



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 284 029**

51 Int. Cl.:
C07C 51/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04743515 .1**

86 Fecha de presentación : **23.07.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1648851**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **Preparación de sales metálicas de ácidos grasos de cadena media.**

30 Prioridad: **25.07.2003 US 489918 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

73 Titular/es: **Prometic Biosciences Inc.**
8168 Montview, Mont-Royal
Quebec H4P 2L7, CA

72 Inventor/es: **Duceppe, Jean-Simon;**
Ezzitouni, Abdallah;
Penney, Christopher y
Zacharie, Boulos

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Preparación de sales metálicas de ácidos grasos de cadena media.

5 La presente invención se refiere a la preparación de sales metálicas de un ácido graso monocarboxílico de cadena de longitud media.

Antecedentes de la invención

10 Los ácidos grasos de cadena media y sus sales metálicas son materiales no tóxicos que se utilizan en la industria alimenticia y farmacéutica. Según la parte 184 del Code of Federal Regulations (CFR), la US Food and Drug Administration (FDA) le ha concedido al ácido graso de cadena media C₈, ácido caprílico o ácido octanoico, una confirmación GRAS (Generally Recognized as Safe). De forma similar, según la parte 172 (CFR) los ácidos grasos libres (por ejemplo, ácido caprílico, ácido capríco, ácido láurico) y sus sales metálicas, se reconocen como aditivos seguros para su
15 utilización en alimentos. Tal como menciona Dimitrijevic *et. al.*, Journal of Pharmacy and Pharmacology 53: 149-154 (2001), la sal sódica del ácido graso de cadena media C₁₀, el ácido capríco o el ácido decanoico, se aprueban para uso humano en Suecia y Japón como un potenciador de absorción en productos farmacéuticos rectales.

20 El documento WO02183120 da a conocer que estos ácidos grasos de cadena media y sus sales metálicas (especialmente el ácido capríco, el ácido caprílico y sus sales sódicas) son capaces de inducir hematopoyesis. Las sales sódicas del ácido capríco y del ácido caprílico, en comparación con los respectivos ácidos libres, presenta una solubilidad en agua superior. La solubilidad del ácido capríco es de 15 mg/100 g de agua (20°C) mientras que la del ácido caprílico es de 68 mg/100 g de agua (20°C).

25 Generalmente, la reacción de un ácido con una base en un medio acuoso es rápida y sencilla, siempre y cuando el ácido y la base sean solubles en agua. La solubilidad en agua limitada de los ácidos grasos de cadena media hace que la preparación a gran escala con un alto rendimiento de las sales metálicas sea más difícil. Se pueden formar emulsiones y suspensiones, con excesiva espuma y burbujeo si el dióxido de carbono es un subproducto de la reacción (por ejemplo, utilización de bicarbonato o carbonato base).

30 Sumario de la invención

Un objetivo de la invención es proporcionar un procedimiento para sintetizar una sal metálica de un ácido graso de cadena media (es decir, longitud de la cadena de seis a doce átomos de carbonos). Por lo menos un ácido graso
35 libre de la longitud apropiada (es decir, el precursor) se solubiliza en un solvente. El solvente puede comprender uno o más alcoholes. El ácido graso libre reacciona con por lo menos una sal metálica para producir la sal metálica de ácido graso de cadena media. La sal metálica puede comprender un catión monovalente (por ejemplo, sodio, potasio) o un catión divalente (por ejemplo, calcio, magnesio); deberá haber por lo menos un metal bicarbonato o carbonato. Las sales metálicas de ácidos grasos preferidas son el caprilato sódico o potásico, y el caprato sódico o potásico.

40 Otro objetivo de la invención es recuperar la sal metálica de ácido graso sintetizada mediante el procedimiento mencionado anteriormente, mediante precipitación y/o filtración.

45 Además otro objetivo de la invención es determinar la pureza de las sales metálicas de ácidos grasos sintetizadas mediante el procedimiento mencionado anteriormente, mediante separación de los productos de la reacción y/o calificación de dichos productos.

Otros aspectos adicionales de la invención resultarán evidentes para un experto en la materia a partir de la siguiente descripción y reivindicaciones, y de sus generalizaciones.

50 Descripción de formas de realización específicas

Existe el problema de encontrar un procedimiento para la preparación de sales de ácidos grasos de cadena media solubles en agua a partir de ácidos grasos libres de cadena media escasamente solubles. Los productos de sales metálicas se deben preparar convenientemente a gran escala, con una pureza elevada y con un alto rendimiento a un coste
55 razonable. Sorprendentemente se ha descubierto que cuando una solución concentrada de ácidos grasos de cadena media se disuelve en etanol (por ejemplo, absoluto al 95% en agua) se calienta y después se deja reaccionar con casi un equivalente de bicarbonato, el producto de sal metálica se obtiene con una pureza elevada y un buen rendimiento. Esta pureza y rendimiento elevados anulan cualquier purificación (a gran escala) dificultosa mediante cromatografía de columna y/o cristalización. Tal como se muestra en los Ejemplos siguientes, la purificación se consigue mediante
60 filtración y lavado con solventes (orgánicos) volátiles.

El procedimiento novedoso comprende la reacción del precursor del ácido graso libre, disuelto en un solvente adecuado, con la sal bicarbonato o carbonato apropiada. El procedimiento utiliza una concentración relativamente
65 elevada de ácidos grasos libres como reactivo soluble con la consecuentemente pequeña cantidad de espuma resultante de la formación de dióxido de carbono. Por tanto, el procedimiento permite la preparación de productos de sales de ácidos grasos a una gran escala conveniente.

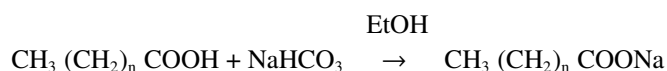
ES 2 284 029 T3

Los ácidos grasos de cadena media se refieren a los ácidos grasos monocarboxílicos que presentan unas longitudes de cadena de 6 (ácido caproico o ácido hexanoico), 8 (ácido caprílico, ácido octanoico), 10 (ácido cáprico, ácido decanoico) y 12 (ácido láurico, ácido dodecanoico). A pesar de que las longitudes de las cadenas de átomos de carbono pares, y la preparación de sus sales metálicas, constituyen una forma de realización preferida de la invención, no se limita a las cadenas de átomos de cadena lineal numeradas. Las cadenas de átomos de carbono impares incluyen 7 átomos de carbono (ácido heptanoico), 9 átomos de carbono (ácido nonanoico) y 11 átomos de carbono (ácido undecanoico).

Para la síntesis resulta preferible una concentración de ácido graso libre reactiva de por lo menos 0,5 M; también resulta preferible una concentración máxima de 1,5 M. La solubilidad de los ácidos grasos de cadena media, generalmente, no es superior a 1,5 gml/100 g de agua (20°C) para los C6 y C12. En unas formas de realización preferidas, la sal metálica de ácido graso de cadena media se refiere a la sal sódica o potásica del ácido caproico o del ácido caprílico.

La temperatura de reacción es preferentemente de 50°C para el reflujo (78°C) y más preferentemente para el reflujo en un solvente 95% etanol y 5% agua. Las temperaturas inferiores a 50°C resultan menos deseables ya que reducen la velocidad de la reacción y dan como resultado un rendimiento muy bajo de la sal metálica (producto) relativa al ácido graso libre (reactivo). Se pueden conseguir unos rendimientos superiores al 50%, preferentemente superiores al 60%, más preferentemente superiores al 80%, e incluso más preferentemente superiores al 90%.

Los Ejemplos siguientes se presentan para ilustrar la invención pero no pretenden limitar la invención. La reacción en los Ejemplos se puede resumir mediante la ecuación ($n = 4-10$):



Ejemplo 1

Decanoato sódico (sal sódica de ácido cáprico: $N=8$)

Se añadió ácido decanoico (500 g, 2,9 moles) y etanol absoluto (5,5 l) en un frasco de tres cuellos de doce litros de capacidad, provisto de un termómetro, un agitador mecánico y un condensador de reflujo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Entonces se diluyó la solución transparente con agua (275 ml). Se añadió bicarbonato sódico sólido (218 g, 2,6 moles) en una porción y la suspensión resultante se calentó bajo reflujo durante 12 horas. Al final de la reacción se controló que el pH fuera neutro. Entonces se enfrió lentamente la solución transparente durante 3 horas a una temperatura de 42°C bajo agitación vigorosa. La mezcla resultante se diluyó con terc-butyl metil éter (1,1 l) y se continuó con la agitación durante 4 horas adicionales. La temperatura descendió a 30°C. El precipitado blanco se filtró bajo succión (aspirador de agua) utilizando un embudo de vidrio grueso de polipropileno (7 l) y el sólido húmedo se secó al aire durante 1,5 horas. El producto se rompió en pequeños trozos utilizando una espátula y se mantuvo al vacío a una temperatura de 20°C durante 16 horas. La sal sódica pura del ácido se aisló como un sólido blanco. Rendimiento del producto: 439 g (87%); $\text{pf} = 248-250^\circ\text{C}$; $^1\text{HRMN}$ (D_2O , 400 MHz) δ : 2,0 (t, $J = 7,43$ Hz, 2H); 1,4 (m, 2H); 1,1 (m, 12H); 0,71 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (D_2O , 400 MHz) δ : 184,3; 38,0; 31,5; 29,1; 29,0; 28,9; 28,8; 26,3; 22,4 y 13,8.

Se evaluó la pureza del decanoato sódico mediante análisis HPLC.

a) Análisis del anión decanoato del decanoato sódico

Instrumentos: HPLC (Waters 600 y 717 plus) provisto de un detector de conductividad (Waters 432) y una columna de cromatografía de iones basada en resina PRP-X100 (150 mm x 41 mm DO). La fase móvil era una mezcla de metanol al 2,5% en una solución de ácido p-hidroxibenzoico 4 mM. El pH de la solución final se ajustó a 8,5. El análisis se llevó a cabo a una temperatura de 40°C bajo una velocidad de flujo de 2 ml/minuto.

El pico de la sal decanoato se observó a un tiempo de retención de 17 minutos. Se utilizó una curva de calibración para calcular la pureza de la sal decanoato en el producto final.

b) Análisis del catión sodio del decanoato sódico

Instrumentos: HPLC (Waters 600 y 717 plus) provisto de un detector de conductividad (Waters 431) y una columna de cromatografía de iones basada en resina Hamilton PRP-X200 (250 mm x 41 mm DO). La fase móvil era una mezcla de metanol al 30% en una solución de ácido nítrico 4 mM. El análisis se llevó a cabo a una temperatura de 40°C bajo una velocidad de flujo de 2 ml/minuto.

El pico del catión sodio se observó a un tiempo de retención de 4 minutos. Se utilizó una curva de calibración para calcular el sodio de la sal decanoato en el producto final.

ES 2 284 029 T3

c) Identificación del ácido cáprico que no ha reaccionado

Instrumentos: HPLC preparativa (Waters 4000) provista de un monitor de índice refractivo (Waters 2414) y un módulo de compresión radial (Waters 8 x 100). Se utilizó una columna preparativa C₁₈ (Nova-Pack HR 8x100) con un integrador cromatopac Shimadzu CR 501. La fase móvil se preparó mezclando acetonitrilo con tetrahidrofurano y agua a una proporción de 5:1:4.

El pico de ácido cáprico que no ha reaccionado se observó a un tiempo de retención de 7 minutos. Se utilizó una curva de calibración para calcular el ácido cáprico que no ha reaccionado presente en el producto de sal sódica de decanoato final.

Ejemplo 2

Dedecanoato sódico (Sal sódica del ácido Láurico: n= 10)

La sal sódica del ácido dodecanoico (ácido láurico) se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando 20,0 g de ácido dodecanoico (100 mmol) y 8,0 g bicarbonato sódico (95 mmol). Rendimiento del producto: 19,1 g (91%); pf = 244-246°C; ¹HRMN (D₂O, 400 MHz) δ: 2,04 (t, J = 7,34 Hz, 2H); 1,4 (m, 2H); 1,15 (m, 16H); 0,73 (m, 3H). ¹³C RMN (D₂O, 400 MHz) δ: 183,98; 38,8; 31,9; 29,5; 29,4; 29,3; 29,2; 26,7; 22,8 y 14,3.

Ejemplo 3

Hexanoato sódico (Sal sódica del ácido caproico: n= 4)

La sal sódica del ácido hexanoico (ácido caproico) se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando 20,0 g de ácido hexanoico (172 mmol) y 14,0 g bicarbonato sódico (164 mmol). Rendimiento del producto: 21,3 g (94%); pf = 232- 234°C; ¹HRMN (D₂O, 400 MHz) δ: 2,02 (t, J = 7,43 Hz, 2H); 1,4 (m, 2H); 1,16 (m, 4H); 0,75 (t, J = 6,75 Hz, 3M). ¹³C RMN (D₂O, 400 MHz) δ: 183,9; 38,3; 31,8; 26,3; 22,6; 14,1.

Ejemplo 4

Octanoato sódico (Sal sódica del ácido caprílico: n= 6)

La sal sódica del ácido octanoico (ácido caprílico) se preparó como se describe en el Ejemplo 1 utilizando 20,0 g de ácido octanoico (139 mmol) y 11,1 g de bicarbonato sódico (132 mmol). Rendimiento del producto: 20,4 g (93%); pf = 243- 245°C; ¹HRMN (D₂O, 400 MHz) δ: 2,1 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 1,15 (m, 8H); 0,75 (m, 3H). ¹³C RMN (D₂O, 400 MHz) δ: 183,9; 38,3; 31,8; 29,5; 29,0; 26,7; 22,8; 14,3.

Ejemplo 5

Decanoato sódico (Sal cálcica del ácido caprílico: n= 8)

Se añadió ácido decanoico (20,0 g, 116 mmoles) y etanol absoluto (0,19 l) en un frasco de tres cuellos de un litro de capacidad, provisto de un termómetro, un agitador mecánico y un condensador de reflujo. La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos. Entonces se diluyó la solución transparente con agua (30 ml). Se añadió bicarbonato sódico sólido (5,5 g, 55 mmoles) en una porción y la suspensión resultante se calentó bajo reflujo durante 12 días. Se añadió agua (10 ml) cada día excepto el último. El último día, se añadió un exceso de agua (100 ml) para completar la reacción. La mezcla se enfrió a una temperatura de 45°C (baño de agua) y se filtró a través de un embudo de cristal grueso. Esto proporcionó un sólido blanco que se lavó con etanol absoluto (50 ml), terc-butil metil éter (2 x 50 ml) y se secó al aire durante 2 horas. Entonces se disolvió el sólido en metanol hirviendo (1,3 l) y la solución turbia se filtró en una almohadilla Celite. El filtrado transparente se enfrió y se concentró hasta 300 ml. El precipitado blanco se filtró por succión (aspirador de agua) utilizando un embudo de vidrio grueso (1 l) y se secó al aire durante 3 horas. El sólido resultante se mantuvo al vacío a una temperatura de 20°C durante 18 horas. La sal cálcica pura del ácido se aisló como un sólido de color blanco nieve. Rendimiento del producto: 14,0 g (63%); pf = 172- 76°C; ¹HRMN (CD₃OD, 400 MHz) δ: 2,18 (t, J = 7,63 Hz, 4H); 1,61 (m, 4H); 1,30 (m, 24H); 0,91 (t, J = 7,04 Hz, 6H). ¹³C RMN (D₂O, 400 MHz) δ: 183,0; 38,0; 32,4; 30,2; 30,1; 30,0; 29,8; 26,9; 23,1; 13,9.

Todas las modificaciones y sustituciones que surgen del significado de las reivindicaciones y el rango de sus equivalentes legales se encuentran dentro de su alcance. Las reivindicaciones que presentan “que comprende” permiten la inclusión de otros elementos dentro del alcance de la reivindicación; también se puede describir la invención a través de dichas reivindicaciones que presentan la expresión transicional “que consiste esencialmente en” (es decir, que permite la inclusión de otro elemento dentro del alcance de una reivindicación si no afecta materialmente a la práctica de la invención) y el término transicional “que consiste en” (es decir, que permite sólo los elementos presentados en una reivindicación diferentes de las impurezas o actividades inconsistentes que se asocian normalmente a la invención) en lugar del término “que comprende”. Se puede utilizar cualquiera de estas tres transiciones para reivindicar la invención.

Debe entenderse que un elemento descrito en la presente memoria no debe constituir una limitación de la invención reivindicada excepto que se indique explícitamente en las reivindicaciones. De este modo, las reivindicaciones acep-

tadas son la base para la determinación del alcance de la protección legal en vez de una limitación para la descripción que se lee en las reivindicaciones. Por el contrario, se excluye explícitamente de la invención la técnica anterior en la extensión de las formas de realización específicas que pueden anticipar la invención reivindicada o bien destruir la novedad.

5

No se prevé ninguna relación particular entre limitaciones de una reivindicación excepto que se indique explícitamente dicha relación en la reivindicación (por ej., el orden de los componentes en un producto reivindicado u orden de las etapas en un procedimiento reivindicado no es una limitación de la reivindicación excepto que se presente explícitamente como tal). Todas las combinaciones y permutaciones posibles de los elementos separados presentados en la presente invención se consideran como aspectos de la invención. De forma similar, se consideran como parte de la invención las generalizaciones en la descripción de la invención.

10

A partir de lo anterior, resultará evidente para un experto en la materia que la invención se puede realizar en otras formas específicas sin apartarse por ello de su esencia o características esenciales. Las formas de realización sólo deben considerarse como ilustrativas y no limitativas, puesto que el alcance de la protección legal previsto para la invención se indicará mediante las reivindicaciones adjuntas más que mediante la presente memoria.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la preparación de una sal metálica de un ácido graso de cadena media, en el que el procedimiento comprende la solubilización de por lo menos un ácido graso libre en un solvente, en el que dicho ácido graso libre presenta una longitud de cadena desde seis a doce átomos de carbono; y la reacción de dicho ácido graso libre con por lo menos una sal metálica, para producir una sal metálica de un ácido graso.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el solvente comprende un alcohol.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que la sal metálica comprende un catión monovalente o un catión divalente.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la sal metálica comprende sodio o potasio.
5. Procedimiento según la reivindicación 3, en el que la sal metálica comprende calcio o magnesio.
- 20 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ácido graso libre reacciona con por lo menos un bicarbonato de metal o por lo menos un carbonato de metal.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sal metálica de ácido graso es caprilato sódico o potásico.
- 25 8. Procedimiento según la reivindicación 7, en el que la sal metálica de ácido graso es caprilato sódico.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la sal metálica de ácido graso es caprato sódico o potásico.
- 30 10. Procedimiento según la reivindicación 9, en el que la sal metálica de ácido graso es caprato sódico.
11. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la concentración del ácido graso libre en un solvente es por lo menos 0,5 M.
- 35 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además la recuperación de la sal metálica de ácido graso mediante precipitación y filtración.