

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 995 469**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)

C07C 69/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.05.2021** **PCT/EP2021/064135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.11.2022** **WO22242883**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.05.2021** **E 21728906 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2024** **EP 4313930**

54 Título: **Procedimiento para producir tricaprilina de alta calidad**

30 Prioridad:

21.05.2021 WO PCT/EP2021/063583

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2025

73 Titular/es:

IOI OLEO GMBH (100.00%)
Arthur-Imhausen-Strasse 92
58453 Witten, DE

72 Inventor/es:

LOCHMANN, DIRK;
REYER, SEBASTIAN y
STEHR, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 995 469 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

Procedimiento para producir tricaprilina de alta calidad

La presente invención se refiere al campo técnico de los ésteres de poliol y ácidos grasos, particularmente ésteres de glicerol y ácidos grasos, y metabolismos relacionados y conceptos de terapia médica de enfermedades relacionadas.

5 En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir tricaprilina de alta calidad (que también se denomina como sinónimo trioctanoilglicérido, tricapriliilglicerol, glicerol trioctanoína, tricapriloilglicerol, éster 1,2,3-propanotrilíco de ácido octanoico, tricaprilato de glicerina, tricapriliilglicerina, tricaprilato de glicerol, trioctanoato de glicerol, tricaprilato de glicerilo, triglicérido caprílico, tricaprilina, tricapriliilglicerol, etc.), así como al producto de reacción de la invención así obtenible o así preparado (es decir, tricaprilina) y a sus respectivos usos y aplicaciones, en particular

10 en composiciones farmacéuticas, tales como fármacos o medicamentos, o en alimentos, en composiciones alimenticias o nutritivas en productos alimenticios y/o en alimentos medicinales, así como a sus aplicaciones o usos adicionales.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas, especialmente fármacos o medicamentos, que comprenden el producto de reacción de la invención (es decir, tricaprilina) obtenible o producido según el procedimiento de la invención, normalmente junto con un excipiente fisiológicamente aceptable, así como a sus aplicaciones o usos respectivos.

15

Además, la presente invención se refiere a alimentos, composiciones alimenticias o nutritivas, productos alimenticios y/o alimentos medicinales, especialmente a complementos alimenticios, alimentos funcionales, alimentos novedosos, aditivos alimentarios, alimentos dietéticos, aperitivos energéticos, supresores del apetito y complementos deportivos de fuerza y/o resistencia, que comprenden el producto de reacción de la invención (es decir, tricaprilina) obtenible o producido según el procedimiento de la invención, así como a sus aplicaciones o usos.

20

Además, la presente invención se refiere al uso del producto de reacción de la invención (es decir, tricaprilina) como un aditivo o adyuvante, especialmente como un vehículo o excipiente, un solubilizante, un agente de liberación, un agente de tratamiento de superficie, un agente de transporte, un lubricante, agente hidrófobo, un agente formador de película o protector y un regulador de viscosidad, preferiblemente como vehículo o excipiente, en composiciones farmacéuticas, especialmente fármacos o medicamentos, en alimentos, composiciones alimenticias o nutritivas, productos alimenticios y/o alimentos medicinales, así como en composiciones cosméticas.

25

Finalmente, la presente invención también se refiere al uso de un agente nucleófilo para purificar la tricaprilina.

En el metabolismo energético humano, la glucosa es el portador de energía disponible a corto plazo, que es metabolizada en energía en las mitocondrias liberando agua y dióxido de carbono. Los almacenes de glucógeno del hígado ya se vacían durante el periodo de sueño durante la noche. Sin embargo, especialmente el sistema nervioso central (SNC) humano y el corazón requieren un suministro de energía permanente.

30

La alternativa fisiológica a la glucosa, que está disponible principalmente para el sistema nervioso central, son los llamados cuerpos cetónicos (también denominados como sinónimo cuerpos ceto).

35 La expresión cuerpo cetónico es especialmente un término colectivo para tres compuestos, que se forman principalmente en estados metabólicos catabólicos (tales como hambre, dietas reductoras o dietas bajas en carbohidratos) y pueden conducir a cetosis. La expresión cuerpos cetónicos incluye especialmente los tres compuestos acetoacetato (también denominado como sinónimo como acetacetato) y acetona así como ácido 3-hidroxiбутírico (también denominado en lo sucesivo como sinónimo ácido beta-hidroxiбутírico o BHB o 3-BHB) o su sal (es decir, 3-hidroxiбутirato o betahidroxiбутirato), siendo este último el más importante de los tres compuestos mencionados anteriormente. El ácido 3-hidroxiбутírico o su sal se presenta fisiológicamente como el enantiómero (R), es decir como ácido (R)-3-hidroxiбутírico (también denominado como sinónimo ácido (3R)-3-hidroxiбутírico para resaltar el centro de quiralidad en la posición 3) o su sal.

40

Estos cuerpos cetónicos también son proporcionados fisiológicamente en grandes cantidades a partir de lípidos almacenados en el cuerpo mediante lipólisis durante el ayuno o hambre y reemplazan la fuente de energía glucosa casi completamente.

45

Los cuerpos cetónicos se forman en el hígado a partir de acetil coenzima A (= acetil-CoA), que procede de la beta-oxidación; representan una forma transportable de la acetil coenzima A en el cuerpo humano. Sin embargo, para utilizar los cuerpos cetónicos, el cerebro y los músculos deben adaptarse primero expresando enzimas que se requieren para convertir los cuerpos cetónicos de nuevo en acetil coenzima A. Especialmente en los momentos de hambre, los cuerpos cetónicos contribuyen en una cantidad considerable a la producción de energía. Por ejemplo, después de algún tiempo el cerebro es capaz de arreglárselas con sólo un tercio de la cantidad diaria de glucosa.

50

Fisiológicamente, los cuerpos cetónicos son sintetizados a partir de dos moléculas de ácido acético activado en forma de acetil coenzima A, el producto intermedio normal de degradación de ácidos grasos, que se extiende usando una unidad de acetil coenzima A adicional y la enzima HMG-CoA-sintasa hasta el producto intermedio 3-hidroxi-3-metil-

55

glutaril-CoA (HMG-CoA), en donde finalmente la HMG-CoA-liasa escinde el acetoacetato. Estas tres etapas tienen lugar exclusivamente en las mitocondrias del hígado (es decir, el ciclo de Lynen), en donde la D-betahidroxibutirato deshidrogenasa forma finalmente el 3-hidroxibutirato en el citosol. La HMG-CoA es también un producto final de la degradación del aminoácido leucina, mientras que el acetoacetato se forma durante la degradación de los aminoácidos fenilalanina y tirosina.

La descarboxilación espontánea convierte el acetoacetato en acetona; ocasionalmente puede percibirse en el aliento de diabéticos y personas que están a dieta. No puede ser utilizada adicionalmente por el cuerpo. Sin embargo, la proporción de acetona en los cuerpos cetónicos es pequeña.

El acetoacetato se transforma por lo tanto de forma reductora en la forma fisiológicamente relevante de ácido 3-hidroxibutírico o 3-hidroxibutirato, pero también puede descomponerse en la acetona fisiológicamente inutilizable con la liberación de dióxido de carbono, que puede detectarse y percibirse olfativamente en la cetosis grave, una cetoacidosis (p. ej., en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sin sustitución de insulina), en la orina y en el aire exhalado.

El ácido 3-hidroxibutírico se usa y comercializa actualmente en el sector del entrenamiento con pesas como una sal de sodio, magnesio o calcio.

Sin embargo, el ácido 3-hidroxibutírico no es conocido o sólo en cantidades muy pequeñas para los seres humanos desde el punto de vista evolutivo, ya que las plantas no producen ácido 3-hidroxibutírico y el ácido 3-hidroxibutírico en el organismo animal sólo se produce en animales mal nutridos muertos en la cetosis, de modo que el ácido 3-hidroxibutírico provoca náuseas cuando se administra por vía oral. El ácido 3-hidroxibutírico en forma de ácido libre y sus sales también tienen un sabor muy amargo y puede causar vómitos y náuseas graves.

Además, los pacientes, especialmente los recién nacidos, pero también los adultos no pueden tolerar permanentemente grandes cantidades de sales del ácido 3-hidroxibutírico, ya que estos compuestos pueden tener un efecto dañino para el riñón.

Además, la semivida en el plasma del ácido 3-hidroxibutírico y sus sales es tan corta que incluso si se toman varios gramos, la cetosis dura sólo aproximadamente de tres a cuatro horas, es decir, los pacientes no pueden beneficiarse continuamente de una terapia con ácido 3-hidroxibutírico o sus sales, especialmente por la noche. En el caso de enfermedades metabólicas, esto puede conducir a situaciones potencialmente mortales.

Por lo tanto, en el caso de la terapia de dichas enfermedades metabólicas, los ésteres de poliol y ácidos grasos, particularmente ésteres de glicerol y ácidos grasos, y en particular los denominados triglicéridos de cadena media (es decir, los denominados MCT o grasas/aceites de MCT) se usan actualmente para la terapia cetogénica, es decir, particularmente la conversión metabólica de los ácidos caproico, caprílico y cáprico (es decir, ácidos grasos lineales saturados C₆, C₈ y C₁₀) de los triglicéridos correspondientes.

Los triglicéridos de cadena media (también llamados como sinónimos MCT, grasas MCT, aceites MCT o similares) son triglicéridos con dos o tres ácidos grasos que tienen una cola alifática saturada lineal de cinco a doce átomos de carbono, especialmente de seis a doce átomos de carbono, es decir, ácidos grasos de cadena media (MCFA). Las fuentes de alimentos ricos para la extracción comercial de los MCT incluyen aceite de palmiste y aceite de coco.

Por lo tanto, según esta definición, los triglicéridos de cadena media (MCT) son triglicéridos que contienen ácidos grasos de cadena media. Los ácidos grasos de cadena media incluyen particularmente y entre otros ácidos caproico (C₆:0), caprílico (C₈:0), cáprico (C₁₀:0) y láurico (C₁₂:0). Estos ácidos son ácidos grasos saturados, que se encuentran principalmente en grasas vegetales tropicales tales como aceite de coco (aproximadamente 60%) y aceite de palmiste (aproximadamente 55%) y en la mantequilla. En pequeña medida, también se encuentran en la grasa de la leche (aproximadamente 10%). El aceite MCT puro no se encuentra en la naturaleza, sino sólo en mezclas con otros triglicéridos. Los MCT tienen un valor calorífico ligeramente inferior o una energía alimenticia inferior (es decir, 3475 kJ/100 g) en comparación con la grasa (3852 kJ/100 g) y también un punto de humo inferior en comparación con las grasas de cadena larga convencionales (es decir, LCT = triglicéridos de cadena larga).

Las grasas MCT se obtienen industrialmente por hidrólisis de aceite de coco y aceite de palmiste, fraccionamiento de los ácidos grasos de cadena media y posterior esterificación con glicerol. Un aceite MCT puro es de incoloro a amarillento, de olor y sabor neutros y de muy baja viscosidad. Se declara como un aceite vegetal (es decir, aceite neutro u oleum neutrale).

La composición de grasas MCT según la Farmacopea Alemana, 10ª Edición, 1991 (es decir, Deutsches Arzneibuch 10 o DAB 10) y la correspondiente Farmacopea Europea (Ph. Eur., particularmente Ph. Eur. 10.0, Monografía N.º 0686 "Triglicéridos, cadena media [Triglicerida saturata media]") es como sigue: 50 a 80% de ácido caprílico C₈, 25 a 45% de ácido cáprico C₁₀, como máximo 3 % de ácido láurico C₁₂ y como máximo 2% de ácido caproico C₆ (véase también: Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis [Hager's Handbook of Pharmaceutical Practice], 5ª Edición, ISBN 978-3-642-63389-8, páginas 1059 y siguientes).

Los MCT encuentran una amplia variedad de usos y formas de dosificación. Las grasas MCT se han producido industrialmente desde 1955 y se usan en una variedad de aplicaciones debido a sus propiedades específicas. Con la solicitud de GRAS (petición de generalmente reconocidos como seguros) aceptada por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE.UU. en 1994, los MCT ganaron interés no solo en el sector alimentario. Debido a sus características físicas, las grasas MCT obtenidas industrialmente también encuentran aplicación en la producción de cosméticos (p. ej., en pomadas, cremas, aceites de baño, etc.) y productos farmacéuticos (p. ej., en comprimidos, comprimidos recubiertos, etc.), donde pueden servir particularmente como vehículos o excipientes, solubilizantes, agentes de liberación, agentes de tratamiento de superficie, agentes de transporte, lubricantes, agentes hidrófobos, agentes formadores de película y protectores y reguladores de viscosidad. Además, debido a sus peculiaridades metabólicas, también se usan en forma de alimentos dietéticos (p. ej., aceite MCT y margarina MCT) y productos para nutrición artificial (p. ej., enteral y parenteral). Estos productos se clasifican como alimentos dietéticos para fines médicos especiales (p. ej., dietas equilibradas) según la ordenanza de productos dietéticos alemana (es decir, la denominada en alemán "Diätverordnung").

Además, las propiedades fisiológicas y el metabolismo de los MCT es de gran interés: debido a su longitud de cadena de ácido graso más corta, las grasas MCT son relativamente solubles en entornos acuosos y, por lo tanto, pueden ser metabolizadas sin ácidos biliares. Su estructura tampoco requiere escisión por lipasa pancreática (es decir, enzima del páncreas). Son transportados directamente en la sangre al hígado, evitando el sistema linfático, donde se oxidan de forma preferente en comparación con grasas convencionales y, por lo tanto, aumenta la formación de cuerpos cetónicos. El transporte de ácidos grasos de cadena media (MCFA) a las mitocondrias (es decir, el sitio de oxidación de ácidos grasos) se produce independientemente de la carnitina. La ingesta diaria tolerable varía individualmente y es de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 g o más de grasas MCT. Con el fin de evitar efectos secundarios (tales como diarrea, calambres y dolores de cabeza) es común comenzar con aproximadamente 20 g de grasa MCT al día. Esta cantidad puede aumentarse gradualmente en 5 a 10 g al día. Cuando se sigue una dieta con grasas MCT, es esencial asegurar el suministro de vitaminas solubles en grasas y ácidos grasos esenciales (es decir, omega-3 y omega-6). Las vitaminas solubles en grasas son suficientemente absorbidas cuando se usan grasas MCT.

Debido a sus características metabólicas, las grasas MCT son un valioso componente de la terapia nutricional en la dieta de diversas indicaciones clínicas.

Los triglicéridos de cadena media se usaron primero en nutrición clínica en los años 1950 para el tratamiento dietético del síndrome de mala absorción, ya que son fácilmente solubles en un entorno acuoso y son absorbidos por el cuerpo más rápidamente que las grasas de cadena larga convencionales. En casos de linfangiectasia (es decir, dilatación de vasos linfáticos), enfermedad de Whipple (es decir, una enfermedad infecciosa rara) y quilotorax (es decir, acumulación de fluido linfático en la cavidad pleural), las grasas MCT pueden ayudar a aliviar vasos linfáticos congestionados. En lactantes prematuros, se usan grasas de cadena media para lograr un aumento de peso debido al sistema digestivo aún no completamente desarrollado.

Puesto que las grasas MCT pueden ser metabolizadas independientemente de las enzimas pancreáticas y sólo necesitan ser descompuestas por la lipasa gástrica, su uso está indicado en casos de insuficiencia pancreática exocrina existente con esteatorrea marcada (es decir, heces grasas o presencia de grasa en las heces) si la suplementación con enzimas no produce el efecto deseado. La insuficiencia pancreática exocrina se produce, por ejemplo, en pancreatitis crónica y fibrosis quística. Además, su uso también es útil en combinación con complementos pancreáticos. Otro campo clásico de aplicación de las grasas MCT es el síndrome del intestino corto, en donde, dependiendo de la extensión y la sección de intestino eliminada, hay trastornos digestivos, especialmente de grasas comestibles. Si se conserva el intestino grueso, los ácidos grasos de cadena media pueden ser suficientemente absorbidos y representan una alternativa adecuada a las grasas convencionales. En errores innatos del metabolismo raros, tales como el defecto de la β -oxidación de ácidos grasos de cadena larga (LCHAD) y de cadena muy larga (VLCAD), los ácidos grasos de cadena media son una fuente esencial de energía. Las grasas MCT también se usan en nutrición artificial (es decir, enteral y parenteral) para diversas enfermedades, principalmente del tracto gastrointestinal.

Puesto que las grasas MCT tienen una mayor cetogenicidad que las grasas convencionales, también se usan en la dieta cetogénica (KD), especialmente como un reemplazo parcial de las grasas LCT. La dieta cetogénica encuentra aplicación, p. ej., en la epilepsia farmacorresistente y en algunas enfermedades congénitas metabólicas raras (p. ej., deficiencia de piruvato deshidrogenasa, defecto de GLUT 1). La relación de nutrientes de la forma clásica de dieta cetogénica es normalmente de 3 a 4 partes de grasa y una parte de carbohidrato y proteína. La dieta cetogénica con grasas MCT puede considerarse una alternativa prometedora a la forma clásica de dieta en niños y adultos, ya que la mayor cetogenicidad de las grasas MCT puede cambiar la relación de grasa a carbohidrato y proteína en favor de carbohidratos. La dieta cetogénica también se usa en el tratamiento de pacientes con tumores cerebrales, enfermedad de Parkinson, migraña, enfermedad de Alzheimer y NAFLD (es decir, enfermedad del hígado graso no alcohólico/hepatitis). Debido a las propiedades metabólicas de las grasas MCT y su menor contenido energético en comparación con las grasas convencionales, las grasas MCT también se usan en el campo de la gestión del peso y el síndrome metabólico.

El uso de grasas MCT en la terapia nutricional de diversas enfermedades debe distinguirse de su uso en nutrición deportiva, donde se conocen como un suministrador rápido de energía y se usan principalmente en deportes de resistencia.

Los ácidos grasos de cadena media están contraindicados en casos donde existe un riesgo de cetoacidosis, así como en casos de trastornos de oxidación de ácidos grasos de cadena media (deficiencia de MCAD o deficiencia de MCADD o acil-CoA deshidrogenasa de cadena media). Debido a su bajo punto de humo, las grasas de cadena media tienen una resistencia al calor solo limitada, de modo que la información del fabricante y las instrucciones a este respecto deben seguirse para evitar un aumento del humo.

Específicamente, un éster de poliol de ácidos grasos de la invención particular, especialmente éster de glicerol de ácidos grasos, de especial interés es la tricaprilina (que también se denomina como sinónimo trioctanoilglicérido, tricapriliilglicerol, trioctanoína de glicerol, tricapriloilglicerol, éster 1,2,3-propanotrilíco de ácido octanoico, tricaprilato de glicerina, tricapriliilglicerina, tricaprilato de glicerol, trioctanoato de glicerol, tricaprilato de glicerilo, triglicérido caprílico, tricaprilina, tricapriliilglicerol, etc.) La tricaprilina es el triglicérido del ácido caprílico que se fabrica normalmente por esterificación del ácido caprílico con glicerina. La tricaprilina se presenta como un líquido transparente, incoloro a amarillo pálido. Forma cristales en acetona/etanol (95%). La tricaprilina es inodora.

La tricaprilina se usa, p. ej., en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo como un vehículo o excipiente neutro, como un promotor de absorción y como un solubilizante para fármacos activos. También se utiliza como una fase oleosa para preparar emulsiones múltiples de agua en aceite en agua para incorporar fármacos solubles en agua y también para obtener microcápsulas estables. La tricaprilina también actúa como un vehículo para cremas y lociones tópicas, así como preparaciones cosméticas. También se usa como una base lipídica potenciadora de la penetración con excelentes propiedades emolientes y suavizantes de la piel. Debido a sus componentes no grasos y a su baja viscosidad, tiene muy buena capacidad de extensión. A pesar de ser permeable a la piel, la tricaprilina no obstruye la respiración natural de la piel y, por lo tanto, se usa en aceites para bebés, aceites para masajes y mascarillas faciales. Es un dispersante excelente y actúa como un solubilizante, agente humectante y aglutinante en cosméticos de color. Al ser fácilmente miscible con aceites y tensioactivos naturales, la tricaprilina también se usa como componente graso en baños de espuma de dos fases. Además, se usa en cremas y aceites protectores solares debido a su compatibilidad con agentes filtros orgánicos e inorgánicos. También se usa como fijador para perfumes y fragancias.

Sin embargo, como ya se ha indicado anteriormente, los ésteres de poliol de ácidos grasos, particularmente los ésteres de glicerol de ácidos grasos, y en particular los denominados triglicéridos de cadena media (MCT) y, sobre todo, también la tricaprilina, también se han usado como principios activos o compuestos activos en composiciones farmacéuticas.

Específicamente, una composición que contiene tricaprilina se comercializó previamente con el nombre comercial Axona como alimento medicinal para el tratamiento dietético clínico del deterioro de los procesos metabólicos asociados con estados de leves a moderados de la enfermedad de Alzheimer. La formulación comercializada comprende tricaprilina como aceite de palmiste fraccionado. Durante la digestión, el triglicérido caprílico se descompone en cetonas, que proporcionan una fuente de energía alternativa para el cerebro. Su uso se basa en el hecho de que la capacidad del cerebro para usar su fuente de energía normal (es decir, glucosa) está afectada en la enfermedad de Alzheimer.

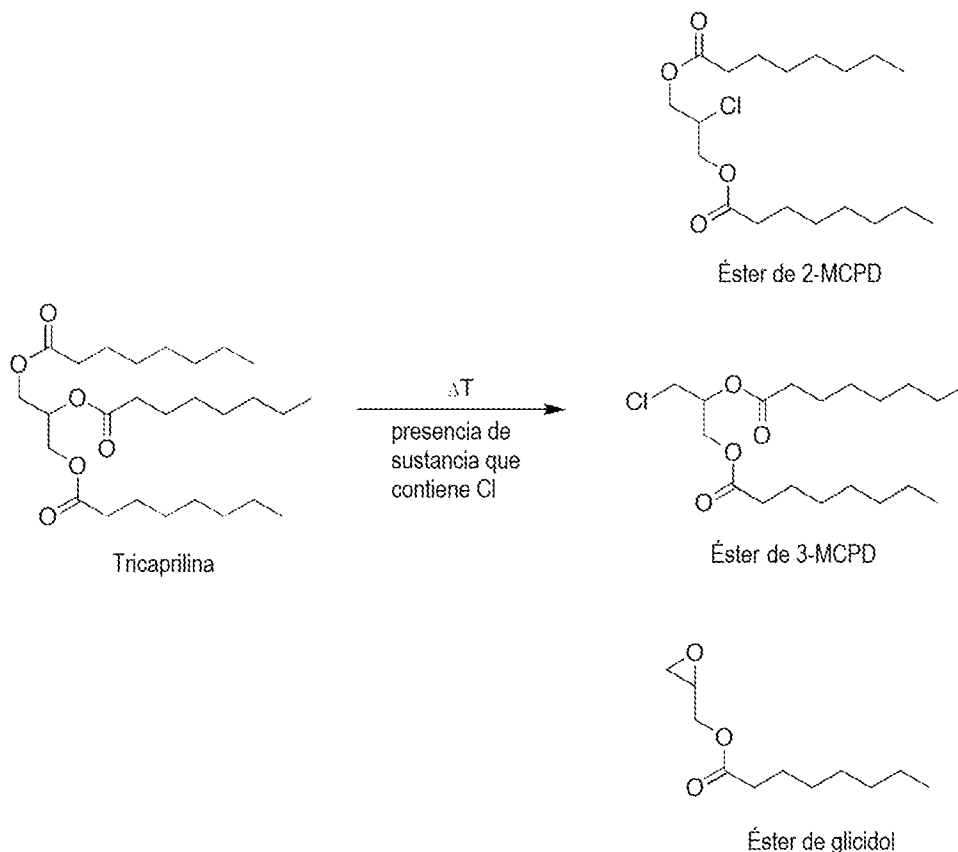
Por consiguiente, en la técnica anterior existe una alta demanda y un interés creciente en ésteres de poliol de ácidos grasos, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos, tales como triglicéridos de cadena media (MCT), especialmente tricaprilina, pero también otros. Sobre todo, en la industria farmacéutica y alimentaria existe una demanda creciente de ésteres de poliol de ácidos grasos de alta calidad, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos de alta calidad, con niveles altos de sustancia activa y niveles bajos de impurezas, especialmente impurezas tóxicas.

Sin embargo, los métodos de producción convencionales para fabricar ésteres de poliol de ácidos grasos, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos, tales como triglicéridos de cadena media (MCT), especialmente tricaprilina, pero también otros, incluyendo el tratamiento posterior de refinamiento de múltiples etapas (destilación de múltiples etapas anterior a temperaturas elevadas), conducen a niveles relativamente altos de impurezas y subproductos, particularmente debido a las altas temperaturas del procedimiento necesarias y los materiales de partida y reactivos usados, particularmente sustancias que contienen halógeno (p. ej., que se originan a partir de ácido clorhídrico HCl o catalizadores basados en metal usados en el procedimiento de esterificación). Especialmente, cuando se requieren triglicéridos con índices de acidez e hidroxilo bajos y niveles altos de esterificación, las condiciones de esterificación drástica obligatorias, especialmente altas temperaturas por encima de 180 °C y hasta 230 °C, el tratamiento posterior de refinamiento de múltiples etapas necesario (destilación de múltiples etapas anterior a temperaturas elevadas) y el uso de catalizadores basados en metal conducen a la formación de altos contenidos de subproductos e impurezas tóxicas, especialmente subproductos e impurezas basados en haluros tóxicos.

Sobre todo, los métodos de producción convencionales para fabricar ésteres de poliol de ácidos grasos, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos, incluyendo el tratamiento posterior de refinamiento de múltiples etapas (destilación de múltiples etapas anterior a temperaturas elevadas), normalmente también producen niveles relativamente altos de impurezas y subproductos, especialmente impurezas y subproductos tóxicos, tales como, por ejemplo, ésteres de glicidol de ácidos grasos genotóxicos (también denominados como sinónimos ésteres glicidílicos de ácidos grasos o simplemente GE de ácidos grasos o solo GE) y ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos nefrotóxicos (también denominados como sinónimos ésteres de ácidos grasos de MCPD o

simplemente ésteres de MCPD), especialmente ésteres de ácidos grasos de 3-monocloropropanodiol (ésteres de ácidos grasos de 3-MCPD o ésteres de 3-MCPD) y ésteres de ácidos grasos de 2-monocloropropanodiol (ésteres de ácidos grasos de 2-MCPD o ésteres de 2-MCPD).

El siguiente esquema de reacción de ejemplo ilustra la formación de los tres subproductos tóxicos mencionados anteriormente, es decir, éster de ácido graso de 3-MCPD, éster de ácido graso de 2-MCPD y éster de ácido graso de glicidol para el triglicérido tricaprilina seleccionado como un ejemplo no limitante, cuya formación se produce cuando se aplican altas temperaturas (p. ej., temperaturas de 200 °C y más) al triglicérido de ácidos grasos (p. ej., tricaprilina) en presencia de sustancias que contienen cloro que proceden del procedimiento de producción. La sustancia 3-cloro-1,2-propanodiol procede de la glicerina cuando reacciona con 3-MCPD en presencia de sustancias que contienen cloro o cloruros, respectivamente.



Sobre todo con respecto a aplicaciones farmacéuticas y nutricionales, controlar el perfil de impurezas es crucial y obligatorio, especialmente para subproductos tóxicos conocidos tales como los tres subproductos tóxicos mencionados anteriormente, es decir, éster de ácido graso de 3-MCPD, éster de ácido graso de 2-MCPD y éster de ácido graso de glicidol.

Aunque se ha sabido desde hace décadas que, p. ej., debido a las duras condiciones del procedimiento que se producen durante los métodos convencionales de esterificación/condensación de grasas y aceites, se forman estos subproductos no deseados y tóxicos, no se han hecho intentos para evitar dichas condiciones duras mejorando o modificando los procedimientos de producción. Por lo tanto, se sabe que las condiciones de esterificación suaves que usan catalizadores de base biológica y temperaturas de esterificación más bajas reducen la formación de subproductos tóxicos, tales como, p. ej., los tres subproductos tóxicos mencionados anteriormente, es decir, éster de ácido graso de 3-MCPD, éster de ácido graso de 2-MCPD y éster de ácido graso de glicidol, pero al mismo tiempo solo conducen a triglicéridos con índices de ácido e hidroxilo indeseablemente altos y contenidos de triglicéridos relativamente bajos con tasas de conversión y rendimientos bajos.

Por consiguiente, en lugar de intentar evitar la formación de subproductos no deseados y tóxicos, más bien se llevan a cabo métodos de pretratamiento y/o postratamiento que son muy costosos y laboriosos con el fin de eliminar estos subproductos no deseados y tóxicos del producto final deseado obtenido en condiciones de esterificación rigurosas (es decir, especialmente temperaturas superiores a 180 °C y hasta 230 °C y el uso de catalizadores basados en metal, etc.). Dichos métodos de postratamiento laboriosos comprenden, entre otros, p. ej., la adición de reactivos fuertemente alcalinos tales como KOH, cascadas de destilación de múltiples etapas, tratamiento térmico con soluciones acuosas fuertemente alcalinas, etc. (p. ej. documentos WO 2019/038320 A1, WO 2014/012548 A1 etc.), cuyos métodos de postratamiento también afectan y deterioran la calidad del producto como tal y los rendimientos y eficiencia globales.

Por ejemplo, el documento WO 2021/070209 A1 describe un procedimiento de extracción complejo de múltiples etapas para la purificación de triglicéridos, usando un sistema de extracción bifásico de solución salina/disolvente orgánico también con disolventes orgánicos clorados.

Sin embargo, dichos métodos de postratamiento en su mayoría tampoco eliminan los últimos restos de estos subproductos tóxicos y no deseados, cuyos restos permanecerán en el producto final. Esto es especialmente peligroso cuando se aplican dosis altas de los ésteres de poliol y ácidos grasos, en particular ésteres de glicerol y ácidos grasos, p. ej. MCT tales como tricaprilina, en aplicaciones farmacéuticas y nutricionales (sobre todo en el caso de aplicación parenteral), que conduce a una acumulación no deseada de dichos restos de subproductos no deseados y tóxicos en el cuerpo humano, superando así también los niveles umbral autorizados de los subproductos no deseados y tóxicos según está regulado por ley.

Además, dichos métodos de postratamiento muy costosos y laboriosos que tienen como objetivo realizar una eliminación solo posterior o retroactiva de los subproductos no deseados y tóxicos también son ineficaces, ya que estos métodos de postratamiento a menudo conducen a un arrastre no deseado de producto y tampoco aumentan o influyen en la calidad del producto o la pureza del producto, tal como el grado de esterificación o el contenido residual de otras impurezas (tales como, p. ej., el contenido total de sustancias halogenadas o el contenido total de ácidos).

Por ejemplo, la Unión Europea (UE) ha limitado estrictamente la concentración de dichos subproductos e impurezas tóxicas para aplicaciones alimentarias mediante los respectivos reglamentos legales (p. ej., los reglamentos de la UE N.º 2020/1322 y 2018/290), especialmente para aplicaciones para lactantes. Por ejemplo, el contenido máximo permisible de ésteres de ácidos grasos de 3-MCPD nefrotóxicos en preparados para lactantes líquidos, preparados de continuación y alimentos para fines médicos especiales destinados a lactantes y niños de corta edad y preparados para niños de corta edad es de 15 mg/kg (es decir, 15 ppm) solo mientras que el contenido máximo permisible de ésteres de ácidos grasos de glicidol genotóxicos para las mismas formulaciones es incluso de 6,0 mg/kg (es decir, 6,0 ppm) solo. Por consiguiente, los niveles de exposición permitidos de estos subproductos tóxicos en aplicaciones nutricionales son muy restringidos.

Por consiguiente, especialmente para los API (es decir, principios activos farmacéuticos) en monografías como, p. ej., los aceites MCT con una ingesta diaria total mucho mayor que 10 g/día, es difícil mantenerse constantemente por debajo de esos niveles de exposición máximos. En caso de aplicación parenteral esto será incluso más desafiante ya que las sustancias tóxicas pueden entrar directamente en el cuerpo humano.

Una medicación permanente o incluso para siempre con ésteres de poliol de ácidos grasos, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos, tales como triglicéridos de cadena media (MCT), especialmente tricaprilina, pero también otros, puede comprender administraciones o ingestas diarias de incluso hasta 100 g/día. Para este fin se necesitan calidades particularmente puras. En contraste con las aplicaciones nutricionales, en el caso de aplicaciones farmacéuticas los pacientes que padecen enfermedades graves están tomando esta medicación, cuyo estado de salud está de todos modos deteriorado, de modo que su nivel de tolerancia es muy bajo, también ante las impurezas tóxicas.

Por lo tanto, sería deseable concebir procedimientos de producción eficientes que produzcan directamente ésteres de poliol de ácidos grasos de alta calidad, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos, tales como MCT (p. ej., tricaprilina), etc., que tengan altos grados de pureza o niveles mínimos de subproductos e impurezas, respectivamente, así como que presenten al mismo tiempo grados de esterificación altos y buenas estabilidades, especialmente estabilidades de almacenamiento, y contenidos altos de principio activo, especialmente sin la necesidad de operaciones adicionales de postratamiento muy costosas y laboriosas.

Por consiguiente, en la técnica anterior no han faltado intentos de encontrar procedimientos de producción eficientes, pero no ha logrado mejorar la eficiencia y el rendimiento de los procedimientos existentes. Pero hasta ahora, sin embargo, no se han concebido procedimientos de producción eficientes en la técnica anterior. Además, el acceso a dichos ésteres de poliol de ácidos grasos de alta calidad, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos, tales como MCT (p. ej., tricaprilina), etc., no es o no es fácilmente posible según la técnica anterior.

Selmi B. et al.: "Lipase-catalyzed synthesis of tricaprylin in a medium solely composed of substrates. Water production and elimination", *Enzyme and Microbial Technology*, Vol. 20, No. 5, 1 de abril de 1997, páginas 322-325, se refieren a la síntesis catalizada por lipasa de tricaprilina en un medio compuesto únicamente por sustrato, en donde se investiga la producción y eliminación de agua con respecto a la síntesis mencionada anteriormente.

Además, More Snehal B. et al.: "Improved synthesis of medium chain triacylglycerol catalyzed by lipase based on use of supercritical carbon dioxide pretreatment", *Chemical Engineering Journal*, Vol. 334, 2017, páginas 1977-1987, se refieren a la reacción de esterificación de glicerol y ácido caprílico catalizada por lipasa inmovilizada basada en el uso de pretratamiento con dióxido de carbono supercrítico, en donde se examinan las condiciones de pretratamiento, tiempo de reacción, temperatura de reacción, relación molar, tipo de enzima y su carga.

More Snehal B. et al.: "Intensification of acid catalyzed synthesis of tricaprillin using ultrasound pretreatment", *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification*, Elsevier Sequoia, Lausanne, CH, Vol. 120, 3 de Agosto de 2017, páginas 317-329, se refieren a la intensificación de la síntesis catalizada por ácido de tricaprilina usando pretratamiento con ultrasonidos, en donde el ultrasonido se usa solo en las etapas iniciales de la esterificación en condiciones exentas

de disolvente, en donde se investiga el efecto de las condiciones ultrasónicas tales como el tiempo y la potencia durante el pretratamiento, así como las condiciones de reacción tales como la relación molar del sustrato, tiempo de reacción y carga de catalizador durante la reacción convencional sobre el rendimiento de la tricaprilina.

Además, el documento WO 2012/031176 A1 se refiere a un procedimiento para reducir, separar o eliminar especies de organohalógeno, glicidol y oxirano de corrientes de ésteres de ácidos carboxílicos y aceites de triglicéridos brutos y refinados para proporcionar una corriente de ésteres de ácidos carboxílicos o aceite de triglicéridos con niveles reducidos o esencialmente exenta de especies de organohalógeno, glicidilo u otros oxiranos, en donde el procedimiento incluye añadir a la corriente de ésteres de ácidos carboxílicos o aceite de triglicéridos una cantidad de un anión carboxilato y un contraión catiónico suficiente para reaccionar con las especies de organohalógeno, glicidilo y oxirano presentes.

Finalmente, el documento IN 311 MUM 2006 (Momin Shamm Altaf (IN); Waghmare Jyotsna Tukaram, 3 de junio de 2006) se refiere a la síntesis de triglicéridos de cadena media mediante glicerolisis de ácidos grasos de cadena media usando una lipasa inmovilizada de *Candida antarctica*.

El problema subyacente a la presente invención es, por tanto, proporcionar un procedimiento eficaz para producir triglicéridos de ácidos grasos (es decir, triésteres de glicerol de ácidos grasos), sobre todo tricaprilina, especialmente con un alto grado de pureza, en donde las desventajas y/o inconvenientes mencionados anteriormente de la técnica anterior deben evitarse al menos parcialmente o incluso superarse al menos esencialmente.

Dicho procedimiento de producción debería hacer especialmente accesibles los respectivos ésteres de poliol de ácidos grasos, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos, tales como MCT (sobre todo tricaprilina), etc., de una manera eficaz, especialmente con cualidades mejoradas y sin cantidades significativas de subproductos o impurezas tóxicos, cuyo procedimiento de producción debería ser factible a nivel industrial, especialmente a gran escala, y sin un postratamiento excesivo y muy costoso como se prevé en los procedimientos de la técnica anterior.

De manera completamente sorprendente, los autores de la invención han descubierto ahora que la tricaprilina, especialmente con un alto grado de pureza, puede producirse directa y eficazmente, sobre todo de una manera económica y también industrialmente factible, cuando se aplica una combinación de las cuatro medidas siguientes en el procedimiento de producción: (i) preferiblemente derivatización selectiva de impurezas basadas en haluros presentes en el producto de reacción resultante y/o tratamiento o contacto del producto de reacción resultante o el mismo con al menos un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, (ii) realizar y/o llevar a cabo la esterificación a temperaturas que no superan 180°C , (iii) usar, como material de partida, un glicerol o su forma protegida o precursor seleccionado de solketal (isopropilidenglicerol), que está al menos esencialmente exento de cualquier especie clorada, que comprende un contenido total de especies cloradas de como máximo 1 ppm, (iv) llevar a cabo y/o realizar la esterificación en ausencia de cualquier catalizador basado en metal. No se podía prever que la aplicación de al menos una de estas medidas o su combinación condujera a una mejora significativa de la producción de tricaprilina.

Por lo tanto, con el fin de resolver el problema descrito anteriormente en el presente documento, la presente invención propone, por lo tanto, según un primer aspecto de la presente invención, un procedimiento para producir tricaprilina, especialmente con un alto grado de pureza, según la reivindicación 1; además, realizaciones especialmente especiales y/o ventajosas del método de la invención son la materia de las respectivas reivindicaciones subordinadas.

Además, la presente invención se refiere, según un segundo aspecto de la presente invención, a una tricaprilina de la invención obtenible u obtenida por el procedimiento de la invención según la reivindicación independiente respectiva (es decir, reivindicación 6) y a la tricaprilina de la invención según la reivindicación independiente respectiva adicional (es decir, reivindicación 7); además, realizaciones especialmente especiales y/o ventajosas de este aspecto de la invención son la materia de la respectiva reivindicación subordinada.

Asimismo, la presente invención, según un tercer aspecto de la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica, especialmente un fármaco o medicamento, según la respectiva reivindicación independiente (reivindicación 9).

Además, la presente invención, según un cuarto aspecto de la presente invención, también se refiere a una tricaprilina de la invención para usar en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal según la respectiva reivindicación independiente (reivindicación 10).

Además, la presente invención, según un quinto aspecto de la presente invención, se refiere a un alimento y/o una composición nutritiva o alimenticia y/o un producto alimenticio y/o un alimento medicinal según la respectiva reivindicación independiente (reivindicación 11).

Además, la presente invención, según un sexto aspecto de la presente invención, se refiere además a los usos de una tricaprilina de la invención según las respectivas reivindicaciones independientes (reivindicaciones 12 a 15).

Finalmente, la presente invención, según un séptimo aspecto de la presente invención, también se refiere al uso de

un agente nucleófilo para purificar tricaprilina y/o para una eliminación o derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros presentes en la tricaprilina según la respectiva reivindicación independiente (reivindicación 16); además, realizaciones especialmente especiales y/o ventajosas del uso según la invención son la materia de la respectiva reivindicación subordinada.

- 5 No hace falta decir que las siguientes características, realizaciones, ventajas y similares, que a continuación se enumeran solo con respecto a un aspecto de la invención con el fin de evitar repeticiones, naturalmente también se aplican según los otros aspectos de la invención, sin que esto requiera una mención separada.

- Además, no hace falta decir que los aspectos y realizaciones individuales de la presente invención también se consideran descritos en cualquier combinación con otros aspectos y realizaciones de la presente invención y, especialmente, cualquier combinación de características y realizaciones, como resulta de las referencias anteriores de todas las reivindicaciones de patente, también se considera ampliamente descrita con respecto a todas las posibilidades de combinaciones resultantes.

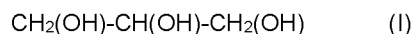
- Con respecto a todos los datos relativos o basados en porcentaje en peso proporcionados a continuación, especialmente datos relativos de cantidad o peso, debe observarse además que dentro del alcance de la presente invención estos deben ser seleccionados por el experto en la técnica de manera que siempre sumen hasta 100% o 100% en peso, respectivamente, incluyendo todos los componentes o ingredientes, especialmente como se define a continuación; sin embargo, esto es evidente para el experto en la técnica.

Además, el experto en la técnica puede, si es necesario, desviarse de las siguientes especificaciones de intervalo sin apartarse del alcance de la presente invención.

- Además, se aplica que todos los valores o parámetros o similares especificados a continuación pueden determinarse o identificarse en principio con métodos de determinación normalizados o especificados explícitamente o de otro modo con los métodos de determinación o medición que de otro modo son familiares para un experto en la técnica.

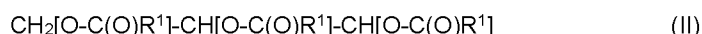
Una vez establecido esto, la presente invención se describirá con más detalle en lo sucesivo.

- La materia de la presente invención, según un primer aspecto de la presente invención es, por lo tanto, un procedimiento para producir tricaprilina, especialmente con un grado de pureza alto, en donde el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I)



o su forma protegida o precursor seleccionado de solketal se utiliza como material de partida y se hace reaccionar y/o se convierte en tricaprilina,

- para producir, como producto de reacción, tricaprilina de fórmula (II)



en donde en la fórmula (II) el radical R^1 representa un radical alquilo C_7 alifático saturado lineal de fórmula $-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$,

- en donde el procedimiento comprende al menos una etapa de esterificación, especialmente una etapa de esterificación usando ácidos grasos C_8 , especialmente ácidos grasos C_8 lineales saturados o mono o poliinsaturados, y/o sus anhídridos y/o ésteres, preferiblemente al menos una etapa de esterificación usando ácido caprílico de fórmula $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$ y/o su anhídrido o ésteres;

en donde el procedimiento se caracteriza por una combinación de las cuatro características y/o medidas (i) a (iv) siguientes:

- (i) se realiza una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol) y ésteres de glicidol de ácidos grasos, presentes en el producto de reacción resultante y/o el producto de reacción resultante se trata y/o se pone en contacto con al menos un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, más preferiblemente con hidrogenosulfitos (HSO_3^-), en particular para una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluro, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de glicidol de ácidos grasos;

- (ii) la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo y/o se realiza a temperaturas que no superan 180°C , especialmente que no superan 150°C , particularmente que no superan 120°C , preferiblemente que no superan 100°C , más preferiblemente que no superan 80°C , incluso más preferiblemente que no superan 50°C ;

(iii) el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal usado como material de partida está al menos esencialmente exenta de cualquier especie clorada, comprendiendo un contenido total de especies

cloradas de como máximo 1 ppm, especialmente como máximo 0,5 ppm, preferiblemente como máximo 0,1 ppm, basado en el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal;

(iv) la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo y/o se realiza en ausencia de cualquier catalizador basado en metal.

- 5 Como se ha indicado anteriormente, los autores de la invención han descubierto, de manera bastante sorprendente, que la tricaprilina puede producirse así de manera eficiente y económica, particularmente con un grado de pureza alto, especialmente con una calidad apropiada para aplicaciones farmacéuticas o clínicas, así como aplicaciones nutricionales.

10 Por lo tanto, la tricaprilina es accesible por primera vez de manera directa y eficaz con dicha pureza alta por medio del procedimiento de producción según la invención.

Sobre todo, también muy sorprendentemente, cuando se aplica una combinación de todas las características y/o medidas (i) a (iv) mencionadas anteriormente, la formación de subproductos e impurezas tóxicos, tales como, p. ej., ésteres glicídicos de ácidos grasos genotóxicos y ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol nefrotóxicos tales como ésteres de ácidos grasos de 3-MCPD y ésteres de ácidos grasos de 2-MCPD puede evitarse eficazmente o al menos minimizarse a priori, de modo que no se requieren operaciones de postratamiento muy costosas y laboriosas para su eliminación, como se prevé en la técnica anterior. Cualquier resto potencial de subproductos e impurezas tóxicos se elimina fácil y eficientemente mediante la medida (i) mencionada anteriormente, como se describirá en detalle a continuación.

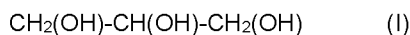
20 Por ello, sorprendentemente, como han descubierto los autores de la invención de una manera no esperada, cuando se aplica una combinación de las cuatro características y/o medidas anteriores (i) a (iv), se produce tricaprilina con un grado de pureza alto, es decir, independientemente de cualquier ruta de reacción específica para esta sustancia.

Sobre todo, de manera absolutamente sorprendente, cuando se aplica una combinación de las cuatro características y/o medidas anteriores (i) a (iv), se produce tricaprilina con un grado de pureza alto, que al mismo tiempo unifica una combinación de cinco propiedades de pureza (1) a (5), en concreto: (1) un índice de acidez (AV) muy bajo, (2) un índice de hidroxilo (OHV) muy bajo, (3) un contenido de triglicéridos muy alto, (4) un contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD muy bajo (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol) y (5) un contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos muy bajo. Dicha combinación de propiedades de pureza (1) a (5) se consideraba incompatible o no realizable hasta ahora en la técnica anterior. Sin embargo, como han descubierto sorprendentemente los autores de la invención, cuando se aplica una combinación de las cuatro características y/o medidas (i) a (iv) anteriores, esta especificación de pureza se puede alcanzar independientemente de cualquier ruta de síntesis específica.

A este respecto, sobre todo el siguiente hallazgo por los autores de la invención es muy sorprendente: en la técnica anterior, es principalmente el procedimiento de postratamiento a alta temperatura, especialmente el tratamiento de refinamiento de múltiples etapas (destilación de múltiples etapas anterior de temperaturas elevadas), el que se considera que es responsable de la formación de altos niveles de impurezas y subproductos (predominantemente causados por ésteres de ácidos grasos de glicidol y ésteres de ácidos grasos de MCPD); porque, se sabe que el tratamiento de refinamiento con aplicación de calor o altas temperaturas conduce a estos subproductos tóxicos. Pero, como han descubierto ahora sorprendentemente los autores de la invención, ya la síntesis nueva de por sí de ésteres de poliol de ácidos grasos, particularmente ésteres de glicerol de ácidos grasos, tales como triglicéridos de cadena media (MCT), especialmente tricaprilina, pero también otros, produce cantidades altas de estos subproductos tóxicos no deseados cuando, aparte del posterior postratamiento de refinamiento de múltiples etapas necesario (destilación de múltiples etapas anterior a temperaturas elevadas), que ya produce cantidades más altas de estos subproductos tóxicos de todos modos, se aplican además de condiciones de esterificación drásticas, especialmente altas temperaturas por encima de 180 °C y hasta 230 °C combinadas con el uso de catalizadores basados en metal, con el fin de lograr índices de ácido e hidroxilo bajos pero también grados de esterificación altos. Por lo tanto, es completamente asombroso el hallazgo por los autores de la invención de que la intención de evitar, con respecto a estos subproductos tóxicos, debe iniciarse mucho antes en la línea de procedimiento (es decir, por parte de la propia síntesis y también ya en la selección aguas arriba del grado de pureza de los materiales de partida basados en glicerol).

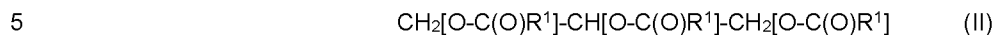
Aunque se ha hecho mucho esfuerzo en la última década para encontrar condiciones de refinamiento optimizadas para aceites y grasas naturales, en particular en el aceite de palma, con el fin de reducir el contenido de subproductos tóxicos, sobre todo ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol, no hubo un intento sistemático en la técnica anterior de encontrar condiciones adecuadas en el caso de una reacción de condensación convencional para la fabricación de triglicéridos sintéticos. Sin embargo, una simple transferencia de las enseñanzas de los estudios relacionados con el refinamiento de aceite natural no es suficiente con mucho, ya que estas enseñanzas se centran exclusivamente en una reducción a *posteriori* o retroactiva de impurezas de los subproductos ya formados y presentes en los productos finales, pero sin tener en cuenta la necesidad simultáneamente existente de un nivel alto de calidad (es decir, la necesidad de evitar *a priori* la formación de estos subproductos tóxicos no deseados en el origen de su formación). Además, estas enseñanzas anteriores no proporcionan ningún análisis de la causa con respecto al origen de estos subproductos tóxicos, sobre todo ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol.

- Por consiguiente y de manera absolutamente sorprendente, como han descubierto inesperadamente los autores de la invención, cuando se aplica una combinación de las cuatro características y/o medidas anteriores (i) a (iv), la especificación de pureza definida anteriormente, que unifica una combinación de las cinco propiedades de pureza mencionadas anteriormente (1) a (5), puede alcanzarse de manera eficiente. Por lo tanto, según la presente invención,
- 5 las características y/o medidas mencionadas anteriormente, especialmente las características y/o medidas (ii) a (iv) mencionadas anteriormente, evitan la formación de subproductos tóxicos, tales como ésteres de ácidos grasos de glicidol y ésteres de ácidos grasos de MCPD, en su origen evitando la causa de su formación mientras que la característica y/o medida (i) predominante permite la eliminación eficiente y selectiva de cualquier resto de estos subproductos tóxicos a pesar de todo formados o arrastrados de otro modo.
- 10 Así, por primera vez, los autores de la invención han podido proporcionar un concepto de producción de tricaprilina de alta pureza con rendimientos y tasas de conversión altos, concepto que es independiente de cualquier ruta de síntesis específica. En otras palabras, los autores de la invención han sido capaces, por primera vez, de proporcionar un concepto respectivo que es universal para este propósito.
- Mediante una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros presentes en el producto de reacción resultante y/o el tratamiento del producto de reacción resultante con al menos un agente nucleófilo, respectivamente, seleccionando condiciones de esterificación relativamente suaves en ausencia de cualquier catalizador basado en metal y/o seleccionando el grado de pureza del material de partida de glicerol, sorprendentemente es posible producir tricaprilina que presenta una combinación múltiple de propiedades del producto, de contenidos de triglicéridos altos, índices de acidez e hidroxilo bajos, así como contenidos totales bajos
- 15 de ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol, a la vez que se evitan condiciones de esterificación duras y procedimientos de pre y/o postratamiento laboriosos e ineficientes.
- Aparte de esto, el procedimiento de la invención es al mismo tiempo altamente flexible y compatible con los procedimientos e instalaciones de producción conocidos de la técnica anterior para esta sustancia, ya que las características y/o medidas (i) a (iv) mencionadas anteriormente pueden implementarse o usarse fácilmente para
- 20 modificar procedimientos e instalaciones de producción conocidos para esta sustancia.
- A diferencia de esto, la producción de la técnica anterior de esta sustancia mediante procedimientos de síntesis convencionales con un postratamiento muy costoso y laborioso es muy compleja, cara e ineficiente, ya que los procedimientos de síntesis de la técnica anterior producen cantidades bastante grandes de los subproductos e impurezas tóxicos mencionados anteriormente que luego deben separarse del respectivo producto bruto en
- 25 operaciones de postratamiento complejas y en su mayoría de múltiples etapas. Sobre todo, las operaciones de postratamiento muy costosas y laboriosas tampoco pueden aumentar la calidad del producto con respecto a grados de esterificación altos y grados de ácido bajos en el producto final. Tampoco se puede influir de esta manera en los rendimientos del procedimiento de fabricación como tal.
- Dentro del alcance de la presente invención, por primera vez se pudo proporcionar un procedimiento de producción que trabajaba eficazmente, con el que se puede producir tricaprilina con niveles altos de contenido de esta sustancia, niveles de esterificación altos y niveles de ácido muy bajos, estando al mismo tiempo exenta o al menos esencialmente exenta de los productos secundarios e impurezas tóxicos mencionados anteriormente.
- 30 Además, el procedimiento de fabricación según la invención se puede operar de manera económica y también se puede implementar a gran escala.
- En especial, el procedimiento de producción de la invención usa compuestos de partida disponibles en el mercado y permite además una gestión del procedimiento relativamente sencilla incluso en el caso de la implementación a gran escala.
- A diferencia de los métodos de producción convencionales de la técnica anterior que requieren operaciones de postratamiento complejas adicionales, el procedimiento de producción según la invención no utiliza dichas operaciones de postratamiento complejas, pero no obstante logra excelentes rendimientos, en donde la formación de subproductos tóxicos se minimiza o incluso se evita del todo.
- 35 Además, el procedimiento de la invención es fácil de llevar a cabo y económico. En especial, el procedimiento de preparación según la invención, en especial la esterificación, se lleva a cabo normalmente en ausencia de disolventes y/o sin ningún disolvente (es decir, como una reacción en masa o como reacción en sustancia o como una denominada *reacción en masa*); por consiguiente, el producto de reacción obtenido no está contaminado con disolvente y no hay que separar y desechar o reciclar disolvente alguno de manera costosa y con gran consumo de energía, después de llevar a cabo el procedimiento o reacción. Además, no se forman o al menos esencialmente no se forman subproductos tóxicos.
- 40 En resumen, como se ha indicado anteriormente en el presente documento, la presente invención se refiere por lo tanto a un procedimiento para producir tricaprilina (es decir, trioctanoilglicérido o tricaprililglicerol), especialmente con un grado de pureza alto,
- 50 en donde el 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina) de fórmula (I)



o su forma protegido o precursor seleccionado de solketal (isopropilidenglicerol), se usa como material de partida y se hace reaccionar y/o se convierte en tricaprilina,

para producir, como producto de reacción, la tricaprilina de fórmula (II)



en donde en la fórmula (II) el radical R^1 representa un radical alquilo C_7 alifático saturado lineal de fórmula $(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$ (es decir, un radical n-heptílico),

en donde el procedimiento comprende al menos una etapa de esterificación, especialmente una etapa de esterificación que usa ácidos grasos C_8 , especialmente ácidos grasos C_8 lineales saturados o mono o poliinsaturados, y/o sus anhídridos y/o ésteres (preferiblemente ésteres alquílicos C_1-C_4), preferiblemente al menos una etapa de esterificación que usa ácido caprílico (es decir, ácido n-octílico o ácido 1-heptanocarboxílico) de fórmula $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$ y/o su anhídrido o ésteres (preferiblemente ésteres de alquilo C_1-C_4).

Como ya se ha expuesto anteriormente en el presente documento, el procedimiento de la invención se caracteriza por una combinación de las cuatro características y/o medidas (i) a (iv) siguientes, cuyas características y/o medidas (i) a (iv) se explicarán con más detalle en lo sucesivo, en concreto:

(i) se lleva a cabo una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol, particularmente ésteres de ácido caprílico de MCPD) y ésteres de glicidol de ácidos grasos (particularmente ésteres de glicidol de ácido caprílico), presentes en el producto de reacción resultante y/o el producto de reacción resultante se trata y/o se pone en contacto con al menos un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, más preferiblemente con hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-) en particular para una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluro, en especial de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol) y ésteres de glicidol de ácidos grasos;

(ii) la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo y/o se realiza a temperaturas que no superan 180°C , especialmente que no superan 150°C , particularmente que no superan 120°C , preferiblemente que no superan 100°C , más preferiblemente que no superan 80°C , incluso más preferiblemente que no superan 50°C ;

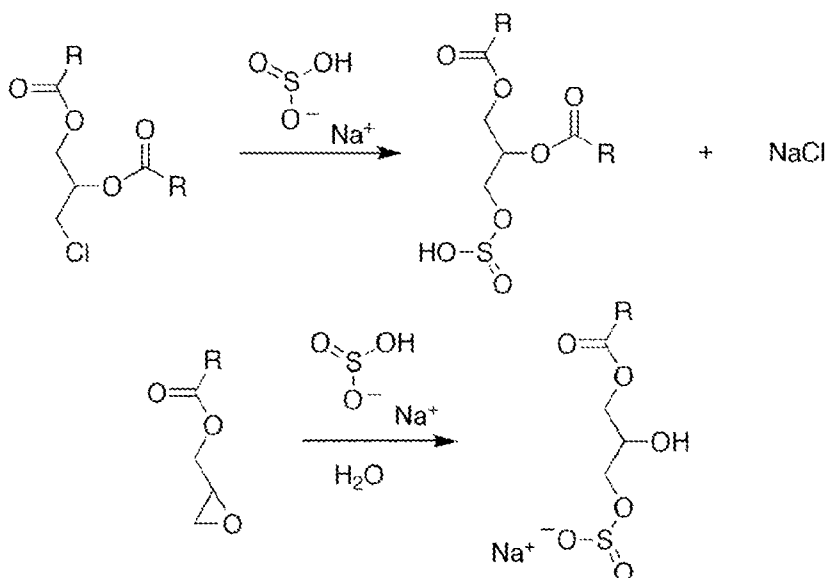
(iii) el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal (isopropilidenglicerol) usado como material de partida está al menos esencialmente exento de cualquier especie clorada, comprendiendo un contenido total de especies cloradas de como máximo 1 ppm, especialmente como máximo 0,5 ppm, preferiblemente como máximo 0,1 ppm, basado en el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal (isopropilidenglicerol);

(iv) la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo y/o se realiza en ausencia de cualquier catalizador basado en metal.

En cuanto a la característica y/o medida (i), debe destacarse lo siguiente y debe tenerse en cuenta: Según dicha característica y/o medida (i), se contempla que se realiza una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol, particularmente ésteres de ácido caprílico de MCPD) y ésteres de glicidol de ácidos grasos (particularmente ésteres de glicidol de ácido caprílico), presentes en el producto de reacción resultante y/o el producto de reacción resultante se trata y/o se pone en contacto con al menos un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, más preferiblemente con hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-), en particular para una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluro, en especial de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol, en particular ésteres de ácido caprílico de MCPD) y ésteres de glicidol de ácidos grasos (en particular ésteres de glicidol de ácido caprílico).

Como han descubierto sorprendentemente los autores de la invención, cuando se usan los agentes nucleófilos mencionados anteriormente, se realiza una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol, particularmente ésteres de ácido caprílico de MCPD) y ésteres de glicidol de ácidos grasos (particularmente ésteres de glicidol de ácido caprílico). Esto es aún más sorprendente, ya que estas impurezas basadas en haluro están presentes habitualmente solo en cantidades muy bajas, especialmente solamente como restos; sin embargo, el tratamiento antes descrito con los agentes nucleófilos antes definidos conduce normalmente a una derivación selectiva de estas sustancias según el siguiente esquema de reacción, cuyos derivados después se pueden retirar o eliminar fácilmente, es decir, separar del producto de reacción final (véanse las explicaciones a continuación).

El siguiente esquema de reacción muestra, como un ejemplo meramente ilustrativo pero no limitante, la derivatización selectiva de impurezas basadas en haluros, en concreto la derivatización selectiva de un éster de ácido graso de MCPD (reacción superior), por un lado, y la derivatización selectiva de un éster de ácido graso de glicidol (reacción inferior), por otro lado, en donde se usa hidrogenosulfito de sodio (bisulfito de sodio, NaHSO_3) (como un ejemplo meramente ilustrativo pero no limitante) como un agente nucleófilo y el radical R, independientemente entre sí, indica un radical alquilo C_7 saturado lineal. Como puede verse a partir de este esquema de reacción, el agente nucleófilo sustituye, a través de una denominada sustitución nucleófila, preferiblemente a través de un denominado mecanismo de reacción tipo $\text{S}_{\text{N}}2$, el átomo de cloro unido orgánicamente en el éster de ácido graso de MCPD y el átomo de cloro se elimina como cloruro de sodio, que puede separarse fácilmente con la fase de base acuosa junto con el producto de sustitución (reacción superior). Como puede verse a partir de este esquema de reacción, el agente nucleófilo también puede reaccionar con el éster de ácido graso de glicidol con apertura del anillo para producir también un producto soluble en agua (reacción inferior). La separación del producto triglicérido purificado, después de la separación de la fase de base acuosa, puede efectuarse, p. ej., mediante destilación (p. ej., destilación de corto recorrido).



Como se muestra en el esquema de reacción anterior, las impurezas basadas en haluro (es decir, ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol) pueden eliminarse eficazmente mediante reacción selectiva con el agente nucleófilo (aquí: p. ej., bisulfito = hidrogenosulfito). Las impurezas basadas en haluro se convierten selectivamente (incluso si están presentes solo como restos) en moléculas solubles en agua que luego pueden separarse fácilmente, especialmente, p. ej., lavando con agua o destilación de corto recorrido.

Por lo tanto, mediante la característica y/o medida (i) de la invención, las impurezas basadas en haluros, especialmente ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol, pueden eliminarse selectivamente por derivatización, sin afectar o influir en las otras propiedades relevantes del producto, tales como, p. ej., índice de ácido (AV), índice de hidroxilo (OHV) y contenido de triglicéridos.

Por lo tanto, la característica y/o medida (i) anterior es un medio eficaz con el fin de eliminar selectivamente impurezas tóxicas basadas en haluros tales como, p.ej., ésteres de glicidol de ácidos grasos genotóxicos y ésteres de ácidos grasos de MCPD nefrotóxicos. Los productos de derivatización resultantes pueden eliminarse fácilmente, es decir, mediante lavado o mediante destilación de corto recorrido (en donde los productos derivatizados habitualmente permanecen o se mantienen en el residuo de destilación (sumidero) en caso de destilación de corto recorrido). Como también se muestra en el esquema de reacción anterior, el átomo de cloro se convierte preferiblemente en cloruro de sodio inocuo, que se separa fácilmente por lavado con la fase acuosa.

Generalmente, se prefiere que la característica y/o medida (i) anteriores se realice como un tratamiento de una etapa o de etapa única. Sin embargo, particularmente en el caso de grados más altos de impurificaciones, también es posible realizar el tratamiento y/o contacto de la tricaprilina que se va a purificar con el agente nucleófilo repetidamente, especialmente en dos o más ciclos y/o como un procedimiento de múltiples etapas. Sin embargo, se prefiere realizar el tratamiento y/o contacto de la tricaprilina que se va a purificar con el agente nucleofílico en una etapa (es decir, sin ningún tratamiento y/o contacto repetido); particularmente en el caso de grados más altos de impurificaciones, también es posible, como una realización alternativa, usar cantidades o concentraciones más altas del agente nucleofílico en lugar de realizar un tratamiento y/o contacto repetido.

Por consiguiente, mediante la característica y/o medida (i) de la invención, es posible la eliminación o separación selectiva incluso de cantidades bajas, preferiblemente restos, de impurezas tóxicas basadas en haluros de una manera

eficiente y selectiva, en concreto sin influir en otras propiedades requeridas y deseadas del producto resultante (tales como, p. ej., índices de acidez bajos e índices de hidroxilo bajos, así como contenidos de triglicéridos altos).

En cuanto a la característica y/o medida (ii), se debe destacar lo siguiente y se debe tener en cuenta: Según dicha característica y/o medida (ii), se prevé que la al menos una etapa de esterificación se lleve a cabo y/o se realice a temperaturas que no superen 180 °C, especialmente que no superen 150 °C, particularmente que no superen 120 °C, preferiblemente que no superen 100 °C, más preferiblemente que no superen 80 °C, incluso más preferiblemente que no superen 50 °C.

Sorprendentemente, como han descubierto los autores de la invención, la limitación de las temperaturas durante la al menos una etapa de esterificación es también un medio eficiente con el fin de evitar la formación de impurezas tóxicas, especialmente ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol, durante la esterificación. Sin embargo, por el procedimiento de la invención se alcanzan tasas de conversión altas, rendimientos altos, así como niveles altos de esterificación, en particular también contenidos altos de triglicéridos con índices de acidez e hidroxilo bajos, especialmente cuando se tienen en cuenta otras características y/o medidas, en particular cuando se aplican las rutas de síntesis descritas en lo sucesivo.

Por consiguiente, el procedimiento de la invención hace posible, por primera vez, llevar a cabo la al menos una etapa de esterificación en condiciones relativamente suaves, especialmente con el fin de evitar la formación de subproductos tóxicos del tipo mencionado anteriormente, mientras que al mismo tiempo se garantizan niveles altos de esterificación, especialmente contenidos altos de triglicéridos, y tasas de conversión y rendimientos excelentes.

Sobre todo en combinación con al menos una de las otras características y/o medidas (i), (iii) y/o (iv) mencionadas anteriormente, la característica y/o medida (ii) de la invención conduce a resultados excelentes.

En cuanto a la característica y/o medida (iii), debe destacarse lo siguiente y debe tenerse en cuenta: Según dicha característica y/o medida (iii), se prevé que el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal (isopropilidenglicerol) usado como material de partida esté al menos esencialmente exento de cualquier especie clorada, comprendiendo un contenido total de especies cloradas de como máximo 1 ppm, especialmente como máximo 0,5 ppm, preferiblemente como máximo 0,1 ppm, basado en el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal (isopropilidenglicerol).

Como han descubierto sorprendentemente los autores de la invención, la presencia de especies cloradas, especialmente el denominado contenido total de especies cloradas, tiene una influencia crucial en la formación de subproductos tóxicos en el producto de reacción final, en concreto con respecto a la formación de ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol tóxicos.

Por lo tanto, la selección de los materiales de partida en forma de 1,2,3-propanotriol o su forma de protección seleccionada de solketal en cuanto a sus grados de pureza tiene muy sorprendentemente un papel clave en evitar la formación de subproductos tóxicos (p. ej., MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol) durante la esterificación. Seleccionando este material de partida como al menos esencialmente exento de cualquier especie clorada con el contenido total indicado de especies cloradas, la formación de estos subproductos tóxicos se evita eficazmente o al menos se minimiza en un grado máximo.

En la técnica anterior, era completamente desconocido y no se había observado en absoluto hasta el momento que el contenido de especies cloradas en los materiales de partida en forma de 1,2,3-propanotriol o su forma protegida (seleccionada de solketal) tiene tal influencia decisiva en el grado de pureza del producto de reacción final resultante (es decir, la tricaprilina).

Los productos de partida en forma de 1,2,3-propanotriol o su forma protegida seleccionados de solketal con las purzas requeridas en general están disponibles como productos comercializados.

El 1,2,3-propanotriol con el grado de pureza requerido como se usa en la presente invención puede obtenerse p. ej. de una fuente petroquímica que procede de epiclorhidrina o de una fuente oleoquímica que procede p. ej. de la división hidrolítica de grasas y aceites naturales. Los glicerol derivados petroquímica u oleoquímicamente con grados de pureza y cualidades apropiados se obtienen principalmente mediante purificación por técnicas físicas (p. ej., destilación y filtración por membrana tal como ultrafiltración por membrana).

Como muestran sorprendentemente los datos experimentales de los autores de la invención, a diferencia del contenido de especies cloradas del glicerol o su derivado protegido (seleccionado de solketal) como materiales de partida, el contenido de especies cloradas de los materiales de partida restantes, es decir, los ácidos grasos C_8 , especialmente ácidos grasos C_8 lineales saturados o mono o poliinsaturados, y/o sus anhídridos y/o ésteres (preferiblemente ésteres alquílicos C_1 - C_4), preferiblemente ácido caprílico y/o sus anhídridos o ésteres (preferiblemente ésteres alquílicos C_1 - C_4), usados también para la al menos etapa de esterificación, no desempeñan dicho papel clave. La esterificación realizada con ácido caprílico y/o su anhídrido y/o ésteres que comprenden contenidos totales de especies cloradas en el intervalo de 20 ppm a 100 ppm no conduce a la formación de ésteres de glicidol y de MCPD tóxicos durante la esterificación con la condición de que, al mismo tiempo, se use 1,2,3-propanotriol o su forma de protección seleccionada de solketal con los grados de pureza de la invención (es decir, contenido total de especies cloradas de

como máximo 1 ppm, especialmente como máximo 0,5 ppm, preferiblemente como máximo 0,1 ppm). A su vez, como muestran también sorprendentemente datos experimentales adicionales de los autores de la invención, el 1,2,3-propanotriol o su forma de protección seleccionada de solketal que comprende contenidos totales de especies cloradas en el intervalo de 20 ppm a 100 ppm conduce a la formación significativa de ésteres de ácidos grasos de glicidol y MCPD tóxicos durante la esterificación incluso si los materiales de partida restantes, es decir, los ácidos grasos C₈, especialmente ácidos grasos C₈ lineales saturados o mono o poliinsaturados, y/o sus anhídridos y/o ésteres, preferiblemente ácido caprílico y/o su anhídrido o ésteres, comprenden grados de pureza altos (es decir, contenido total de especies cloradas de como máximo 1 ppm, especialmente como máximo 0,5 ppm, preferiblemente como máximo 0,1 ppm). Sin estar ligado a ninguna teoría específica, este sorprendente fenómeno podría explicarse posiblemente por el hecho de que el 1,2,3-propanotriol o su forma de protección seleccionada de solketal comprende al menos predominantemente las especies cloradas en forma orgánicamente unida donde contribuyen a formar ésteres de ácidos grasos de glicidol y de MCPD durante la esterificación, mientras que en el caso de los ácidos grasos C₈, especialmente ácidos grasos C₈ lineales saturados o mono o poliinsaturados, y/o sus anhídridos y/o ésteres, preferiblemente ácido caprílico y/o su anhídrido o ésteres, estas sustancias podrían comprender al menos predominantemente especies cloradas arrastradas en una forma inorgánica, especialmente como sales inorgánicas tales como NaCl, que no pueden contribuir a formar ésteres de ácidos grasos de glicidol y de MCPD durante la esterificación en absoluto (o como máximo solo en una extensión insignificante).

Por consiguiente, en conjunto, la selección específica de los materiales de partida basados en glicerol y basados en solketal mencionados anteriormente con respecto a su grado de pureza, especialmente su contenido de especies cloradas, y la minimización del contenido total de especies cloradas en estos materiales de partida también desempeña un papel clave para la pureza y calidad del producto de reacción final.

En cuanto a la característica y/o medida (iv), se debe destacar lo siguiente y se debe tener en cuenta: Según dicha característica y/o medida (iv), se prevé que la al menos una etapa de esterificación se lleve a cabo y/o realice en ausencia de cualquier catalizador basado en metal.

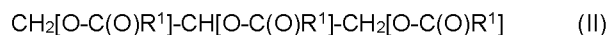
Realizar la al menos una etapa de esterificación en ausencia de cualquier catalizador basado en metal también es un problema clave en el procedimiento de la invención ya que dichos catalizadores basados en metal a menudo introducen o arrastran cantidades significativas de haluros no deseados, especialmente cloruros. Los haluros introducidos o arrastrados de este modo, especialmente cloruros, pueden conducir entonces a la formación no deseada de subproductos tóxicos, especialmente ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol, durante la esterificación. Evitando dicho catalizador basado en metal durante la esterificación, se evita o previene así eficientemente la introducción o arrastre incontrolado e indeseado de impurezas basadas en haluro.

Además, en contraste con los catalizadores basados en enzimas usados durante la esterificación según el procedimiento de la invención según realizaciones particulares, los catalizadores basados en metales (tales como, p. ej., titanato de tetrabutilo) requieren temperaturas relativamente altas (p. ej., entre 190 °C y 230 °C) para la esterificación, conduciendo así a la formación no deseada e incontrolada de los subproductos tóxicos mencionados anteriormente, especialmente ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol.

Por consiguiente, también la característica y/o medida (iv) de la invención contribuye significativamente a obtener el producto de reacción final con las características deseadas con respecto a un excelente grado de pureza y otras propiedades, tales como, p. ej., índices de acidez bajos, índices de hidroxilo bajos y contenidos altos de triglicéridos.

Por lo tanto, en conjunto, según la presente invención, el procedimiento de la presente invención produce tricaprilina con un grado de pureza alto.

Particularmente, según el procedimiento de la presente invención, el producto de reacción, especialmente la tricaprilina de fórmula (II)



en donde en la fórmula (II) el radical R¹ representa un radical alquilo C₇ alifático saturado lineal de fórmula-(CH₂)₆-CH₃ (es decir, un radical n-heptílico),

se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en su combinación y/o cumple la siguiente especificación de producto:

(1) índice de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): ≤ 0,5 mg de KOH/g, especialmente ≤ 0,2 mg de KOH/g, preferiblemente ≤ 0,1 mg de KOH/g; y

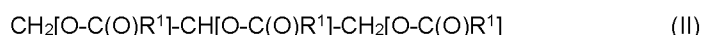
(2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): ≤ 0,5 mg de KOH/g, especialmente ≤ 0,2 mg de KOH/g, preferiblemente ≤ 0,1 mg de KOH/g; y

(3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): ≥ 99%, especialmente ≥ 99,2%, preferiblemente ≥ 99,5%, cada uno basado en el producto de reacción; y

(4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos), determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción; y

- 5 (5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción.

- 10 En particular, en otras palabras, según la presente invención, el procedimiento se realiza de manera que y/o las características y/o medidas (i) a (iv) se aplican y/o realizan con la condición de que el producto de reacción, especialmente la tricaprilina de fórmula (II)



en donde en la fórmula (II) el radical R^1 representa un radical alquilo C_7 alifático saturado lineal de fórmula $(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$ (es decir, un radical n-heptílico),

- 15 se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en su combinación y/o cumple la siguiente especificación de producto:

(1) índice de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

- 20 (2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

(3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): $\geq 99\%$, especialmente $\geq 99,2\%$, preferiblemente $\geq 99,5\%$, cada uno basado en el producto de reacción; y

- 25 (4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos), determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción; y

- 30 (5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción.

- 35 Sorprendentemente, el producto de reacción de la invención unifica las cinco propiedades (1) a (5) mencionadas anteriormente, que se han considerado hasta ahora incompatibles entre sí en su combinación en conjunto. Para ello, según los métodos de la técnica anterior, cuando se aumenta el contenido de triglicéridos y se reducen los índices de acidez e hidroxilo, normalmente se producen contenidos totales altos de ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol debido a condiciones drásticas de esterificación; a su vez, cuando se reducen los contenidos totales de ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol, según la técnica anterior, se alcanzan contenidos de triglicéridos relativamente bajos con índices altos de acidez e hidroxilo.

- 40 A diferencia de esta técnica anterior, la presente invención hace posible, por primera vez, proporcionar una combinación de las cinco propiedades (1) a (5) mencionadas anteriormente en uno y el mismo producto. Por consiguiente, los productos de reacción de la invención resultantes del procedimiento de la invención son muy adecuados para aplicaciones alimentarias y farmacéuticas, incluso en aplicaciones parenterales con altas dosificaciones y/o concentraciones.

- 45 Según la presente invención, el producto de reacción de la invención que resulta del procedimiento de la presente invención tiene un índice de acidez (AV) muy bajo, en concreto, un índice de acidez (AV), especialmente determinado según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0) $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g. El parámetro del denominado índice de acidez indica los ácidos libres residuales que se originan en la esterificación. Cuanto menor es el índice de acidez, mejor es la calidad del producto. Especialmente, los índices de acidez muy bajos previstos por la presente invención conducen a una alta estabilidad del producto de reacción, especialmente una excelente estabilidad a largo plazo y/o estabilidad de almacenamiento, así como una excelente estabilidad en vida útil, del producto de reacción resultante (es decir, tricaprilina).

Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, según la presente invención, el índice de acidez (AV) se determina normalmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0). El índice de acidez (también denominado como sinónimo índice de neutralización o número de ácido o acidez) es la masa de hidróxido de potasio (KOH) en miligramos, que se requiere para neutralizar un gramo de sustancia química; el índice de acidez es en

particular una medida del número de grupos ácido carboxílico en un compuesto químico (en este caso: tricaprilina). El estándar indicado en la Ph. Eur. 2.5.1 se basa en un método de valoración.

Aparte del parámetro del índice de acidez (AV), también el índice de hidroxilo (OHV) del producto de reacción de la invención obtenido a partir del procedimiento de la presente invención juega un papel clave. Según la presente invención, el producto de reacción de la invención también tiene un índice de hidroxilo (OHV) muy bajo, en concreto, un índice de hidroxilo (OHV), especialmente determinado según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0) $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g. En el presente caso, el índice de hidroxilo (OHV) es una medida del grado de esterificación e indica niveles de esterificación muy altos en los productos de reacción de la invención.

Según la presente invención, el índice de hidroxilo (OHV) se determina especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0). El índice de hidroxilo determinado según este método se define como el número de miligramos de hidróxido de potasio (KOH) necesarios para neutralizar el ácido acético absorbido en la acetilación de un gramo de una sustancia química que contiene grupos hidroxilo libres (aquí: tricaprilina). Por lo tanto, el índice de hidroxilo es una medida del contenido de grupos hidroxilo libres en una sustancia química (aquí: tricaprilina), normalmente expresado en unidades de la masa de hidróxido de potasio (KOH) en miligramos equivalentes al contenido de hidroxilo de un gramo de la sustancia química. El método de determinación indicado en la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0) comprende la acetilación de los grupos hidroxilo libres del producto de reacción (aquí: tricaprilina) con anhídrido acético en disolvente piridina, en donde, después de completarse la reacción, se añade agua y el anhídrido acético sin reaccionar restante se convierte en ácido acético y se mide por valoración con hidróxido potásico.

Así, en el caso del producto de reacción de la invención, la tricaprilina de la presente invención, aparte de un índice de acidez (AV) muy bajo, también comprende, al mismo tiempo, índices de hidroxilo (OHV) muy bajos, como se indicó anteriormente en el presente documento, correspondientes a grados de esterificación altos.

Además, como tercer parámetro y/o característica (3), el producto de reacción de la invención presenta un contenido de triglicéridos muy alto, en concreto, un contenido de triglicéridos determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0), $\geq 99\%$, especialmente $\geq 99,2\%$, preferiblemente $\geq 99,5\%$, cada uno basado en el producto de reacción. Estos valores extremadamente altos para el contenido de triglicéridos también indican el alto grado de pureza del producto de reacción de la invención. El contenido de triglicéridos de los productos de la invención se determina particularmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0). Este método se basa en la determinación por cromatografía de gases.

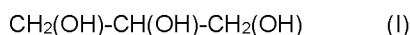
Aparte de los parámetros y/o características del índice de acidez (AV) bajo, índice de hidroxilo (OHV) bajo y contenido de triglicéridos alto, el producto de reacción de la invención también se caracteriza por contenidos totales extremadamente bajos de ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol: El contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol), especialmente determinado según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]) es $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción y; el contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, especialmente determinado según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]) es $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción.

El método de determinación indicado de DGF C-VI 18 (10) permite una cuantificación fiable de estas impurezas tóxicas. Sobre todo, el producto de reacción de la invención que resulta del procedimiento de la presente invención combina estos contenidos totales muy bajos de ésteres tóxicos con niveles altos de contenido de triglicéridos e índices bajos de acidez e hidróxido, como se indicó anteriormente en el presente documento.

Por consiguiente, la combinación quíntuple de las características y/o parámetros (1) a (5) mencionados anteriormente es una característica única del producto de reacción obtenido a partir del procedimiento de la presente invención y delimita este producto de reacción de productos de reacción de la técnica anterior del mismo tipo. Por lo tanto, por primera vez, el procedimiento de la presente invención permite producir tricaprilina con grados de pureza altos, indicados por valores de acidez bajos y valores de hidroxilo bajos, mientras que al mismo tiempo proporciona contenidos de triglicéridos muy altos y contenidos totales extremadamente bajos de ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol tóxicos.

Según una realización particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir tricaprilina (es decir, trioctanoilglicérido o tricaprililglicerol), especialmente con un grado de pureza alto, especialmente al procedimiento como se describe o define anteriormente en el presente documento,

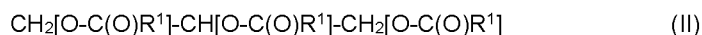
en donde el 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina) de fórmula (I)



o su forma protegida o precursor seleccionado de solketal (isopropilidenglicerol) se utiliza como material de partida y

se hace reaccionar y/o se convierte en tricaprilina,

para así producir, como un producto de reacción, la tricaprilina de fórmula (II)



en donde en la fórmula (II) el radical R^1 representa un radical alquilo C_7 alifático saturado lineal de fórmula $(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$ (es decir, un radical n-heptílico),

en donde el procedimiento comprende al menos una etapa de esterificación, especialmente una etapa de esterificación que usa ácidos grasos C_8 , especialmente ácidos grasos C_8 lineales saturados o mono o poliinsaturados, y/o sus anhídridos y/o ésteres (preferiblemente ésteres de alquilo C_1-C_4), preferiblemente al menos una etapa de esterificación usando ácido caprílico (es decir, ácido n-octílico o ácido 1-heptanocarboxílico) de fórmula $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$ y/o su anhídrido o ésteres (preferiblemente ésteres de alquilo C_1-C_4);

en donde el procedimiento se caracteriza por una combinación de las cuatro características y/o medidas (i) a (iv) siguientes:

(i) se realiza una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos, particularmente ésteres de ácido caprílico de MCPD) y ésteres de glicidol de ácidos grasos (particularmente ésteres de glicidol de ácido caprílico), presentes en el producto de reacción resultante y/o el producto de reacción resultante se trata y/o se pone en contacto con al menos un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, más preferiblemente con hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-), en particular para una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluro, en particular de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos) y ésteres de glicidol de ácidos grasos;

(ii) la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo y/o se realiza a temperaturas que no superan 180°C , especialmente que no superan 150°C , particularmente que no superan 120°C , preferiblemente que no superan 100°C , más preferiblemente que no superan 80°C , incluso más preferiblemente que no superan 50°C ;

(iii) el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal (isopropilidenglicerol) usado como material de partida está al menos esencialmente exento de cualquier especie clorada, comprendiendo un contenido total de especies cloradas de como máximo 1 ppm, especialmente como máximo 0,5 ppm, preferiblemente como máximo 0,1 ppm, basado en el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal (isopropilidenglicerol);

(iv) la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo y/o se realiza en ausencia de cualquier catalizador basado en metal,

en donde el procedimiento se realiza de manera que y/o las características y/o medidas (i) a (iv) se aplican y/o realizan con la condición de que el producto de reacción, especialmente la tricaprilina de la fórmula (II) anterior, se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en combinación y/o cumple la siguiente especificación de producto:

(1) índice de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

(2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

(3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): $\geq 99\%$, especialmente $\geq 99,2\%$, preferiblemente $\geq 99,5\%$, cada uno basado en el producto de reacción; y

(4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos), determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción; y

(5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción.

Según una realización adicional particular de la presente invención, el procedimiento de la invención se realiza de manera que y/o las características y/o medidas (i) a (iv) se aplican y/o realizan con la condición de que el producto de reacción, especialmente la tricaprilina de la fórmula (II) anterior, se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en su combinación y/o cumple la siguiente especificación de producto:

(1) valor de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

(2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

5 (3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): $\geq 99,5\%$, especialmente $\geq 99,6\%$, preferiblemente $\geq 99,8\%$, cada uno basado en el producto de reacción; y

10 (4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos), determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,1$ ppm basado en el producto de reacción; y

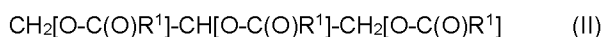
(5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,1$ ppm basado en el producto de reacción.

15 Dicho producto de reacción, especialmente la tricaprilina de la fórmula general (II) anterior, es particularmente apropiado para aplicaciones que requieren grados de pureza altos y al mismo tiempo niveles altos de principio activo, p. ej. para aplicaciones y usos nutricionales y sobre todo farmacéuticos (p. ej. incluso para aplicaciones parenterales en dosificaciones altas y/o con concentraciones altas).

20 Como se ha indicado anteriormente en el presente documento, el procedimiento de la invención comprende al menos una etapa de esterificación, especialmente usando ácidos grasos C_8 , especialmente ácidos grasos C_8 lineales saturados o mono o poliinsaturados, y/o sus anhídridos y/o ésteres (preferiblemente ésteres de alquilo C_1-C_4), preferiblemente usando ácido caprílico (es decir, ácido n-octílico o ácido 1-heptanocarboxílico) de fórmula $CH_3-(CH_2)_6-COOH$ y/o su anhídrido o sus ésteres (preferiblemente ésteres de alquilo C_1-C_4).

Según una realización particular del procedimiento de la invención, en la al menos una etapa de esterificación se usa el ácido caprílico de fórmula $CH_3-(CH_2)_6-COOH$ y/o su anhídrido o ésteres (preferiblemente ésteres de alquilo C_1-C_4).

25 Como ya se ha indicado anteriormente en el presente documento, según el procedimiento de la invención, se proporciona y/o produce, como producto de reacción, la tricaprilina de fórmula (II)



en donde en la fórmula (II) el radical R^1 representa un radical alquilo C_7 alifático saturado lineal de fórmula $-(CH_2)_6-CH_3$ (es decir, un radical n-heptílico).

30 A este respecto, según una realización particular del procedimiento de la invención, se prevé

que el producto de reacción es tricaprilina; y/o

que en la fórmula (II) anterior el radical R^1 representa un radical alquilo C_7 alifático saturado lineal; y/o

que en al menos una etapa de esterificación se usa ácido octanoico (ácido caprílico) y/o su anhídrido y/o ésteres (preferiblemente ésteres de alquilo C_1-C_4).

35 Como ya se ha indicado anteriormente en el presente documento, según la presente invención, el procedimiento de la invención se caracteriza por una combinación de las cuatro características y/o medidas (i) a (iv) definidas anteriormente.

A este respecto, el procedimiento de la invención se caracteriza por una combinación de las cuatro características y/o medidas (i) a (iv) definidas anteriormente.

40 Finalmente, el procedimiento de la invención se caracteriza por una combinación de todas las características y/o medidas (i) a (iv) definidas anteriormente.

Como ya se ha indicado anteriormente en el presente documento, según la presente invención, cuando se aplican las características y/o medidas (i) y (ii) y (iii) y (iv) definidas anteriormente, se obtiene tricaprilina, especialmente con un grado de pureza alto, según la especificación del producto de referencia anterior.

45 Según una realización particular del procedimiento de la invención, se prefiere particularmente que el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo también etapas opcionales de pretratamiento y/o postratamiento si las hay, se lleve a cabo y/o realice a temperaturas que no superen $180^\circ C$, especialmente que no superen $160^\circ C$, particularmente que no superen $150^\circ C$, preferiblemente que no superen $120^\circ C$.

50 En otras palabras, según esta realización particular del procedimiento de la invención, se prefiere particularmente que el procedimiento se caracterice por la característica y/o medida adicional (v):

(v) el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo también etapas opcionales de pretratamiento y/o postratamiento si las hay, se lleva a cabo y/o realiza a temperaturas que no superan 180 °C, especialmente que no superan 160 °C, particularmente que no superan 150 °C, preferiblemente que no superan 120 °C.

- 5 Mediante esta medida (v), puede evitarse eficazmente la formación de subproductos tóxicos, tales como p. ej. ésteres de ácidos grasos de MCPD o de glicidol, ya que dicha formación normalmente se produce a temperaturas superiores a estos valores indicados.

Según otra realización particular del procedimiento de la invención, se prefiere particularmente que el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo etapas opcionales de pretratamiento y/o postratamiento, si las hay, se lleve a cabo y/o realice en ausencia de cualquier catalizador basado en metal.

- 10 En otras palabras, según esta realización particular del procedimiento de la invención, se prefiere particularmente que el procedimiento se caracterice por la característica y/o medida adicional (vi):

(vi) el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo también etapas opcionales de pretratamiento y/o postratamiento si las hay, se lleva a cabo y/o se realiza en ausencia de cualquier catalizador basado en metal.

- 15 La realización del procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo etapas opcionales de pretratamiento y/o postratamiento si las hay, en ausencia de cualquier catalizador basado en metal también es un asunto clave en el procedimiento de la invención, ya que dichos catalizadores basados en metal a menudo introducen o arrastran cantidades significativas de haluros no deseados, especialmente cloruros. Los haluros introducidos o arrastrados de este modo, especialmente cloruros, pueden conducir entonces a la formación no deseada de subproductos tóxicos, especialmente ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol, durante la esterificación.
- 20 Evitando dicho catalizador basado en metal en el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo también etapas opcionales de pretratamiento y/o postratamiento si las hay, se evita o previene así de manera eficaz la introducción o arrastre incontrolado e indeseado de impurezas basadas en haluro.

Como ya se ha indicado anteriormente en el presente documento, el procedimiento de la presente invención comprende al menos una etapa de esterificación.

- 25 En general, la al menos una etapa de esterificación puede realizarse y/o llevarse a cabo como una esterificación de una etapa o, alternativamente, como una esterificación de dos etapas o de múltiples etapas.

- Según una realización particular del procedimiento de la invención, la al menos una etapa de esterificación puede realizarse y/o llevarse a cabo como una esterificación de una etapa, usando anhídridos de ácidos grasos C₈, especialmente anhídrido de ácido caprílico, para hacer reaccionar con 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida o precursor seleccionado de solketal. Alternativamente, según otra realización particular del procedimiento de la invención, la al menos una etapa de esterificación también se puede realizar y/o llevar a cabo como una esterificación de dos etapas o de múltiples etapas (es decir, en una primera etapa usando ácidos grasos C₈, especialmente ácido caprílico, y/o sus ésteres para hacer reaccionar con el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida o precursor seleccionado del solketal, seguido de una etapa posterior de esterificación adicional, especialmente esterificación adicional de grupos OH libres y/o restantes, preferiblemente usando anhídridos de ácidos grasos C₈, especialmente anhídrido de ácido caprílico).
- 30
- 35

- En general, según una realización particular del procedimiento de la invención, se prefiere que la al menos una etapa de esterificación se realice y/o se lleve a cabo en ausencia de disolventes y/o sin ningún disolvente. Esto significa que la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo como una reacción/esterificación en masa o como una reacción/esterificación en sustancia o como una denominada *reacción en masa* (es decir, *esterificación en masa*). Esto tiene la ventaja de que los productos de reacción obtenidos no están contaminados con ningún disolvente y que no es necesario separar y desechar o reciclar disolvente alguno de manera costosa y con gran consumo de energía, después de llevar a cabo la al menos una etapa de esterificación. Sorprendentemente, la al menos una etapa de esterificación transcurre sin embargo con conversión y rendimientos altos y al menos esencialmente sin ninguna formación significativa de subproductos. Además, evitar el uso de cualquier disolvente durante la al menos una etapa de esterificación también facilita el reciclaje del catalizador de esterificación si se usa y, sobre todo, asegura que el reciclaje del catalizador de esterificación sea posible sin su reactivación, ya que los disolventes podrían desactivar o incluso envenenar dicho catalizador de esterificación.
- 40
- 45

- Los intervalos de temperatura a aplicar para la al menos una etapa de esterificación pueden variar en un amplio intervalo. Normalmente, según la presente invención, se prefiere cuando la al menos una etapa de esterificación se realiza y/o se lleva a cabo a temperaturas moderadas, es decir, a temperaturas en el intervalo de 5 °C a 95 °C, especialmente en el intervalo de 10 °C a 85 °C, preferiblemente en el intervalo de 15 °C a 80 °C, más preferiblemente en el intervalo de 20 °C a 75 °C, incluso más preferiblemente en el intervalo de 25 °C a 70 °C. Este régimen de temperatura moderada aplicado para la al menos una etapa de esterificación evita eficazmente la formación de subproductos particularmente tóxicos y asegura una esterificación eficaz. Sin embargo, el experto en la técnica puede, si es necesario o en un caso único o excepcional, desviarse de estas especificaciones de intervalo sin salir del alcance de la presente invención.
- 50
- 55

También los intervalos de presión a aplicar para la al menos una etapa de esterificación pueden variar en un amplio intervalo. En general, según la presente invención, se prefiere que la al menos una etapa de esterificación se pueda realizar y/o llevar a cabo a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, especialmente en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferiblemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, incluso más preferiblemente a aproximadamente 1 bar. Este régimen de presión aplicado para la al menos una etapa de esterificación asegura una esterificación eficiente. Sin embargo, el experto en la materia puede, si es necesario o en un caso único o excepcional, desviarse de estas especificaciones de intervalo sin salir del alcance de la presente invención.

Básicamente, según la presente invención, es posible que la al menos una etapa de esterificación se realice y/o se lleve a cabo en ausencia de cualquier catalizador o, alternativamente, que la al menos una etapa de esterificación se realice y/o se lleve a cabo al menos parcialmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o al menos parcialmente en presencia de un catalizador basado en enzima. En caso de que se utilice una enzima como un catalizador y/o un catalizador basado en enzima, se prefiere que el catalizador se recicle después de la al menos una etapa de esterificación; esto aumenta la eficiencia y la economía del procedimiento, especialmente cuando el procedimiento de la invención se realiza a gran escala o a nivel industrial.

En la presente descripción, la expresión o formulación "enzima (usada) como un catalizador" y "catalizador basado en enzima" se utilizan como sinónimos.

A este respecto, según una realización particular del procedimiento de la invención, la al menos una etapa de esterificación puede realizarse y/o llevarse a cabo en ausencia de cualquier catalizador cuando se usan anhídridos de ácidos grasos C_8 , especialmente anhídrido de ácido caprílico, para hacer reaccionar con 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida o precursor seleccionado de solketal. Alternativamente, según otra realización particular alternativa del procedimiento de la invención, la al menos una etapa de esterificación también se puede realizar y/o llevar a cabo al menos parcialmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o al menos parcialmente en presencia de un catalizador basado en enzima cuando se usan ácidos grasos C_8 , especialmente ácido caprílico, y/o sus ésteres para hacer reaccionar con el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida o precursor seleccionado del solketal; como se indica anteriormente en el presente documento, en caso de que se use una enzima como un catalizador y/o un catalizador basado en enzima, se prefiere que el catalizador se recicle después de la al menos una etapa de esterificación.

Como ya se ha indicado anteriormente en el presente documento, según una realización particular de la presente invención, la al menos una etapa de esterificación puede realizarse al menos parcialmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o al menos parcialmente en presencia de un catalizador basado en enzima (preferiblemente en ausencia de disolventes y/o sin ningún disolvente como también se ha indicado anteriormente en el presente documento). Esto asegura una alta eficiencia de esterificación, especialmente velocidades de conversión y rendimientos altos con grados de esterificación excelentes e índices de acidez e hidroxilo bajos en condiciones de esterificación suaves.

En general, cuando la al menos una etapa de esterificación se realiza al menos parcialmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o al menos parcialmente en presencia de un catalizador basado en enzima, la enzima puede seleccionarse especialmente de sintetasas (ligasas), catalasas, esterasas, lipasas y combinaciones de las mismas.

Especialmente, la enzima puede derivar de *Candida antarctica*, *Mucor miehei* (*Rhizomucor miehei*), *Thermomyces lanuginosus*, *Candida rugosa*, *Aspergillus oryzae*, *Pseudomonas cepacia*, *Pseudomonas fluorescens*, *Rhizopus delemar* y *Pseudomonas sp.* y combinaciones de las mismas, preferiblemente de *Candida antarctica*, *Mucor miehei* (*Rhizomucor miehei*) y *Thermomyces lanuginosus*, más preferiblemente de *Candida Antarctica*. Estas especies conducen a resultados de esterificación particularmente buenos.

Además, la enzima puede usarse especialmente en forma inmovilizada, especialmente inmovilizada sobre un vehículo, preferiblemente sobre un vehículo polimérico, preferiblemente sobre un vehículo polimérico orgánico, más preferiblemente con propiedades hidrófobas, incluso más preferiblemente sobre un vehículo basado en resina poli(met)acrílica. Esto mejora significativamente la manipulación y el uso, así como el reciclaje de la enzima como catalizador.

Especialmente, como ya se ha indicado anteriormente en el presente documento, por las razones anteriores se prefiere que la enzima se recicle después de la al menos una etapa de esterificación.

En general, cuando la al menos una etapa de esterificación se realiza al menos parcialmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o al menos parcialmente en presencia de un catalizador basado en enzima, los intervalos de temperatura que se van a aplicar para la al menos una etapa de esterificación pueden variar en un amplio intervalo. Especialmente, en dicho caso, la al menos una etapa de esterificación puede realizarse y/o llevarse a cabo a temperaturas en el intervalo de 5 °C a 95 °C, especialmente en el intervalo de 10 °C a 85 °C, con preferencia en el intervalo de 15 °C a 80 °C, más preferiblemente en el intervalo de 20 °C a 75 °C, incluso más preferiblemente en el intervalo de 25 °C a 70 °C. Sin embargo, el experto en la técnica puede, si es necesario o en un caso único o excepcional, desviarse de estas especificaciones de intervalo sin salir del alcance de la presente invención.

Además, cuando la al menos una etapa de esterificación se realiza al menos parcialmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o al menos parcialmente en presencia de un catalizador basado en enzima, las cantidades de enzima que se van a aplicar para la al menos una etapa de esterificación pueden variar en un amplio intervalo. Especialmente, en dicho caso, la enzima se usa en cantidades, basadas en la cantidad total de todos los compuestos de partida, en el intervalo de 0,0001 a 25% en peso, especialmente en el intervalo de 0,001 a 20% en peso, con preferencia en el intervalo de 0,01 a 15% en peso, preferiblemente en el intervalo de 0,05 a 10% en peso. Sin embargo, el experto en la técnica puede, si es necesario o en un caso único o excepcional, desviarse de estas especificaciones de intervalo sin salir del alcance de la presente invención.

Especialmente, según una realización particular de la presente invención, la enzima puede usarse en cantidades, basadas en la cantidad total de todos los compuestos de partida, en el intervalo de $1 \cdot 10^{-6}$ a 5% en moles, especialmente en el intervalo de $1 \cdot 10^{-5}$ a 2,5% en moles, con preferencia en el intervalo de $1 \cdot 10^{-4}$ a 1,5% en moles, preferiblemente en el intervalo de $1 \cdot 10^{-3}$ a 1% en moles. Sin embargo, el experto en la técnica puede, si es necesario o en un caso único o excepcional, desviarse de estas especificaciones de intervalo sin salir del alcance de la presente invención.

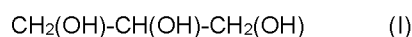
Además, cuando la al menos una etapa de esterificación se realiza al menos parcialmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o al menos parcialmente en presencia de un catalizador basado en enzima, también los intervalos de presión que se van a aplicar para la al menos una etapa de esterificación pueden variar en un amplio intervalo. Especialmente, en dicho caso, la al menos una etapa de esterificación puede realizarse y/o llevarse a cabo a una presión en el intervalo de 0,0001 bar a 10 bar, especialmente en el intervalo de 0,001 bar a 5 bar, preferiblemente en el intervalo de 0,01 bar a 2 bar, más preferiblemente en el intervalo de 0,05 bar a 1 bar, incluso más preferiblemente a aproximadamente 1 bar. Sin embargo, el experto en la técnica puede, si es necesario o en un caso único o excepcional, desviarse de estas especificaciones de intervalo sin salir del alcance de la presente invención.

Como ya se ha indicado anteriormente en el presente documento, la presente invención se basa en un concepto/procedimiento universal para producir tricaprilina de alta pureza con rendimientos altos y tasas de conversión altas, cuyo concepto/procedimiento es independiente de cualquier ruta de síntesis específica. Por lo tanto, el concepto de los autores de la invención es universal para ser aplicado para este propósito.

Por consiguiente, se pueden aplicar una multitud de rutas de síntesis dentro del alcance de la presente invención, cuyas rutas de síntesis posibles se explicarán con más detalle en lo sucesivo.

Según una realización particular de la presente invención, el producto de reacción obtenido u obtenible a partir del procedimiento de la presente invención puede producirse, p. ej., por medio de una de las siguientes rutas de síntesis (A) a (F):

(A) Según una (primera) ruta de síntesis (A), el 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina) de fórmula (I)



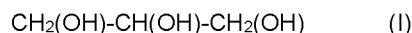
se hace reaccionar primero, preferiblemente en presencia de una enzima como un catalizador y/o en presencia de un catalizador basado en enzima (en especial como se define anteriormente en el presente documento), con ácido caprílico o su éster, preferiblemente para producir un diglicérido, más preferiblemente un 1,3-diglicérido,

seguido de la reacción posterior, preferiblemente en ausencia de cualquier catalizador, con anhídrido de ácido caprílico,

para producir el producto de reacción de fórmula (II) como se define anteriormente en el presente documento, especialmente la tricaprilina;

o también

(B) según una (segunda) ruta de síntesis (B), el 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina) de fórmula (I)



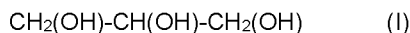
se hace reaccionar primero, preferiblemente en presencia de una enzima como un catalizador y/o en presencia de un catalizador basado en enzima (en especial como se define anteriormente en el presente documento), con ácido caprílico o su éster, preferiblemente para producir un diglicérido, más preferiblemente un 1,3-diglicérido,

seguido de la reacción posterior, preferiblemente en presencia de una enzima como un catalizador y/o en presencia de un catalizador basado en enzima (más preferiblemente una enzima para la esterificación regioselectiva de la posición 2 del 1,3-diglicérido, tal como p. ej. lipasa de *Pseudomonas fluorescens* o lipasa de *Burkholderia cepacia*) con ácido caprílico o su éster,

para producir el producto de reacción de fórmula (II) tal como se ha definido anteriormente en el presente documento, especialmente la tricaprilina;

o también

(C) según una (tercera) ruta de síntesis (C), el 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina) de fórmula (I)



se hace reaccionar, preferiblemente en ausencia de cualquier catalizador, con anhídrido de ácido caprílico,

- 5 para producir el producto de reacción de fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, especialmente la tricaprilina;

o también

- 10 (D) según una (cuarta) ruta de síntesis (D), se hace reaccionar una forma protegida o precursor del 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) anterior seleccionado del solketal (isopropilidenglicerol), preferiblemente en ausencia de cualquier catalizador, con anhídrido de ácido caprílico,

especialmente en donde una reacción de desprotección, especialmente apertura de anillo (preferiblemente inducida por ácido) y opcionalmente eliminación de acetona, se realiza después de monoesterificación del grupo OH libre de la forma protegida o precursor del 1,2,3-propanotriol de la fórmula anterior (I), seguido de esterificación adicional con anhídrido de ácido caprílico,

- 15 para producir el producto de reacción de fórmula (II) como se ha definido anteriormente en el presente documento, especialmente la tricaprilina;

o también

- 20 (E) según una (quinta) ruta de síntesis (E), se hace reaccionar una forma protegida o precursor de 1,2,3-propanotriol de la fórmula (I) anterior seleccionado de solketal (isopropilidenglicerol), preferiblemente en presencia de una enzima como un catalizador y/o en presencia de un catalizador basado en enzima (especialmente como se define anteriormente en el presente documento), con ácido caprílico o su éster, seguido de reacción de desprotección, especialmente apertura de anillo (preferiblemente inducida por ácido) y eliminación de acetona, preferiblemente para producir un monoglicérido, más preferiblemente un monoglicérido terminal y/o 1-monoglicérido,

- 25 seguido de la reacción posterior, preferiblemente en ausencia de cualquier catalizador, con anhídrido de ácido caprílico,

para producir el producto de reacción de fórmula (II) como se define anteriormente en el presente documento, especialmente la tricaprilina;

o también

(F) según una (sexta) ruta de síntesis (F), el 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina) de fórmula (I)

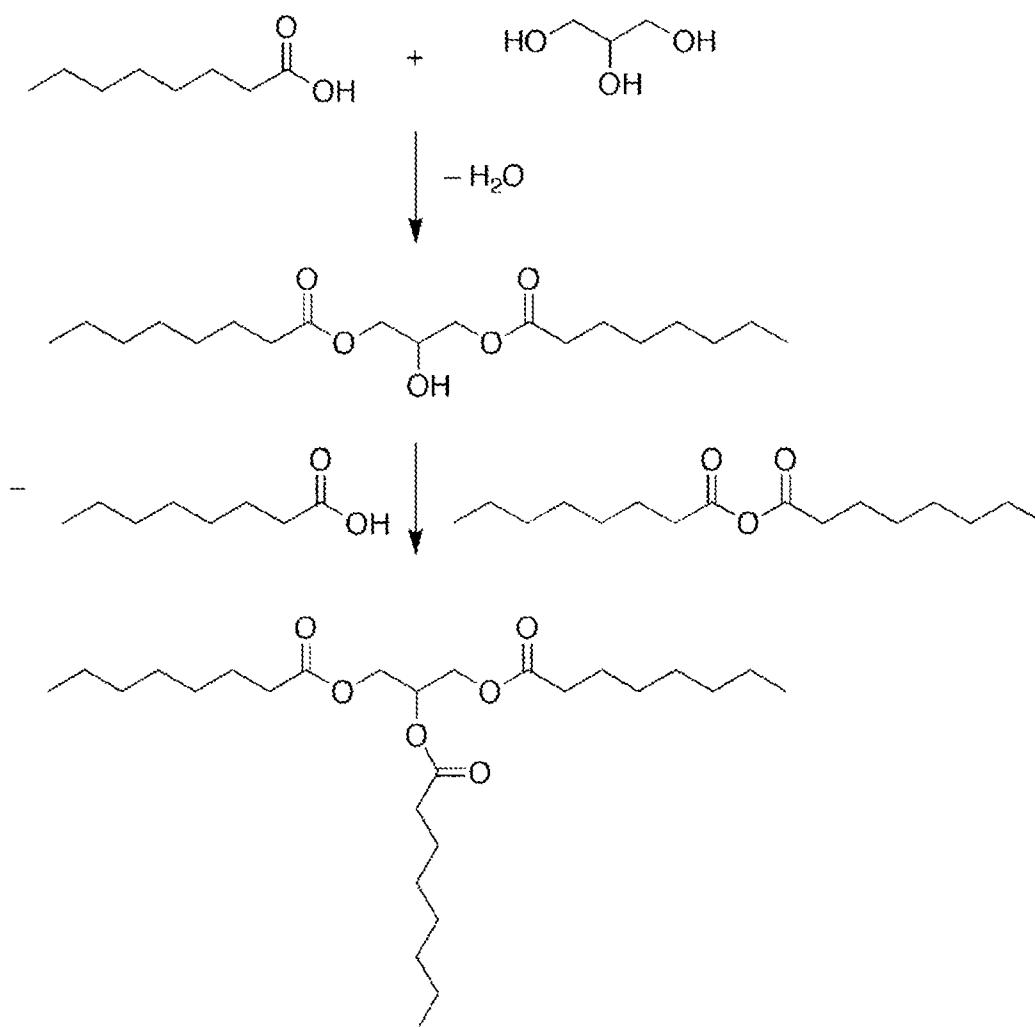
- 30
$$\text{CH}_2(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(\text{OH}) \quad (\text{I})$$

se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o en presencia de un catalizador basado en enzima (especialmente como se define anteriormente en el presente documento), con al menos un ácido graso C_8 alifático mono o poliinsaturado lineal (preferiblemente monoinsaturado) y/o sus ésteres y/o anhídridos, preferiblemente con al menos un ácido graso C_8 alifático monoinsaturado lineal y/o sus ésteres y/o anhídridos, preferiblemente para producir triglicéridos de ácidos grasos C_8 alifáticos mono o poliinsaturados lineales (preferiblemente monoinsaturados),

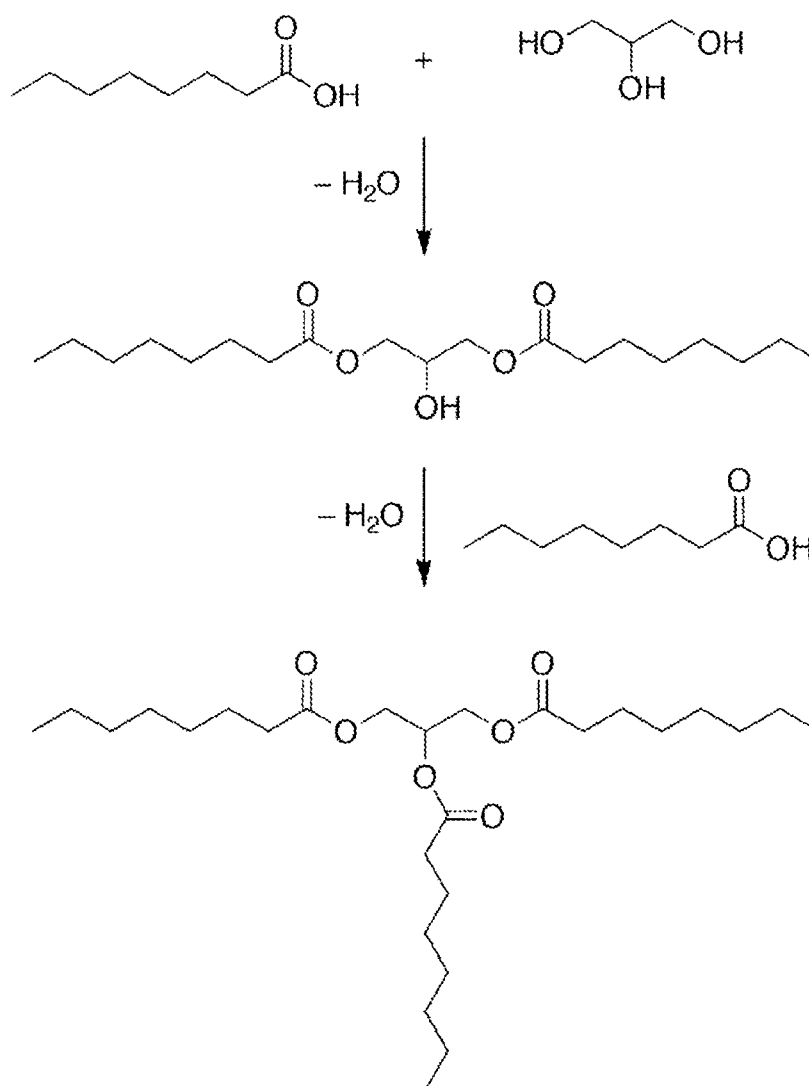
- 35 seguido de la posterior reacción de hidrogenación, preferiblemente en presencia de al menos un catalizador de hidrogenación, preferiblemente para hidrogenar los dobles enlaces de los radicales de ácido graso C_8 alifático mono o poliinsaturado (preferiblemente monoinsaturado) lineal de los triglicéridos,

- 40 para producir el producto de reacción de fórmula (II) como se define anteriormente en el presente documento, especialmente la tricaprilina.

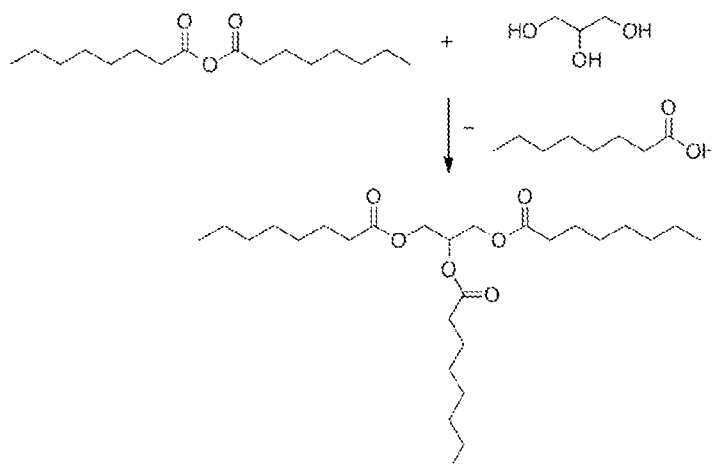
La (primera) ruta de síntesis (A) descrita anteriormente puede ilustrarse, de una manera no limitante y con fines de visualización solamente, mediante el siguiente esquema de reacción simplificado, que muestra la producción del producto de reacción de la invención tricaprilina.



La (segunda) ruta de síntesis (B) descrita anteriormente puede ilustrarse, de manera no limitante y con fines de visualización solamente, mediante el siguiente esquema de reacción simplificado, que muestra la producción del producto de reacción de la invención tricaprilina.

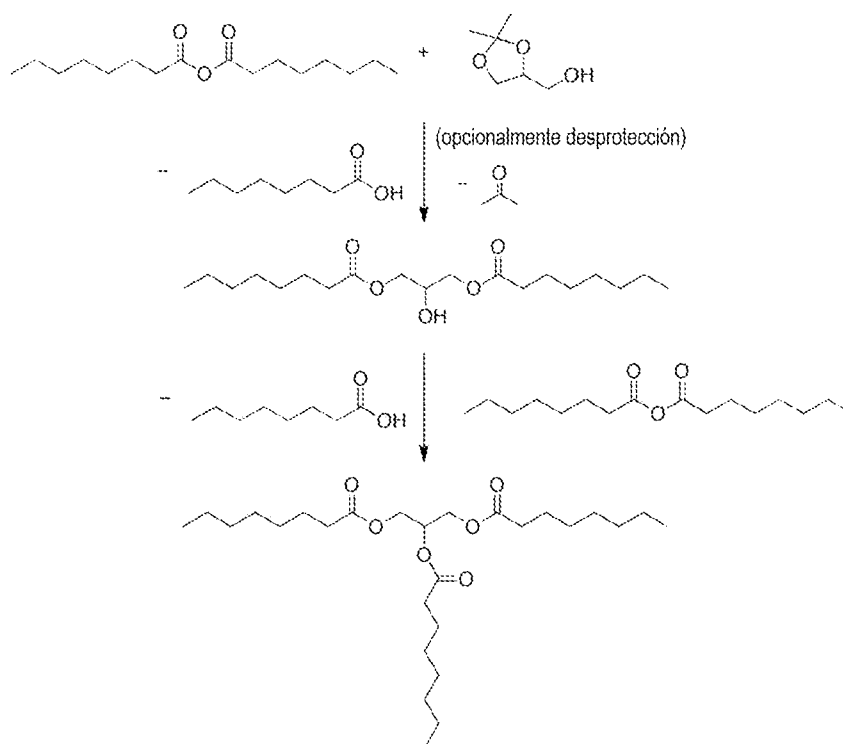


La (tercera) ruta de síntesis (C) descrita anteriormente puede ilustrarse, de una manera no limitante y con fines de visualización solamente, mediante el siguiente esquema de reacción simplificado, que muestra la producción del producto de reacción de la invención tricaprilina.

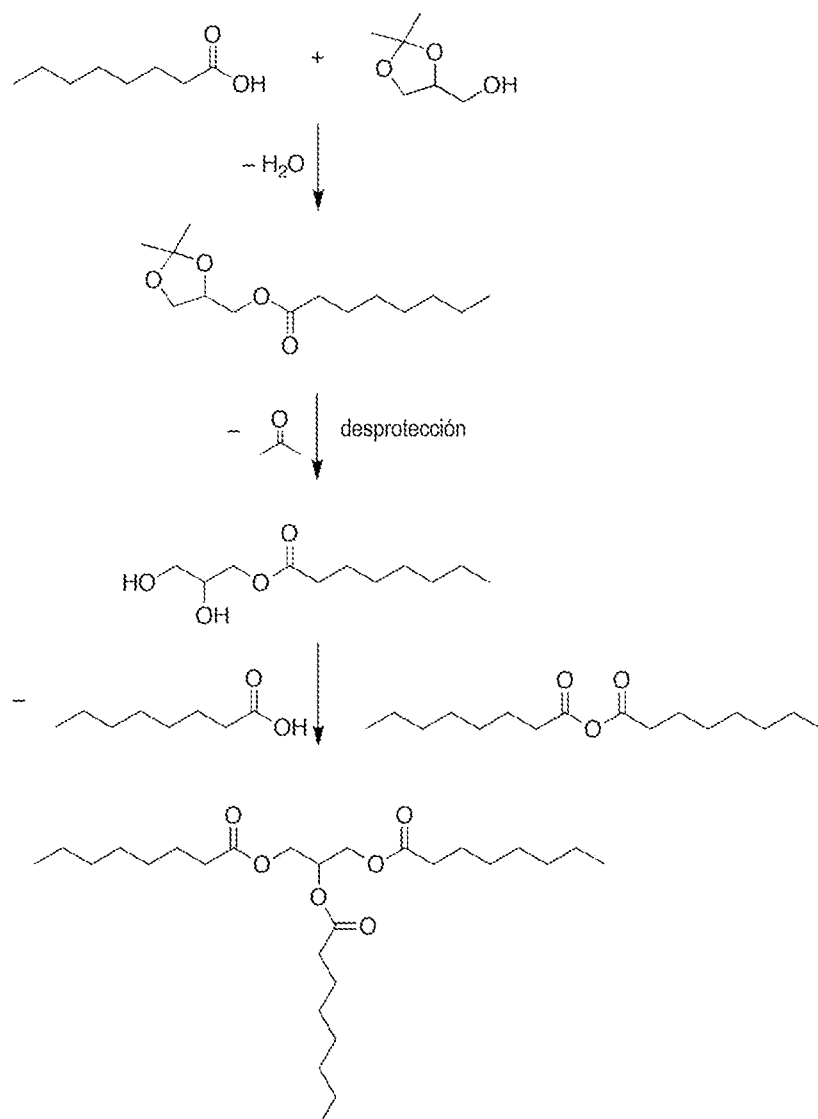


5

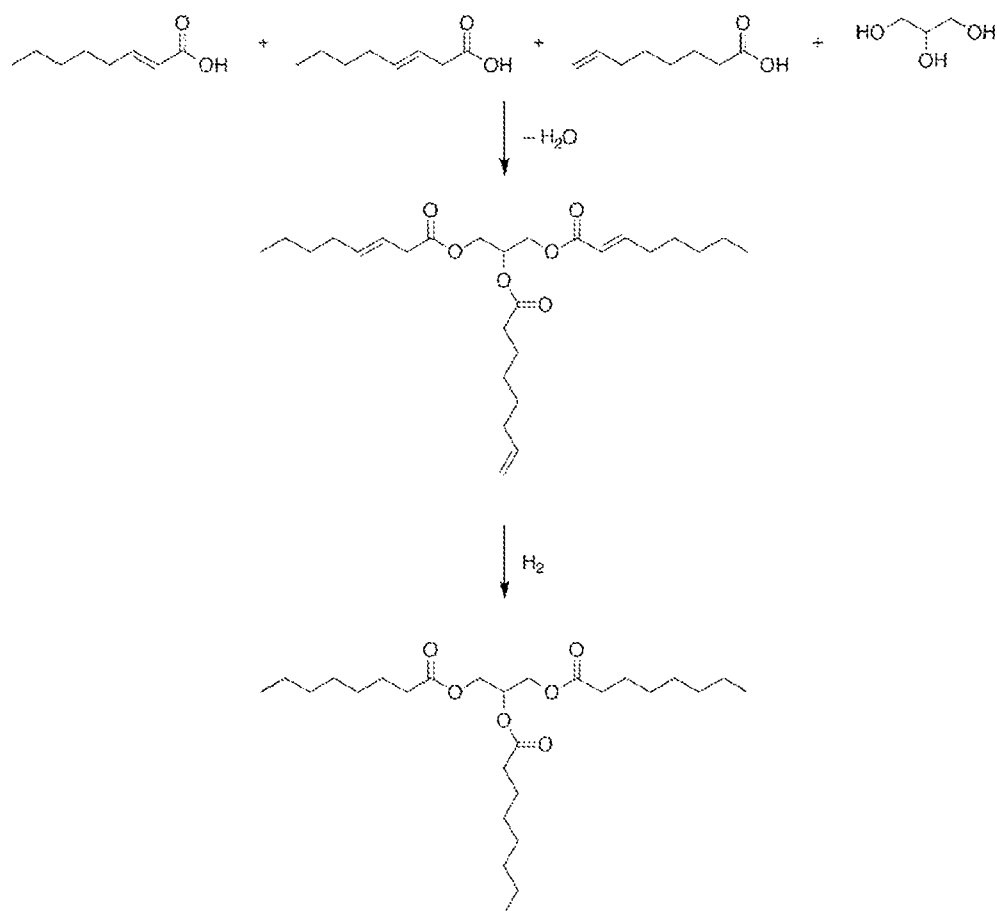
La (cuarta) ruta de síntesis (D) descrita anteriormente puede ilustrarse, de una manera no limitante y con fines de visualización solamente, mediante el siguiente esquema de reacción simplificado, que muestra la producción del producto de reacción de la invención tricaprilina.



La (quinta) ruta de síntesis (E) descrita anteriormente puede ilustrarse, de manera no limitante y con fines de visualización solamente, mediante el siguiente esquema de reacción simplificado, que muestra la producción del producto de reacción de la invención tricaprilina.



La (sexta) ruta de síntesis (F) descrita anteriormente puede ilustrarse, de manera no limitante y con fines de visualización solamente, mediante el siguiente esquema de reacción simplificado, que muestra la producción del producto de reacción de la invención tricaprilina.



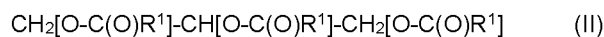
En conjunto, los autores de la invención han sido capaces de proporcionar un concepto y procedimiento universales, respectivamente, para producir tricaprilina de alta pureza con rendimientos altos y tasas de conversión altas, cuyo concepto/procedimiento es independiente de cualquier ruta de síntesis específica. Por lo tanto, el concepto de los

- 5 autores de la invención es universal para ser aplicado para este propósito. El procedimiento de la invención es al mismo tiempo muy flexible y compatible con procedimientos de producción e instalaciones conocidos de la técnica anterior para estas sustancias, ya que las características y/o medidas (i) a (iv) de la invención mencionadas anteriormente se pueden implementar fácilmente o usar para modificar procedimientos de producción e instalaciones conocidos para estas sustancias.
- 10 Sobre todo, el procedimiento de la invención produce tricaprilina con un grado de pureza alto, que al mismo tiempo unifica una combinación de al menos cinco propiedades de pureza, en concreto: (1) un índice de acidez (AV) muy bajo, (2) un índice de hidroxilo (OHV) muy bajo, (3) un contenido de triglicéridos muy alto, (4) un contenido total muy bajo de ésteres de ácidos grasos de MCPD y (5) un contenido total muy bajo de ésteres de glicidol de ácidos grasos, en donde esta especificación de pureza puede alcanzarse independientemente de cualquier ruta de síntesis
- 15 específica. Dicha combinación de propiedades de pureza (1) a (5) se consideraba incompatible o no realizable hasta ahora; sin embargo, como han descubierto sorprendentemente los autores de la invención, el procedimiento de la invención hace posible tal combinación de propiedades de pureza por primera vez.

Una materia adicional, según un segundo aspecto de la presente invención, es el producto de reacción obtenido u obtenible por el procedimiento según la invención. En otras palabras, según este aspecto de la presente invención, la

- 20 presente invención se refiere a una tricaprilina obtenible u obtenida por el procedimiento según la presente, de la presente invención como se ha indicado y definido anteriormente en el presente documento.

Según este aspecto de la presente invención, una materia de la presente invención es una tricaprilina, en donde la tricaprilina corresponde a la fórmula (II)



- 25 en donde en la fórmula (II) el radical R^1 representa un radical alquilo alifático C_7 saturado lineal de fórmula $-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$ (es decir, un radical n-heptílico);

en donde la tricaprilina de fórmula (II) se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en combinación y/o cumple la siguiente especificación de producto:

(1) índice de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

(2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

5 (3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): $\geq 99\%$, especialmente $\geq 99,2\%$, preferiblemente $\geq 99,5\%$, cada uno basado en la tricaprilina; y

10 (4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos), determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en la tricaprilina; y

(5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en la tricaprilina.

15 Especialmente, una materia de la presente invención es una tricaprilina, especialmente según la definición anterior, en donde la tricaprilina de fórmula (II) se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en combinación y/o cumple la siguiente especificación de producto:

(1) índice de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

20 (2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

(3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): $\geq 99,5\%$, especialmente $\geq 99,6\%$, preferiblemente $\geq 99,8\%$, cada uno basado en la tricaprilina; y

25 (4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos), determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina; y

30 (5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina.

El producto de reacción de la invención, es decir, la tricaprilina, está unido a y unifica una pluralidad de propiedades y características ventajosas y especiales, que ya se han indicado anteriormente en el presente documento en el contexto del procedimiento de la invención; por lo tanto, con el fin de evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a estas explicaciones anteriores.

35 Sobre todo, el producto de reacción de la invención, es decir, la tricaprilina de la invención, es particularmente apropiado para aplicaciones que requieren altos grados de pureza y al mismo tiempo niveles altos de principio activo, p. ej., para aplicaciones nutricionales y sobre todo también para aplicaciones y usos farmacéuticos (p. ej., incluso para aplicaciones parenterales en dosificaciones altas y/o con concentraciones altas).

40 Además, el producto de reacción de la invención, es decir, la tricaprilina de la invención, unifica las cinco propiedades (1) a (5) mencionadas anteriormente, que se han considerado hasta ahora incompatibles entre sí en su combinación global. Para ello, según los métodos de la técnica anterior, cuando se aumenta el contenido de triglicéridos y se reducen los índices de acidez e hidroxilo, normalmente se producen contenidos totales altos de ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol debido a condiciones drásticas de esterificación; a su vez, cuando se reducen los contenidos totales de ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol, según la técnica anterior, se alcanzan contenidos de triglicéridos relativamente bajos con índices altos de acidez e hidroxilo. A diferencia de esta técnica anterior, la presente invención hace posible, por primera vez, proporcionar una combinación de las cinco propiedades (1) a (5) mencionadas anteriormente en uno y el mismo producto. Por consiguiente, el producto de reacción de la invención (es decir, tricaprilina) resultante del procedimiento de la invención es muy adecuado para aplicaciones alimentarias y farmacéuticas, incluso en aplicaciones parenterales con dosificaciones y/o concentraciones altas.

50 En cuanto a detalles adicionales relacionados con el segundo aspecto de la invención, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las explicaciones y observaciones anteriores relacionadas con el primer aspecto de la presente invención (es decir, el procedimiento de la presente invención), cuyas explicaciones y observaciones se aplican en consecuencia *mutatis mutandis* también a este segundo aspecto de la presente invención.

Asimismo, la presente invención, según un tercer aspecto de la presente invención, se refiere a una composición farmacéutica, especialmente un fármaco o medicamento, que comprende la tricaprilina de la invención según la definición anterior, especialmente junto con un excipiente fisiológicamente aceptable.

Especialmente, según este aspecto de la invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para usar en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal, especialmente enfermedades asociadas con un trastorno del metabolismo energético, especialmente el metabolismo de cuerpos cetónicos, tal como especialmente traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hipoxia, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio, síndrome de realimentación, anorexia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades del metabolismo de las grasas tales como defecto del transportador de glucosa (defecto de GLUT1), VL-FAOD y mitocondriopatías tales como defecto de tiolasa mitocondrial, enfermedad de Huntington, cánceres tales como linfomas de linfocitos T, astrocitomas y glioblastomas, VIH, enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide y artritis úrica, enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, especialmente colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedades de almacenamiento lisosómico tales como esfingolipidosis, especialmente enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus, migraña y cefaleas migrañosas, epilepsia, especialmente espasmos infantiles, así como efectos o efectos secundarios de quimioterapia.

En particular, según este aspecto de la invención, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para usar en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano seleccionadas entre la enfermedad de Alzheimer, especialmente formas de leves a moderadas de la enfermedad de Alzheimer; migraña y cefaleas migrañosas; así como epilepsia, especialmente espasmos infantiles.

En cuanto a detalles adicionales relacionados con el tercer aspecto de la invención, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las explicaciones y observaciones anteriores relacionadas con el primer y segundo aspectos de la presente invención, cuyas explicaciones y observaciones se aplican en consecuencia *mutatis mutandis* también a este tercer aspecto de la presente invención.

Además, la presente invención, según un cuarto aspecto de la presente invención, también se refiere a la tricaprilina de la invención según la definición anterior para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para usar en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal, especialmente enfermedades asociadas con un trastorno del metabolismo energético, especialmente el metabolismo de cuerpos cetónicos, tal como especialmente traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hipoxia, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio, síndrome de realimentación, anorexia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades del metabolismo de las grasas tales como defecto del transportador de glucosa (defecto de GLUT1), VL-FAOD y mitocondriopatías tales como defecto de tiolasa mitocondrial, enfermedad de Huntington, cánceres tales como linfomas de células T, astrocitomas y glioblastomas, VIH, enfermedades reumáticas tales como artritis reumatoide y artritis úrica, enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades inflamatorias intestinales crónicas, especialmente colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedades de almacenamiento lisosómico tales como esfingolipidosis, especialmente enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus, migraña y cefaleas migrañosas, epilepsia, especialmente espasmos infantiles, así como efectos o efectos secundarios de quimioterapia.

Especialmente, según este aspecto de la invención, la presente invención se refiere a la tricaprilina de la invención según la definición anterior para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para usar en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano seleccionadas entre la enfermedad de Alzheimer, especialmente formas leves a moderadas de la enfermedad de Alzheimer; migraña y cefaleas migrañosas; así como epilepsia, especialmente espasmos infantiles.

En cuanto a detalles adicionales relacionados con el cuarto aspecto de la invención, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las explicaciones y observaciones anteriores relacionadas con el primer, segundo y tercer aspectos de la presente invención, cuyas explicaciones y observaciones se aplican en consecuencia *mutatis mutandis* también a este cuarto aspecto de la presente invención.

Además, también se describe el uso de la tricaprilina de la invención según la definición anterior para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para producir un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal, especialmente enfermedades asociadas con un trastorno del metabolismo energético, especialmente el metabolismo de cuerpos cetónicos, tales como especialmente traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, hipoxia, enfermedades cardiovasculares tales como infarto de miocardio, síndrome de realimentación, anorexia, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades del metabolismo de las grasas tales como defecto del transportador de glucosa (defecto de GLUT1), VL-FAOD y mitocondriopatías tales como defecto de tiolasa mitocondrial, enfermedad de Huntington, cánceres tales como linfomas de linfocitos T, astrocitomas y glioblastomas, VIH, enfermedades reumáticas tales como artritis

reumatoide y artritis úrica, enfermedades del tracto gastrointestinal tales como enfermedades intestinales inflamatorias crónicas, especialmente colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, enfermedades de almacenamiento lisosómico tales como esfingolipidosis, especialmente enfermedad de Niemann-Pick, diabetes mellitus, migraña y cefaleas migrañosas, epilepsia, especialmente espasmos infantiles, así como efectos o efectos secundarios de quimioterapia.

5 Especialmente, también se describe el uso de la tricaprilina de la invención según la definición anterior para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para producir un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano seleccionadas entre enfermedad de Alzheimer, especialmente formas leves a moderadas de la enfermedad de Alzheimer; migraña y cefaleas migrañosas; así como epilepsia, especialmente espasmos infantiles.

10 En particular, también se describe el uso de la tricaprilina de la invención según la definición anterior para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico o para producir un medicamento para el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de o para la aplicación de estados metabólicos catabólicos, tales como hambre, dietas o nutrición baja en carbohidratos.

En cuanto a detalles adicionales relacionados con estos usos, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las explicaciones y observaciones anteriores relacionadas con el primer, segundo, tercer y cuarto aspectos de la presente invención, cuyas explicaciones y observaciones se aplican en consecuencia *mutatis mutandis* también para estos usos.

15 Además, la presente invención, según un quinto aspecto de la presente invención, se refiere a un alimento y/o una composición nutritiva o alimenticia y/o un producto alimenticio y/o un alimento medicinal que comprende la tricaprilina de la invención según la definición anterior.

20 Especialmente, según este aspecto de la invención, el alimento y/o la composición nutritiva o alimenticia y/o el producto alimenticio y/o el alimento medicinal pueden ser, p. ej., un complemento dietético, un alimento funcional, un nuevo alimento, un aditivo alimentario, un complemento alimenticio, un alimento dietético, un aperitivo energético, un supresor del apetito o un complemento deportivo de fuerza y/o resistencia.

25 En cuanto a detalles adicionales relacionados con el quinto aspecto de la invención, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las explicaciones y observaciones anteriores relacionadas con el primer, segundo, tercer y cuarto aspectos de la presente invención, cuyas explicaciones y observaciones se aplican en consecuencia *mutatis mutandis* también a este quinto aspecto de la presente invención.

Asimismo, también se describe el uso de la tricaprilina de la invención según la definición anterior en un alimento y/o en una composición nutritiva o alimenticia y/o en un producto alimenticio y/o en un alimento medicinal.

30 Especialmente, el alimento y/o la composición nutritiva o alimenticia y/o el producto alimenticio y/o el alimento medicinal pueden ser, p. ej., un complemento dietético, un alimento funcional, un nuevo alimento, un aditivo alimentario, un complemento alimentario, un alimento dietético, un aperitivo energético, un supresor del apetito o un complemento deportivo de fuerza y/o resistencia.

35 En cuanto a detalles adicionales relacionados con este uso, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las explicaciones y observaciones anteriores relacionadas con el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto aspectos de la presente invención, cuyas explicaciones y observaciones se aplican en consecuencia *mutatis mutandis* también para este uso.

40 Además, la presente invención, según un sexto aspecto de la presente invención, se refiere además al uso de la invención de la tricaprilina de la invención según la definición anterior como un aditivo o adyuvante, especialmente como un vehículo o excipiente, un solubilizante, un agente de liberación, un agente de tratamiento de superficie, un agente de transporte, un lubricante, agente hidrófobo, un agente formador de película o protector o un regulador de viscosidad, preferiblemente como un vehículo o excipiente, en composiciones farmacéuticas, especialmente fármacos o medicamentos, en alimentos, composiciones nutritivas o alimenticias, productos alimenticios y/o alimentos medicinales así como en composiciones cosméticas.

45 Especialmente, según este aspecto de la invención, la presente invención se refiere al uso de la invención de la tricaprilina de la invención según la definición anterior como un vehículo o excipiente en composiciones farmacéuticas, especialmente fármacos o medicamentos.

50 Además, según este aspecto de la invención, la presente invención también se refiere al uso de la invención de la tricaprilina de la invención según la definición anterior como una sustancia activa (es decir, principio activo) en composiciones farmacéuticas, especialmente fármacos o medicamentos, en alimentos, composiciones nutritivas o alimenticias, productos alimenticios y/o alimentos medicinales o en composiciones cosméticas, especialmente junto con un excipiente, particularmente junto con un excipiente fisiológicamente aceptable.

55 Además, según este aspecto de la invención, la presente invención se refiere al uso de la invención de la tricaprilina de la invención según la definición anterior como una sustancia activa (es decir, principio activo, API) en composiciones farmacéuticas.

Además, según este aspecto de la invención, la presente invención también se refiere al uso de la invención de la tricaprilina de la invención según la definición anterior como una sustancia activa (es decir, principio activo, API) en composiciones farmacéuticas, especialmente fármacos o medicamentos, especialmente junto con un excipiente fisiológicamente aceptable.

- 5 En cuanto a detalles adicionales relacionados con el sexto aspecto de la invención, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las explicaciones y observaciones anteriores relacionadas con el primer, segundo, tercer, cuarto y quinto aspectos de la presente invención, cuyas explicaciones y observaciones se aplican en consecuencia *mutatis mutandis* también a este sexto aspecto de la presente invención.

- 10 Finalmente, la presente invención, según un séptimo aspecto de la presente invención, también se refiere al uso de un agente nucleófilo para purificar una tricaprilina, especialmente tricaprilina de fórmula (II) como se define anteriormente en el presente documento, y/o para una eliminación o derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros presentes en una tricaprilina, especialmente una tricaprilina de fórmula (II) como se define anteriormente en el presente documento,

- 15 en donde el agente nucleófilo se selecciona del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas así como combinaciones de las mismas.

- 20 Según este aspecto de la invención, el agente nucleófilo se selecciona del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, más preferiblemente hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-).

Normalmente, según una realización particular según este aspecto de la invención, la tricaprilina que se va a purificar se trata y/o se pone en contacto con el agente nucleófilo.

- 25 Generalmente, se prefiere que el tratamiento y/o contacto de la tricaprilina que se va a purificar con el agente nucleofílico se realice como un tratamiento de una etapa o etapa única. Sin embargo, particularmente en el caso de grados más altos de impurificaciones, también es posible realizar el tratamiento y/o contacto de la tricaprilina que se va a purificar con el agente nucleófilo repetidamente, especialmente en dos o más ciclos y/o como un procedimiento de múltiples etapas. Sin embargo, se prefiere realizar el tratamiento y/o contacto de la tricaprilina que se va a purificar con el agente nucleofílico en una etapa (es decir, sin ningún tratamiento y/o contacto repetido); particularmente en el caso de grados más altos de impurificaciones, también es posible, como una realización alternativa, usar cantidades o concentraciones más altas del agente nucleofílico en lugar de realizar un tratamiento y/o contacto repetido.

- 30 Especialmente, según otra realización particular según este aspecto de la invención, el agente nucleófilo se usa para purificar la tricaprilina de impurezas basadas en haluros, especialmente basadas en cloro y/o para eliminar impurezas basadas en haluros, especialmente basadas en cloro de la tricaprilina, particularmente impurezas basadas en cloro seleccionadas del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol), ésteres de glicidol de ácidos grasos y combinaciones de los mismos.

- 35 En particular, según otra realización particular más según este aspecto de la invención, las impurezas basadas en haluro son impurezas basadas en cloro, especialmente impurezas basadas en cloro seleccionadas del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol), ésteres de glicidol de ácidos grasos y combinaciones de los mismos.

- 40 Particularmente, según una realización particular adicional según este aspecto de la invención, la tricaprilina que se va a purificar se trata y/o pone en contacto normalmente con el agente nucleófilo, especialmente con una solución preferiblemente de base acuosa del agente nucleófilo.

- 45 Especialmente, la tricaprilina que se va a purificar se trata y/o se pone en contacto con el agente nucleófilo en condiciones de reacción, especialmente a temperaturas de reacción y/o con duraciones de reacción, suficientes para eliminar las impurezas.

En particular, la tricaprilina que se va a purificar se trata y/o se pone en contacto con el agente nucleófilo a temperaturas en el intervalo de 10 °C a 175 °C, preferiblemente en el intervalo de 25 °C a 120 °C, mas preferiblemente en el intervalo de 50 °C a 100 °C, y/o para una duración en el intervalo de 0,001 a 50 horas, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 30 horas, mas preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 20 horas.

- 50 Así, en conjunto, los agentes nucleófilos, en concreto hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, son un excelente agente reaccionante para purificar la tricaprilina, especialmente para eliminar impurezas basadas en haluros, especialmente impurezas basadas en cloro, de la tricaprilina, particularmente impurezas basadas en cloro seleccionadas del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol), ésteres de glicidol de ácidos grasos y combinaciones de los mismos (es decir, mediante derivatización selectiva de impurezas basadas en haluros).

En cuanto a detalles adicionales relacionados con el séptimo aspecto de la invención, para evitar repeticiones innecesarias, se puede hacer referencia a las explicaciones y observaciones anteriores relacionadas con el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto y sexto aspectos de la presente invención, cuyas explicaciones y observaciones se aplican en consecuencia *mutatis mutandis* también a este séptimo aspecto de la presente invención.

- 5 Otras realizaciones, modificaciones y variaciones de la presente invención son fácilmente reconocibles o realizables por un experto en la técnica cuando lee la descripción, sin salir del alcance de la presente invención.

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, que no pretenden limitar la presente invención de ninguna manera, sino sólo explicar la implementación y configuración a modo de ejemplo y no limitante de la presente invención.

10 Ejemplos:

Ejemplos de producción

El procedimiento según la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, en donde se han aplicado los diferentes modos de síntesis, como se describirá en detalle en lo sucesivo.

- 15 En todos los ejemplos de la invención, los materiales de partida usados 1,2,3-propanotriol (glicerol, glicerina) y solketal (isopropilidenglicerol), respectivamente, están cada uno al menos esencialmente exentos de cualquier especie clorada, es decir, cada uno comprende un contenido total de especies cloradas de como máximo 0,1 ppm (basado en el 1,2,3-propanotriol o solketal, respectivamente). Además, la concentración total de la suma de ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol está por debajo del límite de detección ($\leq 0,1$ ppm de ésteres de MCPD y de glicidol totales en suma, basado en glicerol o solketal, respectivamente).

- 20 Además, en todos los ejemplos de la invención, la esterificación se lleva a cabo a temperaturas que no superan 100 °C, preferiblemente que no superan 80 °C.

Además, en todos los ejemplos de la invención, la esterificación se realiza en ausencia de cualquier catalizador basado en metal.

- 25 Finalmente, todos los ejemplos de la invención incluyen derivatización selectiva, es decir, tratamiento químico con agentes nucleófilos, con el fin de eliminar cualquier traza de impurezas basadas en haluros, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol. En todos los ejemplos de la invención, se cumplen los requisitos de pureza del producto incluso sin dicho tratamiento; sin embargo, dicha derivatización selectiva, es decir, tratamiento químico con agentes nucleófilos, permite incluso aumentar el grado de pureza ya que incluso restos presentes de estas impurezas se eliminan selectivamente.

30 1. Ruta de síntesis (A)

La tricaprilina se produce según la ruta de síntesis (A) descrita anteriormente. Para este fin se aplica el siguiente procedimiento:

- 35 El ácido caprílico (es decir, el ácido graso C_8 lineal saturado o ácido octanoico) se hace reaccionar con glicerol en presencia de una enzima inmovilizada como un catalizador (lipasa CALB sobre soporte polimérico, derivada de *Candida antarctica*, p. ej. Novozym® 435 de Sigma-Aldrich o Merck o Lipozym® 435 de Strem Chemicals, Inc.; 1% en peso, basado en la mezcla de reacción) a 80 °C con vacío (< 100 mbar). El ácido caprílico se usa en cantidades de hasta 300% en moles, preferiblemente de hasta 100% en moles, basado en los grupos OH del glicerol. A continuación, el exceso de ácido caprílico se elimina usando una destilación de recorrido corto (< 180 °C, preferiblemente de 120 °C a 130 °C; $< 0,1$ mbar, preferiblemente < 2 mbar). Se obtiene una dicaprilina, especialmente 1,3-dicaprilina (1,3-diglicérido de ácido caprílico).

- 40 Posteriormente, la dicaprilina se hace reaccionar con anhídrido de ácido caprílico a temperaturas por debajo de 180 °C, preferiblemente entre 80 °C y 150 °C, hasta que el índice de hidroxilo (OHV) está por debajo de 0,1 mg de KOH/g. El producto resultante se trata de una manera habitual para eliminar el ácido caprílico formado como subproducto (es decir, destilación de corto recorrido o similar).

- 45 El producto de tricaprilina resultante se analiza de la siguiente manera:

- índice de acidez (AV) determinado según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- índice de hidroxilo (OHV) determinado según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- contenido de triglicéridos determinado según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): $\geq 99,4\%$ basado en el producto de reacción (es decir tricaprilina),

- 50 - contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos) determinado según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft

[Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]: 0,14 ppm basado en el producto de reacción (es decir, tricaprilina),

- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos determinado según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): 0,12 ppm basado en el producto de reacción (es decir, tricaprilina).

El producto de tricaprilina después se somete además a un tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) en forma de una solución de base acuosa (80 °C, 6 horas) como un agente nucleófilo (derivatización selectiva de impurezas basadas en haluro, es decir, ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol). Después de separar la fase de base acuosa y secar el producto de tricaprilina resultante, la calidad del producto en su conjunto aumenta más ya que el contenido de triglicéridos aumenta a valores $\geq 99,5\%$ y el contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD y el de ésteres de glicidol de ácidos grasos está cada uno por debajo del límite de detección (es decir $\leq 0,1$ ppm cada uno). Opcionalmente, el producto así tratado también puede tratarse además con tierra de blanqueo y/o carbón activado, seguido opcionalmente de desodorización (p. ej., usando vapor presurizado). El producto de tricaprilina resultante, después del tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) y tratamientos adicionales opcionales, se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

- índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,5\%$ basado en la tricaprilina,

- contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina,

- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina.

Se obtienen resultados comparables cuando, en lugar de hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3), también se usan otros agentes nucleófilos (es decir, hidrogenotiosulfato de sodio NaHS_2O_3 , hidrogenofosfito de sodio NaH_2PO_3 y fosfinas). Los resultados obtenidos son comparables.

El procedimiento de producción descrito anteriormente se repite de manera análoga usando, sin embargo, diferentes materiales de partida, en concreto los respectivos ésteres C_1 - C_4 del ácido caprílico. En cada enfoque se obtienen resultados comparables.

De una forma análoga, también la triheptanoína, por un lado, y un triglicérido de cadena media (MCT) basado en ácido caproico (C_6) / ácido caprílico (C_8) / ácido cáprico (C_{10}) por otro lado, se producen cada uno con resultados comparables (caracterización después del tratamiento con hidrogenosulfito tanto para la triheptanoína como para cada MCT: índice de acidez: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; índice de hidroxilo: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; contenido de triglicéridos: $\geq 99,5\%$; contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD: $\leq 0,1$ ppm; contenido total de ésteres de glicidol: $\leq 0,1$ ppm).

Procedimiento comparativo (no de la invención)

De una manera que no es de la invención, la ruta de síntesis (A) para la tricaprilina se realiza con las siguientes variaciones: El glicerol utilizado como material de partida comprende un contenido total de especies cloradas de aproximadamente 30 ppm. El catalizador de esterificación usado es un catalizador basado en metal a base de titanato de tetrabutilo (TBT). La esterificación se realiza en el intervalo de temperatura entre 190 °C y 230 °C.

La tricaprilina resultante se analiza como sigue: índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $> 0,6$ mg de KOH/g, índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $> 0,7$ mg de KOH/g, contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): 97,5% basado en la tricaprilina, contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): 0,9 ppm basado en la tricaprilina, contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): 0,7 ppm basado en la tricaprilina.

El tratamiento posterior con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) en forma de una solución de base acuosa (80 °C, 6 horas) puede reducir tanto el contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD como el contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos a valores de aproximadamente 0,4 ppm cada uno, sin embargo, en tanto que no se mejora o se influye en los parámetros del valor índice de acidez, índice de hidroxilo y contenido de triglicéridos.

2. Ruta de síntesis (B)

La tricaprilina se produce según la ruta de síntesis (B) descrita anteriormente. Para este fin, se aplica el siguiente procedimiento:

El ácido caprílico (es decir, el ácido graso C_8 lineal saturado o ácido octanoico) se hace reaccionar con glicerol en presencia de una enzima inmovilizada como un catalizador (lipasa CALB sobre soporte polimérico, derivado de *Candida antarctica*, p. ej. Novozym® 435 de Sigma-Aldrich o Merck o Lipozym® 435 De Strem Chemicals, Inc.; 1% en peso, basado en la mezcla de reacción) a 80 °C con vacío (< 100 mbar). El ácido caprílico se usa en cantidades de hasta 300% en moles, preferiblemente de hasta 100% en moles, basado en los grupos OH del glicerol. A continuación,

el exceso de ácido caprílico se elimina usando una destilación de recorrido corto ($<180^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de 120°C a 130°C ; $<0,1$ mbar, preferiblemente <2 mbar). Se obtiene una dicaprilina, especialmente 1,3-dicaprilina (1,3-diglicérido de ácido caprílico).

- 5 Posteriormente, la dicaprilina se hace reaccionar con ácido caprílico en presencia de una enzima, especialmente una enzima para la esterificación regioselectiva de la posición 2 si es 1,3-diglicérido (p. ej. lipasa de *Pseudomonas fluorescens* en un primer enfoque y, en un segundo enfoque alternativo, lipasa de *Burkholderia cepacia*, inmovilizada cada una sobre quitosano) a 50°C hasta que el índice de hidroxilo (OHV) está por debajo de $0,1$ mg de KOH/g.

El producto de tricaprilina resultante se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- 10 - índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,5\%$ basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): $0,17$ ppm con respecto a la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): $0,19$ ppm basado en la tricaprilina.

- 15 El producto de tricaprilina después se somete además a un tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) en forma de una solución de base acuosa (80°C , 6 horas) como un agente nucleófilo (derivatización selectiva de impurezas basadas en haluro, es decir, ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol). Después de separar la fase de base acuosa y secar el producto de tricaprilina resultante, la calidad del producto en su conjunto aumenta más, ya que el contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD y el de ésteres de glicidol de ácidos grasos está cada uno por debajo del límite de detección (es decir $\leq 0,1$ ppm cada uno). Opcionalmente, el
- 20 producto así tratado también puede tratarse además con tierra de blanqueo y/o carbón activado, seguido opcionalmente de desodorización (p. ej., usando vapor presurizado).

El producto de tricaprilina resultante, después del tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) y tratamientos adicionales opcionales, se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- 25 - índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,5\%$ basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm con respecto a la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm con respecto a la tricaprilina.

- 30 El procedimiento de producción descrito anteriormente se repite de manera análoga usando, sin embargo, diferentes materiales de partida, en concreto los respectivos ésteres $\text{C}_1\text{-C}_4$ del ácido caprílico. En cada enfoque se obtienen resultados comparables.

- De una manera análoga, también la triheptanoína, por un lado, y un triglicérido de cadena media (MCT) basado en ácido caproico (C_6) / ácido caprílico (C_8) / ácido cáprico (C_{10}) por otro lado, se producen cada uno con resultados comparables (caracterización después del tratamiento con hidrogenosulfito tanto para la triheptanoína como para cada
- 35 MCT: índice de acidez: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; índice de hidroxilo: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; contenido de triglicéridos: $\geq 99,5\%$; contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD: $\leq 0,1$ ppm; contenido total de ésteres de glicidol: $\leq 0,1$ ppm).

3. Ruta de síntesis (C)

La tricaprilina se produce según la ruta de síntesis (C) descrita anteriormente. Para este fin, se aplica el siguiente procedimiento:

- 40 El anhídrido de ácido caprílico (es decir, anhídrido de ácido graso C_8 saturado lineal o anhídrido de ácido octanoico) se hace reaccionar con glicerol por debajo de 180°C , preferiblemente entre 80°C y 150°C , hasta que el índice de hidroxilo (OHV) está por debajo de $0,1$ mg de KOH/g. A continuación, el ácido caprílico (subproducto) formado se elimina usando una destilación de recorrido corto ($<180^{\circ}\text{C}$, preferiblemente de 120°C a 130°C ; $<0,1$ mbar, preferiblemente <2 mbar).
- 45 El producto de tricaprilina resultante se analiza como sigue:
- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
 - índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,5\%$ basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): 0,16 ppm basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): 0,12 ppm basado en la tricaprilina.

El producto de tricaprilina después se somete además a un tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) en forma de una solución de base acuosa (80 °C, 6 horas) como un agente nucleófilo (derivatización selectiva de impurezas basadas en haluro, es decir, ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol). Después de separar la fase de base acuosa y secar el producto de tricaprilina resultante, la calidad del producto en su conjunto aumenta más, ya que el contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD y el de ésteres de glicidol de ácidos grasos está cada uno por debajo del límite de detección (es decir $\leq 0,1$ ppm cada uno). Opcionalmente, el producto así tratado también puede tratarse además con tierra de blanqueo y/o carbón activado, seguido opcionalmente de desodorización (p. ej., usando vapor presurizado).

El producto de tricaprilina resultante, después del tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) y tratamientos adicionales opcionales, se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,5\%$ basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina.

De una manera análoga, también la triheptanoína, por un lado, y un triglicérido de cadena media (MCT) basado en ácido caproico (C_6) / ácido caprílico (C_8) / ácido cáprico (C_{10}), por otro lado, se producen cada uno con resultados comparables (caracterización después del tratamiento con hidrogenosulfito tanto para la triheptanoína como para cada MCT: índice de acidez: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; índice de hidroxilo: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; contenido de triglicéridos: $\geq 99,5\%$; contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD: $\leq 0,1$ ppm; contenido total de ésteres de glicidol: $\leq 0,1$ ppm).

4. Ruta de síntesis (D)

La tricaprilina se produce según la ruta de síntesis (D) descrita anteriormente. Para este fin, se aplica el siguiente procedimiento:

El solketal y el anhídrido de ácido caprílico (es decir, anhídrido de ácido graso C_8 saturado lineal o anhídrido de ácido octanoico) se combinan en un matraz y se extrae el aire del sistema. La mezcla se hace reaccionar durante 6 horas a temperaturas por debajo de 180 °C, preferiblemente entre 80 °C y 150 °C. Posteriormente, el ácido caprílico formado como subproducto se separa por destilación a < 20 mbar y 130 °C. Se obtiene un monoéster de solketal de ácido caprílico con una pureza de $< 95\%$.

Posteriormente, el monoéster de solketal de ácido caprílico se somete a una reacción de desprotección inducida por ácido (es decir, apertura de anillo). Se usa ácido sulfúrico diluido o ácido fosfórico diluido para ajustar el valor de pH preferiblemente a aproximadamente 1 y se elimina la acetona formada como un subproducto de la desprotección.

Después, el monoéster de glicerol de ácido caprílico resultante (es decir, monoglicérido de ácido caprílico) se hace reaccionar además con anhídrido de ácido caprílico durante 90 min a 80 °C para producir el triglicérido (es decir, tricaprilina). Después de que se complete la reacción, el ácido caprílico formado como subproducto se separa por destilación a < 20 mbar y 130 °C.

El producto de tricaprilina resultante se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,2\%$ basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): 0,15 ppm basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): 0,13 ppm basado en la tricaprilina.

El producto de tricaprilina después se somete además a un tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) en forma de una solución de base acuosa (80 °C, 6 horas) como un agente nucleófilo (derivatización selectiva de impurezas basadas en haluro, es decir, ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol). Después de separar la fase de base acuosa y secar el producto de tricaprilina resultante, la calidad del producto en

su conjunto aumenta más ya que el contenido de triglicéridos aumenta a valores $\geq 99,5\%$ y el contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD y el de ésteres de glicidol de ácidos grasos está cada uno por debajo del límite de detección (es decir $\leq 0,1$ ppm cada uno). Opcionalmente, el producto así tratado también puede tratarse además con tierra de blanqueo y/o carbón activado, seguido opcionalmente de desodorización (p. ej., usando vapor presurizado). El

5 producto de tricaprilina resultante, después del tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) y tratamientos adicionales opcionales, se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

- índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,5\%$ basado en la tricaprilina,

10 - contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina,

- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina.

De manera análoga, también la triheptanoína, por un lado, y un triglicérido de cadena media (MCT) basado en ácido caproico (C_6) / ácido caprílico (C_8) / ácido cáprico (C_{10}) por otro lado, se producen cada uno con resultados comparables (caracterización después del tratamiento con hidrogenosulfito tanto para la triheptanoína como para cada

15 MCT: índice de acidez: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; índice de hidroxilo: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; contenido de triglicéridos: $\geq 99,5\%$; contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD: $\leq 0,1$ ppm; contenido total de ésteres de glicidol: $\leq 0,1$ ppm).

5. Ruta de síntesis (E)

La tricaprilina se produce según la ruta de síntesis (E) descrita anteriormente. Para este fin, se aplica el siguiente procedimiento:

20 El solketal y el ácido caprílico (es decir, ácido graso C_8 saturado lineal o ácido octanoico) se mezclan con una enzima inmovilizada como un catalizador (lipasa CALB sobre soporte polimérico, derivada de *Candida antarctica*, p. ej.. Novozym® 435 de Sigma-Aldrich o Merck o Lipozym® 435 De Strem Chemicals, Inc.; 1% en peso, basado en la mezcla de reacción) y se hacen reaccionar durante 6 horas a 80°C en atmósfera de N_2 . A continuación la enzima se separa por filtración. Se obtiene un monoéster de solketal de ácido caprílico.

25 Posteriormente, el monoéster de solketal de ácido caprílico se somete a una reacción de desprotección inducida por ácido (es decir, apertura de anillo). Se usa ácido sulfúrico diluido o ácido fosfórico diluido para ajustar el valor de pH preferiblemente a aproximadamente 1 y se elimina la acetona formada como un subproducto de la desprotección.

A continuación, el monoéster de glicerol de ácido caprílico resultante (es decir, monoglicérido de ácido caprílico) se hace reaccionar además con anhídrido de ácido caprílico durante 90 min a 80°C para producir el triglicérido (es decir, tricaprilina). Después de que se complete la reacción, el ácido caprílico formado como subproducto se separa por

30 destilación a < 20 mbar y 130°C .

El producto de tricaprilina resultante se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

- índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

35 - contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,4\%$ basado en la tricaprilina,

- contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): $0,15$ ppm basado en la tricaprilina,

- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): $0,12$ ppm basado en la tricaprilina.

El producto de tricaprilina después se somete además a un tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) en forma de una solución de base acuosa (80°C , 6 horas) como un agente nucleófilo (derivatización selectiva de impurezas basadas en haluro, es decir, ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de ácidos grasos de glicidol). Después de separar la fase de base acuosa y secar el producto de tricaprilina resultante, la calidad del producto en su conjunto ha aumentado más ya que el contenido de triglicéridos aumenta a valores $\geq 99,5\%$ y el contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD y el de ésteres de glicidol de ácidos grasos está cada uno por debajo del límite de detección (es decir $\leq 0,1$ ppm cada uno). Opcionalmente, el producto así tratado también puede tratarse además con tierra de blanqueo y/o carbón activado, seguido opcionalmente de desodorización (p. ej., usando vapor presurizado). El

45 producto de tricaprilina resultante, después del tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) y tratamientos adicionales opcionales, se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

- índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,

- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,5\%$ basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de ácidos grasos MCPD (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm con respecto a la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina.

De manera análoga, también la triheptanoína, por un lado, y un triglicérido de cadena media (MCT) basado en ácido caproico (C_6) / ácido caprílico (C_8) / ácido cáprico (C_{10}), por otro lado, se producen cada uno con resultados comparables (caracterización después del tratamiento con hidrogenosulfito tanto para la triheptanoína como para cada MCT: índice de acidez: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; índice de hidroxilo: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; contenido de triglicéridos: $\geq 99,5\%$; contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD: $\leq 0,1$ ppm; contenido total de ésteres de glicidol: $\leq 0,1$ ppm).

6. Ruta de síntesis (F)

- 10 La tricaprilina se produce según la ruta de síntesis (F) descrita anteriormente. Para este fin, se aplica el siguiente procedimiento:

El ácido 2-octenoico se esterifica con glicerol ($\leq 0,1$ ppm de suma total de ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de glicidol; $\leq 0,1$ ppm de contenido total de especies cloradas), usando un exceso de ácido 2-octenoico ($\leq 50\%$ en moles, preferiblemente $\leq 30\%$ en moles, basado en los grupos OH del glicerol) en presencia de una enzima inmovilizada como un catalizador (lipasa CALB sobre soporte polimérico, derivada de *Candida antarctica*, p. ej. Novozym® 435 de Sigma-Aldrich o Merck o Lipozym® 435 de Strem Chemicals, Inc.; $\leq 0,5\%$ en peso, preferiblemente $\leq 0,1\%$ en peso, basado en la mezcla de reacción) a 70°C con vacío (≤ 100 mbar). El agua formada como un subproducto de reacción se retira continuamente. La esterificación se realiza hasta que se alcanza un índice de hidroxilo (OHV) por debajo de $0,1$ mg de KOH/g.

- 20 Después, el exceso de ácido 2-octenoico se elimina usando una destilación de recorrido corto ($<< 180^\circ\text{C}$, $<< 10$ mbar, preferiblemente 120 a 130°C , < 2 mbar). Se obtiene el triglicérido del ácido 2-octenoico.

- Posteriormente, el triglicérido del ácido 2-octenoico se hidrogena usando un catalizador de hidrogenación habitual (es decir, un catalizador de metal de transición, p. ej., Pd, Pt, Ru, Rh, Ni, etc., preferiblemente sobre un soporte de catalizador) con concentraciones de $\leq 10\%$ en peso, basado en el triglicérido del ácido 2-octenoico. La hidrogenación se lleva a cabo a temperaturas entre 50°C y 180°C , preferiblemente entre 80°C y 120°C , y a una presión de hidrógeno por debajo de 50 bar, preferiblemente entre 5 bar y 30 bar. La hidrogenación se continúa hasta que el índice de yodo de la mezcla de reacción está por debajo de $1,0$ g de yodo/100 g. Después, el catalizador se separa por filtración y el producto de reacción se lava/trata químicamente y después se trata con tierra de blanqueo/carbón activado que después se separa por filtración. El lavado/tratamiento químico se realiza como se ha descrito anteriormente en el presente documento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) en forma de una solución de base acuosa (80°C , 6 horas).

Posteriormente, el producto se desodoriza usando vapor presurizado (vapor HPW) para eliminar cualquier resto residual de ácido 2-octenoico a temperaturas entre 120°C y por debajo de 180°C y a una presión de ≤ 10 mbar.

- 35 El producto de tricaprilina resultante después del tratamiento con hidrogenosulfito de sodio (NaHSO_3) se analiza como sigue:

- índice de acidez (Ph. Eur. 2.5.1): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- índice de hidroxilo (Ph. Eur. 2.5.3): $\leq 0,1$ mg de KOH/g,
- contenido de triglicéridos (Ph. Eur. 2.2.28): $\geq 99,5\%$ basado en la tricaprilina,
- contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina,
- 40 - contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos (DGF C-VI 18 (10)): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina.

El procedimiento de producción descrito anteriormente se repite de manera análoga usando, sin embargo, diferentes materiales de partida, en concreto ácido 4-octenoico y ácido 7-octenoico y una mezcla triple de ácido 2-octenoico, ácido 4-octenoico y ácido 7-octenoico. En cada enfoque se obtienen resultados comparables.

- 45 De manera análoga, también la triheptanoína, por un lado, y un triglicérido de cadena media (MCT) basado en ácido caproico (C_6) / ácido caprílico (C_8) / ácido cáprico (C_{10}) por otro lado, se producen cada uno con resultados comparables (caracterización después del tratamiento con hidrogenosulfito tanto para la triheptanoína como para cada MCT: índice de acidez: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; índice de hidroxilo: $\leq 0,1$ mg de KOH/g; contenido de triglicéridos: $\geq 99,5\%$; contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD: $\leq 0,1$ ppm; contenido total de ésteres de glicidol: $\leq 0,1$ ppm).

Característica y/o medida de la invención (i): Derivatización selectiva / Tratamiento con al menos un agente nucleófilo

- 50 Para mostrar la eficacia de la medida (i) de la invención, especialmente la derivatización selectiva de impurezas

basadas en haluros, es decir, la eliminación selectiva de impurezas basadas en haluros (especialmente ésteres de ácidos grasos de MCPD y de glicidol), los triglicéridos disponibles comercialmente se someten al tratamiento según la medida (i) de la invención.

5 Un producto comercial basado en un aceite MCT (triglicérido) tiene un contenido de éster de glicidol de 70 ppm. Después de 6 horas de tratamiento con hidrogenosulfito de sodio acuoso a 80 °C, el contenido de éster de glicidol se reduce a 9,11 ppm; por lo tanto, se logra una reducción en un factor de aproximadamente 7,5.

10 Otro producto comercial basado en un aceite MCT (triglicérido) (MCT 60/40) tiene un contenido de éster de ácido graso de 3-MCPD de 8 ppm. Después de 6 horas de tratamiento con hidrogenosulfito de sodio acuoso a 80 °C, el contenido de 3-MCPD se reduce a 2,21 ppm; por lo tanto, se logra una reducción en un factor de aproximadamente 3,5.

Otro producto comercial (Miglyol® 812N, triglicérido C₈ / C₁₀) tiene un contenido de éster de ácido graso de 3-MCPD de 1,56 ppm. Después de 15 horas de tratamiento con hidrogenosulfito de sodio acuoso al 12% a 80 °C, el contenido de 3-MCPD se reduce a 0,16 ppm; por lo tanto, se logra una reducción en un factor de aproximadamente 9,7.

15 Se obtienen resultados comparables cuando, en lugar de hidrogenosulfito de sodio (NaHSO₃), también se usan otros agentes nucleófilos (es decir, hidrogenotiosulfato de sodio NaHS₂O₃, hidrogenofosfito de sodio NaH₂PO₃ o fosfinas). Los resultados obtenidos son comparables.

20 Por lo tanto, la característica y/o medida (i) de la invención reduce eficazmente el contenido de impurezas basadas en haluros, especialmente éster de ácido graso de MCPD y de glicidol. Sin embargo, basándose solo en la medida (i) de la invención, no siempre es suficiente para cumplir las especificaciones globales del producto que comprenden un requisito de pureza/calidad quintuple con los puntos (1) a (5) definidos anteriormente, especialmente no cuando se parte de triglicéridos comerciales o de la técnica anterior con grados de pureza bajos; sin embargo, especialmente al menos las características de (4) el contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD por debajo de 0,1 ppm y (5) el contenido total de ésteres de glicidol por debajo de 0,1 ppm se pueden ajustar y/o efectuar eficientemente mediante esta medida (i).

25 Conclusiones

Los autores de la invención han podido proporcionar un concepto/procedimiento universal para producir tricaprilina de alta pureza (pero también otros triglicéridos de ácidos grasos, que luego se pueden usar para producir mezclas con tricaprilina) con rendimientos altos y tasas de conversión altas, cuyo concepto/procedimiento es independiente de cualquier ruta de síntesis específica. Por lo tanto, el concepto de los autores de la invención es universal para ser aplicado para este propósito.

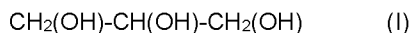
El procedimiento de la invención es al mismo tiempo muy flexible y compatible con procedimientos de producción e instalaciones conocidos de la técnica anterior para estas sustancias, ya que las características y/o medidas (i) a (iv) de la invención mencionadas anteriormente pueden implementarse fácilmente o usarse para modificar procedimientos de producción e instalaciones conocidos para estas sustancias.

35 Sobre todo, el procedimiento de la invención produce tricaprilina (pero también otros triglicéridos de ácidos grasos, que luego pueden usarse para la producción de mezclas con tricaprilina) con un alto grado de pureza, que al mismo tiempo unifica una combinación de al menos cinco propiedades de pureza, en concreto: (1) un índice de acidez (AV) muy bajo, (2) un índice de hidroxilo (OHV) muy bajo, (3) un contenido de triglicéridos muy alto, (4) un contenido total muy bajo de ésteres de ácidos grasos de MCPD y (5) un contenido total muy bajo de ésteres de glicidol de ácidos grasos, en donde esta especificación de pureza se puede alcanzar independientemente de cualquier vía de síntesis específica. Dicha combinación de propiedades de pureza (1) a (5) se consideraba incompatible o no realizable hasta ahora; sin embargo, como han descubierto sorprendentemente los autores de la invención, el procedimiento de la invención hace posible dicha combinación de propiedades de pureza por primera vez.

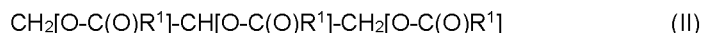
45 Además, los agentes nucleófilos, en concreto hidrogenosulfitos (bisulfitos, HSO₃⁻), sulfitos (SO₃²⁻), hidrogenotiosulfatos (HS₂O₃⁻), tiosulfatos (S₂O₃²⁻), hidrogenofosfitos (H₂PO₃⁻), fosfitos (HPO₃²⁻) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, son un excelente agente reaccionante para purificar tricaprilina, especialmente para eliminar impurezas basadas en haluros, especialmente impurezas basadas en cloro, de la tricaprilina, particularmente impurezas basadas en cloro seleccionadas del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol), ésteres de glicidol de ácidos grasos y combinaciones de los mismos (es decir, derivatización selectiva de impurezas basadas en haluros).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para producir tricaprilina, especialmente con un grado de pureza alto, en donde el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I)



5 o su forma protegida o precursor seleccionado de solketal se utiliza como material de partida y se hace reaccionar y/o se convierte en tricaprilina, para producir, como un producto de reacción, la tricaprilina de fórmula (II)



en donde en la fórmula (II) el radical R^1 representa un radical alquilo C_7 alifático saturado lineal de fórmula $-(\text{CH}_2)_6-\text{CH}_3$,

10 en donde el procedimiento comprende al menos una etapa de esterificación, especialmente una etapa de esterificación usando ácidos grasos C_8 , especialmente ácidos grasos C_8 lineales saturados o mono o poliinsaturados, y/o sus anhídridos y/o ésteres, preferiblemente al menos una etapa de esterificación usando ácido caprílico de fórmula $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_6-\text{COOH}$ y/o su anhídrido o ésteres;

15 en donde el procedimiento se caracteriza por una combinación de las cuatro características y/o medidas (i) a (iv) siguientes:

(i) se realiza una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiol) y ésteres de glicidol de ácidos grasos, presentes en el producto de reacción resultante y/o el producto de reacción resultante se trata y/o se pone en contacto con al menos un agente nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas, así como combinaciones de los mismos, más preferiblemente con hidrogenosulfitos (HSO_3^-), en particular para una derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluro, especialmente de ésteres de ácidos grasos de MCPD y ésteres de glicidol de ácidos grasos;

25 (ii) la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo y/o se realiza a temperaturas que no superan 180°C , especialmente que no superan 150°C , particularmente que no superan 120°C , preferiblemente que no superan 100°C , más preferiblemente que no superan 80°C , incluso más preferiblemente que no superan 50°C ;

(iii) el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal usado como material de partida está al menos esencialmente exento de cualquier especie clorada, comprendiendo un contenido total de especies cloradas de como máximo 1 ppm, especialmente como máximo 0,5 ppm, preferiblemente como máximo 0,1 ppm, basado en el 1,2,3-propanotriol de fórmula (I) o su forma protegida seleccionada de solketal;

30 (iv) la al menos una etapa de esterificación se lleva a cabo y/o se realiza en ausencia de cualquier catalizador basado en metal.

2. El procedimiento según la reivindicación 1,

35 en donde la tricaprilina de fórmula (II) se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en su combinación:

(1) índice de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

(2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,5$ mg de KOH/g, especialmente $\leq 0,2$ mg de KOH/g, preferiblemente $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

40 (3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): $\geq 99\%$, especialmente $\geq 99,2\%$, preferiblemente $\geq 99,5\%$, cada uno basado en el producto de reacción; y

(4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción; y

45 (5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en el producto de reacción.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 o reivindicación 2,
 en donde el producto de reacción es tricaprilina; y/o
 en donde en la fórmula (II) anterior el radical R¹ representa un radical alquilo C₇ alifático saturado lineal ; y/o
 en donde en la al menos una etapa de esterificación se usa ácido octanoico y/o su anhídrido y/o ésteres.
- 5 4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
 en donde el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo también etapas de pretratamiento y/o postratamiento opcionales si las hay, se lleva a cabo y/o realiza a temperaturas que no superan 180 °C, especialmente que no superan 160 °C, particularmente que no superan 150 °C, preferiblemente que no superan 120 °C; y/o
 en donde el procedimiento es caracterizado por la característica y/o medida (v) adicional:
- 10 (v) el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo también etapas de pretratamiento y/o postratamiento opcionales si las hay, se lleva a cabo y/o realiza a temperaturas que no superan 180 °C, especialmente que no superan 160 °C, particularmente que no superan 150 °C, preferiblemente que no superan 120 °C; y/o
 en donde el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo también etapas de pretratamiento y/o postratamiento opcionales si las hay, se lleva a cabo y/o se realiza en ausencia de cualquier catalizador basado en
 15 metal; y/o
 en donde el procedimiento se caracteriza por la característica y/o medida (vi) adicional:
 (vi) el procedimiento entero y/o general, especialmente incluyendo también etapas de pretratamiento y/o postratamiento opcionales si las hay, se lleva a cabo y/o se realiza en ausencia de cualquier catalizador basado en metal.
- 20 5. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones precedentes,
 en donde la al menos una etapa de esterificación se realiza y/o se lleva a cabo como una esterificación de una etapa o, alternativamente, como una esterificación de dos etapas o de múltiples etapas; y/o
 en donde la al menos una etapa de esterificación se realiza y/o se lleva a cabo en ausencia de disolventes y/o sin ningún disolvente; y/o
- 25 en donde la al menos una etapa de esterificación se realiza y/o se lleva a cabo en ausencia de cualquier catalizador o, alternativamente, en donde la al menos una etapa de esterificación se realiza y/o se lleva a cabo al menos parcialmente en presencia de una enzima como un catalizador y/o al menos parcialmente en presencia de un catalizador basado en enzimas.
6. Una tricaprilina,
- 30 en donde la tricaprilina corresponde a la fórmula (II)
- $$\text{CH}_2[\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^1]-\text{CH}[\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^1]-\text{CH}_2[\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^1] \quad (\text{II})$$
- en donde en la fórmula (II) el radical R¹ representa un radical alquilo C₇ alifático saturado lineal de fórmula-(CH₂)₆-CH₃;
 en donde la tricaprilina de fórmula (II) se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en su combinación:
- 35 (1) índice de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): ≤ 0,5 mg de KOH/g, especialmente ≤ 0,2 mg de KOH/g, preferiblemente ≤ 0,1 mg de KOH/g; y
 (2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): ≤ 0,5 mg de KOH/g, especialmente ≤ 0,2 mg de KOH/g, preferiblemente ≤ 0,1 mg de KOH/g; y
- 40 (3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): ≥ 99%, especialmente ≥ 99,2%, preferiblemente ≥ 99,5%, cada uno basado en la tricaprilina; y
 (4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD (ésteres de ácidos grasos de monocloropropanodiolos), determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): ≤ 0,5 ppm, especialmente ≤ 0,2 ppm, preferiblemente ≤ 0,1 ppm, cada uno basado en la tricaprilina; y
- 45 (5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad

Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,5$ ppm, especialmente $\leq 0,2$ ppm, preferiblemente $\leq 0,1$ ppm, cada uno basado en la tricaprilina.

7. La tricaprilina según la reivindicación 6,

5 en donde la tricaprilina de fórmula (II) se caracteriza por y/o presenta las siguientes propiedades (1) a (5) en su combinación:

(1) índice de acidez (AV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.1 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

(2) índice de hidroxilo (OHV), determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.5.3 (Farmacopea Europea 10.0): $\leq 0,1$ mg de KOH/g; y

10 (3) contenido de triglicéridos, determinado especialmente según la Ph. Eur. 2.2.28 (Farmacopea Europea 10.0): $\geq 99,5\%$, especialmente $\geq 99,6\%$, preferiblemente $\geq 99,8\%$, cada uno basado en la tricaprilina; y

(4) contenido total de ésteres de ácidos grasos de MCPD, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina; y

15 (5) contenido total de ésteres de glicidol de ácidos grasos, determinado especialmente según el método de DGF C-VI 18 (10) (Einheitsmethode der Deutschen Gesellschaft für Fettwissenschaft e.V. [Método estándar de la Sociedad Alemana para la Ciencia de las Grasas]): $\leq 0,1$ ppm basado en la tricaprilina.

8. Una composición farmacéutica, especialmente un fármaco o medicamento, que comprende una tricaprilina según la reivindicación 6 o reivindicación 7, especialmente junto con un excipiente fisiológicamente aceptable.

20 9. Una tricaprilina según la reivindicación 6 o reivindicación 7, para uso en el tratamiento profiláctico y/o terapéutico de enfermedades del cuerpo humano o animal.

10. Un alimento y/o una composición nutritiva o alimenticia y/o un producto alimenticio y/o un alimento medicinal que comprende una tricaprilina según la reivindicación 6 o reivindicación 7.

25 11. Uso de una tricaprilina según la reivindicación 6 o reivindicación 7, como aditivo o adyuvante, en especial como vehículo o excipiente, un solubilizante, un agente de liberación, un agente de tratamiento de superficies, un agente de transporte, un lubricante, un agente hidrófobo, un agente formador de película o protector o un regulador de la viscosidad, preferiblemente como un vehículo o excipiente, en composiciones farmacéuticas, en especial fármacos o medicamentos, en alimentos, composiciones nutritivas o alimenticias, productos alimenticios y/o alimentos medicinales, así como en composiciones cosméticas.

30 12. Uso de una tricaprilina según la reivindicación 6 o reivindicación 7, como un vehículo o excipiente en composiciones farmacéuticas, especialmente fármacos o medicamentos.

35 13. Uso de una tricaprilina según la reivindicación 6 o reivindicación 7, como una sustancia activa en composiciones farmacéuticas, en especial fármacos o medicamentos, en alimentos, composiciones nutritivas o alimenticias, productos alimenticios y/o alimentos medicinales o en composiciones cosméticas, en especial junto con un excipiente, en particular junto con un excipiente fisiológicamente aceptable.

14. Uso de una tricaprilina según la reivindicación 6 o reivindicación 7, como una sustancia activa en composiciones farmacéuticas, en especial fármacos o medicamentos, en especial junto con un excipiente fisiológicamente aceptable.

40 15. Uso de un agente nucleófilo para purificar una tricaprilina, especialmente la tricaprilina de fórmula (II) como se define anteriormente en el presente documento, y/o para una eliminación o derivatización preferiblemente selectiva de impurezas basadas en haluros presentes en una tricaprilina, especialmente una tricaprilina de fórmula (II) como se define anteriormente en el presente documento,

en donde el agente nucleófilo se selecciona del grupo que consiste en hidrogenosulfitos (HSO_3^-), sulfitos (SO_3^{2-}), hidrogenotiosulfatos (HS_2O_3^-), tiosulfatos ($\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$), hidrogenofosfitos (H_2PO_3^-), fosfitos (HPO_3^{2-}) y fosfinas así como combinaciones de los mismos.

45 16. El uso según la reivindicación 15,

en donde la tricaprilina que se va a purificar se trata y/o se pone en contacto con el agente nucleófilo; y/o

en donde el agente nucleófilo se usa para purificar la tricaprilina de impurezas basadas en haluro, especialmente basadas en cloro y/o para eliminar impurezas basadas en haluro, especialmente basadas en cloro de la tricaprilina, en particular impurezas basadas en cloro seleccionadas del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de MCPD, ésteres de glicidol de ácidos grasos y combinaciones de los mismos; y/o

50

en donde las impurezas basadas en haluro son impurezas basadas en cloro, especialmente impurezas basadas en cloro seleccionadas del grupo que consiste en ésteres de ácidos grasos de MCPD, ésteres de glicidol de ácidos grasos y combinaciones de los mismos, y/o

5 en donde la tricaprilina que se va a purificar se trata y/o se pone en contacto con el agente nucleófilo, especialmente con una disolución preferiblemente de base acuosa del agente nucleófilo; y/o

en donde la tricaprilina que se va a purificar se trata y/o se pone en contacto con el agente nucleófilo en condiciones de reacción, especialmente a temperaturas de reacción y/o con duraciones de reacción, suficientes para eliminar las impurezas; y/o

10 en donde la tricaprilina que se va a purificar se trata y/o se pone en contacto con el agente nucleófilo a temperaturas en el intervalo de 10 °C a 175 °C, preferiblemente en el intervalo de 25 °C a 120 °C, más preferiblemente en el intervalo de 50 °C a 100 °C, y/o para una duración en el intervalo de 0,001 a 50 horas, preferiblemente en el intervalo de 0,01 a 30 horas, más preferiblemente en el intervalo de 0,1 a 20 horas.