

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 847**

51 Int. Cl.:

**C11C 3/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2013** **E 13163289 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017** **EP 2789681**

54 Título: **Preparación de lactilatos directamente a partir de aceite**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.11.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**VERKUIJL, BASTIAAN JEROEN VICTOR y**  
**KOK, SYMONE**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 643 847 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

Preparación de lactilatos directamente a partir de aceite

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de una sal de un éster de ácido graso de ácido hidroxicarboxílico que comprende calentar un aceite, que comprende un éster de ácido graso de triglicéridos mezclado con una sal de ácido hidroxicarboxílico. Un lactilato se refiere a un compuesto que tiene un grupo acilo del ácido graso unido a una (monolactilatos) o varias moléculas (dilactilatos, etc.) de ácido láctico y un protón (H<sup>+</sup>) u otro catión. La fracción de ácido graso consiste típicamente en una cadena de hidrocarburo unida a un grupo carboxilo en el extremo. La cadena de hidrocarburo puede contener diferentes números de átomos de carbono y los enlaces entre los átomos de carbono pueden ser saturados o insaturados.

Los lactilatos son tensioactivos conocidos. Estos tensioactivos se preparan haciendo reaccionar ácido láctico con ácido graso y mediante neutralización. Los lactilatos son muy conocidos en la industria alimentaria y se usan en aplicaciones para el cuidado personal para mejorar la sensación en la piel, la suavidad e hidratación de la piel y reducir la pegajosidad durante la transición de húmedo a seco después de la aplicación del producto.

La patente de los Estados Unidos n.º 6.878.757 describe el uso de lactilatos como compuesto antimicrobiano en revestimientos poliméricos para suturas esterilizadas con aguja. Dichos lactilatos tienen ésteres de ácidos grasos superiores, particularmente ésteres de estearilo tales como estearoil lactilato de litio, estearoil lactilato de potasio, estearoil lactilato de rubidio, estearoil lactilato de cesio y estearoil lactilato de francio. El documento WO2009/037270 describe el uso de lactilatos en composiciones nutricionales para prevenir o tratar infecciones intestinales causadas por bacterias gram-positivas en animales. En particular, se podría inhibir el crecimiento de las bacterias del género *Clostridium*.

Los lactilatos se pueden preparar por esterificación directa de ácido láctico y un ácido graso como se describe en la patente de los Estados Unidos n.º 2.733.252. En la patente de los Estados Unidos n.º 5.872.268 se describe un procedimiento mejorado en el que un éster de ácido graso de un alcohol inferior y una sal de ácido hidroxicarboxílico se someten a intercambio de éster. Este procedimiento requiere la presencia de un disolvente orgánico y se describe para la conversión de ésteres relativamente puros de alcoholes primarios inferiores.

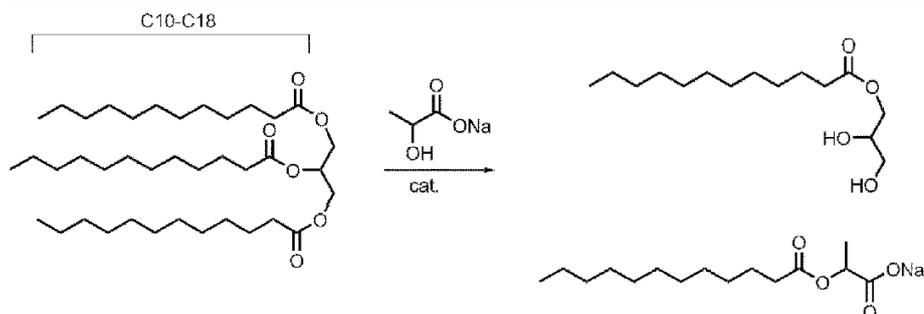
Se puede encontrar ésteres de ácidos grasos en aceites naturales. Los aceites naturales pueden contener una alta proporción de glicéridos de ácidos grasos inferiores y de cadena media. Estos triglicéridos forman una clase de lípidos en los que tres ácidos grasos saturados o insaturados están unidos a una estructura de glicerol. Ejemplos de estos aceites son el aceite de coco o el aceite de palma. Estos aceites naturales son una fuente de glicerol y ácidos grasos que se pueden preparar por hidrólisis para liberar sus ácidos grasos de glicerol y, luego, separarse mediante, por ejemplo, destilación fraccionada. Debido a la alta presencia de cadenas de ácidos grasos de tamaño medio en el triglicérido de, por ejemplo, aceite de coco, estos triglicéridos se usan frecuentemente en investigación, medicina y productos alimenticios. Se pueden preparar otros ésteres por esterificación incluida la esterificación con ácido láctico.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado un procedimiento para la preparación de una sal de un éster de ácido graso de ácido hidroxicarboxílico, que comprende calentar un aceite, que comprende un éster de ácido graso de triglicéridos mezclado con una sal de ácido hidroxicarboxílico y un catalizador a una temperatura igual o superior a la temperatura de fusión de la sal del ácido hidroxicarboxílico. La mezcla se somete entonces a intercambio de éster.

El ácido hidroxicarboxílico es un ácido mono- o dicarboxílico que tiene 2-6 átomos de carbono y 1-3 grupos hidroxilo.

La relación molar de sal de ácido hidroxicarboxílico al éster de ácido graso de triglicéridos es de 25:1 a 0,5:1.

La temperatura normalmente oscilará entre 150 y 220 °C. La reacción química se ejemplifica en la Fórmula 1.



Fórmula 1

En la Fórmula 1 se usa un triglicérido de un aceite natural como sustrato para reaccionar con el lactato sódico anhidro. El glicerol no se elimina de la mezcla de reacción y como resultado se forma un equilibrio. El producto resultante está compuesto por una mezcla de mono y diglicéridos, lactilatos, lactatos y glicerol (no todos se muestran en la Fórmula 1).

5 De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado un procedimiento que hace uso de un intercambio de ésteres entre un éster de triglicérido de ácido graso y una sal de ácido hidroxicarboxílico sin hacer uso de disolventes orgánicos. Pueden añadirse agentes tensioactivos, pero no son necesarios.

10 El procedimiento tiene la ventaja de la conversión directa en la sal del éster de ácido graso requerido de ácido hidroxicarboxílico sin usar disolventes orgánicos. Además del éster de ácido hidroxicarboxílico que tiene las propiedades ventajosas mencionadas anteriormente, la mezcla resultante comprende también ésteres mono y diglicéridos que también son conocidos por ser útiles como agente tensioactivo y agente antimicrobiano y se usan con fines alimenticios y de cuidado personal. Para tales usos, no es necesario separar los componentes, pero  
15 pueden usarse directamente como una mezcla.

En lo sucesivo, se describe la presente invención con detalle.

20 El tipo de sal de ácido hidroxicarboxílico usada de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier tipo de sal de ácido hidroxicarboxílico en la medida en que puede formar una mezcla o dispersión líquida con el éster de triglicéridos. Aquí, el ácido hidroxicarboxílico, tal como se usa en el presente documento, significa una molécula de ácido mono- o di-carboxílico que tiene 2-6 átomos de carbono y 1-3 grupos hidroxilo. Ejemplos son el ácido láctico, el ácido málico y el ácido tartárico. Por la expresión sal de ácido hidroxicarboxílico, además de las sales regulares del ácido hidroxicarboxílico, se entiende también un ácido carboxílico cíclico. Se prefieren las sales metálicas, en particular sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos. El ácido hidroxicarboxílico preferido es ácido  
25 láctico. Los más preferidos son lactato de sodio o potasio o lactato de magnesio o zinc. Incluso más preferidos son el lactato sódico o potásico. El ácido hidroxicarboxílico cíclico preferido es lactida.

Los ácidos grasos del triglicérido incluyen ácidos grasos saturados o insaturados y tienen habitualmente una cadena con 8-24 átomos de carbono. No es necesario que la cadena de ácidos grasos sea la misma en cada uno de los tres enlaces éster potenciales en una molécula de éster de triglicéridos.

30 En una realización preferida, el éster de triglicéridos comprende cadenas C10-C18 de ácidos grasos, más preferentemente cadenas C12-C18 de ácidos grasos, incluso más preferentemente cadenas C12-C16 de ácidos grasos.

En otra realización, el aceite en la reacción de esterificación es un aceite natural.

35 El aceite natural que comprende los ésteres de triglicéridos de ácidos grasos puede ser (parcialmente) purificado. Los procedimientos de purificación son bien conocidos en la técnica. Los lotes refinados se encuentran disponibles en el mercado y pueden contener cerca del 100 % de ácidos grasos de ácidos triglicéridos. El aceite natural usado como fuente en la reacción de esterificación según la presente invención se extrae habitualmente de una planta y también se denomina aceite vegetal. Los aceites vegetales son a menudo líquidos a temperatura ambiente. Aunque muchas partes de la planta pueden producir aceites, en la práctica comercial, el aceite se extrae principalmente de  
40 las semillas. Los ejemplos de aceites naturales (vegetales) son aceite de coco, aceite de palmiste, aceite de girasol, aceite de palma, aceite de soja, etc. La composición de ácidos grasos en cada uno de estos aceites es diferente. El aceite de coco y el aceite de palmiste tienen una alta cantidad de cadenas C12 y C14 de acilo, el aceite de girasol y aceite de soja tienen una alta cantidad de cadenas C18, mientras que, por ejemplo, el aceite de palma tiene una gran cantidad de cadenas C16 y C18.

45 Los aceites naturales preferidos son aquellos con una elevada cantidad de ésteres de triglicéridos con grupos acilo de 12-18 átomos de carbono (C12-C18). Más preferidos son los aceites naturales con un alto contenido de ésteres de triglicéridos con un alto contenido de cadenas de acilo de 12-16 átomos de carbono (C12-C16). Los aceites más preferidos son los aceites con una cadena de acilo de gran longitud en sus ésteres de triglicéridos que tiene 12-14 átomos de carbono (C12-C14). Los aceites más preferidos son aceite de coco y aceite de palmiste o las mezclas de  
50 los mismos.

El procedimiento de reacción también se puede realizar con mezclas de diferentes aceites naturales. Se prefieren las mezclas con altas cantidades de cadenas acilo de ácidos grasos con 12, 14, 16 y/o 18 átomos de carbono, más preferentemente de 12-14 átomos de carbono. La reacción de transesterificación se lleva a cabo a una temperatura igual o superior a la temperatura de fusión de la sal del ácido hidroxicarboxílico. La temperatura preferida oscilará  
55 entre 150 y 220 °C, más preferentemente entre 160 y 220 °C, más preferentemente entre 160 y 200 °C, incluso más preferentemente entre 180 y 200 °C.

En una realización, la sal del ácido hidroxicarboxílico se calienta primero con el catalizador a una temperatura igual o superior a la temperatura de fusión de la sal de ácido hidroxicarboxílico y luego se añade el éster de ácido graso de triglicéridos. A continuación, la mezcla se somete a la reacción de transesterificación a una temperatura según se ha

indicado anteriormente. Como alternativa, el catalizador también se puede añadir en una etapa posterior, por ejemplo, con la adición del aceite natural. El catalizador y el ácido hidroxicarboxílico también se pueden añadir directamente al sustrato de aceite natural y posteriormente la mezcla se puede calentar hasta que se alcanza la temperatura de reacción.

5 Como se ha mencionado anteriormente en el presente documento, el procedimiento no requiere la presencia de un disolvente orgánico. El agente tensioactivo no iónico o aniónico agregado puede estar presente, pero también puede estar ausente. Los tensioactivos aniónicos adecuados son lactilatos de ácidos grasos, tensioactivos de sulfato y tensioactivo de sulfonato. Los tensioactivos no iónicos adecuados son glicéridos de ácidos grasos, tensioactivos de carboxilato y alquilpoliglicósidos. En una realización, el tensioactivo puede estar presente en una cantidad inferior al  
10 20 % en peso en comparación con los materiales de partida. En otra realización está presente menos del 10 % en peso de tensioactivo. En otra realización más está presente menos del 1 % en peso de tensioactivo. En otra realización no están presentes agentes activos tensioactivos añadidos. Casi cualquier catalizador de álcali suficientemente fuerte se puede usar en la presente reacción. El catalizador debe ser capaz de desprotonar el grupo alcohol del ácido hidroxicarboxílico. Preferentemente, el catalizador usado en la presente reacción tiene la fórmula general álcali-OR, donde R representa H o alquilo (C1-C3). Preferentemente, el grupo alquilo es metilo. La fracción metálica del catalizador de álcali es preferentemente la misma que la fracción metálica de la sal de ácido hidroxicarboxílico en la reacción. Preferentemente, este es sodio. La cantidad de catalizador por añadir es de 0,01 a  
15 20 % en moles basada en el éster de triglicéridos. En caso de que se use lactida como fuente de ácido hidroxicarboxílico, se puede añadir una mayor cantidad de álcali para convertir la lactida en lactato.

20 En una reacción típica, la sal de ácido hidroxicarboxílico se mezcla con el catalizador, el aceite natural se añade y la mezcla se calienta a una temperatura de manera que el ácido hidroxicarboxílico se fundirá. Preferentemente, la temperatura está en el intervalo de 160-220 °C. El lactato sódico quiralmente puro tiene un punto de fusión de 161-162 °C. Si se usa lactato sódico como la fuente de la sal de ácido hidroxicarboxílico, la temperatura debe estar preferentemente por encima de este intervalo de punto de fusión. La reacción se lleva a cabo preferentemente en una atmósfera inerte (por ejemplo, en N<sub>2</sub>) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente. El agua o el glicerol que surgen de la reacción no se eliminarán de la reacción. Se formará rápidamente una mezcla de reacción dispersa de tipo lechoso. Se continuará con la reacción en condiciones de agitación a alta temperatura. La reacción se puede monitorear, por ejemplo, por CCF y/o CG. Si la reacción está en equilibrio, la reacción se puede detener enfriando la  
25 mezcla de reacción. Habitualmente, la reacción dura 4-24 h, más en particular 6-16 h. Se debe enfatizar que, de acuerdo con la presente invención, la reacción de transesterificación se lleva a cabo sin la presencia de un disolvente. Después de la reacción, el producto resultante se puede neutralizar, en caso necesario, con un ácido (débil) o cualquier compuesto anfótero, como agua o bicarbonato sódico.

En una realización, la invención se refiere a un procedimiento, como se ha descrito con anterioridad en el presente documento, para la preparación de una mezcla que comprende un éster de ácido graso C10-C18 de un ácido  
35 hidroxicarboxílico y un monoéster de ácido graso C10-C18 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C10-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un mono y diéster de ácido graso C10-C18 de glicerol. También se describe una mezcla que comprende un éster de ácido graso C10-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un monoéster de ácido graso C10-C18 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C10-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un mono o diéster de ácido graso C10-C18 de glicerol.

40 En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento, como se ha descrito con anterioridad en el presente documento, para la preparación de una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un monoéster de ácido graso C12-C18 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un mono y diéster de ácido graso C12-C18 de glicerol. También se describe una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un monoéster de ácido graso C12-C18 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un mono y diéster de ácido graso C12-C18 de glicerol. También se describe una  
45 mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico. Dicha mezcla se puede obtener de acuerdo con el procedimiento de la presente invención. También se pueden obtener hidrolizando, primero, el aceite natural que comprende los glicéridos de ácidos grasos inferiores y de cadena media y esterificando, después, la mezcla hidrolizada con un ácido hidroxicarboxílico de acuerdo con reacciones de esterificación convencionales, como se describe, por ejemplo, en la Patente de los Estados Unidos n.º 2.733.252. Tales productos son particularmente útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones anti-microbianas, tanto en animales como en seres humanos.

55 En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento, como se ha descrito con anterioridad, para la preparación de una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un monoéster de ácido graso C12-C16 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un mono y diéster de ácido graso C12-C16 de glicerol. También se describe una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un monoéster de ácido graso C12-C16 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un  
60 mono y diéster de ácido graso C12-C16 de glicerol.

Como se indica, dichas mezclas se pueden obtener de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, incluyendo la esterificación de aceites naturales.

La sal del éster de ácido graso del ácido hidroxicarboxílico mezclada con los mono- o diglicéridos obtenidos de acuerdo con la presente invención se puede purificar, de forma opcional, por lavado, recristalización, destilación, extracción con solución o similares para obtener un producto que tiene una mayor pureza. También se describe el uso del producto obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención para aplicaciones domésticas y de cuidado personal. El producto preparado de acuerdo con la invención se puede usar en la prevención y tratamiento de infecciones anti-microbianas. Así, también se describen los productos preparados de acuerdo con la invención para su uso en la prevención y el tratamiento de infecciones anti-microbianas, tanto en animales como en seres humanos.

Los productos preparados de acuerdo con la invención son particularmente atractivos para su uso contra infecciones intestinales con bacterias anaerobias o anaerobias facultativas, incluso más en particular bacterias anaerobias. La invención es de particular interés en la prevención y el tratamiento de infecciones intestinales por *Clostridia*. A este respecto, el producto se puede administrar a animales como un componente de una composición de alimento animal convencional. El producto también se puede usar para mejorar el índice de conversión y mejorar la digestibilidad de los aminoácidos administrados en piensos animales. El experto en la materia puede determinar fácilmente la cantidad que se va a administrar. También se describe la mezcla de ésteres de ácidos grasos obtenible por el procedimiento de acuerdo con la presente invención. Se describe además la mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un monoéster de ácido graso C12-C16 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un mono y diéster de ácido graso C12-C16 de glicerol para su uso en la prevención y/o el tratamiento de infecciones antimicrobianas.

Como se indica en el presente documento, los ésteres de ácidos grasos de triglicéridos en la reacción de esterificación pueden ser parte de aceites naturales.

La presente invención se aclarará con los siguientes ejemplos, dados sin limitación a los mismos o por los mismos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Se mezcló aceite de coco (Acros, 10 g; correspondiente a 46 mmol de cadenas de ácidos grasos) con lactato de sodio anhidro (30 g; 267 mmol) y metóxido sódico (0,25 g; 4,6 mmol) en un matraz con fondo redondo en atmósfera inerte. La mezcla de reacción fue un sistema de dos capas con el aceite de coco como un líquido en la parte superior del lactato de sodio sólido. La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a 200 °C Durante el calentamiento, a 160 °C, el lactato de sodio se fundió y se formó un sistema de dos fases líquido-líquido. Este sistema se agitó vigorosamente. Después de la agitación y calentamiento prolongados, el sistema cambió a una dispersión. La reacción continuó durante 8 horas. La caracterización por CG reveló la formación de C12-1-lactilato y la formación de monoglicérido C12.

### Ejemplo 2

Se mezcló aceite de coco (Acros, 78,3 g, correspondiente a 357 mmol de cadenas de ácidos graso) con lactato de sodio anhidro (41,2 g; 367 mmol) y metóxido sódico (1,0 g; 18,5 mmol) en un matraz con fondo redondo en atmósfera inerte. La mezcla de reacción fue un sistema de dos capas con el aceite de coco como un líquido en la parte superior del lactato de sodio sólido. La mezcla se agitó vigorosamente y se calentó a 200 °C Durante el calentamiento, a 150 °C, el lactato de sodio se fundió y se formó un sistema de dos fases líquido-líquido. Este sistema se agitó vigorosamente. Después de un calentamiento y agitación prolongados, no se observó formación de lactilato en CG. Se añadió un total de 15 g de lactilato C18 a la mezcla de reacción. Después de calentar y agitar durante 5 horas más, se observó formación de lactilato C12 en CG.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de preparación de una sal de un éster de ácido graso de ácido hidroxicarboxílico que comprende:
  - 5 calentar un aceite, que comprende un éster de ácido graso de triglicéridos mezclado con una sal de ácido hidroxicarboxílico y un catalizador a una temperatura igual o superior a la temperatura de fusión de la sal de ácido hidroxicarboxílico; y
  - someter la mezcla a intercambio de éster,
  - 10 en el que dicho ácido hidroxicarboxílico es un ácido mono- o dicarboxílico que tiene 2-6 átomos de carbono y 1-3 grupos hidroxilo, y
  - en el que la relación molar de sal de ácido hidroxicarboxílico al éster de ácido graso de triglicéridos es de 25:1 a 0,5:1.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura se mantiene entre 150 y 220 °C.
3. El procedimiento según la reivindicación 2, en el que la temperatura se mantiene entre 180 y 200 °C.
4. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 llevado a cabo en una atmósfera inerte y sin  
15 eliminación de agua o productos de reacción de glicerol.
5. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que dicho ácido hidroxicarboxílico es ácido láctico.
6. El procedimiento según la reivindicación 5, en el que la sal de ácido hidroxicarboxílico es lactato sódico.
7. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho catalizador es álcali-OR, en  
20 el que R es H o Me.
8. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el éster de ácido graso de triglicéridos comprende cadenas C12 a C16 de ácidos grasos.
9. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el aceite natural se selecciona de aceite de coco, aceite de palmiste o mezclas de los mismos.
- 25 10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la relación molar de sal de ácido hidroxicarboxílico al éster de ácido graso de triglicéridos es de 10:1 a 0,5:1.
11. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende, durante el intercambio de éster, un tensioactivo.
- 30 12. El procedimiento según la reivindicación 11, en el que el tensioactivo se añade en una cantidad que varía de 0-20 % en base de masa en comparación con los materiales de partida.
13. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que además de la sal de un éster de ácido graso de ácido hidroxicarboxílico se preparan mono- y diésteres de ácidos grasos de glicerol.