada en la etapa (i) no contiene más del $x(\text{fe})\%$ 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, seleccionándose $x(\text{fe})$ de 5, 3, 1, 0,3, 0. En realizaciones particularmente preferidas $x(\text{fe})$ es 1.

10

15

Tal como se indicó anteriormente, las sales de lisina con ácidos grasos poliinsaturados en sí se conocían en la técnica (véase el documento EP 0734373 B1), sin embargo se desconocía que tales sales presentarían una mayor estabilidad frente a la degradación oxidativa en comparación con PUFA libres o ésteres de PUFA. De manera importante, además, las sales de lisina-PUFA se han descrito como "aceites transparentes muy espesos, que se transforman en sólidos de aspecto y consistencia cerosa a bajas temperaturas" (véase el documento EP 0734373 B1, página 1, líneas 47 a 48). Como resultado, un experto en la técnica no podría haber esperado que pudieran obtenerse sales de lisina con PUFA omega-3 por medio de procedimientos de secado por pulverización. En su lugar, un experto hubiera esperado que tales sales (a) se deteriorasen en condiciones de secado por pulverización debido a daño oxidativo a temperaturas elevadas en ausencia de cantidades sustanciales de disolventes, antioxidantes y recubrimientos protectores, y (b) se aglomerasen en grumos mecánicamente inasequibles para el proceso de secado por pulverización en vista del supuesto aspecto de tales sales como sólidos cerosos. Por tanto, es notable que actualmente se ha encontrado que las sales de lisina con PUFA omega-3 pueden de hecho obtenerse por medio de secado por pulverización de una manera fácil. Las condiciones para el secado por pulverización siempre tienen que adaptarse al equipo de secado por pulverización particular usado. Sin embargo, se encuentra perfectamente dentro del alcance del trabajo de laboratorio rutinario de un experto en la técnica realizar tal adaptación en el presente caso.

20

25

30

Con el fin de realizar la etapa de secado por pulverización según el proceso de la presente invención, se usan disoluciones acuosas, acuosas-alcohólicas o alcohólicas. Se ha encontrado que las sales de Lys de PUFA se disuelven escasamente en disolventes alcohólicos puros. Se ha encontrado, además, que tales sales presentan un aspecto similar a un gel cuando se disuelven a una alta concentración en agua pura. Por tanto, pueden emplearse sistemas de disolventes acuosos-alcohólicos para evitar tales problemas. Por consiguiente, en realizaciones preferidas de la presente invención, el disolvente de la mezcla sometida a condiciones de secado por pulverización es un sistema de disolventes acuosos-alcohólicos que contiene del 20% en peso al 90% en peso de agua y del 80% en peso al 10% en peso de disolventes alcohólicos.

35

40

El contenido en disolvente de la composición de producto sólida variará dependiendo de las condiciones de secado por pulverización y los sustratos usados, sin embargo, actualmente se ha encontrado que incluso a contenidos de disolvente muy bajos en la composición de producto sólida no se produce daño oxidativo. Tal como se esbozó además anteriormente, esto no podría haberse esperado. Por tanto, según la presente invención se obtiene preferiblemente una composición de producto sólida con un bajo contenido en disolvente. Por tanto, según la presente invención en la etapa (iii) se mezclan en primer lugar disoluciones acuosas, acuosas-alcohólicas o alcohólicas de la composición de partida y la composición de lisina, y se someten a condiciones de secado por pulverización posteriormente, produciendo así una composición de producto sólida que comprende al menos una sal de un catión derivado de lisina con un anión derivado de un ácido graso omega-3 poliinsaturado, con un contenido en 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.

45

50

55

La presente invención, además, comprende composiciones que pueden obtenerse mediante cualquiera de los procesos de la invención.

La presente invención, además, comprende el uso de composiciones que pueden obtenerse mediante cualquiera de los procesos de la invención, para la fabricación de productos alimenticios que comprenden ácidos grasos omega-3 poliinsaturados.

60

En el contexto de la presente invención, los productos alimenticios comprenden, pero no se limitan a, productos de panadería y confitería, suplementos vitamínicos, suplementos dietéticos, bebidas en polvo, masas, mezclas de cocinado, artículos alimenticios horneados que incluyen, por ejemplo, tartas, tartas de queso, pasteles, magdalenas, galletas, barritas, panes, panecillos, bizcochos, bollos, pastas, bollitos y picatostes; productos alimenticios líquidos,

65

por ejemplo, bebidas, bebidas energéticas, preparado para lactantes, comidas líquidas, zumos de fruta, jarabes multivitamínicos, sustitutos de comida, alimentos medicinales y jarabes; productos alimenticios semisólidos tales como comida para bebés, yogur, queso, cereal, mezclas de tortitas; barritas alimenticias, incluyendo barritas energéticas; carnes procesadas; helados; postres congelados; yogures helados; mezclas de gofres; aliños de 5 ensaladas; y mezclas de huevo de sustitución; y además galletas, galletas saladas, productos dulces, tentempiés, pasteles, barritas de granola/tentempié y pastas tostadas; tentempiés salados tales como chips de patata, chips de maíz, nachos, tentempiés extruidos, palomitas de maíz, *pretzels*, patatas fritas y frutos secos; tentempiés especiales tales como salsas, tentempiés de fruta desecada, tentempiés de carne, cortezas de cerdo, barritas alimenticias saludables y tortas de arroz/maíz; tentempiés dulces tales como golosinas; productos alimenticios instantáneos, 10 tales como fideos instantáneos, cubos de caldo instantáneos o granulados.

La presente invención, además, comprende el uso de composiciones que pueden obtenerse mediante cualquiera de los procesos de la invención, para la fabricación de productos nutricionales que comprenden ácidos grasos omega-3 15 poliinsaturados.

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

La presente invención, además, comprende el uso de composiciones que pueden obtenerse mediante cualquiera de los procesos de la invención, para la fabricación de productos farmacéuticos que comprenden ácidos grasos omega-3 20 poliinsaturados.

En el contexto de la presente invención, el producto farmacéutico puede comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable así como agentes farmacéuticamente activos adicionales que incluyen, por ejemplo, 25 agentes que rebajan el nivel de colesterol tales como estatinas, agentes antihipertensivos, agentes antidiabéticos, agentes antidemencia, antidepresivos, agentes antiobesidad, supresores del apetito y agentes para potenciar la memoria y/o la función cognitiva.

30 También se dan a conocer procesos caracterizados por una de las siguientes selecciones:

- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 25; SC < 1% en peso
- 35 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 25; SC < 1% en peso
- 40 • $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 25; SC < 1% en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 25; SC < 1% en peso
- 45 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 5$; 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
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 50; SC < 1% en peso
- 50 • $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 5$; 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
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 5$; PC = 50; SC < 1% en peso
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 50; SC < 1% en peso
- 55 • $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 2$; 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
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$; PC = 75; SC < 1% en peso
- 60 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 2$; PC = 75; SC < 1% en peso
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$; PC = 75; SC < 1% en peso

ES 2 781 863 T3

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

Además se dan a conocer composiciones que pueden obtenerse mediante un proceso que utiliza secado por pulverización en la etapa (iii) tal como se da a conocer 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
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 3% en peso, sp = 95
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3% en peso, sp = 90
- 30 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, 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
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3% en peso, sp = 90
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3% en peso, sp = 95
- 35 • $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, 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
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 3% en peso, sp = 97
- 40 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 1% en peso, sp = 90
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 1% en peso, sp = 95
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 1% en peso, sp = 90
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 1% en peso, sp = 95
- 45 • $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 1% en peso, sp = 90
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 1% en peso, sp = 95
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 1% en peso, sp = 90
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 1% en peso, sp = 95
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 1% en peso, sp = 95
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 1% en peso, sp = 97
- 50 • $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 1% en peso, sp = 95
- $0,98 < R < 1,02$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 1% en peso, sp = 97
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 0,5% en peso, sp = 90
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 0,5% en peso, sp = 95
- 55 • $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 0,5% en peso, sp = 90
- $0,90 < R < 1,10$, $x(\text{fe}) = 3$, SC < 0,5% en peso, sp = 95
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 0,5% en peso, sp = 90
- $0,95 < R < 1,05$, $x(\text{fe}) = 1$, SC < 0,5% en peso, sp = 95

- 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
- 5 • 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 3, SC < 0,5% en peso, sp = 95
- 0,98 < R < 1,02, x(fe) = 3, SC < 0,5% en peso, sp = 97

Experimentos

10 Métodos analíticos:

Los productos de oxidación primarios (hidroperóxidos en dobles enlaces) se cuantificaron determinando el índice de peróxido (PV) según la Farmacopea Europea 2.5.5 (01/2008:20505). Los productos de oxidación secundarios (compuestos de carbonilo) se cuantificaron determinando el índice de anisidina (AV) según la Farmacopea Europea 2.5.36 (01/2008:20536).

Los constituyentes de PUFA oligoméricos así como sus derivados (denominados colectivamente contenido en oligómeros) se cuantificaron mediante medios de cromatografía en gel (GPC, fase de estirenodivinilbenceno con tetrahidrofurano que contiene ácido trifluoroacético usado como eluyente). Se usó un detector de índice de refracción (RI) para la detección. Debido al hecho de que se desconocían factores de respuesta específicos de los constituyentes de las muestras, se calcularon proporciones basándose en las proporciones fraccionales del área total de los cromatogramas.

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

El contenido en etanol se determinó mediante espectroscopía 1-H-NMR.

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

30 Experimento 1: Ácido eicosapentaenoico (EPA) a partir de éster etílico de ácido eicosapentaenoico (EPA-OEt)

Se pusieron 5,00 kg de éster etílico de ácido eicosapentaenoico (EPA-OEt) (disponible comercialmente, calidad estándar) con contenido en EPA calculado del 92,0% (92,0% en peso de EPA libre del peso total), un índice de anisidina de 5,0 A/g, un índice de peróxido de 6,5 mmol/kg y un contenido en oligómeros del 0,2% en área (cromatografía en gel, detector de RI) en un recipiente con doble camisa de 30 l (inertizado con nitrógeno) y se diluyó con 5,0 l de etanol. Se añadieron 1,6 kg de disolución de NaOH (al 50%) y se agitó la disolución resultante durante 30 min a 30°C - 50°C. Posteriormente, se diluyó la mezcla de reacción con 15 l de agua y se añadieron después 1,4 l de ácido fosfórico (85%). Se separaron las fases tras 10 min de agitación posterior y se lavó la fase de producto con 5 l de agua. Se obtuvieron 4,639 kg de ácido eicosapentaenoico como aceite con un índice de anisidina de 3,1 A/g y un índice de peróxido de 8,6 mmol/kg. No se determinó el contenido en oligómeros.

Experimento 2: Ácido docosahexaenoico (DHA) a partir de éster etílico de ácido docosahexaenoico (DHA-OEt)

Se pusieron 5,00 kg de éster etílico de ácido docosahexaenoico (disponible comercialmente, calidad estándar) con un contenido en DHA calculado del 82,8% (82,8% en peso de DHA libre del peso total) y un contenido en PUFA omega-3 total del 92,8% (92,8% en peso de PUFA omega-3 libres del peso total), un índice de anisidina de 16,0 A/g, un índice de peróxido de 26,1 mmol/kg y un contenido en oligómeros del 0,4% en área (cromatografía en gel, detector de RI) en un recipiente con doble camisa de 30 l (inertizado con nitrógeno) y se diluyó con 5,0 l de etanol. Se añadieron 1,6 kg de disolución de NaOH (al 50%) y se agitó la disolución resultante durante 30 min a 30°C - 50°C. Posteriormente, se diluyó la mezcla de reacción con 15 l de agua y se añadieron después 1,4 l de ácido fosfórico (85%). Se separaron las fases tras 10 min de agitación posterior y se lavó la fase de producto con 5 l de agua. Se obtuvieron 4,622 kg de ácido docosahexaenoico como aceite con un índice de anisidina de 1,7 A/g y un índice de peróxido de 7,9 mmol/kg. No se determinó el contenido en oligómeros.

55 Experimento 3: Sal de ácido eicosapentaenoico-L-lisina (EPA-Lys) a partir de ácido eicosapentaenoico (EPA) y L-lisina (L-Lys)

Se disolvieron 2,00 kg de ácido eicosapentaenoico del experimento 1, que presentaba un índice de acidez de 177,8 mg de KOH/g tras la valoración, en 2 kg de etanol y se combinaron con 1,69 kg de una disolución de L-lisina acuosa (al 51,3% en peso). La disolución homogénea obtenida se secó por pulverización con un secador por pulverización construido a medida equipado con una boquilla de dos sustancias y una cámara de secado de 300 mm x 900 mm con una temperatura de entrada de 170°C y una temperatura de salida de 80°C. Se obtuvieron 1,798 kg de un polvo beis con un contenido en agua del 0,24% y un contenido en etanol de < 0,1%. La sal presentaba un índice de anisidina de 2,1 A/g y un índice de peróxido de 1,3 mmol/kg. No se determinó el contenido en oligómeros.

65

Experimento 4: Sal de ácido docosahexaenoico-L-lisina (DHA-Lys) a partir de ácido docosahexaenoico (DHA) y L-lisina (L-Lys)

5 Se disolvieron 2,00 kg de ácido docosahexaenoico del experimento 2, que presentaba un índice de acidez de 166,3 mg de KOH/g tras la valoración, en 2,0 kg de etanol y se combinaron con 1,81 kg de una disolución de L-lisina acuosa (al 51,3% en peso). La disolución homogénea obtenida se secó por pulverización con un secador por pulverización construido a medida equipado con una boquilla de dos sustancias y una cámara de secado de 300 mm x 900 mm con una temperatura de entrada de 170°C y una temperatura de salida de 80°C. Se obtuvieron 1,892 kg de un polvo beis con un contenido en agua del 0,27% y un contenido en etanol de < 0,1%. La sal presentaba un índice de anisidina de 3,1 A/g y un índice de peróxido de 1,7 mmol/kg. No se determinó el contenido en oligómeros.

Experimento 5: Sal de ácido eicosapentaenoico-sodio (EPA-Na) a partir de ácido eicosapentaenoico (EPA) y NaOH

15 Se disolvieron 50 g de ácido eicosapentaenoico obtenido de manera análoga al experimento 1, que presentaba un índice de acidez de 183,3 mg de KOH/g tras la valoración, en 50 ml de etanol y se combinaron con agitación con 6,54 g de hidróxido de sodio en 30 ml de agua. La disolución homogénea obtenida 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 aproximadamente 80°C. Se obtuvieron 28,6 g de un polvo ligeramente beis. Tras el almacenamiento durante 3 meses a temperatura ambiente la sal había obtenido un aspecto de color gris y en este punto presentaba un índice de anisidina de 41,1 A/g y un índice de peróxido de 5,0 mmol/kg. El contenido en oligómeros se determinó como el 2,4% en área (cromatografía en gel, detector de RI).

Experimento 6: Sal de ácido docosahexaenoico-sodio (DHA-Na) a partir de ácido docosahexaenoico (DHA) y NaOH

25 Se disolvieron 50 g de ácido docosahexaenoico obtenido de manera análoga al experimento 2, que presentaba un índice de acidez de 169,5 mg de KOH/g tras la valoración, en 50 ml de etanol y se combinaron con agitación con 6,04 g de hidróxido de sodio en 30 ml de agua. La disolución homogénea obtenida 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 aproximadamente 80°C. Se obtuvieron 27,5 g de un polvo ligeramente beis. Tras el almacenamiento durante 3 meses a temperatura ambiente la sal había obtenido un aspecto de color gris y en este punto presentaba un índice de anisidina de 77,9 A/g y un índice de peróxido de 6,9 mmol/kg. El contenido en oligómeros se determinó como el 3,4% en área (cromatografía en gel, detector de RI).

Experimento 7: Examen de la estabilidad de PUFA y derivados de los mismos con respecto al almacenamiento a temperatura elevada (50°C) y exposición al aire

40 Aproximadamente 50 g de cada uno de los ésteres etílicos líquidos EPA-OEt y DHA-OEt usados en los experimentos 1 y 2 así como de los ácidos grasos líquidos EPA y DHA obtenidos en los experimentos 1 y 2 se llenaron en botellas Schott Duran de 250 ml con un diámetro interno de aproximadamente 60 mm (altura de llenado de aproximadamente 20 mm). Aproximadamente 50 g de cada una de las sales de lisina sólidas EPA-Lys y DHA-Lys obtenidas en los experimentos 3 y 4 se llenaron en botellas de boca ancha de polietileno de 250 ml (55 mm * 55 mm * 80 mm) (altura de llenado de aproximadamente 60 mm - 70 mm).

45 Todas las botellas se pusieron juntas con las tapas abiertas en un horno de secado con una válvula de ventilación abierta a 50°C y se almacenaron en estas condiciones durante 26 días. Los resultados de los análisis realizados posteriormente así como los resultados obtenidos para las sales de sodio que se almacenaron a temperatura ambiente (véanse los experimentos 5 y 6) se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1							
	Experimento	Índice de anisidina (AV) [A/g]		Índice de peróxido (PV) [mmol/kg]		Contenido en oligómeros [% en área]*	
		t = 0	t = 26 días	t = 0	t = 26 días	t = 0	t = 26 días
EPA-OEt	1 – material de partida	5,0	1843	6,5	267,7	0,2	37,0
DHA-OEt	2 – material de partida	16,0	1732	26,1	282,0	0,4	32,6
EPA-OH	1	3,1	424	8,6	14,7	n.d.	20,6
DHA-OH	2	1,7	894	7,9	20,6	n.d.	34,7
EPA-Lys	3	2,1	< 1,0	1,3	< 1,0	n.d.	0,6
DHA-Lys	4	3,1	< 1,0	1,7	< 1,0	n.d.	0,9
EPA-Na	5	n.d.	41,1 **	n.d.	5,0 **	n.d.	2,4 **

Tabla 1							
	Experimento	Índice de anisidina (AV) [A/g]		Índice de peróxido (PV) [mmol/kg]		Contenido en oligómeros [% en área]*	
		t = 0	t = 26 días	t = 0	t = 26 días	t = 0	t = 26 días
DHA-Na	6	n.d.	77,9 **	n.d.	6,9 **	n.d.	3,4 **
* cromatografía en gel, detector de RI ** tras 3 meses a temperatura ambiente n.d. = no determinado							

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Proceso para aumentar la estabilidad frente a la oxidación de una composición que comprende ácidos grasos omega-3 poliinsaturados que comprende las siguientes etapas:
- (i) proporcionar una composición de partida que comprende al menos un componente de ácido graso omega-3 poliinsaturado;
- 10 (ii) proporcionar una composición de lisina ;
- (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 sólida que comprende al menos una sal de un catión derivado de lisina con un anión derivado de un ácido graso omega-3 poliinsaturado; presentando la composición de producto un contenido en disolvente SC seleccionado de los siguientes: SC < 5% en peso, SC < 3% en peso, SC < 1% en peso, SC < 0,5% en peso,
- 15
- 20 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-3 poliinsaturados y otros ácidos grasos que se producen de manera natural.
- 25 2.- Proceso según la reivindicación 1, en el que la composición de partida proporcionada en la etapa (i) no contiene más del x(fe)% en peso de ésteres de ácidos grasos, seleccionándose x(fe) de 5, 3, 1, 0,3, 0.
- 30 3.- Proceso 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 el sp% 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-3 poliinsaturados y otros ácidos grasos que se producen de manera natural, seleccionándose sp de 95, 97, 98, 99, 100.
- 35 4.- Composición que puede obtenerse mediante un proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 5.- Uso de una composición según la reivindicación 4, para la fabricación de productos alimenticios que comprenden ácidos grasos omega-3 poliinsaturados.
- 6.- Uso de una composición según la reivindicación 4, para la fabricación de productos nutricionales que comprenden ácidos grasos omega-3 poliinsaturados.
- 40 7.- Uso de una composición según la reivindicación 4, para la fabricación de productos farmacéuticos que comprenden ácidos grasos omega-3 poliinsaturados.