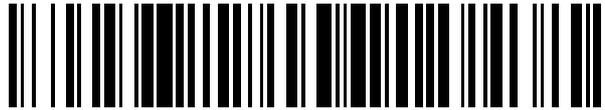


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 791**

51 Int. Cl.:

C11C 3/04 (2006.01)
A61K 8/37 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 31/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.04.2014 PCT/EP2014/057309**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014 WO14167069**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.04.2014 E 14716354 (7)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2984159**

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

30 Prioridad:

11.04.2013 EP 13163289
11.04.2013 US 201361810738 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2020

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 2 743 791 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 del aceite

La presente invención se refiere a un procedimiento de 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 triglicérido 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 de ácido láctico (dilactilatos, etc.) y un protón (H+) u otro catión. La fracción de ácido graso consiste por lo general en una cadena de hidrocarburos unida a un grupo carboxilo en el extremo. La cadena de hidrocarburos puede contener diferentes números de átomos de carbono, y los enlaces entre los átomos de carbono pueden estar saturados o insaturados.

Los lactilatos son tensioactivos conocidos. Estos tensioactivos se fabrican haciendo reaccionar el ácido láctico con ácido graso y neutralizando. Los lactilatos son bien conocidos en la industria alimentaria y se usan en aplicaciones para el cuidado personal para mejorar la sensación de 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.

En la Patente de los Estados Unidos 6,878,757 se describe el uso de lactilatos como compuesto antimicrobiano en recubrimientos poliméricos para suturas con agujas esterilizadas. Tales lactilatos tienen ésteres de ácidos grasos superiores, particularmente estearil ésteres 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 grampositivas en animales. En particular, se podría inhibir el crecimiento de las bacterias del género Clostridium.

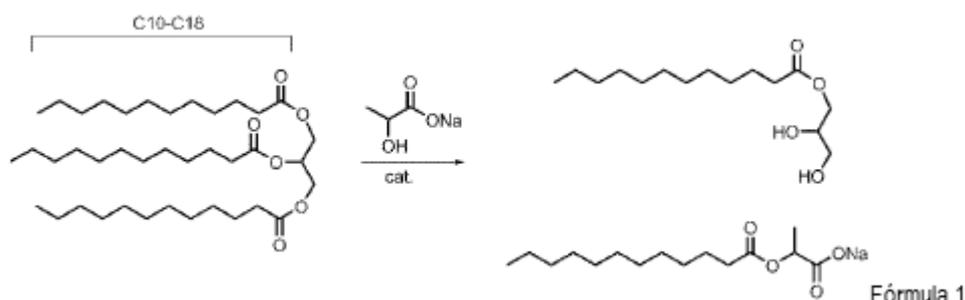
Los lactilatos se pueden preparar por esterificación directa de ácido láctico y un ácido graso como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 2,733,252. Se ha descrito un procedimiento mejorado en la Patente de los Estados Unidos 5,872,268, en el que un éster de ácido graso de un alcohol 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.

Los ésteres de ácidos grasos se pueden encontrar en aceites naturales. Los aceites naturales pueden contener una alta proporción de glicéridos de ácidos grasos de cadena media y baja. Estos triglicéridos forman una clase de lípidos en los que tres ácidos grasos saturados o insaturados se unen a un esqueleto de glicerol. Ejemplos de tales aceites son el aceite de coco o el aceite de palma. Estos aceites naturales son una fuente de glicerol y ácidos grasos que se puede preparar por hidrólisis para liberar sus ácidos grasos formar glicerol y luego separarse por ejemplo, destilación fraccionada. Debido a la alta presencia de cadenas de ácidos grasos de tamaño mediano en los triglicéridos, de por ejemplo, aceite de coco, estos triglicéridos a menudo se usan en investigación, medicina y productos alimenticios. Por esterificación se pueden preparar otros ésteres, incluida la esterificación con ácido láctico.

De acuerdo con la presente invención, se ha encontrado un procedimiento de 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 triglicérido 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, en el que el ácido hidroxicarboxílico es una molécula de ácido mono o di carboxílico que tiene 2-6 átomos de carbono y 1-3 grupos hidroxilo. La mezcla luego se somete a intercambio de éster. La temperatura generalmente estará 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 lactato de sodio 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 éster entre un éster de triglicérido de ácido graso y una sal de ácido hidrocarboxílico sin hacer uso de disolventes orgánicos. Se pueden agregar agentes con actividad de superficie pero no son necesarios.

10 El procedimiento tiene la ventaja de la conversión directa en la sal del éster de ácido graso requerido del ácido hidrocarboxílico sin usar disolventes orgánicos. Además del éster de ácido hidrocarboxílico que tiene las propiedades ventajosas mencionadas anteriormente, la mezcla resultante también comprende ésteres de mono y diglicéridos que también se sabe que son útiles como agentes con actividad de superficie y agentes antimicrobianos y se usan en aplicaciones alimentarias y aplicaciones para el cuidado personal. Para tales usos, los componentes no necesitan separarse sino que se pueden usar directamente como una mezcla.

En lo que sigue, la presente invención se describe adicionalmente en detalle.

15 El tipo de sal de ácido hidrocarboxílico usado de acuerdo con la presente invención puede ser cualquier tipo de sal de ácido hidrocarboxílico en la medida en que puede formar una mezcla o dispersión líquida con el éster triglicérido. Para ello, el ácido hidrocarboxílico como se usa en la presente memoria 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 20 láctico, el ácido málico y el ácido tartárico. Con el término la sal del ácido hidrocarboxílico, es, además de las sales regulares del ácido hidrocarboxílico, también significa un ácido carboxílico cíclico. Se prefieren sales de metales, en particular sales de metales alcalinos o sales de metales alcalinotérreos. El ácido hidrocarboxílico preferido es el ácido láctico. Los más preferidos son lactato de sodio o potasio o lactato de magnesio o zinc. Aún más preferidos son lactato de sodio o potasio. El ácido hidrocarboxílico cíclico preferido es lactida.

25 Los ácidos grasos de los triglicéridos incluyen ácidos grasos saturados o insaturados y generalmente tienen una cadena con 8-24 átomos de carbono. La cadena de ácido graso en cada uno de los tres enlaces éster potenciales en una molécula de éster triglicérido no necesita ser la misma.

En una realización preferente, el éster triglicérido comprende cadenas de ácido graso C10-C18, más preferiblemente cadenas de ácido graso C12-C18, incluso más preferiblemente cadenas de ácido graso C12-C16.

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

El aceite natural que comprende los ésteres de triglicéridos de ácidos grasos se puede purificar (parcialmente). Los procedimientos de purificación son bien conocidos en la técnica. Los lotes refinados están disponibles comercialmente y pueden contener cerca de 100 % de ácidos triglicéridos de ácidos grasos.

35 El aceite natural usado como fuente en la reacción de esterificación de acuerdo con la presente invención generalmente se extrae de una planta y también se denomina aceite vegetal. Los aceites vegetales a menudo son líquidos a temperatura ambiente. Aunque muchas partes de la planta pueden producir aceites, en la práctica comercial, el aceite se extrae principalmente de las semillas. Ejemplos de aceites naturales (vegetales) son el aceite de coco, el aceite de almendra de palma, el aceite de girasol, el aceite de palma, el aceite de soja, etc.

40 La composición de ácidos grasos en cada uno de estos aceites es diferente. El aceite de coco y el aceite de almendra de palma tienen una gran cantidad de cadenas de acilo C12 y C14, el aceite de girasol y el aceite de soja son altos en las 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 alta 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 acilo de 12-16 átomos de carbono (C12-C16). Más preferidos son aceites con una longitud de cadena con alto contenido de acilo en sus ésteres de triglicéridos que tienen 12-14 átomos de carbono (C12-C14). Los aceites más preferidos son el aceite de coco y el aceite de almendra de palma o mezclas de los mismos.

50 El procedimiento de reacción también se puede llevar a cabo con mezclas de diferentes aceites naturales. Se prefieren mezclas con altas cantidades de cadenas de acilo de ácidos grasos con 12, 14, 16 y/o 18 átomos de carbono, más preferiblemente 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 hidrocarboxílico. La temperatura preferida estará entre 150 y 220 °C, más preferiblemente entre 160 y 220 °C, más preferiblemente entre 160 y 200 °C, incluso más preferiblemente 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 del ácido hidroxicarboxílico y luego se agrega el éster de ácido graso de triglicérido. Después de esto, la mezcla se somete a la reacción de transesterificación a una temperatura como se indicó anteriormente. Alternativamente, el catalizador también se puede agregar en una etapa posterior, por ejemplo, con la adición del aceite natural. El catalizador y el ácido hidroxicarboxílico también se pueden agregar directamente al sustrato de aceite natural y, después de esto, la mezcla se puede calentar hasta alcanzar la temperatura de reacción.
- Como se menciona aquí anteriormente, el procedimiento no requiere la presencia de un disolvente orgánico. El agente con actividad de superficie no iónico o aniónico agregado puede estar presente, pero también puede estar ausente. Los tensioactivos aniónicos apropiados son lactilatos de ácidos grasos, tensioactivos de sulfato y tensioactivo de sulfonato. Los tensioactivos no iónicos apropiados son glicéridos de ácidos grasos, tensioactivos de carboxilato y alquilpoliglicósidos.
- En una realización, el tensioactivo puede estar presente en una cantidad inferior al 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 con actividad de superficie agregados.
- Se puede usar casi cualquier catalizador alcalino suficientemente fuerte en la presente reacción. El catalizador debería ser capaz de desprotonar el grupo alcohol del ácido hidroxicarboxílico. Preferiblemente, el catalizador usado en la presente reacción tiene la fórmula general álcali-OR en la que R representa H o alquilo (C1-C3). Preferiblemente, el grupo alquilo es metilo. La fracción metálica del catalizador alcalino es preferiblemente el mismo que la fracción metálica de la sal del ácido hidroxicarboxílico en la reacción. Preferiblemente esto es sodio. La cantidad de catalizador que se va a agregar es de 0,01 a 20 % en moles en base al éster de triglicérido. En caso de que se use lactida como fuente de ácido hidroxicarboxílico, se puede agregar una mayor cantidad de álcali para convertir la lactida en lactato.
- El contenido de sal del ácido hidroxicarboxílico puede ser desde 0,5 a 25 moles por mol del éster de ácido graso de triglicérido.
- En una reacción típica, la sal del ácido hidroxicarboxílico se mezcla con el catalizador, se agrega el aceite natural y la mezcla se calienta a una temperatura de tal manera que el ácido hidroxicarboxílico se fundirá. Preferiblemente la temperatura está en el intervalo de 160-220 °C. El lactato de sodio quiralmente puro tiene un punto de fusión de 161-162 °C. Si se usa lactato de sodio como fuente de la sal del ácido hidroxicarboxílico, la temperatura debe estar preferiblemente por encima de este intervalo de punto de fusión.
- La reacción se lleva a cabo preferiblemente en atmósfera inerte (por ejemplo, bajo N₂) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente. El agua o el glicerol que surgen a través de la reacción no se eliminarán de la reacción. Se formará rápidamente una mezcla de reacción de tipo lechoso disperso. La reacción continuará bajo condiciones de agitación a alta temperatura. La reacción se puede controlar, por ejemplo por TLC y/o GC. Si la reacción está en equilibrio, la reacción se puede detener enfriando la mezcla de reacción. Por lo general, 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 si es necesario con un ácido (débil) o cualquier compuesto anfótero, como agua o bicarbonato de sodio.
- En una realización, la invención se refiere a un procedimiento como se describe aquí anteriormente para la preparación de una mezcla que comprende un éster de ácido graso C10-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono C10-C18 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C10-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono y di C10-C18 de glicerol.
- Una mezcla que comprende un éster de ácido graso C10-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono C10-C18 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C10-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y también se describe un éster de ácido graso mono y di C10- C18 de glicerol.
- En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento como se describe aquí anteriormente para la preparación de una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono C12-C18 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono y di C12-C18 de glicerol.
- Una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono C12-C18 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico y también se describe un éster de ácido graso mono y di C12- C18 de glicerol.
- También se describe una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C18 de un ácido hidroxicarboxílico. Tal mezcla se puede obtener de acuerdo con el procedimiento de la presente invención.

5 También se pueden obtener hidrolizando primero el aceite natural que comprende los glicéridos de los ácidos grasos de cadena media y baja y después de esto esterificando la mezcla hidrolizada con un ácido hidroxicarboxílico de acuerdo con las reacciones de esterificación estándar como se describe, por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos No. 2,733,252. Tales productos son particularmente útiles en la prevención y el tratamiento de infecciones antimicrobianas, tanto en animales como en seres humanos.

En otra realización, la invención se refiere a un procedimiento como se describe aquí anteriormente para la preparación de una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono C12-C16 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono y di C12-C16 de glicerol.

10 Una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster de ácido graso mono C12-C16 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y también se describe un éster de ácido graso mono y di C12- C16 de glicerol.

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

15 La sal del éster de ácido graso del ácido hidroxicarboxílico mezclado con los mono o diglicéridos obtenidos de acuerdo con la presente invención se puede purificar opcionalmente mediante lavado, recristalización, destilación, extracción con solución o similares para obtener un producto que tenga una pureza superior.

También se describe el uso del producto obtenido de acuerdo con el procedimiento de la presente invención para aplicaciones para el cuidado personal y del hogar.

20 El producto preparado de acuerdo con la invención se puede usar en la prevención y el tratamiento de infecciones antimicrobianas.

De este modo, también se describen productos preparados de acuerdo con la invención para su uso en la prevención y el tratamiento de infecciones antimicrobianas, tanto en animales como en seres humanos.

25 Los productos preparados de acuerdo con la invención son particularmente atractivos para su uso contra infecciones intestinales con bacterias anaerobias o anaerobias facultativas, aún 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 alimentación animal convencional. El producto también se puede usar para mejorar la proporción de alimento para ganancia y para mejorar la digestibilidad de los aminoácidos administrados en alimentos para animales. La cantidad que se va a administrar se puede determinar fácilmente por el experto en la materia.

30 También se describe una mezcla de éster de ácido graso obtenible por el procedimiento de acuerdo con la presente invención.

35 Una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y un éster mono de ácido graso C12-C16 de glicerol o una mezcla que comprende un éster de ácido graso C12-C16 de un ácido hidroxicarboxílico y también se describe un éster de ácido graso mono y di C12- C16 de glicerol para su uso en la prevención y/o tratamiento de infecciones antimicrobianas.

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

La presente invención se dilucidará con los siguientes ejemplos, sin limitarse a los mismos o a sus modos.

40 Ejemplos

Ejemplo 1

45 El aceite de coco (Acros, (10 g; correspondiente a 46 mmol de cadenas de ácidos grasos) se unió con lactato de sodio anhidro (30 g; 267 mmol) y metóxido de sodio (0,25 g; 4,6 mmol) en un matraz de fondo redondo, bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción era 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 bifásico líquido-líquido. Este sistema se agitó vigorosamente. Después de agitar y calentar prolongadamente, el sistema cambió a una dispersión. La reacción continuó durante 8 horas. La caracterización por GC reveló la formación de C12-1-lactilato y la formación de C12-monoglicéridos.

50 Ejemplo 2

El aceite de coco (Acros, 78,3 g, correspondiente a 357 mmol de cadenas de ácidos grasos) se unió con lactato de sodio anhidro (41,2 g; 367 mmol) y metóxido de sodio (1,0 g; 18,5 mmol) en un matraz de fondo redondo, bajo

5 atmósfera inerte. La mezcla de reacción era 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 bifásico líquido-líquido. Este sistema se agitó vigorosamente. Después de un calentamiento y agitación prolongados, no se observó formación de lactilato por GC. Se agregó un total de 15 g de lactilato C18 a la mezcla de reacción. Después de calentar y agitar durante 5 horas más, se observó la formación de lactilato C12 por GC.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de 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 triglicérido 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, en el que dicho ácido hidroxicarboxílico es un ácido mono o dicarboxílico que tiene 2-6 átomos de carbono y 1-3 grupos hidroxilo.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la temperatura se mantiene entre 150 y 220 °C.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que la temperatura se mantiene entre 180 y 200 °C.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el procedimiento se lleva a cabo en atmósfera inerte.
5. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en el que dicho ácido hidroxicarboxílico es ácido láctico.
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la sal del ácido hidroxicarboxílico es lactato de sodio.
7. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en el que dicho catalizador es alcalino-OR en el que R es H o Me.
8. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el éster de ácido graso de triglicérido comprende cadenas de ácido graso C12 a C16.
9. Un procedimiento según la reivindicación 8, en el que el aceite es un aceite natural seleccionado de aceite de coco, aceite de almendra de palma o mezclas de los mismos.
10. El procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 que comprende durante el intercambio de éster un tensioactivo.
11. El procedimiento según la reivindicación 10, en el que el tensioactivo se agrega en una cantidad que varía desde 0-20 % en masa en comparación con los materiales de partida.
12. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que además de la sal de un éster del ácido graso de ácido hidroxicarboxílico, se preparan ésteres de mono- y di-ácido graso de glicerol.