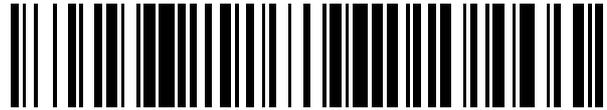


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 509**

51 Int. Cl.:

C07C 51/44 (2006.01)

C07C 59/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2009 E 09165616 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2275399**

54 Título: **Composición líquida de ácido láctico y método para su preparación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.01.2014

73 Titular/es:

**PURAC BIOCHEM BV (100.0%)
Arkelsedijk 46
4206 AC Gorinchem, NL**

72 Inventor/es:

VAN BREUGEL, JAN

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 436 509 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

Composición líquida de ácido láctico y método para su preparación

- 5 [0001] La presente invención se refiere a un método para la preparación de una composición líquida de ácido láctico altamente concentrado y una composición que se puede obtener mediante dicho método.
- 10 [0002] El ácido láctico al igual que sus sales y ésteres se han usado durante mucho tiempo como aditivo alimenticio y en varias aplicaciones químicas y farmacéuticas. Más recientemente, el ácido láctico ha sido usado en la fabricación de polímeros biodegradables ambos como una sustitución para materiales plásticos actuales al igual que varios nuevos usos en los que se necesita o desea la biodegradabilidad, tal como para implantes médicos y fármacos de liberación lenta. Por consiguiente, hay una demanda en constante crecimiento para procesos de producción de ácido láctico mejorados y económicamente viables.
- 15 [0003] El ácido láctico es comúnmente comercializado como una solución acuosa diluida o concentrada, por lo cual las soluciones de ácido láctico concentradas generalmente tienen una concentración de ácido láctico de aproximadamente el 90% (p/p). Un proceso para la preparación de dichas soluciones de ácido láctico concentradas se describe, por ejemplo, en los documentos WO 00/56693 y WO 02/22546. La comercialización de composiciones de ácido láctico con concentraciones aún más altas sigue siendo deseable, por ejemplo, para reducir los costes de transporte y embalaje y para aumentar la facilidad de uso en todos los tipos de aplicaciones alimenticias y técnicas. No obstante, las concentraciones más altas no son factibles porque la cristalización del ácido láctico en tales composiciones altamente concentradas tiene lugar fácilmente a una temperatura ambiente, lo cual supone problemas en la manipulación de la composición del ácido láctico.
- 20 [0004] Es un objeto de la invención permitir la provisión de una composición líquida de ácido láctico altamente concentrada que no cristalice a una temperatura ambiente.
- 25 [0005] Con este fin, en un primer aspecto, se provee un método para la preparación de una composición líquida de ácido láctico que permite la preparación de una composición líquida de ácido láctico que tiene un contenido de ácido total de al menos el 94% (p/p) y que no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C. El método comprende la obtención de una composición líquida de ácido láctico inicial que tiene un contenido de ácido total de al menos el 94% (p/p) y que cristaliza a una temperatura superior a 10 °C, e incuba dicha composición líquida de ácido láctico inicial a una temperatura elevada, es decir, a una temperatura por encima del punto de cristalización de la composición líquida de ácido láctico inicial, durante un período de tiempo adecuado para obtener una composición líquida de ácido láctico que no cristalice a una temperatura superior a 10 °C.
- 30 [0006] La composición líquida de ácido láctico obtenida por el método que se describe en este caso es una composición líquida lista para el uso adecuada para ser envasada y comercializada.
- 35 [0007] Preferiblemente, la composición líquida de ácido láctico que no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C tiene un contenido de ácido total de al menos el 95% (p/p), más preferiblemente al menos el 96%, 97%, 98%, 99% (p/p). Es especialmente preferible que la composición líquida de ácido láctico que no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C tiene un contenido de ácido total de 100% (p/p). Además, una composición líquida de ácido láctico con un contenido de ácido total superior al 100% (p/p) se puede obtener al retirar parte o todo el agua que está presente en la composición líquida de ácido láctico que está sometida a la incubación a una temperatura elevada como se describe en este caso. Dicha agua debe ser retirada adecuadamente por evaporación. Se nota que la presencia de agua en dicha composición líquida de ácido láctico está parcialmente o completamente (en una composición líquida con un contenido de ácido total del 100% (p/p)) debido a la incubación a una temperatura elevada.
- 40 [0008] Sorprendentemente se descubrió que una composición líquida de ácido láctico que tiene un alto contenido total de ácido de al menos el 94% (p/p) y que no cristaliza a una temperatura por encima de los 10 °C se obtiene de una composición de ácido láctico inicial que tiene el mismo contenido de ácido total como la composición líquida "final" pero sí cristaliza a una temperatura por encima de los 10 °C, incubando la composición de ácido láctico inicial durante un período de tiempo prolongado a una temperatura elevada sobre el punto de cristalización de la composición líquida de ácido láctico inicial.
- 45 [0009] También se descubrió que la composición de ácido láctico de líquido resultante con un contenido de ácido total de al menos 94% (p/p) tiene una proporción de ácido total/ libre de ácido de 1,2-1,7, preferiblemente de 1,2-1,4.
- 50 [0010] El contenido de ácido total (TA) de una composición es el contenido de ácido monomérico medido después de completar la hidrólisis de cualquier enlace estérico intermolecular con una cantidad precisamente conocida de base de exceso y determinado por valoración por retroceso de la base restante con ácido. De este modo, el contenido de ácido total da el contenido de ácido láctico oligomérico y monomérico y se expresa como el porcentaje (p/p) de ácido láctico monomérico. El ácido láctico oligomérico típicamente comprende ácido dimérico (HL2), trimérico (HL3), tetramérico (HL4) y pentamérico (HL5) y una pequeña cantidad de dilactida (L2).
- 55

[0011] El contenido de ácido libre (FA) de una composición se determina por titulación directa con base, es decir, sin hidrólisis de los enlaces estéricos intermoleculares.

[0012] La composición líquida de ácido láctico inicial es una composición que cristaliza a una temperatura superior a 10 °C y por debajo de su punto de cristalización. El punto de cristalización dependerá de la concentración de la composición líquida de ácido láctico inicial. Por ejemplo, el punto de cristalización de una composición de ácido láctico del 94% (p/p) es 37 °C y una de ácido láctico del 100% es 53 °C. Típicamente, la composición líquida de ácido láctico inicial cristaliza a una temperatura ambiente, por ejemplo, a una temperatura entre 15 °C y 25 °C. Dicha composición de partida se puede obtener de varias maneras.

[0013] La composición de partida puede, por ejemplo, ser obtenida concentrando una solución de ácido láctico, por ejemplo, una solución comercial, hasta que el contenido de ácido total sea 94% o más alto. La concentración de una solución de ácido láctico puede realizarse por evaporación de una solución de ácido láctico diluida, mediante tratamientos en los que se hace uso de membranas o tamices moleculares y/o por destilación bajo presión reducida.

[0014] La composición de partida también se puede obtener mediante agitación del ácido láctico sólido en una cantidad apropiada de solvente y calentando la mezcla hasta que se convierta en líquido.

[0015] La composición de partida también se puede obtener inmediatamente después de que un proceso adecuado intervenga en un proceso para la preparación de ácido láctico. Algunos procesos adecuados para la preparación de ácido láctico son descritos, por ejemplo, en los documentos WO 98/55442 y WO 01/38283. A ese respecto, un paso de proceso especialmente adecuado es el paso de destilación como se describe en este caso a continuación.

[0016] El ácido láctico se produce comúnmente mediante la fermentación de microorganismos, tales como bacterias, levaduras y hongos. El sustrato de fermentación típicamente comprende carbohidratos, tales como glucosa, sacarosa, almidón y similares, junto con minerales adecuados y nutrientes con nitrógeno. Los microorganismos conocidos que producen ácido S-láctico son varias bacterias del género Lactobacillus, tal como Lactobacillus casei, o Bacillus, tal como Bacillus coagulans. Además, se conoce que los microorganismos producen ácido (R)-láctico selectivamente.

[0017] Después de la fermentación, el caldo de fermentación acuoso es procesado para obtener ácido láctico con una pureza deseada. La vía de tratamiento industrial usual generalmente consiste en la separación de la biomasa seguida de uno o más pasos de tratamiento adicional.

[0018] Normalmente, la biomasa se separa mediante filtración, centrifugación, floculación, coagulación, flotación o combinaciones de los mismos. Esto se describe, por ejemplo, en el documento WO 01/38283 donde se describe un proceso continuo para la preparación de ácido láctico mediante fermentación.

[0019] El líquido de fermentación es procesado posteriormente como necesario para obtener una solución de ácido láctico con una pureza deseada. Estos pasos de proceso pueden incluir pasos de proceso bien conocidos, tal como intercambio iónico, destilación, cristalización, fusión, esterificación, evaporación de agua, saponificación, acidulación, filtración, extracción, adsorción.

[0020] Se prefiere que la solución de ácido láctico a destilar bajo presión reducida obtenga la composición de ácido láctico inicial que debe ser sometido a la incubación a una temperatura elevada como se describe en este caso. La presión reducida debe ser entendida como una presión en un rango de 0,01 a 100 mbar, preferiblemente de 0,1 a 20 mbar, en particular de 1 a 10 mbar. La temperatura durante la destilación bajo presión reducida puede ser de 100 a 200 °C, en particular de 110 a 140 °C.

[0021] La destilación se puede realizar de la siguiente manera, y repetida una o más veces como se desee, por ejemplo como se describe en el documento WO 01/38283.

[0022] Brevemente, en una primera fase, la solución de ácido láctico acuoso entra en la fase de vapor, por ejemplo, mediante la evaporación de película. Evaporación de película se puede conseguir mediante evaporación de película lubricada, evaporación de película fina y/o evaporación de película ascendente. Luego, el vapor pasa a una columna de destilación, en la que tiene lugar la separación en dos fracciones bajo condiciones de reflujo. La columna de destilación puede tener varias bandejas de 1 a 10. La destilación bajo presión reducida produce la eliminación de impurezas con un punto de ebullición más alto que el ácido láctico, como el ácido láctico se obtiene como el producto de parte superior. El producto de parte superior contiene al menos el 94% (p/p) de ácido total, y el residuo contiene azúcares residuales y/o ácido láctico polimérico.

[0023] En el caso de una solución de ácido láctico, el solvente es preferiblemente agua, aunque otros solventes tal como alcanoles C1-C5 (metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, 2-metil-2-propanol, 1-pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, 2-metil-1-butanol, 2-metil-2-butanol, 3-metil-1-butanol, 3-metil-2-butanol y 2,2-dimetilpropanol) son también adecuados o se pueden mezclar con agua.

[0024] La composición de ácido láctico inicial con un contenido de ácido total de al menos el 94% (p/p) se lleva a una

temperatura elevada, es decir, una temperatura sobre su punto de cristalización, y es incubada a dicha temperatura durante un período de tiempo adecuado para obtener una composición líquida de ácido láctico que no cristaliza a una temperatura por encima de los 10 °C. El límite superior para la temperatura de incubación adecuadamente puede ser el punto de ebullición de la composición de ácido láctico a la presión referida. La incubación puede realizarse mediante agitación utilizando cualquier dispositivo de agitación conocido por el experto en la técnica.

[0025] Preferiblemente, la temperatura de incubación está en un rango de 40 °C a 120 °C, más preferiblemente en un rango de 50 °C a 100 °C, de la forma más preferible en un rango de 60 °C a 90 °C. El período de tiempo para la incubación típicamente dependerá de la temperatura aplicada o rango de temperatura. Cuanto más alta es la temperatura de incubación, más corto es el periodo de incubación. Por ejemplo, a una temperatura de 100 °C el periodo de incubación puede ser de 1 a 4 horas, a una temperatura de 80 °C el periodo de incubación puede ser de 3 a 12 horas, y a una temperatura de 60 °C el periodo de incubación puede ser de 10 a 40 horas. De este modo, el periodo de incubación puede ser al menos 30 minutos, preferiblemente al menos 1 hora, más preferiblemente al menos 2 horas, de la forma más preferible al menos 3 horas. La incubación se puede realizar a una temperatura fija o utilizando un rango de temperatura y puede incluir el periodo de enfriamiento hasta obtener la temperatura ambiente.

[0026] El experto en la materia entenderá que la incubación puede acabar en el punto en que se obtiene una composición líquida de ácido láctico que, en el enfriamiento de la composición a una temperatura de 10 °C, sigue siendo líquido y no contiene cristales. En dicho punto finalmente se puede determinar adecuadamente tomando una muestra de 50 ml, llevando esta muestra a una temperatura de 10 °C y añadiendo 1 g de cristales semilla de ácido láctico mediante agitación. Si los cristales semilla disueltos en 1 hora mediante agitación, la composición líquida de ácido láctico no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C y la incubación puede ser cesada.

[0027] La incubación de la composición de ácido láctico inicial a una temperatura elevada por encima de su punto de cristalización como se describe en este caso puede abarcar ventajosamente un paso previo y/u otro paso de tratamiento, siempre que dicho paso de tratamiento se realice a temperatura elevada. Por ejemplo, otro paso de tratamiento puede ser la eliminación de impurezas restantes tales como sustancias colorantes. Esta eliminación puede realizarse pasando de la composición líquida de ácido láctico sobre una columna de carbono. El período de tiempo de dicho paso, por ejemplo 3 horas, se puede incluir en el periodo de tiempo de incubación como se ha mencionado anteriormente.

[0028] La presente invención es aplicable a composiciones que comprenden ácido láctico en cualquier configuración estereoquímica, es decir, ácido L⁺-láctico o D⁻-láctico o cualquier mezcla de ácido L⁺-láctico y D⁻-láctico.

[0029] En otro aspecto, una composición líquida de ácido láctico está provista de un contenido de ácido total de al menos el 94% (p/p) y no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C. Preferiblemente, la composición líquida de ácido láctico que no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C tiene un contenido de ácido total de al menos el 95% (p/p), más preferiblemente al menos el 96%, 97%, 98%, 99% (p/p). Especialmente preferible, la composición líquida de ácido láctico que no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C tiene un contenido de ácido total del 100% (p/p).

[0030] La composición líquida de ácido láctico con un contenido de ácido total de al menos el 94% (p/p) además tiene una proporción de ácido total/libre de ácido en un rango de 1,2 a 1,7, preferiblemente en un rango de 1,2 a 1,4. En particular, la composición líquida de ácido láctico puede tener un contenido de ácido láctico monomérico (HL1) y dimérico (HL2) en un rango de 65% a 85% (w/w), preferiblemente en un rango de 75% a 84% (w/w), y/o puede tener un contenido de ácido láctico monomérico (HL1) y dimérico (HL2) y trimérico (HL3) en un rango del 80% al 91% (w/w), preferiblemente en un rango del 87% al 90% (p/p).

[0031] Tales composiciones de ácido láctico líquido pueden tener una composición como se especifica a continuación (a una temperatura de 25 °C). La composición se puede determinar convenientemente usando una espectroscopia de masas.

	Composición (% p/p)				
TA	94	96	98	100	105
FA	75,8	75,1	73,8	72,1	64,9
TA/FA	1,24	1,28	1,33	1,39	1,62
HL1	61,3	58,8	55,7	51,9	39,6
HL2	21,2	23,0	24,7	26,3	28,2
HL3	5,9	7,2	8,8	10,7	16,1
HL4	1,5	2,1	2,8	3,9	8,3
HL5	0,4	0,6	0,9	1,4	4,1
L2	0,2	0,2	0,3	0,3	0,7
Agua	9,6	8,2	6,8	5,6	3,0

[0032] La composición de este aspecto se obtiene preferiblemente por el método según el aspecto previo.

[0033] La composición líquida de ácido láctico altamente concentrada como se describe aquí puede usarse ventajosamente en cualquier solicitud de ácido láctico. La forma líquida combinada con la alta concentración ácida proporciona ventajas como la facilidad de manipulación y los costes de transporte más bajos posibles.

REIVINDICACIONES

1. Método para preparar una composición líquida de ácido láctico que tiene un contenido de ácido total de al menos 94% (p/p), donde el contenido de ácido total es el contenido de ácido monomérico medido después de completar la hidrólisis de cualquier enlace estérico intermolecular con una cantidad precisamente conocida de base de exceso y determinado por valoración por retroceso de la base restante con ácido, y que no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C, donde el método comprende la obtención de una composición líquida de ácido láctico inicial que tiene un contenido de ácido total de al menos 94% (p/p) y que cristaliza a una temperatura superior a 10 °C y que incuba dicha composición de ácido láctico de líquido inicial a una temperatura sobre el punto de cristalización de la composición líquida de ácido láctico inicial durante un período de tiempo para obtener la composición líquida de ácido láctico que no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C, donde la incubación puede acabar en un punto en el tiempo donde se obtiene una composición líquida de ácido láctico la cual, en el enfriamiento de la composición a una temperatura de 10 °C, sigue siendo líquida y no contiene cristales, los cuales en este momento se pueden determinar tomando una muestra de 50 ml, llevando esta muestra a una temperatura de 10 °C y añadiendo 1 g de cristales semilla de ácido láctico mediante agitación, donde si los cristales semilla se disuelven en 1 hora mediante agitación, la composición líquida de ácido láctico no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C y la incubación puede ser cesada.
2. Método según la reivindicación 1 que comprende además la retirada de parte o toda el agua que está presente en la composición líquida de ácido láctico obtenida después de la incubación a una temperatura por encima del punto de cristalización de la composición líquida de ácido láctico inicial.
3. Método según la reivindicación 1 o 2, donde la temperatura de incubación se encuentra en un rango de 40 °C a 120 °C.
4. Método según la reivindicación 1 o 2, donde el periodo de incubación es al menos 30 minutos.
5. Método según la reivindicación 1 o 2, donde el periodo de incubación es al menos 1 hora.
6. Método según la reivindicación 1 o 2, donde el periodo de incubación es al menos 2 horas.
7. Método según la reivindicación 1 o 2, donde el periodo de incubación es al menos 3 horas.
8. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la composición de ácido láctico inicial se obtiene inmediatamente después de que la destilación intervenga en un proceso para la preparación de ácido láctico.
9. Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la incubación a una temperatura por encima del punto de cristalización de la composición líquida de ácido láctico inicial incluye un paso de tratamiento previo y/u otro realizado a una temperatura por encima del punto de cristalización de la composición líquida de ácido láctico inicial.
10. Composición líquida de ácido láctico que tiene un contenido de ácido total de al menos el 94% (p/p) y una proporción de ácido total/libre de ácido de 1,2-1,7, donde el contenido de ácido total es el contenido de ácido monomérico medido después de completar la hidrólisis de cualquier enlace estérico intermolecular con una cantidad precisamente conocida de base de exceso y determinada por valoración por retroceso de la base restante con ácido, y que no cristaliza a una temperatura superior a 10 °C.
11. Composición líquida de ácido láctico según la reivindicación 10 con un contenido de ácido total de al menos el 95% (p/p).
12. Composición líquida de ácido láctico según la reivindicación 10 con un contenido de ácido total de al menos el 98% (p/p).
13. Composición líquida de ácido láctico según la reivindicación 10 con un contenido de ácido total del 100% (p/p).
14. Composición líquida de ácido láctico de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13 con una proporción de ácido total/libre de ácido en un rango de 1,2 a 1,7, donde el contenido de ácido total es el contenido de ácido monomérico medido después de completar la hidrólisis de cualquier enlace estérico intermolecular con una cantidad precisamente conocida de base de exceso y determinado por valoración por retroceso de la base restante con ácido, y donde el contenido de ácido libre es determinado por valoración directa con base sin hidrólisis de los enlaces estéricos intermoleculares.