



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0212399-1 B1

(22) Data do Depósito: 15/08/2002

(45) Data de Concessão: 01/08/2017



(54) Título: REALCE DA SOLUBILIDADE DE QUELADOS DE AMINOÁCIDO DE FERRO E PROTEINADOS DE FERRO

(51) Int.Cl.: A23L 1/304; C07K 1/12

(30) Prioridade Unionista: 16/08/2001 US 09/931,397

(73) Titular(es): ALBION INTERNATIONAL, INC.

(72) Inventor(es): CLAYTON ERICSON; H. DEWAYNE ASHMEAD

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "REALCE DA SOLUBILIDADE DE QUELADOS DE AMINOÁCIDO DE FERRO E PROTEINADOS DE FERRO".

Campo da Invenção

5 A presente invenção é atraída para métodos de prolongamento e/ou melhora da solubilidade de quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro durante períodos prolongados de tempo, bem como solubilizar quelados de aminoácido de ferro de outro modo menos solúveis ou insolúveis e proteinados de ferro.

10 Fundamento da Invenção

Os quelados de aminoácido são geralmente produzidos pela reação entre os α -aminoácidos e íons de metal tendo uma valência de dois ou mais para formar uma estrutura de anel. Em uma tal reação, a carga elétrica positiva do íon de metal é neutralizada pelos elétrons disponíveis através dos grupos de amino livre ou carboxilato do α -aminoácido.

15 Tradicionalmente, o termo "quelado" tem sido livremente definido como uma combinação de um íon metálico ligado a um ou mais ligandos formando estruturas de anel heterocíclico. Sob esta definição, a formação de quelado através da neutralização das cargas positivas dos íons de metal divalentes pode ser através da formação de ligação iônica, covalente ou covalente coordenada. Uma definição mais moderna e alternativa do termo "quelado" requer que o íon de metal seja ligado ao ligando somente por ligações covalentes coordenadas formando um anel heterocíclico. Em quaisquer dos dois casos, ambas definições descrevem um íon de metal e um

20 ligando formando um anel heterocíclico.

Um quelado é uma estrutura definida resultante dos requerimentos precisos da síntese. As condições apropriadas devem estar presentes que a quelação ocorra, incluindo relação molar apropriada do ligando para íons de metal, pH, e solubilidade dos reagentes. Para quelação ocorrer,

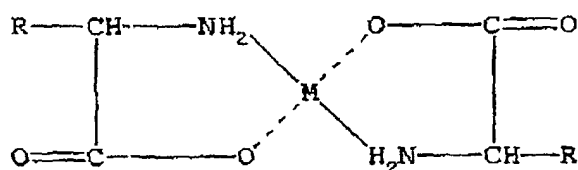
25 todos os componentes são geralmente dissolvidos na solução e são ou ionizados ou de configuração eletrônica apropriada para que a ligação covalente coordenada e/ou a ligação iônica entre o ligando e o íon de metal ocorra.

30

A quelação pode ser confirmada e diferenciada de misturas de componentes por espectros infravermelhos através da comparação do prolongamento das ligações ou modificação da absorção causada pela formação da ligação. Quando aplicado no campo de nutrição de mineral, existem dois produtos supostamente "quelados" que são comercialmente utilizados. O primeiro é referido como um "proteinado de metal". A Associação Americana de Oficiais de Controle de Alimento (AAFCO) tem definido um "proteinado de metal" como o produto resultante da quelação de um sal solúvel com aminoácidos e/ou proteína parcialmente hidrolisada. Tais produtos são referidos como o proteinado de metal específico, por exemplo, proteinado de cobre, proteinado de zinco, etc. Algumas vezes, os proteínados de metal são ainda referidos como quelados de aminoácidos, contudo esta caracterização não é completamente exata.

O segundo produto, referido como "quelados de aminoácido", quando apropriadamente formado, é um produto estável tendo um ou mais anéis de cinco membros formados por uma reação entre o aminoácido e o metal. Especificadamente, o oxigênio de carboxila e o grupo α -amino do aminoácido cada liga-se com o íon de metal. Um tal anel de cinco membros é definido pelo átomo de metal, o oxigênio de carboxila, o carbono de carbonila, o nitrogênio α -amino e α -carbono. A atual estrutura dependerá da relação em mol do ligando para metal e se o oxigênio de carboxila forma uma ligação covalente coordenada ou uma ligação iônica com o íon de metal. Geralmente, a relação molar do ligando para metal é pelo menos 1:1 e é preferivelmente 2:1 ou 3:1. Entretanto, em certos casos, a relação pode ser 4:1. Mais tipicamente, um quelado de aminoácido pode ser representado em uma relação molar de ligando para metal de 2:1 de acordo com a Fórmula I como segue:

Fórmula I



Fórmula I

Na fórmula acima, as linhas pontilhadas representam as ligações covalentes coordenadas, as ligações covalentes, ou ligações iônicas. Além disso, quando R é H, o aminoácido é glicina, que é o mais simples dos α -aminoácidos. Entretanto, R pode ser representativo de qualquer outra cadeia lateral resultando em qualquer dos outros vinte ou então aminoácidos de ocorrência natural, derivados de proteínas. Todos os aminoácidos têm a mesma configuração quanto ao posicionamento do oxigênio de carboxila e do nitrogênio α -amino com respeito ao íon de metal. Em outras palavras, o anel quelado é definido pelos mesmos átomos em cada caso, ainda que o grupo da cadeia lateral R possa variar.

A Associação Americana de Oficiais de Controle de Alimento (AAFCO) tem também emitido uma definição para quelados de aminoácido. É oficialmente definido como o produto resultante da reação de um íon de metal de um sal de metal solúvel com aminoácidos tendo uma relação molar de um mol de metal para um a três (preferivelmente dois) moles de aminoácidos para formar ligações covalentes coordenadas. O peso médio dos aminoácidos hidrolisados deve ser aproximadamente 150 e o peso molecular resultante do quelado não deve exceder 800. Os produtos são identificados pelo metal específico formando o quelado, por exemplo, quelado de aminoácido de ferro, quelado de aminoácido de cobre, etc.

A razão pela qual um átomo de metal pode aceitar ligações além do estado de oxidação do metal é devido à natureza da quelação. Por exemplo, no grupo α -amino de um aminoácido, o nitrogênio contribui igualmente com os elétrons empregados na ligação. Esses elétrons enchem os espaços disponíveis nos d-orbitais formando uma ligação covalente coordenada. Desse modo, um íon de metal com uma valência normal de +2 pode estar ligado por quatro ligações quando totalmente quelado. Neste caso, o quelado pode ser completamente saciado pelos elétrons de ligação e a carga no átomo de metal (bem como na molécula total) pode ser zero. Como anteriormente declarado, é possível que o íon de metal esteja ligado ao oxigênio de carboxila ou pelas ligações covalentes coordenadas ou por ligações iônicas. Entretanto, o íon de metal é preferivelmente ligado ao grupo α -

amino por ligações covalentes coordenadas somente.

Os quelados de aminoácido podem também ser formado empregando ligandos de peptídeo ao invés de aminoácidos únicos. Esses frequentemente estarão na forma de dipeptídeos, tripeptídeos, e algumas vezes, tetrapeptídeos porque os ligandos maiores têm um peso molecular que é muito maior para assimilação direta do quelado formado. Geralmente, os ligandos de peptídeo serão derivados pela hidrólise de proteína. Entretanto, os peptídeos preparados por técnicas sintéticas convencionais ou engenharia genética podem também ser empregados. Quando um ligando é um di- ou tripeptídeo, um radical da fórmula $[C(O)CHRNH]_n$, H substituirá um dos hidrogênios ligados ao átomo de nitrogênio na Fórmula 1. R, como definido na Fórmula 1, pode ser H, ou o resíduo de qualquer outro aminoácido de ocorrência natural e e pode ser um número inteiro de 1, 2 ou 3. Quando e for 1 o ligando será um dipeptídeo, quando e for 2 o ligando será um tripeptídeo e assim por diante.

A estrutura, química e biodisponibilidade dos quelados de aminoácido são bem documentadas na literatura, por exemplo Ashmead e outros, *Chelated Mineral Nutrition* (1982), Chas. C. Thomas Publishers, Springfield, Ill.; Ashmead e outros, *Intestinal Absorption of Metal Ions*, (1985), Chas. C. Thomas Publishers, Springfield, Ill.; Ashmead e outros, *Foliar Feeding of Plants with Amino Acid Chelates*, (1986), Noyes Publications, Park Ridge, N.J.; Patentes U.S. N^{os} 4.020.158, 4.167.564, 4.216.143, 4.216.144, 4.599.152, 4.774.089, 4.830.716, 4.863.898, 4.725.427, e outras.

Uma vantagem de quelados de aminoácidos no campo de nutrição mineral é atribuída ao fato de que esses quelados são facilmente absorvidos no intestino e células mucosas através do transporte ativo. Em outras palavras os minerais podem ser absorvidos junto com os aminoácidos uma vez que uma única unidade utiliza os aminoácidos como moléculas veículo. Portanto, os problemas associados com a competição de íons para sítios ativos e a supressão de elementos minerais nutritivos específicos por outros podem ser evitados. Isto é especialmente verdadeiro para os compostos tal como sulfato de ferro que são tipicamente liberados em quantidades relati-

vamente grandes para que o corpo absorva uma quantidade apropriada. Isto é significativo porque grandes quantidades freqüentemente causam náuseas e outros desconfortos bem como produz um paladar indesejável.

Na seleção de uma fonte de ferro para fortificação do alimento, a cor e paladar da fonte de ferro é uma consideração principal. Isto é particularmente verdadeiro quando as comidas fortificantes são de cor clara. Tipicamente, o ferro elementar e sais de ferro têm sido empregados para a fortificação do alimento, e ambos têm geralmente produzido alimento sem sabor e sem cor, dependendo da quantidade de fortificante de ferro adicionada.

10 Por causa dessas e outras limitações, mesmo algumas formas altamente biodisponíveis de ferro podem não ser desejáveis para utilizar. Por exemplo, embora os sulfatos ferrosos sejam muito solúveis com biodisponibilidade razoável, eles freqüentemente resultam em comidas sem paladar e sem cor. Isto é porque quando os sais de ferro solúveis são adicionados às matrizes

15 do alimento, particularmente às soluções ou ao alimento úmido, há uma grande propensão do ferro reagir com um ou mais componentes da solução ou alimento úmido. Quando o ferro reage, o sabor e a cor podem ser modificados. Isto torna a inclusão de ferro em soluções ou alimentos muito úmidos um problema significativo. Uma vez que a fortificação com ferro é desejável

20 em muitos casos, até mesmo mandatos por lei em alguns casos, seria desejável fornecer um fortificante de ferro que possa ser adicionado na comida, particularmente a uma solução ou comida úmida, sem produzir os efeitos negativos mencionados acima. A quelação pode fornecer essas vantagens.

A quelação do ferro com certos ligandos é uma alternativa para

25 manter a solubilidade do ferro. Entretanto, a seleção de um ligando com uma estabilidade desejável constante é importante. Quando o ferro é quelado com ácido ascórbico ou ácido cítrico, a estabilidade resultante do quelado é relativamente baixa. Devido à estabilidade ser baixa, a reação indesejada entre o ferro e certos ingredientes de alimento ocorre. Desse modo o

30 quelado de ferro com ligandos que têm uma estabilidade baixa constante não fornece proteção adequada ao ferro quando misturado com matrizes de alimento, e desse modo, o quelado não reterá solubilidade suficiente.

Outros ligandos de quelado, tal como EDTA, mantêm também a solubilidade do ferro e previnem a reação do cátion de ferro com os ingredientes de alimento. Isto é, porque o EDTA forma um quelado com o ferro que tem uma estabilidade muito elevada constante, desse modo mantendo o ferro em uma forma seqüestrada na presença de várias matrizes de comida. Entretanto, o problema associado com os quelados de EDTA de ferro, apesar de favoravelmente absorvido no sangue pelos intestinos, resulta desta estabilidade elevada. Mais especificadamente, a estabilidade é tão elevada que o corpo não pode facilmente retirar o ferro para longe do ligando. Além disso, se o íon de metal e o ligando de EDTA são separados, o EDTA é um tal agente de quelação forte que pode atualmente causar danos ao corpo. Portanto, ainda que um tal quelado evite os problemas de descoloração e/ou sabor desagradável do alimento fortificado, as desvantagens associadas com o uso de EDTA superam as vantagens.

Quando o ferro é quelado pelos aminoácidos ou peptídeos pequenos, particularmente com ligandos de aminoácido em uma relação molar de ligando para metal de 2:1, esses ligandos tendem a manter o ferro solúvel quando adicionado ao máximo de comida. O corpo é também capaz de absorver e metabolizar essas formas de quelado eficientemente. Entretanto, a solubilidade de um quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro tende a diminuir durante um tempo prolongado quando o quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro é adicionado a certos alimentos, particularmente aqueles com um teor de umidade elevado. Além disso, os quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro tendo uma relação molar de ligando para metal de cerca de 3:1 são muito menos solúveis do que os quelados de aminoácido de 2:1.

Como tal seria desejável fornecer um método para realçar a solubilidade do prolongamento dos quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro aumentando-se o tempo em que o quelado permanece solúvel e/ou solubiliza de outros modo quelados menos solúveis ou insolúveis, mesmo na presença de um açúcar tal como glicose ou sacarose.

Sumário da Invenção

Um método para realçar a solubilidade dos quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro é divulgado o qual compreende misturar uma quantidade eficaz de uma agente de solubilização com um quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro tendo uma relação molar de ligando para metal de cerca de 1:1 a 4:1, preferivelmente de cerca de 2:1 a 3:1. Alternativamente, um método para realçar a solubilidade de um complexo de açúcar e proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro compreende misturar uma quantidade eficaz de um agente de solubilização de ácido orgânico no referido complexo de açúcar e proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro. Além disso, um método para realçar a solubilidade de uma solução aquosa contendo proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro na presença de um açúcar compreende misturar uma quantidade eficaz de um agente de solubilização de ácido orgânico na solução de proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro aquosa antes de adicionar o açúcar à solução.

Descrição Detalhada da Invenção

Antes que a presente invenção seja divulgada e descrita, é para ser entendido que, esta invenção não está limitada aos materiais e etapas do processo particular divulgados aqui porque tais materiais e etapas do processo podem variar algumas vezes. É também para ser entendido que a terminologia empregada aqui é empregada para a descrição particular das modalidades somente. Os termos não são pretendidos serem limitantes porque o escopo da presente invenção é pretendido ser limitado somente pelas reivindicações anexas e equivalentes destes.

Deve ser observado que, quando empregadas nesta especificação e nas reivindicações anexas, as formas singulares "um" "uma" e "o", "a" incluem plurais referentes a menos que o conteúdo claramente ordene de outro modo.

A frase "realçar a solubilidade" refere-se a melhora da solubilidade no prolongamento dos quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro, mesmo na presença de um açúcar, ou quando complexos com um

açúcar. Isto pode ser visível prolongando-se o tempo de solubilidade de um proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro solúvel ou solubilizando um proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro de outro modo menos solúvel ou insolúvel.

5 O termo "quelado de aminoácido" é pretendido abranger ambas definições tradicionais e as definições mais modernas de quelados como citadas anteriormente. Especificadamente, para os propósitos da presente invenção, o quelado é pretendido incluir íons de metal ligados a ligandos de aminoácidos ou proteináceos formando anéis heterocíclicos. As ligações
10 podem ser covalentes coordenadas, covalentes, e/ou iônicas no grupo de oxigênio de carboxila. Entretanto, no grupo de α -amino, a ligação é tipicamente uma ligação covalente coordenada.

O termo "proteinado" quando referindo-se a um proteinado de ferro é pretendido incluir compostos onde o ferro é quelado ou complexo por proteína parcialmente hidrolisada ou hidrolisada formando um anel heterocíclico. As ligações covalentes coordenadas, ligações covalentes e/ou ligações iônicas podem estar presentes na estrutura de complexo/ quelado ou quelado.
15

O método da presente invenção envolve realce da solubilidade dos quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro (a) prolongando-se a solubilidade de um proteinado ou quelado de aminoácido de ferro solúvel e/ou (b) solubilizando-se um proteinado ou quelado de aminoácido de ferro de outro modo menos solúvel ou insolúvel . O método para realçar a solubilidade do quelado de aminoácido de ferro e proteinados de ferro compreende misturar uma quantidade eficaz de um agente de solubilização com
25 um ou mais quelados de aminoácido ou proteinado de ferro tendo uma relação molar de ligando para metal de cerca de 1:1 a 4:1, preferivelmente de cerca de 2:1 a 3:1. O agente de solubilização de ácido orgânico pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em ácido acético, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, e combinações
30 destes.

Para ilustrar várias modalidades preferidas, os seguintes proce-

dimentos são úteis na determinação de quanto de cada ácido orgânico pode ser adicionado ao quelado de ferro a fim de realçar a solubilidade. Se o ácido ascórbico está sendo adicionado ao quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro, a relação de teor de ácido ascórbico para ferro pode ser de cerca de 5:1 a 1:1 em peso. Se o ácido cítrico está sendo adicionado ao quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro, a relação de teor de ácido cítrico para ferro pode ser de cerca de 3:1 a 1:1 em peso. Do mesmo modo, para ácido acético, a relação de teor de ácido orgânico para ferro pode ser de cerca de 3:1 a 1:1 em peso; para ácido láctico, a relação de teor de ácido orgânico para ferro pode ser de cerca de 3:1 a 1:1 em peso ; para ácido málico, a relação de teor de ácido orgânico para ferro pode ser de cerca de 3:1 a 1:1 em peso; e para ácido succínico, a relação de teor de ácido orgânico para ferro pode ser de cerca de 3:1 as 1:1 em peso.

Embora essas faixas de relação sejam úteis na prática da invenção, a invenção não está limitada por seus valores. Qualquer desses ácidos orgânicos pode ser empregado fora dessas faixas preferidas com uma utilidade mais limitada. Além disso, os ácidos podem ser combinados. Por exemplo, ácido ascórbico e ácido cítrico podem ser adicionado em combinação tendo uma relação molar de ácido ascórbico para ácido cítrico de cerca de 10:1 a 1:1, e onde a relação de teor de peso de agente de solubilização para ferro total é de cerca de 5:1 a 1:1.

Preferivelmente, o quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro e o agente de solubilização podem ser homogeneamente misturados juntos na forma particulada para serem subsequenteamente hidratados para fortificação do alimento. Entretanto, o quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro e o agente de solubilização podem ser hidratados antes da etapa de mistura, formando uma mistura líquida exceto uma mistura particulada. Além disso, outras combinações são também possíveis tal como misturar o quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro em uma forma particulada com o agente de solubilização em uma forma líquida, ou inversamente, misturando o quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro em uma forma líquida com o agente de solubilização em uma

forma particulada.

Um método para realçar a solubilidade de um complexo de açúcar e proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro é também divulgado o qual compreende misturar uma quantidade eficaz de um agente de solubilização de ácido orgânico em um complexo de açúcar e proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro. O complexo de açúcar e proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro a ser solubilizado geralmente compreende ferro, um aminoácido ou ligando de proteinado, e um açúcar tal como glicose e/ou sacarose.

Adicionalmente, um método para realçar a solubilidade de uma solução aquosa contendo proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro na presença de um açúcar é divulgado o qual compreende misturar uma quantidade eficaz de um agente de solubilização de ácido orgânico na solução de proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro aquosa antes de adicionar o açúcar à solução.

Em ambos esses métodos envolvendo um quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro e um açúcar, a relação molar de ligando para ferro pode ser de cerca de 1:1 a 4:1, preferivelmente 2:1 a 3:1, e a relação molar do teor de açúcar para ferro pode ser de cerca de 1:1 a 3:1. Novamente, o agente de solubilização pode ser selecionado a partir do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico e combinações destes, e a relação em peso de teor de agente de solubilização para ferro pode ser de cerca de 4:1 a 1:1.

Exemplos

Os seguintes exemplos ilustram este método preparativo. Os seguintes exemplos não devem ser considerados como limitações da presente invenção, porém devem meramente ensinar como fazer o melhor quelado de aminoácido conhecido com base em dados experimentais correntes.

30 Exemplo 1

O ferro ferroso foi quelado em solução por glicina em uma relação molar de glicina para ferro de 2:1 (bisglicinato ferroso). O quelado foi

secado por secagem por *spray*. O quelado final conteve 18% de ferro. O quelado de aminoácido de ferro seco foi dividido em duas amostras. A amostra 1 funciona como o controle. A amostra 2 foi misturada com ácido ascórbico em uma taxa de 30% de ácido ascórbico à 70% de quelado de aminoácido de ferro em peso. Para mostrar que a inclusão de ácido ascórbico promove a solubilidade de quelados de aminoácido de ferro, a amostra 1 foi comparada com a amostra 2 nas duas fases.

Fase 1

Após a hidratação a Amostra 1 e Amostra 2 com uma quantidade de água suficiente para dissolver os respectivos pós e permitindo 4 horas para passar, uma pequena quantidade de cada solução foi colocada no filtro de papel com uma pipeta. Colocando-se as duas soluções no papel desta maneira, as respectivas soluções foram permitidas dispersar para longe do ponto de aplicação ao mesmo tempo em que deixando para trás qualquer sólido que possa ter se formado. O quelado de aminoácido de ferro da Amostra 1 deixou para trás um pequeno torrão de precipitado. O quelado de aminoácido de ferro da amostra 2 não deixou nenhum precipitado visual para trás.

Fase 2

Ambas soluções restantes foram mantidas nos tubos testes durante adicional de 20 horas. No final daquele tempo, um exame visual das duas amostras indicou que aproximadamente 50% da Amostra 1 teve precipitação a partir da solução. Inversamente, a amostra 2 permaneceu na solução.

Exemplo 2

O ferro férrico foi quelado por glicina na solução em uma relação molar de glicina para ferro de 3:1 (triglicinato férrico). O quelado foi secado por secagem por *spray*. O quelado final conteve 19% de ferro. Tipicamente, o quelado de aminoácido de ferro tem muito pouca solubilidade. Uma mistura de triglicinato férrico (95% em peso) e ácido cítrico (5% em peso) foi preparada. Esta mistura foi em seguida adicionada a um excesso de água e deixada permanecer. Após 24 horas passadas, 50% do quelado uma vez

insolúvel foi feito na solução.

Exemplo 3

O bisglicinato de ferro foi preparado e empregado para determinar que os ácidos orgânicos auxiliaram no realce da solubilidade de quelados de aminoácido de ferro. A glicose e a sacarose foram também testadas igualmente. O bisglicinato de ferro foi em seguida hidratado, e um nível de pH de cerca de 8 foi medido. O bisglicinato de ferro aquoso foi em seguida colocado em papel de filtro com uma pipeta e os anéis foram caracterizados após secagem. Os anéis marrons alternados foram formados (após a secagem em gotas) do centro e em uma direção visível. Entretanto, nenhum anel notável foi formado na localização onde a zona existiu.

Após caracterizar o bisglicinato de ferro como um controle, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico, e ácido succínico foram adicionados para separar as amostras do bisglicinato de ferro. Cada mostrou realce da mobilidade e solubilidade no filtro de papel. Inversamente, a adição de açúcar ao bisglicinato de ferro diminuiu a solubilidade quando caracterizado por uma inspeção visual. Os resultados da inspeção visual e a caracterização do papel de filtro de cada agente de solubilização potencial são ilustrados pela Tabela 1 como segue:

20 Tabela 1

Composto adicionado	pH	Visual	Aparência do Anel
ácido ascórbico	6,0	nenhuma precipitação	anel da zona escura
ácido acético	3,5	nenhuma precipitação	anel da zona escura
ácido cítrico	4,5	nenhuma precipitação	anel da zona escura
ácido láctico	6,0	nenhuma precipitação	anel da zona escura
ácido málico	6,0	nenhuma precipitação	anel da zona escura
ácido succínico	6,0	nenhuma precipitação	anel da zona escura
glicose	7,0	sólidos precipitados	anel alternado claro
sacarose	7,0	sólidos precipitados	anel alternado claro

Na tabela 1, a relação de cada dos compostos listados para o teor de ferro foi cerca de 1,8:1 em peso. O valor de pH descreve o nível de pH da solu-

ção nesta relação.

A tabela 1 mostra que a mobilidade e a solubilidade do bisglicinato de ferro em água, mesmo que em níveis de pH baixo, foi realçada com a adição dos ácidos orgânicos como agentes de solubilização como é evidenciado pela aparência de anéis escuros correspondendo à localização da zona (após secagem). Inversamente, a adição de açúcar diminui a solubilidade como é mostrado pela presença visual de sólidos precipitados.

Embora não-mostrado na Tabela 1, onde um dos ácidos orgânicos é adicionado a um precipitado de açúcar de quelado de aminoácido de ferro, os sólidos dissolvem novamente na solução. Além disso, quando um dos ácidos orgânicos é adicionado a um quelado de aminoácido de ferro antes da adição de qualquer açúcar, um precipitado não se formará quando o açúcar é adicionado. Isto sugere que uma solução contendo um quelado de aminoácido de ferro seja estável em um ambiente de açúcar de ácido orgânico tal como aquele apresentado na fruta ou em sucos.

Exemplo 4

Um proteinado de ferro ou hidrolisado de proteína de ferro que foi hidrolisado de uma proteína vegetal foi formado tendo um teor de ferro de cerca de 10%. O proteinado foi hidratado e o pH medido em cerca de 3,0. Visualmente, a cor da solução foi marrom e conteve particulados. Uma pequena quantidade da solução foi colocada no filtro de papel com uma pipeta. Quando a água evaporou, os anéis alternados marrom foram deixados para trás

Em seguida, vários açúcares e ácidos orgânicos diferentes foram adicionados a várias amostras da solução. Cada foi examinada ambas visualmente e colocando-se uma pequena quantidade de solução no filtro de papel com uma pipeta. A tabela 2 abaixo ilustra o que foi observado:

Tabela 2

Composto	pH	Visual	Aparência do Anel
ácido ascórbico	4,5	nenhuma alteração	anel da zona marrom-escuro
ácido acético	3,0	nenhuma alteração	anel da zona marrom-escuro
ácido cítrico	1,5	nenhuma alteração	anel da zona marrom-escuro
ácido láctico	1,0	nenhuma alteração	anel da zona marrom-escuro

Tabela 2 (Continuação)

Composto	pH	Visual	Aparência do Anel
ácido málico	2,0	nenhuma alteração	anel da zona marrom-escuro
ácido succínico	2,0	nenhuma alteração	anel da zona marrom-escuro
glicose	7,0	nenhuma alteração	anel alterado marrom
sacarose	7,0	nenhuma alteração	anel alterado marrom

Na tabela 1, a relação de cada dos compostos listados para o teor de ferro foi cerca de 1:1 em peso. O valor de pH descreve o nível de pH da solução nesta relação.

5 A tabela 2 acima mostra que a mobilidade e a solubilidade do proteinado de ferro em água, ainda em níveis de pH baixo, foi realçada com a adição de ácidos orgânicos como agentes de solubilização. Isto é evidenciado por anéis escuros permanecendo no papel de filtro que corresponde à localização da zona. Entretanto, os anéis deixados para trás após a adição
10 de glicose ou sacarose foram similares aos anéis de proteinado de ferro de controle.

Os exemplos acima mostram que a adição de ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético, ácido málico e/ou ácido succínico auxilia os quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro a reterem sua solubilidade, ou alternativamente, auxilia na solubilização de formas de outro
15 modo menos solúveis ou insolúveis de proteinados de ferro e quelados de aminoácidos de ferro. Além disso, mesmo que na presença de um açúcar tal como glicose ou sacarose, os agentes de solubilização de ácido orgânico realçam a solubilidade dos complexos de açúcar e proteinado de ferro e
20 quelado de aminoácido de ferro.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para realçar a solubilidade de quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro, caracterizado pelo fato de que compreende administrar uma quantidade eficaz de um agente de solubilização de ácido orgânico com um proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro tendo
5 uma relação molar de ligando para metal é de 1:1 a 4:1, de modo a formar uma mistura de quelados de aminoácido de ferro ou proteinados de ferro e ácido orgânico, em que a relação em peso do agente de solubilização para teor de ferro é de 5:1 a 1:1.
2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
10 fato de que a relação molar de ligando para metal é de 2:1 a 3:1.
3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido agente de solubilização é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, e combinações destes.
- 15 4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido agente de solubilização é ácido acético e onde a relação em peso de ácido acético para teor de ferro é de 3:1 a 1:1.
5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente de solubilização é ácido ascórbico e onde a relação em
20 peso de ácido ascórbico para teor de ferro é de 5:1 a 1:1.
6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente de solubilização é ácido cítrico e onde a relação em peso de ácido cítrico para teor de ferro é de 3:1 a 1:1.
7. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo
25 fato de que o referido agente de solubilização é ácido láctico e onde a relação em peso de ácido láctico para teor de ferro é de 3:1 a 1:1.
8. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente de solubilização é ácido málico e onde a relação em peso de ácido málico para teor de ferro é de 3:1 a 1:1.
- 30 9. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido agente de solubilização é ácido succínico e onde a relação em peso de ácido succínico para teor de ferro é de 3:1 a 1:1.

10. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido agente de solubilização é uma combinação de ácido ascórbico e ácido cítrico em uma relação molar de 10:1 a 1:1, e onde a relação de teor de ferro para agente de solubilização é de 5:1 a 1:1 em peso.

5 11. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro e referido agente de solubilização estão em uma forma particulada e onde referida etapa de mistura produz uma mistura homogênea particulada antes da hidratação.

10 12. Método de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que a referida mistura particulada é hidratada.

15 13. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro e referido agente de solubilização são hidratados antes da referida etapa da mistura.

14. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro está em uma forma particulada e onde referido agente de solubilização está em uma forma líquida quando misturado.

20 15. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o referido quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro está em uma forma líquido e onde referido agente de solubilização está em uma forma particulada quando misturado.

25 16. Método para realçar a solubilidade de um complexo de açúcar e proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro, caracterizado pelo fato de que compreende misturar uma quantidade eficaz de um agente de solubilização de ácido orgânico no referido complexo de açúcar e proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro, de modo a formar uma mistura de quelados de aminoácido de ferro ou proteinados de ferro e ácido orgânico, em
30 que a relação em peso de agente de solubilização para teor de ferro é de 4:1 a 1:1.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o referido complexo de açúcar e proteinado de ferro ou quelado de

aminoácido de ferro compreende ferro, um ligando proteinado ou aminoácido, e um açúcar, onde referida relação molar de ligando para ferro é de 1:1 a 4:1 e onde referida relação molar de teor de açúcar para referido teor de ferro é de 1:1 a 3:1.

5 18. Método de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que a referida relação molar de ligando para ferro é de 2:1 a 3:1.

10 19. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o referido agente de solubilização é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, e combinações destes.

20 20. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que o referido açúcar é selecionado a partir do grupo consistindo em glicose, sacarose, e combinações destes.

15 21. Método para realçar a solubilidade de uma solução aquosa contendo proteinado de ferro ou quelado de aminoácido de ferro na presença de um açúcar, caracterizado pelo fato de que compreende misturar uma quantidade eficaz de um agente de solubilização de ácido orgânico na referida solução aquosa de quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro, de modo a formar uma mistura de quelados de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro e ácido orgânico, em que a relação em peso de agente de solubilização para o teor de ferro é de 4:1 a 1:1, antes de adicionar referido açúcar na referida solução.

20 22. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o referido quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro tem uma relação molar de ligando para de ferro de 1:1 a 4:1 e onde a relação molar do referido teor de açúcar para referido teor de ferro é de 1:1 a 3:1.

25 23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de que o apresenta uma relação molar de ligando para ferro de 2:1 a 3:1.

30 24. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o referido agente de solubilização é selecionado a partir do grupo consistindo em ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido acético, ácido láctico, ácido málico, ácido succínico, e combinações destes.

25. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que a relação do agente de solubilização para teor de ferro é 4:1 a 1:1 em peso.

5 26. Método de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o referido açúcar é selecionado a partir do grupo consistindo em glicose, sacarose e combinações destes.

RESUMO

Patente de Invenção: **"REALCE DA SOLUBILIDADE DE QUELADOS DE AMINOÁCIDO DE FERRO E PROTEINADOS DE FERRO"**.

A presente invenção refere-se a um método para realçar a solubilidade de quelados de aminoácidos de ferro e proteinados de ferro. Este é
5 concluído misturando-se uma quantidade eficaz de um agente de solubilização de ácido orgânico no quelado de aminoácido de ferro ou proteinado de ferro existente. Os quelados de aminoácido de ferro e proteinados de ferro podem ter uma relação molar de ligando para metal de cerca de 1:1 a 4:1,
10 preferivelmente de 2:1 a 3:1.