

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 816 008**

51 Int. Cl.:

A23D 9/00 (2006.01)

A23L 33/115 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2018** **E 18169368 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020** **EP 3560342**

54 Título: **Composiciones de ácidos grasos poliinsaturados enriquecidas en DHA**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.03.2021

73 Titular/es:

NUSEED PTY LTD (100.0%)
103-105 Pipe Road
Laverton North, Victoria 3026, AU

72 Inventor/es:

AGNEW, JOSEPH y
LITTLER, STUART

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 816 008 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de ácidos grasos poliinsaturados enriquecidas en DHA

5 **Campo de la invención**

Las realizaciones dadas a conocer en el presente documento se refieren a nuevas composiciones lipídicas que están enriquecidas con ácido docosahexaenoico. Las composiciones comprenden una mezcla de ácidos grasos poliinsaturados que tienen varios beneficios para la salud. Las composiciones pueden proporcionar beneficios nutricionales y pueden obtenerse potencialmente de una sola fuente, que es tanto escalable como sostenible. También tienen una estabilidad a la oxidación potenciada.

Antecedentes

15 Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 (LC-PUFA) se reconocen ampliamente como compuestos importantes para la salud humana y animal. Estos ácidos grasos pueden obtenerse de fuentes dietéticas o, en menor medida, mediante la conversión de ácidos grasos linoleicos (LA, 18:2 ω -6) o α -linolénicos (ALA, 18:3 ω -3), todos los cuales se consideran ácidos grasos esenciales en la dieta humana.

20 Desde el punto de vista nutricional, los ácidos grasos omega-3 más importantes son probablemente el ácido α -linolénico, el ácido eicosapentaenoico ("EPA") y el ácido docosahexaenoico ("DHA"). DHA es un LC-PUFA, que es importante para el desarrollo cerebral y ocular. La ingestión de PUFA omega-3 también puede ayudar a prevenir enfermedades coronarias. Los estudios médicos indican claramente que estos ácidos grasos tienen aspectos beneficiosos para la salud, tales como funciones cardiovasculares e inmunitarias mejoradas y reducción de cáncer, diabetes y tensión arterial alta. Los resultados clínicos han demostrado que una ingesta dietética de 5,5 g de PUFA omega-3 por semana puede estar vinculada con una reducción del 50% en el riesgo de paro cardíaco primario. En consecuencia, el aceite que contiene PUFA omega-3 ha tenido una gran demanda para fines farmacéuticos y dietéticos.

30 Generalmente, la estabilidad oxidativa de un ácido graso disminuye de manera perceptible a medida que aumenta el número de dobles enlaces carbono-carbono, o el grado de insaturación. Desafortunadamente, ALA, EPA y DHA son todas grasas poliinsaturadas que tienden a oxidarse fácilmente. EPA (con 5 dobles enlaces carbono-carbono) es significativamente más propenso a la oxidación que ALA; DHA (con 6 dobles enlaces carbono-carbono) es incluso más propenso a la oxidación que EPA. Como consecuencia, aumentar el contenido de omega-3 tiende a reducir la vida útil de almacenamiento de muchos productos. Estos problemas se vuelven particularmente agudos con aceites, que incluyen cantidades significativas de EPA o DHA.

El documento US 2015/223483 da a conocer combinaciones a base de aceite de colza que tienen una estabilidad oxidativa mejorada. La estabilidad se logra mediante la adición de uno o más aditivos.

40 El documento US 2011/0027443 da a conocer composiciones de grasa y aceite que contienen combinaciones particulares de ácido oleico, ácido linoleico, ácido alfa-linolénico y LC-PUFA con un perfil de sabor mejorado. El documento US 2004/209953 da a conocer productos nutricionales que contienen predominantemente monoglicéridos y diglicéridos de LC-PUFA. El documento US 5.130.061 describe el uso de procesos de transesterificación y destilación para extraer DHA de aceites en bruto. El documento US 9.040.730 describe la purificación de mezclas lipídicas que contienen PUFA con el fin de reducir la cantidad de esteroides no deseados en la composición. En cada uno de estos casos, se usan aceites de pescado o microbianos como material fuente a partir del cual se obtienen combinaciones específicas.

50 La solicitud de patente internacional n.º WO 2013/185184 da a conocer procedimientos para la producción de ésteres etílicos de ácidos grasos poliinsaturados.

La solicitud de patente internacional n.º WO 2015/089587 y la solicitud de patente estadounidense n.º US 2015/0166928 dan a conocer composiciones lipídicas vegetales que comprende una mezcla de ácidos grasos omega-3 y omega-6.

La enumeración o discusión de un documento aparentemente publicado con anterioridad en esta memoria descriptiva no debe considerarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento forma parte del estado de la técnica o es de conocimiento general común.

60 **Divulgación de la invención**

Según un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición lipídica vegetal que comprende:

65 (i) ácido docosahexaenoico (22:6n-3) en una cantidad de desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 35% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

(ii) ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) en una cantidad de hasta aproximadamente el 5% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

5 (iii) ácido α -linolénico (18:3n-3) en una cantidad de desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 20% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

(iv) ácido oleico (18:1n-9) en una cantidad de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición; y

10 (v) ácido palmítico en una cantidad de hasta aproximadamente el 1,5% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

15 en la que los componentes (i) a (v) se proporcionan cada uno en forma de un ácido graso, una sal de ácido graso, un éster de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso.

Dichas composiciones lipídicas se denominan en el presente documento "composiciones de la invención".

20 La presente invención se refiere a las composiciones lipídicas que contienen simultáneamente altos niveles de ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido α -linolénico (ALA), ya sea en forma de un ácido graso libre, una sal, un éster o una sal de un éster. Se ha encontrado que estas composiciones pueden obtenerse de fuentes sostenibles, tales como fuentes vegetales. También se ha encontrado que tienen un perfil de estabilidad en almacenamiento mejorado que se evidencia por una reducción de la degradación por oxidación durante el almacenamiento. DHA, en particular, se reconoce como un compuesto importante para la salud humana y animal. Estas composiciones pueden usarse en

25 productos alimenticios, productos nutraceuticos y otras composiciones químicas, y pueden ser útiles como productos intermedios y principios farmacéuticos activos.

Los niveles de ácidos grasos en las composiciones de la invención pueden determinarse usando métodos de rutina conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen cromatografía de gases (GC) junto con patrones de referencia, por ejemplo, según los métodos dados a conocer en los ejemplos. En un método particular, los ácidos grasos se convierten en ésteres metílicos o etílicos antes del análisis por GC. Tales técnicas se describen en los ejemplos. La posición de picos en el cromatograma puede usarse para identificar cada ácido graso particular, y el área bajo cada pico integrarse para determinar la cantidad. Tal como se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, el porcentaje de ácido graso particular en una muestra se determina calculando el área bajo la

30 curva en el cromatograma para ese ácido graso como porcentaje del área total para ácidos grasos en el cromatograma. Esto corresponde esencialmente a un porcentaje en peso (p/p). La identidad de los ácidos grasos puede confirmarse por GC-MS.

Las referencias a ácido docosahexaenoico y "DHA" en este contexto son, a menos que se especifique lo contrario, referencias a la forma ω 3 del ácido docosahexaenoico, es decir, ácido docosahexaenoico que tiene una desaturación (doble enlace carbono-carbono) en el tercer enlace carbono-carbono desde el extremo metilo del ácido graso. Las formas de abreviatura que pueden usarse incluyen indistintamente "22:6n-3" y "22:6 ω -3".

Más generalmente, los términos "ácido graso poliinsaturado" y "PUFA" se refieren a un ácido graso que comprende al menos dos dobles enlaces carbono-carbono. Los términos "ácido graso poliinsaturado de cadena larga" y "LC-PUFA" se refieren a un ácido graso que comprende al menos 20 átomos de carbono en su cadena de carbono y al menos dos dobles enlaces carbono-carbono, y por tanto incluyen VLC-PUFA. Tal como se usan en el presente documento, los términos "ácido graso poliinsaturado de cadena muy larga" y "VLC-PUFA" se refieren a un ácido graso que comprende al menos 22 átomos de carbono en su cadena de carbono y al menos tres dobles enlaces carbono-carbono. Habitualmente, el número de átomos de carbono en la cadena de carbono del ácido graso se refiere a una

50 cadena de carbono no ramificada. Si la cadena de carbono está ramificada, el número de átomos de carbono excluye los de los grupos laterales.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga pueden ser ácidos grasos ω 3, es decir, ácidos grasos que tienen una desaturación (doble enlace carbono-carbono) en el tercer enlace carbono-carbono del extremo metilo del ácido graso. Alternativamente, pueden ser ácidos grasos ω 6, es decir, ácidos grasos que tienen una desaturación (doble enlace carbono-carbono) en el sexto enlace carbono-carbono desde el extremo metilo del ácido graso. Aunque pueden estar presentes otros patrones de insaturación, la forma ω 6 y particularmente ω 3 son particularmente relevantes en el contexto de la presente invención.

Las composiciones de la invención comprenden al menos dos ácidos grasos poliinsaturados diferentes, incluyendo DHA, y ácido α -linolénico (ALA, 18:3n-3). En una realización, o bien DHA o bien ALA es el ácido graso más abundante presente en la composición (en peso en relación con el contenido total de ácidos grasos de la composición). En otra realización, DHA y ALA son los dos ácidos grasos más abundantes presentes en la composición.

Los componentes (i) a (v) en las composiciones de la invención pueden estar presentes cada uno en forma de un ácido graso, una sal de ácido graso, un éster de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso.

Tal como se usa en el presente documento, el término "ácido graso" se refiere a un ácido carboxílico (o ácido orgánico), a menudo con una cola alifática larga, o bien saturada o bien insaturada. Normalmente, los ácidos grasos tienen una cadena unida de carbono-carbono de al menos 8 átomos de carbono de longitud, más particularmente de al menos 12 carbonos de longitud. La mayoría de los ácidos grasos que se producen de manera natural tienen un número par de átomos de carbono porque su biosíntesis implica acetato que tiene dos átomos de carbono. Los ácidos grasos pueden estar en un estado libre (no esterificado), denominado en el presente documento "ácido graso libre", o en una forma esterificada tal como un éster alquílico, parte de un triglicérido, diglicérido, monoglicérido, unido a acil-CoA (tio-éster) u otra forma unida. El ácido graso puede estar esterificado como un fosfolípido tal como formas de fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol o difosfatidilglicerol, aunque preferiblemente está esterificado como un éster alquílico, especialmente como un éster etílico. Para evitar dudas, a menos que se indique otra cosa, el término "ácido graso" abarca ácidos grasos libres, ésteres de ácidos grasos y sales de cualquiera de estos. A menos que se indique lo contrario, los valores cuantitativos asociados a ácidos grasos particulares se refieren a la cantidad (calculada basándose en el peso) de ese ácido graso que está presente, independientemente de la forma (por ejemplo, ácido o éster libre) en la que está presente.

Cada ácido graso en la composición también puede proporcionarse en forma de una sal de un ácido graso, por ejemplo, una sal alcalina o sal alcalinotérrica. Sales particulares que pueden mencionarse incluyen sales de litio y sales de calcio. Tales sales tienen posibles beneficios médicos adicionales u ofrecen mejoras en la procesabilidad. De manera similar, un éster de ácido graso puede proporcionarse en forma de una sal de un éster de ácido graso. Cualquier combinación de ácidos grasos en forma de ácidos grasos libres, sales, ésteres o sales de ésteres puede estar presente en las composiciones de la invención.

Los "ácidos grasos saturados" no contienen ningún doble enlace u otros grupos funcionales a lo largo de la cadena. El término "saturado" se refiere a hidrógeno, ya que todos los carbonos (excepto el grupo ácido carboxílico [-COOH]) contienen tantos hidrógenos como sea posible. En otras palabras, el extremo omega (ω) está unido a tres átomos de hidrógeno (CH_3 -) y cada carbono dentro de la cadena está unido a dos átomos de hidrógeno ($-\text{CH}_2$ -). El término "ácido graso total" incluye ácidos grasos en todas las formas, ya sean saturados o insaturados, ácidos libres, ésteres y/o sales.

El término "aproximadamente", tal como se usa en el presente documento cuando se refiere a un valor medible, tal como una cantidad de un compuesto, peso, tiempo, temperatura, y similares, se refiere a variaciones del 20%, 10%, 5%, 1%, 0,5%, o incluso 0,1% de la cantidad especificada.

Composiciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas que contienen una alta concentración de ácidos grasos omega-3, muchos de los cuales se denominan "grasas esenciales" que se considera que son particularmente importantes para la salud humana. Los ácidos grasos omega-3 pueden tener efectos beneficiosos sobre los niveles de colesterol de HDL, apoyar el desarrollo cerebral en los jóvenes, y se ha demostrado que benefician la salud mental. Estos ácidos grasos se considera generalmente que son precursores de eicosanoides con propiedades antiinflamatorias. Las composiciones particulares de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas en las que la cantidad total de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la composición lipídica es de al menos aproximadamente el 30%, tal como al menos aproximadamente el 35%, en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición. En una realización particular, la cantidad total de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 en la composición lipídica es de al menos aproximadamente el 40% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.

Los ácidos grasos omega-6 también se considera que son importantes para la salud humana. En particular, determinados ácidos grasos omega-6 son "grasas esenciales" necesarias para una buena salud, pero el cuerpo es incapaz de sintetizarlos. Sin embargo, se ha mostrado que las grasas omega-6 son precursores de eicosanoides con más propiedades pro-inflamatorias, y por tanto cuando se producen demasiados de estos eicosanoides, pueden aumentar la inflamación y la enfermedad inflamatoria. Por tanto, puede ser deseable minimizar la cantidad de tales ácidos grasos en las composiciones lipídicas. Se acepta generalmente que la razón de ácidos grasos omega-6 con respecto a omega-3 en la dieta debe ser de 4:1 o menos. Sin embargo, la dieta occidental normal contiene normalmente una mayor proporción de ácidos grasos omega-6. Las composiciones lipídicas de la presente invención contienen ventajosamente cantidades relativamente bajas de ácidos grasos omega-6, mientras que contienen simultáneamente cantidades relativamente altas de los ácidos grasos omega-3 más beneficiosos. En una realización, la cantidad total de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 en la composición es como máximo de aproximadamente el 8% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición. En otra realización, la razón del peso total de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 con respecto al peso total de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 en la composición es de al menos aproximadamente 6:1. En una realización adicional, la razón del peso total de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 con respecto al peso total de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 en la composición es de al menos aproximadamente 8:1.

Los ácidos grasos omega-9 son grasas monoinsaturadas que pueden producirse por el organismo. El consumo de

alimentos ricos en ácidos grasos omega-9 en lugar de otros tipos de grasa puede tener varios efectos beneficiosos para la salud, incluyendo la reducción de los triglicéridos plasmáticos y el colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) “malo” en pacientes con diabetes, reduciendo la inflamación y mejorando la sensibilidad a la insulina. En una realización, la cantidad total de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-9 en la composición lipídica es de al menos aproximadamente el 50%, tal como al menos aproximadamente el 60% o al menos aproximadamente el 70%, en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición. En una realización adicional, la razón del peso total de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-9 con respecto al peso total de ácidos grasos poliinsaturados omega-6 en la composición es de al menos aproximadamente 5:1, por ejemplo, al menos aproximadamente 10:1.

Las composiciones lipídicas que contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga se obtienen normalmente de fuentes marinas (por ejemplo, peces, crustáceos), algas u otras fuentes vegetales (por ejemplo, lino o *Echium*). La materia orgánica de partida se procesa en primer lugar con el fin de extraer el aceite (generalmente denominado aceite “en bruto”) contenido en la misma. En el caso de las semillas de plantas, por ejemplo, las semillas se trituran para liberar el aceite que entonces se separa de la materia sólida por filtración y/o decantación. Los aceites en bruto contienen normalmente niveles de ácidos grasos poliinsaturados que son demasiado bajos como para ser útiles (por ejemplo, como productos nutricionales), de modo que se requiere enriquecimiento. Cuando el aceite en bruto carece de uno o más componentes esenciales, a menudo es común combinar entre sí aceites en bruto o enriquecidos de múltiples fuentes (por ejemplo, de peces y algas) para obtener la composición deseada. Alternativamente, el enriquecimiento puede lograrse procesando el aceite en bruto para retirar componentes no deseados (por ejemplo, componentes que afectan de manera perjudicial al color, el olor o la estabilidad de los productos, o ácidos grasos no deseados), maximizando al mismo tiempo los niveles de los componentes de ácidos grasos deseados.

Las composiciones de la presente invención pueden obtenerse ventajosamente de una sola fuente. El uso de una sola fuente facilita el procesamiento eficaz y económico del aceite en bruto y la fabricación de las composiciones lipídicas de la invención. Por la frase “obtenible de una sola fuente” (u “obtenido de una sola fuente”), quiere decirse que la composición lipídica no se deriva de múltiples organismos a través de diferentes clases taxonómicas. Por ejemplo, las composiciones lipídicas pueden no ser mezclas de aceites obtenidos de una combinación de peces y algas, o una combinación de peces y plantas. En su lugar, las composiciones lipídicas de la invención (o los aceites “en bruto” de los que pueden obtenerse las composiciones mediante técnicas de enriquecimiento, tales como transesterificación y destilación), pueden obtenerse de una sola población de organismos, por ejemplo, de una sola fuente de materia vegetal o de vegetación. Para evitar dudas, la frase “obtenible de una sola fuente” no excluye el uso de múltiples organismos de la misma especie como fuente de la composición lipídica o aceite “en bruto”, es decir, el uso de múltiples peces, poblaciones de algas, plantas o semillas vegetales que son de la misma especie. Dichos múltiples organismos son preferiblemente todos de la misma especie, o de la misma línea de reproducción, o de la misma variedad vegetal, o de la misma población de producción o lote.

En composiciones lipídicas particulares de la invención, el DHA está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% (tal como de desde aproximadamente el 22% hasta aproximadamente el 33%) en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.

Se ha encontrado ventajosamente que las composiciones lipídicas de la invención contienen un alto nivel de DHA en relación con la cantidad de EPA presente. Por tanto, en una realización, la razón en peso de ácido docosahexaenoico con respecto a ácido eicosapentaenoico en las composiciones lipídicas es de al menos aproximadamente 20:1. En realizaciones adicionales, la razón en peso de ácido docosahexaenoico con respecto a ácido eicosapentaenoico en las composiciones lipídicas puede ser superior a aproximadamente 25:1, tal como mayor de aproximadamente 30:1, y lo más particularmente mayor de aproximadamente 35:1.

Favorablemente, la cantidad de EPA en las composiciones es relativamente baja. Las composiciones de la invención contienen hasta aproximadamente el 5% en peso de EPA del contenido total de ácidos grasos de la composición. En realizaciones particulares, las composiciones contienen hasta aproximadamente el 3%, más particularmente hasta aproximadamente el 1% de EPA en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.

Las composiciones de la invención contienen ácido α -linolénico (ALA) en una cantidad de desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 20% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición. ALA es una grasa esencial que es importante para la salud humana o animal adecuada. En realizaciones particulares, las composiciones contienen ALA en una cantidad de desde aproximadamente el 12% hasta aproximadamente el 20%, más particularmente de desde aproximadamente el 12% hasta aproximadamente el 18%, en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.

El ácido oleico es un componente de las composiciones de la invención, estando presente en una cantidad de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 40% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición. El ácido oleico es una grasa monoinsaturada común en la dieta humana. El consumo de grasas monoinsaturadas se ha asociado con una disminución del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y posiblemente un aumento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL). En una realización, el ácido oleico está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% en peso del

contenido total de ácidos grasos de la composición. En una realización adicional, el ácido oleico está presente en una cantidad de desde aproximadamente el 22% hasta aproximadamente el 33% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.

5 Las composiciones de la invención contienen hasta aproximadamente un 1,5% de ácido palmítico (16:0) en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición. En realizaciones particulares, las composiciones contienen hasta aproximadamente un 1,0%, más particularmente hasta aproximadamente un 0,7% de ácido palmítico en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.

10 Las composiciones de la invención también contienen al menos aproximadamente un 0,5% de ácido eicosatetraenoico (ETA, 20:4n-3) en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición. En realizaciones particulares, las composiciones contienen al menos aproximadamente un 1,0%, más particularmente al menos aproximadamente un 1,5% de ETA en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.

15 Las preferencias y opciones para un aspecto, característica o realización dado de la invención debe considerarse, a menos que el contexto indique lo contrario, que se han dado a conocer en combinación con todas y cada una de las preferencias y opciones para todos los demás aspectos, características y realizaciones de la invención. Por ejemplo, las cantidades particulares de DHA, EPA, ALA, ácido oleico y ácido palmítico indicadas en los pasajes anteriores se dan a conocer en todas las combinaciones.

20 Una composición lipídica particular que por tanto puede mencionarse es una que comprende:

(i) ácido docosahexaenoico (22:6n-3) en una cantidad de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

25 (ii) ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) en una cantidad de hasta aproximadamente el 3% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

30 (iii) ácido α -linolénico (18:3n-3) en una cantidad de desde aproximadamente el 12% hasta aproximadamente el 20% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

(iv) ácido oleico (18:1n-9) en una cantidad de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 35% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición; y

35 (v) ácido palmítico en una cantidad de hasta aproximadamente el 1,0% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

en la que los componentes (i) a (v) se proporcionan cada uno en forma de un ácido graso, una sal de ácido graso, un éster de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso.

40 En las composiciones de la invención, cada uno de los componentes (i) a (v) es un ácido graso que puede estar presente independientemente en forma de un ácido graso, una sal de ácido graso, un éster de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso. En una realización particular, estos componentes adoptan cada uno la misma forma, por ejemplo, pueden estar todos en forma de un ácido graso, todos en forma de una sal de ácido graso, todos en forma de un éster de ácido graso o todos en forma de una sal de un éster de ácido graso. Cuando los componentes están en forma de sal de ácido graso, éster o sal de un éster, entonces los componentes pueden estar en forma de la misma sal, éster o sal del éster. Por ejemplo, cada uno de los componentes (i) a (v) puede proporcionarse en forma de éster etílico del ácido graso.

50 En una realización particular, los componentes (i) a (v) se proporcionan en forma de una sal de un éster de ácido graso o, lo más particularmente, en forma de un éster de ácido graso. Los expertos en la técnica conocen formas de ésteres de ácidos grasos adecuados. Por ejemplo, las formas de éster de ácido graso que son aceptables desde el punto de vista nutricional y/o farmacéutico incluyen ésteres etílicos, ésteres metílicos, fosfolípidos, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos de ácidos grasos. Pueden requerirse diferentes formas de éster dependiendo del uso previsto de la composición lipídica. Por ejemplo, los triglicéridos son particularmente adecuados para su uso en alimentos destinados al consumo humano, especialmente para el consumo infantil, debido en parte al sabor y a la estabilidad de estas formas de éster al tratamiento térmico (que puede ser necesario para tales productos alimenticios). Los ésteres etílicos son particularmente adecuados para su uso en suplementos dietéticos, ya que estas formas de éster pueden fabricarse de manera eficiente y sencilla, y la conversión a forma de triglicérido no es necesaria. Por tanto, en una realización adicional, los componentes (i) a (v) se proporcionan cada uno en forma de un éster etílico de ácido graso o un triglicérido.

65 Los triglicéridos son ésteres derivados de glicerol y tres ácidos grasos. Dado que la presente invención se refiere a mezclas de ácidos grasos, los componentes de ácidos grasos en tales triglicéridos pueden mezclarse en las razones correspondientes. Es decir, mientras que puede estar presente una mezcla de diferentes moléculas de triglicéridos en una composición, el perfil global de ácidos grasos en la composición es tal como se define en las reivindicaciones.

Alternativamente, los componentes de ácidos grasos pueden estar presentes en forma de ácidos grasos “libres”, es decir, la forma -COOH del ácido graso. Sin embargo, en composiciones particulares de la invención, las composiciones contienen niveles relativamente bajos de ácidos grasos en esta forma porque están asociados con un sabor desagradable (a menudo “jabonoso”), y son menos estables que los ácidos grasos que están en una forma esterificada. Los ácidos grasos libres se retiran normalmente de aceites y composiciones lipídicas por medio de un álcali o refinado físico, por ejemplo, según procesos comentados en otra parte en el presente documento. Por tanto, en una realización, el contenido total de ácidos grasos libres en las composiciones lipídicas es menor del 5% (tal como menor del 3%, particularmente menor del 2%) en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.

Los ácidos grasos en las composiciones lipídicas de la invención son normalmente ácidos grasos de cadena lineal (es decir, no ramificados) (tales como DHA, ALA y similares). Las composiciones de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas que contienen niveles muy bajos de ácidos grasos de cadena ramificada y sus ésteres de manera que la composición está esencialmente libre de ácidos grasos de cadena ramificada y ésteres de ácidos grasos de cadena ramificada. Por los términos “niveles bajos”, quiere decirse que la composición contiene ácidos grasos de cadena ramificada y ésteres de ácidos grasos en una cantidad de como máximo aproximadamente el 0,1% en peso de los ácidos grasos totales de la composición.

Las composiciones lipídicas de la invención también pueden contener otros componentes (por ejemplo, distintos de los ácidos grasos) que se originan a partir del material fuente y que no se eliminan completamente durante el proceso de extracción y enriquecimiento. Las identidades precisas de esos otros componentes variarán mucho dependiendo del material fuente. Ejemplos de tales otros componentes incluyen fitoesteros (es decir, esteroides vegetales y estanoles vegetales) presentes o bien como esteroles libres o bien como esteroles éster (tal como β -sitosterol, β -sitostanol, Δ^5 -avenasterol, campesterol, Δ^5 -estigmasterol, Δ^7 -estigmasterol y Δ^7 -avenasterol, colesterol, brassicasterol, calinasterol, campesterol, campestanol y eburicol). Otros ejemplos incluyen antioxidantes, tales como tocoferoles y tocotrienoles. Por tanto, composiciones lipídicas particulares de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellas que contienen cantidades detectables de uno o más fitoesteros (tales como β -sitosterol). Tales esteroides pueden estar presentes en al menos aproximadamente el 0,01%, pero normalmente no más de aproximadamente el 1%, en peso de la composición lipídica.

Las composiciones de la presente invención pueden obtenerse ventajosamente de fuentes de plantas (fuentes “vegetales”). Por el término “vegetal” quiere decirse que al menos el 70% en peso de los lípidos que están presentes en las composiciones de la invención se obtienen de fuentes vegetales. Las fuentes vegetales incluyen fuentes de plantas, en particular cultivos tales como cereales. Los lípidos según la invención se obtienen de aceite de semilla de cultivos de *Brassica napus* o *Brassica juncea*. Sin embargo, para evitar dudas, no es esencial que las composiciones se obtengan únicamente de tales fuentes, es decir, una proporción (por ejemplo, como máximo el 30% en peso) de los lípidos en las composiciones de la invención puede obtenerse de fuentes no vegetales, incluyendo aceites marinos (por ejemplo, peces o crustáceos), aceites de algas y combinaciones de los mismos. En un ejemplo al menos el 80%, tal como al menos el 90%, en peso de los lípidos que están presentes se obtienen de fuentes vegetales. En composiciones particulares de la invención, esencialmente todos (es decir, al menos el 95%, al menos el 99% o aproximadamente el 100%) de los lípidos se obtienen de fuentes vegetales.

En una realización, las composiciones de la invención (y los productos alimenticios y composiciones farmacéuticas definidos más adelante en el presente documento) no son de origen animal (por ejemplo, animal marino). Es decir, en tales realizaciones las composiciones lipídicas no contienen ningún componente procedente de animales, tales como peces y crustáceos. Se cree que las composiciones lipídicas en las que no se obtienen componentes de un animal son ventajosas en cuanto a contenido lipídico, y un perfil de estabilidad que puede lograrse siguiendo procedimientos convencionales de refinado y/o enriquecimiento.

El uso de plantas como fuente de lípidos o ácidos grasos ofrece varias ventajas. Por ejemplo, se sabe que las fuentes marinas de aceites contienen niveles relativamente altos de contaminantes (tales como mercurio, PCB y alérgenos de peces (por ejemplo, parvalbúminas)) que no se encuentran en los materiales vegetales. La sobrepesca histórica también ha agotado las poblaciones de peces y crustáceos (por ejemplo, krill) de manera que ya no son sostenibles. Por tanto, la presente invención ofrece una composición de aceites de ácidos grasos poliinsaturados de origen sostenible que contiene niveles relativamente bajos de contaminantes no deseados.

La fuente vegetal de la que se obtienen los lípidos según la invención es *Brassica napus* o *Brassica juncea*.

Fuentes adecuadas (incluyendo fuentes marinas, de algas y vegetales) pueden producirse de manera natural, o pueden modificarse genéticamente para potenciar su capacidad de producir ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de fuentes vegetales que se han modificado genéticamente con este fin, es decir, que se originan de células vegetales recombinantes, y se dan a conocer en las solicitudes de patente internacional n.ºs PCT/AU2013/000639 (publicada como documento WO 2013/185184), PCT/AU2014/050433 (publicada como documento WO 2015/089587) y PCT/AU2015/050340 (publicada como documento WO 2015/196250). Se describe colza modificada genéticamente en los documentos WO 2017/218969 y WO 2017/219006.

Las composiciones lipídicas de la invención pueden obtenerse directamente de una fuente que se produce de manera natural (por ejemplo, un animal, algas y/o planta). Sin embargo, normalmente es necesario procesar los aceites obtenidos de fuentes que se producen de manera natural para enriquecerlos. En los ejemplos se ejemplifican procesos de enriquecimiento adecuados.

Las fuentes adecuadas de composiciones lipídicas de la invención, o aceites "en bruto" que pueden mezclarse o enriquecerse para producir esas composiciones, incluyen especies marinas, algas y plantas. Los procesos de obtención de aceites de fuentes marinas se conocen bien en la técnica.

Las fuentes vegetales (tales como fuentes de semillas oleaginosas) son particularmente adecuadas debido a los bajos niveles de ciertos contaminantes y a la sostenibilidad superior, tal como se comentó anteriormente. Plantas tales como *Brassica sp.* (por ejemplo, colza) producen semillas que pueden procesarse para obtener aceite.

Extracción de aceites/lípidos

Pueden usarse técnicas que se ponen en práctica de manera rutinaria para extraer, procesar y analizar aceites producidos por plantas y semillas. Normalmente, las semillas de las plantas se cocinan, se prensan y se extrae el aceite para producir aceite en bruto, que luego se desengoma, se refina, se blanquea y se desodoriza.

Generalmente, las técnicas para triturar semillas se conocen en la técnica. Por ejemplo, las semillas oleaginosas pueden templarse rociándolas con agua para elevar el contenido de humedad hasta, por ejemplo, el 8,5%, y formar copos usando un rodillo liso con un ajuste de hueco de 0,23 mm a 0,27 mm. Dependiendo del tipo de semilla, puede no añadirse agua antes de la trituración.

En una realización, la mayor parte del aceite de semilla se libera mediante trituración usando una prensa de tornillo. El material sólido expulsado de la prensa de tornillo se extrae entonces con un disolvente, por ejemplo hexano, usando una columna con trazado por calor, después de lo cual se retira el disolvente del aceite extraído. Alternativamente, el aceite en bruto producido por la operación de prensado puede hacerse pasar a través de un tanque de decantación con una tapa de drenaje de alambre ranurado para retirar los sólidos que se expresan con el aceite durante la operación de prensado. El aceite clarificado puede hacerse pasar a través de una placa y un filtro de marco para eliminar cualquier partícula sólida fina restante. Si se desea, el aceite recuperado del proceso de extracción puede combinarse con el aceite clarificado para producir un aceite en bruto mezclado. Una vez separado el disolvente del aceite en bruto, las partes prensadas y extraídas se combinan y se someten a procedimientos normales de procesamiento de aceite.

Refinamiento y purificación

Tal como se usa en el presente documento, el término "purificado" cuando se usa en conexión con lípido o aceite de la invención significa normalmente que el lípido o aceite extraído se ha sometido a una o más etapas de procesamiento para aumentar la pureza del componente de lípido/aceite. Por ejemplo, las etapas de purificación pueden comprender una o más de: desgomar, desodorizar, decolorar, secar o fraccionar el aceite extraído. Sin embargo, tal como se usa en el presente documento, el término "purificado" no incluye un proceso de transesterificación u otro proceso que altere la composición de ácidos grasos del lípido o aceite de la invención para aumentar el contenido de DHA como porcentaje del contenido total de ácidos grasos. Expresado en otras palabras, la composición de ácidos grasos del lípido o aceite purificado es esencialmente la misma que la del lípido o aceite no purificado.

Los aceites vegetales pueden refinarse (purificarse) una vez extraídos de la fuente vegetal usando uno o más del siguiente proceso, y en particular usando una combinación de refinado alcalino, blanqueo y desodorización. Otros procesos incluyen desgomado y preparación para el invierno. Los expertos en la técnica conocen métodos adecuados (por ejemplo, documento WO 2013/185184).

Transesterificación

Los aceites en bruto contienen generalmente los ácidos grasos deseados en forma de triacilglicerol (TAG). La transesterificación es un proceso que puede usarse para intercambiar los ácidos grasos dentro y entre TAG o para transferir los ácidos grasos a otro alcohol para formar un éster (tal como un éster etílico o un éster metílico). En realizaciones de la invención, la transesterificación se logra usando medios químicos, que implican normalmente un ácido o base fuerte como catalizador. El etóxido de sodio (en etanol) es un ejemplo de una base fuerte que se usa para formar ésteres etílicos de ácidos grasos a través de transesterificación. El proceso puede realizarse a temperatura ambiente o a temperatura elevada (por ejemplo, hasta aproximadamente 80°C).

Destilación

La destilación molecular es un método eficaz para retirar cantidades significativas de los componentes más volátiles, tales como los ácidos grasos saturados, de los aceites en bruto. La destilación se realiza normalmente a presión

reducida, por ejemplo, por debajo de aproximadamente 1 mbar. La temperatura y el tiempo pueden elegirse para lograr una separación aproximadamente 50:50 entre el destilado y el residuo después de un tiempo de destilación de unas pocas (por ejemplo, de 1 a 10) horas. Las temperaturas típicas de destilación usadas en la producción de las composiciones lipídicas de la presente invención están en la región de 120°C a 180°C, particularmente entre 145°C y 160°C.

Pueden realizarse múltiples destilaciones, considerándose cada destilación completa cuando se haya logrado una separación aproximadamente 50:50 entre el destilado y el residuo. El uso de destilaciones sucesivas reduce el rendimiento global, sin embargo, dos destilaciones pueden producir resultados óptimos.

Según un segundo aspecto de la invención, se proporciona por tanto un procedimiento para producir una composición lipídica de la invención, procedimiento que comprende proporcionar una mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos; someter dicha mezcla a una primera etapa de destilación molecular para obtener un primer residuo; y someter el primer residuo a una segunda etapa de destilación molecular. La presente invención también se refiere a composiciones lipídicas que pueden obtenerse mediante tales procesos de destilación. Condiciones de destilación adecuadas incluyen las descritas en el presente documento. Por ejemplo, temperaturas particulares de destilación que pueden usarse en las etapas de destilación molecular primera y segunda están en la región de 120°C a 180°C, tal como entre 145°C y 160°C. La temperatura y el tiempo se eligen para lograr una separación aproximadamente 50:50 entre el destilado y el residuo después de un tiempo de destilación de normalmente desde aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 10 horas. Se ha encontrado sorprendentemente que la destilación de aceites transesterificados vegetales puede lograrse a la misma temperatura o ligeramente menor (por ejemplo, 3°C menor) que aceites transesterificados de otro origen (particularmente aquellos con una cantidad significativa (por ejemplo, más del 30% en peso) de aceite de origen marino) sin pérdida de eficiencia en el proceso de separación. Es decir, no es necesario aumentar el tiempo de destilación, sino que, de hecho, puede reducirse, al tiempo que se mantiene el mismo grado de separación (por ejemplo, separación 50:50 en peso) en un plazo razonable.

En una realización, el aceite en bruto se calienta en la primera etapa de destilación durante desde 4 hasta 8 horas, tal como desde 4 hasta 6 horas. En la misma u otra realización, el aceite en bruto se calienta en la segunda etapa de destilación durante desde 0,5 hasta 4 horas, tal como desde 1 hasta 2 horas.

En una realización del segundo aspecto de la invención, la mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos se obtiene mediante la transesterificación de un aceite lipídico vegetal, por ejemplo, según cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente en el presente documento. El aceite lipídico vegetal puede obtenerse de cualquiera de las plantas, en particular de las semillas oleaginosas, dadas a conocer en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica.

Otros métodos de enriquecimiento

Las composiciones lipídicas de la presente invención son útiles como precursores (o "productos intermedios") para principios farmacéuticos activos (API) que pueden obtenerse a partir de los mismos por medio de enriquecimiento adicional. Tales composiciones estarían además enriquecidas en los niveles de PUFA beneficiosos, tales como DHA y ALA.

La concentración de ácidos grasos poliinsaturados en un aceite puede aumentarse mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, cristalización en congelación, formación de complejos usando urea, extracción con fluidos supercríticos y complejamiento con iones de plata. La formación de complejos con urea es un método simple y eficaz para reducir el nivel de ácidos grasos saturados y monoinsaturados en el aceite. Inicialmente, las TAG del aceite se dividen en sus ácidos grasos constituyentes, a menudo en forma de ésteres de ácidos grasos. Estos ácidos grasos libres o ésteres de ácidos grasos, que habitualmente no se alteran en la composición de ácidos grasos por el tratamiento, pueden mezclarse entonces con una disolución etanólica de urea para la formación de complejos. Los ácidos grasos saturados y monoinsaturados se complejan fácilmente con urea y cristalizan al enfriarse y pueden retirarse posteriormente mediante filtración. La fracción complejada sin urea se enriquece de ese modo con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

Productos

Las composiciones lipídicas de la presente invención son aceites a granel. Es decir, la composición lipídica se ha separado de la materia fuente (por ejemplo, semillas de plantas) de la que se obtuvo parte o la totalidad de los lípidos).

Las composiciones lipídicas de la presente invención pueden usarse como productos alimenticios. Es decir, las composiciones de la invención pueden proporcionarse en una forma disponible por vía oral. Para los fines de la presente invención, los "productos alimenticios" incluyen cualquier alimento o preparación para consumo humano o animal que, cuando se introduce en el organismo, sirve para nutrir o acumular tejidos o para suministrar energía; y/o mantiene, restaura o apoya un estado nutricional o una función metabólica adecuados. Los productos alimenticios incluyen composiciones nutricionales para bebés y/o niños pequeños, tales como, por ejemplo, fórmulas para lactantes. En el caso de productos alimenticios, los ácidos grasos pueden proporcionarse en forma de triglicéridos con

el fin de minimizar además cualquier sabor desagradable y maximizar la estabilidad.

Los productos alimenticios comprenden una composición lipídica de la invención opcionalmente junto con un portador adecuado. El término "portador" se usa en su sentido más amplio para abarcar cualquier componente que puede o no tener valor nutricional. Tal como apreciará el experto, el portador debe ser adecuado para su uso (o usarse en una concentración suficientemente baja) en un producto alimenticio de manera que no tenga un efecto perjudicial sobre un organismo que consume el producto alimenticio.

La composición de producto alimenticio puede ser sólida o líquida. Adicionalmente, la composición puede incluir macronutrientes comestibles, proteínas, hidratos de carbono, vitaminas y/o minerales en cantidades deseadas para un uso particular tal como se conoce bien en la técnica. Las cantidades de estos ingredientes variarán dependiendo de si la composición está destinada para su uso con individuos normales o para su uso con individuos que tienen necesidades especializadas, tales como individuos que padecen trastornos metabólicos y similares.

Los ejemplos de portadores adecuados con valor nutricional incluyen macronutrientes tales como grasas comestibles (por ejemplo, aceite de coco, aceite de borraja, aceite de hongos, aceite de grosella negra, aceite de soja y mono- y diglicéridos), hidratos de carbono (por ejemplo, glucosa, lactosa comestible y almidón hidrolizado) y proteínas (por ejemplo, proteínas de soja, suero electrodiálizado, leche desnatada electrodiálizada, suero de leche o los hidrolizados de estas proteínas).

Las vitaminas y minerales que pueden añadirse al producto alimenticio dado a conocer en el presente documento incluyen, por ejemplo, calcio, fósforo, potasio, sodio, cloruro, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, selenio, yodo, vitaminas A, E, D, C y el complejo B.

Las composiciones lipídicas de la presente invención pueden usarse en composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas comprenden la composición lipídica de la invención opcionalmente junto con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables, que conoce el experto en la técnica. Los excipientes, diluyentes o portadores adecuados incluyen solución salina tamponada con fosfato, agua, etanol, polioles, agentes humectantes o emulsiones tales como una emulsión de agua/aceite. La composición puede estar en una forma o bien líquida o bien sólida, incluyendo como una disolución, suspensión, emulsión, aceite o polvo. Por ejemplo, la composición puede estar en forma de un comprimido, cápsula, gel encapsulado, líquido ingerible (incluyendo un aceite o disolución) o polvo, o pomada o crema tópica.

Las formas particulares adecuadas para productos alimenticios y para composiciones farmacéuticas incluyen cápsulas que contienen líquido y geles encapsulados.

Las composiciones lipídicas de la invención pueden mezclarse con otros lípidos o mezclas lipídicas (en particular ésteres de ácidos grasos vegetales y mezclas de ésteres de ácidos grasos) antes de su uso. Las composiciones lipídicas de la invención puede proporcionarse junto con uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en un antioxidante (por ejemplo, un tocoferol (tal como alfa-tocoferol o gamma-tocoferol) o un tocotrienol), un estabilizador y un tensioactivo. El alfa-tocoferol y el gamma-tocoferol son ambos componentes que se producen de manera natural naturales en diversos aceites de semillas vegetales, incluyendo aceites de colza.

También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio y similares. Además de tales diluyentes inertes, la composición también puede incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes de perfume. Las suspensiones, además de las composiciones lipídicas de la invención, pueden comprender agentes de suspensión tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres de polioxietilensorbitol y sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto o mezclas de estas sustancias.

Pueden prepararse formas de dosificación sólida tales como comprimidos y cápsulas usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, los ácidos grasos producidos según los métodos dados a conocer en el presente documento pueden prepararse en comprimidos con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes disgregantes tales como almidón de patata o ácido alginico, y un lubricante tal como ácido esteárico o estearato de magnesio. Pueden prepararse cápsulas incorporando estos excipientes en una cápsula de gelatina junto con la composición lipídica relevante y opcionalmente uno o más antioxidantes.

Las posibles vías de administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, por ejemplo, enteral (por ejemplo, oral y rectal) y parenteral. Por ejemplo, una preparación líquida puede administrarse por vía oral o rectal. Además, una mezcla homogénea puede dispersarse completamente en agua, mezclarse en condiciones estériles con diluyentes, conservantes, tampones o propelentes fisiológicamente aceptables para formar un aerosol o inhalante.

Las composiciones lipídicas de la invención están indicadas como productos farmacéuticos. Según un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición de la invención, incluyendo cualquiera de las composiciones

farmacéuticas descritas anteriormente en el presente documento, para su uso como producto farmacéutico.

Las composiciones lipídicas de la invención pueden proporcionar varios beneficios que se asocian normalmente con ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. Por ejemplo, las composiciones lipídicas de la invención, y las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente en el presente documento, pueden usarse en el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, la protección contra la muerte en pacientes con enfermedades cardiovasculares, la reducción de los niveles globales de colesterol sérico, la reducción de la tensión arterial alta, el aumento en la razón de HDL:LDL, la reducción de triglicéridos o la reducción de los niveles de apolipoproteína-B, tal como puede determinarse usando pruebas que conoce bien el experto en la técnica.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar” y “que trata” se refieren a revertir, aliviar, inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno tal como se describe en el presente documento, o retrasar, eliminar o reducir la incidencia o aparición de un trastorno o enfermedad tal como se describe en el presente documento, en comparación con lo que se produciría en ausencia de la medida adoptada. Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevenir”, “prevención” y “que previene” se refieren a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar un estado dado, o a la reducción o inhibición de la reaparición de dicho estado en un sujeto que no está enfermo.

Una dosificación típica de un ácido graso particular es de desde 0,1 mg hasta 20 g, tomada desde una hasta cinco veces al día (hasta 100 g al día) y está particularmente en el intervalo de desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1, 2, 5 o 10 g al día (tomada en una o múltiples dosis). Tal como se sabe en la técnica, es deseable un mínimo de aproximadamente 300 mg/día de ácido graso, especialmente LC-PUFA. Sin embargo, se apreciará que cualquier cantidad de ácido graso será beneficiosa para el sujeto.

Cuando se usa como composición farmacéutica, la dosificación de la composición lipídica que va a administrarse al paciente puede determinarla un experto habitual en la técnica y depende de diversos factores tales como el peso del paciente, la edad del paciente, la salud global del paciente, la historia pasada del paciente, el estado inmunitario del paciente, etc.

Las composiciones de la invención son composiciones obtenibles fácilmente que pueden tener un perfil de estabilidad mejorado y que pueden contener una mezcla de ácidos grasos en la que las proporciones relativas de ácidos grasos omega-3, omega-6 y/u omega-9 son particularmente beneficiosas para la salud humana.

Las composiciones de la invención también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que, ser menos tóxicas que, ser de acción más prolongada que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, ser más fáciles de absorber que y/o tener un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento) que, y/o tener otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles que composiciones lipídicas conocidas en la técnica anterior.

Siempre que se emplee la palabra “aproximadamente” en el presente documento en el contexto de dimensiones (por ejemplo, valores, temperaturas, presiones (fuerzas ejercidas), humedades relativas, tamaños, pesos y plazos, etc.), cantidades (por ejemplo, cantidades relativas o absolutas (por ejemplo, números o porcentajes) de componentes individuales en una composición, etc.), y desviaciones (de constantes, grados de degradación, etc.), se apreciará que tales variables son aproximadas y, como tales, pueden variar en $\pm 10\%$, por ejemplo $\pm 5\%$ y particularmente $\pm 2\%$ (por ejemplo, $\pm 1\%$) con respecto a los números especificados en el presente documento.

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en los que la figura 1 muestra datos de liberación de propanal para el aceite de colza y el aceite de referencia, lo que demuestra la mejora de la estabilidad del aceite de colza descrito en el presente documento.

Métodos generales

Preparación de la muestra de GC y parámetros de GC

Se diluyeron ésteres etílicos de ácidos grasos puros hasta el 0,25% (v/v) en cloroformo:metanol 50:50 y BHT al 0,01%. Se diluyeron las disoluciones de ésteres etílicos hasta 2,5 mg/ml en cloroformo:metanol.

Se prepararon comprobaciones de control como ésteres metílicos de ácidos grasos para aceite de colza, aceite de atún y 3 x aceite de colza-DHA. Se analizaron estos con cada lote de muestras para comprobar el rendimiento de GC y monitorizar la degradación de DHA debida a la actividad en el sistema de GC.

Los ésteres metílicos se prepararon tal como sigue:

Se diluyó aceite puro hasta el 0,33% (v/v) en cloroformo:metanol 50:50 y BHT al 0,01% (hidroxitolueno butilado). Se añadieron 50 μ l de disolución Meth-Prep II 0,05 N (disolución metanólica 0,2 N de hidróxido de m-trifluorometilfeniltrimetilamonio), se agitó con vórtice la disolución y se permitió incubarla a 40°C durante 30 min. La

disolución final era equivalente al 0,25% (v/v) de aceite.

El éster etílico (muestras) y el éster metílico (comprobaciones) se ejecutaron en un instrumento Shimadzu GC-2010 Plus, con detector de ionización de llama (FID) e inyección dividida usando los siguientes parámetros:

Columna: BPX-70 de 30 m, diámetro interno de 0,32 mm, grosor de película de 0,25 µm. Volumen de inyección: 0,5 µl

Los resultados se calcularon como área normalizada (es decir, % de área después de identificar los picos de ácidos grasos y excluir los picos que no son de ácidos grasos de la suma de las áreas de todos los picos).

Las identidades de los picos de éster etílico se determinaron comparando un cromatograma de éster etílico de ácido graso con un cromatograma de éster metílico de ácido graso. El orden relativo de elución fue casi idéntico, sin embargo, los ésteres etílicos eluyeron más tarde como un grupo en comparación con los ésteres metílicos de ácidos grasos. El orden de elución de los ésteres metílicos de ácidos grasos se había identificado previamente usando las normas de referencia y GC-MS.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Extracción de aceite de colza con DHA de semillas

Se cultivó colza de una variedad dada a conocer en la publicación de patente estadounidense n.º US 2018/0016590 A1 como un cultivo de verano. Se cosechó la semilla y se almacenó a temperatura ambiente antes de la trituración.

Se trituraron 272 kg de la semilla para producir aceite con DHA usando una prensa de tornillo Kern Kraft KK80. La temperatura del calentador del collar de expulsor se ajustó a la temperatura máxima establecida en el termostato. La temperatura ambiente inicial y de obturador fue de 20°C y la distancia de obturador se fijó en 73,92 mm. Se alimentó la semilla con la recolección continua de aceite y harina sin detener el expulsor hasta que toda la semilla se trituró.

La velocidad de rotación de la hélice, la temperatura de la harina y el aceite expulsado se monitorizaron durante todo el prensado. El tiempo de trituración fue de 4 horas para 270 kg, lo que es una velocidad de producción de 67,5 kg/h. Se obtuvo un rendimiento de 87,2 kg (32%) de aceite en bruto. Después de filtrar para eliminar los finos, el rendimiento fue de 77,2 kg (28%).

Ejemplo 2 - Aceite de mezcla de referencia

El aceite de pescado puro contiene niveles bajos de ácidos grasos ALA y niveles significativamente más altos de EPA y DHA. Se diseñó una mezcla de aceite de referencia (denominada en el presente documento "aceite de mezcla de referencia de triglicéridos en bruto" o similar) para que fuese lo más similar posible en composición al aceite de colza con DHA filtrado obtenido en el ejemplo 1. Se realizó esto (a) haciendo coincidir el nivel total de DHA con el del aceite de colza con DHA y (b) haciendo coincidir la razón de DHA/(ALA+EPA). Se logró esto mezclando un aceite de pescado rico en DHA (atún), un aceite rico en ALA (aceite de linaza) y aceite de colza convencional. El aceite de mezcla de referencia resultante también tiene un contenido total de omega-3 similar al aceite de colza con DHA.

Ejemplo 3 - Composiciones de ácidos grasos del aceite de colza con DHA en bruto y la mezcla de referencia

Se analizaron las composiciones de ácidos grasos del aceite en bruto filtrado y del aceite de mezcla de referencia. Los resultados se muestran a continuación.

| Ácido graso | | Aceite de colza con DHA en bruto (% en peso) | Aceite de referencia en bruto (% en peso) |
|---------------|----------|---|--|
| Palmítico | C16:0 | 4,3 | 9,6 |
| Estearico | C18:0 | 1,9 | 3,8 |
| Oleico | C18:1n9c | 39,4 | 30,6 |
| CIS-vaccénico | C18:1n7c | 3,6 | 2,0 |
| Linoleico | C18:2n6c | 7,8 | 11,5 |
| GLA | C18:3n6 | 0,1 | 0,1 |
| ALA | C18:3n3 | 21,9 | 21,2 |
| Araquídico | C20:0 | 0,7 | 0,4 |
| SDA | C18:4n3 | 2,2 | 0,2 |
| Gondoico | C20:1n9c | 1,4 | 0,8 |
| Behénico | C22:0 | 0,3 | 0,2 |
| ETA | C20:4n3 | 1,0 | 0,1 |
| Erúcico | C22:1n9c | 0,0 | 0,1 |
| EPA | C20:5n3 | 0,4 | 1,7 |
| DPA3 | C22:5n3 | 0,9 | 0,4 |
| DHA | C22:6n3 | 10,2 | 9,8 |
| | Otro | 4,0 | 7,6 |

Ejemplo 4 - Transesterificación química de aceite de colza-DHA en bruto

5 A un reactor químico Buchi CR101 seco, purgado con nitrógeno equipado con un agitador mecánico se le añadió etanol absoluto (12,5 l) y el aceite de colza con triglicéridos en bruto ("aceite de colza con DHA") obtenido en el ejemplo 1 (5,00 kg) y se agitó la mezcla.

10 A la mezcla anterior se le añadió etóxido de sodio (150 g) que se enjuagó en el reactor con etanol absoluto adicional (2,5 l) y se continuó agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Un espectro de ¹H-RMN registrado de una muestra tomada de la mezcla indicó que la reacción estaba completa.

15 El procedimiento de transesterificación se realizó sobre 5,22 kg de aceite de colza-DHA en bruto. A la mezcla de reacción en bruto resultante se le añadieron alcoholes de petróleo de punto de ebullición de 40-60°C (alcohol de petróleo, 10 l) y agua (10 l) y la mezcla se acidificó cuidadosamente hasta pH 7 con ácido clorhídrico al 10% (870 ml en total requeridos, tiras de indicador universal Merck, pH 0-14) con mezclado a fondo.

20 Se permitió que la mezcla resultante reposara en el reactor, después de lo cual se formaron 2 fases. La capa de alcohol de petróleo se retiró y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con alcohol de petróleo (3 x 5 l). Se devolvieron las capas de alcohol de petróleo al reactor y se evaporaron a vacío hasta un bajo volumen (aprox. 10 l). Se drenó la disolución concentrada resultante del reactor, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (aprox. 1 kg), se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo (5,13 kg).

Ejemplo 5 - Transesterificación química de aceite de mezcla de referencia en bruto

25 A un reactor químico Buchi CR101 seco, purgado con nitrógeno equipado con un agitador mecánico se le añadió etanol absoluto (12,5 l) y el aceite de mezcla de referencia de triglicéridos en bruto obtenido según el ejemplo 2 (5,00 kg) y se agitó la mezcla.

30 A la mezcla anterior se le añadió etóxido de sodio (150 g) que se enjuagó en el reactor con etanol absoluto adicional (2,5 l) y se continuó agitando durante 16 h a temperatura ambiente. Un espectro de ¹H-RMN registrado de una muestra indicó que había tenido lugar poca o ninguna reacción. Se añadió etóxido de sodio adicional (57 g) a la mezcla y se continuó agitando.

35 Después de 5 horas adicionales, un espectro de ¹H-RMN de una muestra indicó que la reacción estaba completa al 75%. Se añadió etóxido de sodio adicional (60 ml de una disolución al 21% en etanol) a la mezcla y la agitación continuó durante 3 días, después de lo cual la reacción se completó.

Aislamiento de productos de ejemplo a partir de la transesterificación química de mezcla de referencia en bruto

40 El procedimiento de transesterificación se realizó sobre 5,17 kg de aceite de mezcla de referencia en bruto. A la mezcla de reacción en bruto resultante se añadió alcohol de petróleo (15 l) y agua (3,3 l) y la mezcla se acidificó cuidadosamente hasta pH 7 con ácido clorhídrico al 10% (910 ml en total requeridos) con mezclado a fondo.

45 Se permitió que la mezcla resultante reposara en el reactor, después de lo cual se formaron 2 fases. La capa de alcohol de petróleo se retiró y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con alcohol de petróleo (2 x 7,5 l). Se devolvieron las capas de alcohol de petróleo al reactor y se evaporaron a vacío hasta un bajo volumen (aprox. 10 l).

Se drenó la disolución concentrada resultante del reactor, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro (aprox. 1 kg), se filtró y se concentró a vacío para dar un aceite amarillo (5,39 kg).

Ejemplo 6 - Análisis de la composición de ácidos grasos de los aceites transesterificados

Se analizaron las composiciones de ácidos grasos de los productos transesterificados obtenidos en los ejemplos 4 y 5. Los resultados se muestran a continuación.

| Ácido graso | | Aceite de colza con DHA (% en peso) (Ejemplo 4) | Aceite de referencia (% en peso) (Ejemplo 5) |
|---------------|----------|---|--|
| Palmitico | C16:0 | 4,3 | 9,4 |
| Estearico | C18:0 | 1,9 | 3,7 |
| Oleico | C18:1n9c | 39,1 | 31,2 |
| CIS-vaccénico | C18:1n7c | 3,6 | 2,0 |
| Linoleico | C18:2n6c | 7,8 | 11,9 |
| GLA | C18:3n6 | 0 | 0 |
| ALA | C18:3n3 | 22,0 | 22,3 |
| Araquídico | C20:0 | 0,6 | 0,4 |
| SDA | C18:4n3 | 2,2 | 0,2 |
| Gondoico | C20:1n9c | 1,3 | 0,7 |
| Behénico | C22:0 | 0,3 | 0,2 |
| ETA | C20:4n3 | 1,0 | 0,1 |
| Erúcido | C22:1n9c | 0,0 | 0,0 |
| EPA | C20:5n3 | 0,4 | 1,8 |
| DPA3 | C22:5n3 | 0,9 | 0,4 |
| DHA | C22:6n3 | 10,3 | 9,7 |
| | Otro | 4,1 | 5,9 |

El contenido total de ácidos grasos libres de los productos de doble destilación obtenidos en los ejemplos 4 y 5 también se analizó usando el método convencional publicado por AOCS y se encontró que era tal como sigue:

| | Aceite de colza con DHA (% en peso) (Ejemplo 4) | Aceite de referencia (% en peso) (Ejemplo 5) |
|---|---|--|
| Contenido total de ácidos grasos libres | 1,07 | 5,07 |

Ejemplo 7 - Destilación de aceites de colza transesterificados

Procedimiento convencional para la retirada de componentes más volátiles de mezclas de ésteres etílicos de ácidos grasos (FAEE) mediante destilación a vacío

Los ésteres etílicos de ácidos grasos crudos (FAEE) del aceite de colza-DHA en bruto (obtenido en el ejemplo 4) se sometieron a destilación en las condiciones siguientes. La separación por destilación se logró haciendo pasar el aceite en bruto transesterificado a través de una película Pope de 2 pulgadas (50 mm) limpiada todavía a vacío equipada con 2 frascos de recogida de 1000 ml que recogen el destilado y el residuo. Se analizó cada uno para determinar la composición de ácidos grasos.

Se suministró vacío por una bomba rotatoria Edwards 3 y se midió el vacío mediante un medidor de vacío Ebro VM2000.

Se alimentó el aceite al alambique mediante una bomba peristáltica de carga fácil II de Cole-Palmer Instrument Company a 4 ml/min con el motor del alambique ajustado a 325 rpm con condensador de agua usado para condensar el destilado. Se continuó la alimentación hasta que uno u otro de los frascos receptores estaba lleno.

Se destiló FAEE de colza-DHA en bruto en estas condiciones con las bandas calentadoras ajustadas inicialmente a 147°C. El objetivo era obtener una división 50:50 de destilado:residuo. Durante los primeros 30-45 minutos del experimento, la temperatura de las bandas calentadoras se aumentó hasta 154°C para aumentar la proporción del aceite que se destilaba y luego se permitió que el alambique se equilibrara. Después de media hora, la temperatura de las bandas calentadoras se ajustó a lo largo de media hora a 149°C. El resto de la destilación tuvo lugar a 149°C. El tiempo total de destilación fue de 350 minutos. Una porción del residuo de la destilación anterior se sometió de nuevo a la retirada de componentes más volátiles mediante destilación en las condiciones convencionales con la temperatura de las bandas calentadoras ajustada a 149°C. El tiempo total de destilación fue de 95 minutos.

| Destilación | Alimentación | Destilado | Residuo |
|-------------|--------------|-----------|---------|
| Primero | 1395,4 g | 699,5 g | 690,5 g |
| Segundo | 376,3 g | 211,7 g | 160,3 g |

Ejemplo 8 - Destilación de los FAEE derivados de mezclas de referencia en bruto transesterificadas

- 5 Los ésteres etílicos de ácidos grasos en bruto (FAEE) de la mezcla de referencia en bruto (obtenida en el ejemplo 5) se sometieron a destilación en las mismas condiciones que se muestran en el ejemplo anterior.

10 Los FAEE de mezcla de referencia en bruto se destilaron en estas condiciones convencionales con las bandas calentadoras ajustadas inicialmente a 152°C. El objetivo era obtener una división 50:50 de destilado:residuo. Después de 20 minutos, la temperatura de las bandas calentadoras se ajustó a 154°C para aumentar el flujo de destilado. Después de una hora adicional, la temperatura de las bandas calentadoras se ajustó a 153°C y luego a 152°C a lo largo de la siguiente hora. Durante la última hora de la destilación, la temperatura de las bandas calentadoras se ajustó a 153°C. El tiempo total de destilación fue de 380 minutos. El residuo de la destilación anterior se sometió de nuevo a la retirada de componentes más volátiles mediante destilación en las condiciones convencionales. El objetivo era obtener una división 50:50 de destilado:residuo. La destilación se realizó principalmente con las bandas calentadoras ajustadas a 150-151°C. El tiempo total de destilación fue de 195 minutos.

| Destilación | Alimentación | Destilado | Residuo |
|-------------|--------------|-----------|---------|
| Primero | 1515,7 g | 729,6 g | 775,1 g |
| Segundo | 768,5 g | 399,7 g | 363,3 g |

20 Ejemplo 9 - Análisis de la composición de ácidos grasos para los aceites destilados

Se analizaron las composiciones de ácidos grasos de los productos de doble destilación obtenidos en los ejemplos 7 y 8. Los resultados se muestran a continuación.

| Ácido graso | | Aceite de colza con DHA (% en peso) (Ejemplo 7) | Aceite de referencia (% en peso) (Ejemplo 8) |
|---------------|----------|---|--|
| Palmítico | C16:0 | 0,7 | 1,54 |
| Estearico | C18:0 | 1,56 | 3,30 |
| Oleico | C18:1n7c | 26,15 | 22,36 |
| CIS-vaccénico | C18:1n7c | 2,52 | 1,49 |
| Linoleico | C18:2n6c | 5,07 | 8,23 |
| GLA | C18:3n6 | 0,00 | 0,00 |
| ALA | C18:3n3 | 15,04 | 16,28 |
| Araquídico | C20:0 | 1,44 | 0,88 |
| SDA | C18:4n3 | 1,41 | 0,12 |
| Gondoico | C20:1n9c | 2,63 | 1,50 |
| Behénico | C22:0 | 1,16 | 0,84 |
| ETA | C20:4n3 | 1,75 | 0,21 |
| Erúcico | C22:1n9c | 0,00 | 0,10 |
| EPA | C20:5n3 | 0,75 | 3,33 |
| DPA3 | C22:5n3 | 2,81 | 1,18 |
| DHA | C22:6n3 | 30,65 | 30,53 |
| | Otro | 6,36 | 8,12 |

25 El contenido total de ácidos grasos libres de los productos de doble destilación obtenidos en los ejemplos 7 y 8 también se analizó usando el método convencional publicado por AOCS para ácidos grasos libres y se encontró que era tal como sigue:

| | Aceite de colza con DHA (% en peso) (Ejemplo 7) | Aceite de referencia (% en peso) (Ejemplo 8) |
|--|---|--|
| 30 Contenido total de ácidos grasos libres | 1,65 | 9,81 |

Ejemplo 10 - Evaluación de la estabilidad del aceite

35 Ensayo de estabilidad por GC-MS de espacio libre superior

Se realizó un análisis del espacio libre superior en los productos enriquecidos descritos anteriormente para evaluar las cantidades de propanal que se liberan en condiciones específicas. El aumento de los niveles de liberación de

propanal demuestra una estabilidad reducida para el material de prueba.

Método de SPME (microextracción en fase sólida):

- 5 Fibra seleccionada PDMS/DVB StableFlex de 65 µm (kit de fibra Supelco 57284-u)

Se acondicionaron las fibras durante 10 minutos antes de su uso a 250°C en una estación de acondicionamiento Triplus RSH

- 10 Se incubaron las muestras a 40°C durante 1 minuto antes de la extracción.

Se extrajo durante 1 minuto del vial de espacio libre superior

Se espera que sea un buen método general capaz de capturar una amplia gama de componentes volátiles.

- 15 *Método de GC:*

Thermo Scientific TRACE 1310 GC

- 20 Columna Thermo Scientific TR-DIOXIN 5MS, diámetro interno de 0,25 mm, película de 30 m, inyección dividida de 0,1 µm, división a 250°C 83, 1,2 ml de He/min

Rampa de GC: 40°C 1 min hasta 100 a 5°C/min, luego hasta 300°C a 50°C/min

- 25 Se usó una columna genérica específica de MS con buena sinergia para el análisis del espacio libre superior. Se empleó una rampa de temperatura inicial lenta para maximizar la separación de los volátiles antes de subir al máximo para mantener el rendimiento de la columna. Se emplearon inyecciones divididas para evitar el requisito de enfriamiento criogénico de la entrada y potenciar la resolución de la columna.

- 30 La separación de los patrones se vio obstaculizada por algunas superposiciones de picos, pero todavía pudo incluirse en la cuantificación. 3 resultados convencionales de calibración (0,1, 0,01 y 0,01%), se empleó el ion molecular m/z 56 para la detección de propanal. El pico base a m/z 58 se usa para detectar hexanal.

Método de MS:

- 35 Thermo Scientific DFS GC-MS de alta resolución

Baja resolución (1000), escaneo completo 35-350 Da a 0,5 s/escaneo

- 40 Patrones: - Se prepararon diluciones patrón de propanal y hexanal en ésteres etílicos de colza con DHA suministrados. Estas mezclas patrón se añadieron entonces a un volumen de viales de 540 µl a 20 ml de espacio libre superior.

Se empleó escaneo completo, permitiendo la monitorización de todos los productos desprendidos en vez de moléculas específicas.

- 45 *Resultados de estabilidad del espacio libre superior:*

La tabla a continuación resume los resultados obtenidos del aceite de colza doblemente destilado obtenido en el ejemplo 7 y del aceite de referencia doblemente destilado obtenido en el ejemplo 8 desde T=0 hasta 4 días. Se analizó el ion molecular m/z 58, y el cromatograma de masas muestra claramente la aparición de propanal a temperatura ambiente a 1,37 minutos. El desarrollo de propanal se cuantifica en la siguiente tabla.

- 50

| Punto de tiempo (días) | 0 | 2 | 4 |
|---|--------|---------|---------|
| Aceite de colza con DHA (ppm de propanal) | 32,000 | 38,000 | 185,000 |
| Aceite de referencia (ppm de propanal) | 83,000 | 294,000 | 829,000 |

- 55 El aceite colza con DHA muestra una estabilidad superior a la oxidación en comparación con el aceite de referencia.

REIVINDICACIONES

1. Composición lipídica vegetal que comprende:
 - (i) ácido docosahexaenoico (22:6n-3) en una cantidad de desde el 15% hasta el 35% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;
 - (ii) ácido eicosapentaenoico (20:5n-3) en una cantidad de hasta el 5% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;
 - (iii) ácido α -linolénico (18:3n-3) en una cantidad de desde el 10% hasta el 20% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;
 - (iv) ácido oleico (18:1n-9) en una cantidad de desde el 20% hasta el 35% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición; y
 - (v) ácido palmítico en una cantidad de hasta el 1,5% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición;

en la que los componentes (i) a (v) se proporcionan cada uno en forma de un ácido graso, una sal de ácido graso, un éster de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso; y

en la que la composición lipídica vegetal se deriva de *Brassica napus* o *Brassica juncea*.
2. Composición lipídica según la reivindicación 1, en la que el ácido docosahexaenoico (22:6n-3) está presente en una cantidad de desde el 20% hasta el 35% (particularmente desde el 22% hasta el 33%) en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.
3. Composición lipídica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el ácido eicosapentaenoico está presente en una cantidad de hasta el 3% (especialmente hasta el 1%) en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.
4. Composición lipídica según la reivindicación 3, en la que el ácido α -linolénico está presente en una cantidad de desde el 12% hasta el 20% (particularmente desde el 12% hasta el 18%) en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.
5. Composición lipídica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el ácido oleico está presente en una cantidad de desde el 22% hasta el 33% en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.
6. Composición lipídica según la reivindicación 5, en la que el ácido palmítico (16:0) está presente en una cantidad de hasta el 1,0% (particularmente hasta el 0,7%) en peso del contenido total de ácidos grasos de la composición.
7. Composición lipídica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que los componentes (i) a (v) se proporcionan cada uno en forma de un éster de ácido graso o una sal de un éster de ácido graso.
8. Composición lipídica según la reivindicación 7, en la que los componentes (i) a (v) se proporcionan cada uno en forma de un éster etílico de ácido graso o un triglicérido.
9. Composición lipídica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición lipídica se deriva de una sola fuente.
10. Composición lipídica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición lipídica se deriva de una planta que se ha modificado genéticamente para potenciar su capacidad de producir ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.
11. Composición lipídica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición se proporciona en forma de un comprimido, cápsula, gel encapsulado, líquido o polvo ingerible, o una pomada o crema tópica.
12. Composición lipídica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además uno o más componentes adicionales seleccionados del grupo que consiste en un antioxidante, un estabilizador y un tensioactivo.
13. Composición lipídica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en

el tratamiento o la prevención de enfermedades cardiovasculares, reducción de los niveles globales de colesterol sérico, reducción de tensión arterial alta (BP), aumento de la razón de HDL:LDL o reducción de los niveles de apolipoproteína-B.

- 5 14. Procedimiento para producir una composición lipídica tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, procedimiento que comprende proporcionar una mezcla de ésteres etílicos de ácidos grasos; someter dicha mezcla a una primera etapa de destilación molecular para obtener un primer residuo; y someter el primer residuo a una segunda etapa de destilación molecular.

Figura 1

