



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 536**

51 Int. Cl.:
C07C 69/52 (2006.01)
A23L 1/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01956605 .8**
96 Fecha de presentación : **18.07.2001**
97 Número de publicación de la solicitud: **1301460**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.04.2003**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un éster de cuerpo graso y su uso en los campos farmacéutico, cosmético o alimentario.**

30 Prioridad: **19.07.2000 FR 00 09506**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

73 Titular/es: **Laboratoires Expanscience**
10, avenue de l'Arche
92419 Courbevoie Cédex, FR

72 Inventor/es: **Barrault, Joel;**
Boisseau, Mickael;
Pouilloux, Yannick y
Piccirilli, Antoine

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 311 536 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).

ES 2 311 536 T3

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de un éster de cuerpo graso y su uso en los campos farmacéutico, cosmético o alimentario.

La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de preparación de un éster de cuerpo graso y de un alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por los esteroides, los estanoles, los 4-metilesteroides y sus homólogos hidrogenados, los alcoholes triterpénicos y sus homólogos hidrogenados, y sus mezclas, estando este éster destinado en particular a un uso farmacéutico, en particular dermatológico, así como a un uso cosmético.

Los fitosteroides (familia de las fitohormonas) y los ácidos grasos esenciales son unos compuestos de fuerte actividad biológica y por lo tanto son interesantes en el campo de la farmacia, de la cosmética o de la alimentación humana.

Los fitosteroides son unos compuestos de origen terpenoico que constituyen la fracción mayoritaria de los insaponificables vegetales, a semejanza del β -sitosterol. Desde los años 50, los fitosteroides se conocen en particular por su acción hipocolesterolemizante (Ling & Jones (1995), Life Sciences, Vol. 57, nº 3, páginas 195-206). La hipótesis del mecanismo de acción es la siguiente: los fitosteroides provocan una disminución del colesterol sanguíneo por competición con este último para su solubilización en el seno de los micelos de las sales biliares en el intestino. Además, los esteroides conllevan una disminución del colesterol sanguíneo (LDL) y un ligero aumento de la síntesis y de la excreción del colesterol endógeno.

De manera análoga, los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) desempeñan una función esencial en el plano nutricional. A título de ejemplo, el ácido linoleico es un compuesto indispensable para el organismo puesto que este último no puede sintetizarlo (Delplanque *et al.* (1999), Oléagineux Corps Gras Lipides, Vol. 1, páginas 86-93). En efecto, es el jefe de filas de la serie metabólica de los AGPI denominados n-6 o ω -6, ácidos grasos vitales para el organismo.

Esta serie de ácidos comprende en particular el ácido araquidónico (C20:4) que está en la base de la síntesis de mediadores químicos tales como los eicosanoides que controlan numerosas funciones del organismo, en particular la agregación plaquetaria, la función renal y la respuesta inmunitaria. Entre los ácidos grasos esenciales, se pueden citar asimismo los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexanoico (DHA) por su función preventiva de las enfermedades cardiovasculares y de ciertos cánceres.

Por último, en el plano dermo-cosmético, los esteroides y los ácidos grasos esenciales son asimismo unos compuestos ineludibles. Los esteroides son conocidos por sus propiedades antiinflamatorias y antieritematosa, así como por su acción tranquilizante y reestructurante (Wachter, Salka, Magnet, Cosmetics & Toileteries, (1995), Vol. 110, páginas 72-80). Por otro lado, limitando las pérdidas de agua trans-epidérmicas, los ácidos grasos mono y poliinsaturados tienen una acción hidratante y nutritiva. Los esteroides y los AGPI desempeñan por último una función importante en la síntesis de los lípidos de la barrera cutánea epidérmica.

Con el objetivo de aumentar la biodisponibilidad de los esteroides, y de sus homólogos saturados los estanoles, se conoce en la técnica anterior aumentar la lipofilia de estos compuestos sometiéndolos a una reacción de esterificación con un cuerpo graso, en particular un ácido graso o un derivado de este último, preferentemente en presencia de un catalizador.

Actualmente, los esteroides y los estanoles se esterifican mediante reacción de transesterificación en presencia de catalizadores básicos homogéneos tales como el metilato de sodio. La presencia de NaOMe necesita unas etapas suplementarias de destrucción del catalizador que conducen a la formación de sales que es necesario destruir imperativamente. Todas estas últimas operaciones representan un coste adicional muy importante en la producción de estos ésteres de esteroides y de estanoles. Además, el uso de catalizadores homogéneos puede favorecer las reacciones secundarias de degradación de los compuestos pudiendo modificar el aspecto final del producto (color y/u olor).

La patente US nº 5.502.045 describe así una reacción de esterificación de un estanol mediante transesterificación en presencia de un catalizador básico homogéneo, tal como el etilato de sodio.

La catálisis heterogénea, con relación a la catálisis homogénea, presenta la ventaja de usar unos catalizadores que se pueden separar más fácilmente del medio de reacción y de suscitar menos problemas de corrosión y de reacciones secundarias. Así, se puede citar el óxido de magnesio que adolece no obstante del inconveniente de provocar unas reacciones secundarias de deshidratación y/o unas reacciones de isomerización de las uniones insaturadas, redhibitorias en particular en el caso de productos destinados a la alimentación.

La patente EP 585.071 describe la esterificación de ácido graso con por lo menos una sal de ácido hidroxialcano-sulfónico con la ayuda de un catalizador de tipo catalizador heterogéneo, tal como unos óxidos metálicos, por ejemplo el óxido de magnesio.

Se ha descubierto ahora de manera completamente sorprendente e inesperada, que el uso de cierta clase de compuestos permite obtener un excelente efecto de catálisis heterogénea para la reacción de esterificación que usa por lo menos un cuerpo graso y por lo menos un esteroide y/o un estanol y/o un 4-metilesterol o un homólogo hidrogenado de este último y/o un alcohol triterpenoico o un homólogo hidrogenado de este último. Los ésteres de cuerpos grasos

ES 2 311 536 T3

obtenidos mediante el procedimiento según la invención resultan apropiados muy particularmente para los sectores de la farmacia, en particular de la dermatología, de la cosmética y de la alimentación particular (alimentos funcionales, alicamentos, cosmetofood).

5 La presente invención se refiere así a un procedimiento de preparación de un éster de cuerpo graso, caracterizado porque se somete a una reacción de esterificación a por lo menos un cuerpo graso con por lo menos un compuesto alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por los esteroides, los estanoles, los 4-metilesteroides y sus homólogos hidrogenados, los alcoholes triterpénicos y sus homólogos hidrogenados, y sus mezclas, en presencia de por lo menos un catalizador sólido seleccionado de entre el grupo constituido por los óxidos de lantánidos y las mezclas de estos
10 óxidos.

Mediante la expresión “catalizador sólido”, se entiende según la invención un catalizador no disuelto en el resto del medio de reacción líquido y que se puede reciclar después de su uso.

15 Mediante la expresión “óxido de lantánido” se entiende según la invención un óxido seleccionado de entre el grupo constituido por los óxidos de lantano, los óxidos de cerio, los óxidos de praseodimio, los óxidos de neodimio, los óxidos de promecio, los óxidos de samario, los óxidos de europio, los óxidos de gadolinio, los óxidos de terbio, los óxidos de disprosio, los óxidos de holmio, los óxidos de erbio, los óxidos de tulio, los óxidos de iterbio, los óxidos de lutenio y las mezclas de estos óxidos.
20

Preferentemente, el catalizador sólido se selecciona de entre el grupo constituido por el óxido de lantano La_2O_3 , el óxido cérico CeO_2 , los óxidos de praseodimio PrO_2 , Pr_6O_{11} y Pr_2O_3 , el óxido de samario Sm_2O_3 y las mezclas de estos óxidos.

25 Más particularmente, el catalizador sólido es preferentemente el óxido de lantano La_2O_3 .

El catalizador sólido puede presentarse en particular en forma sólida seleccionada de entre el grupo constituido por polvos, granos (aglomerados), perlas, las formas extruidas y las mezclas de éstas.

30 Preferentemente, el catalizador sólido está en forma de un polvo con un tamaño medio de partículas comprendido en particular entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 micrómetros, más particularmente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 500 micrómetros y muy particularmente de forma preferida entre aproximadamente 50 y aproximadamente 100 micrómetros.

35 El catalizador sólido puede estar soportado sobre un soporte inerte, es decir, un soporte inerte en presencia de los agentes reactivos y de los productos de la reacción de esterificación, tales como los soportes inertes porosos o no porosos conocidos por el experto en la materia, por ejemplo la alúmina o la sílice.

40 Los óxidos de lantánidos, usados como catalizador en el procedimiento según la invención, se pueden preparar según unos métodos conocidos por el experto en la materia, incluyendo cuando se trata de un catalizador soportado. Están asimismo disponibles en el comercio, tal como los “LSA” y “HSA” comercializados por la compañía Rhodia.

La masa de catalizador a usar en el procedimiento según la invención se puede determinar por el experto en la materia usando sus conocimientos generales, en particular sobre la reacción de esterificación.

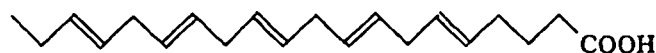
45 En particular, el catalizador sólido usado en el procedimiento según la invención está presente en el medio de reacción en una proporción comprendida entre aproximadamente el 0,01 y aproximadamente el 30% en peso, y más particularmente entre el 1 y el 5% en peso, con relación al peso total del medio de reacción.

50 La reacción de esterificación usada en el procedimiento según la invención puede ser cualquier reacción de esterificación en la que uno de los agentes reactivos de partida es un esteroide y/o un estanol y/o un 4-metilesterol o un homólogo hidrogenado de este último y/o un alcohol triterpénico o un homólogo hidrogenado de este último, tal como la reacción de esterificación directa entre estos compuestos alcoholes y un ácido carboxílico o su cloruro de ácido o anhídrido, o también la reacción de transesterificación por alcoholólisis entre estos compuestos alcoholes y un éster.
55

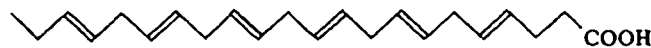
Mediante la expresión “cuerpo graso” se entiende según la invención, de acuerdo con los conocimientos generales del experto en la materia, una molécula que comprende, por un lado, por lo menos una función química que puede actuar con un compuesto alcohol en una reacción de esterificación tal como se ha descrito anteriormente, en particular una función ácido carboxílico, cloruro de ácido, anhídrido de ácido o también una función éster en el caso de una transesterificación por alcoholólisis. Por otro lado, la molécula del cuerpo graso comprende por lo menos una cadena hidrocarbonada “grasa” es decir, una cadena hidrocarbonada lineal de por lo menos 7 átomos de carbono, insaturada o no insaturada, eventualmente sustituida, en particular una cadena hidrocarbonada lineal en $\text{C}_7\text{-C}_{30}$. La cadena grasa es preferentemente una cadena hidrocarbonada lineal en $\text{C}_7\text{-C}_{30}$ insaturada etilénicamente, que comprende por lo menos una insaturación etilénica. Más particularmente, la cadena grasa es un cuerpo graso lineal en $\text{C}_7\text{-C}_{30}$ insaturado etilénicamente, que comprende por lo menos dos insaturaciones etilénicas, conjugadas o no conjugadas, como por ejemplo en el caso del linoleato de metilo.
65

ES 2 311 536 T3

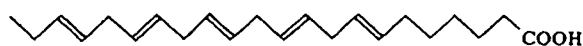
En particular, el cuerpo graso se selecciona de entre el grupo constituido por los ácidos grasos saturados en particular el ácido cáprico, el ácido láurico, el ácido esteárico, o también el ácido mirístico, el ácido palmítico y sus mezclas, y los ácidos grasos insaturados, en particular el ácido undecilénico, el ácido oleico, el ácido ricinoleico, el ácido linoleico, o también los ácidos omega-3 tales como el ácido linoléico y los de las fórmulas:



Ácido eicosapentanoico (EPA, C20:5 / n-3)



Ácido docosahexanoico (DHA, C22:6 / n-3)



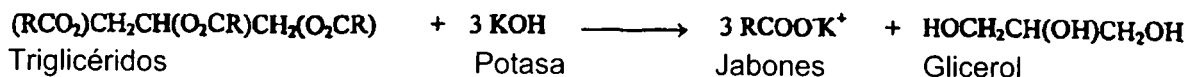
Ácido docosapentanoico (DPA, C22:5 / n-3)

y sus mezclas.

Entre los ácidos grasos que se pueden utilizar como cuerpo graso para estas reacciones de esterificación, se citarán asimismo en particular los ácidos grasos obtenidos a partir de los jabones de ácidos grasos que son unos sub-productos de la saponificación de un aceite vegetal o del refinado de los aceites (soap stocks). En efecto, se trata de una valorización muy interesante de estos sub-productos de la preparación de los insaponificables de aceite vegetal.

Entre los aceites vegetales que se puede utilizar, se pueden citar en particular el aceite de girasol, de palma, de palmiste, de coco, de pepita de uva, de mostaza negra, de clavel, de manteca de karité, de almendra dulce, de soja, de aguacate, de lupino, de cacahuete, de algodón, de sésamo, de oliva, de maíz, de cacao, de ricino, de Ben, de lino, de colza, de bija, de germen de trigo, de cártamo, de nuez, de avellana, de nabo, aceite de salvado de arroz, y las mezclas de estos aceites.

La saponificación del aceite, en particular del aceite de aguacate (o de soja) es una etapa esencial del procedimiento de obtención de los insaponificables. Esta etapa, realizada en presencia de potasa acuosa y de etanol, es una hidrólisis básica del aceite (triglicéridos) que conduce a la formación de jabones de potasio y de glicerol:



El insaponificable, en emulsión en la fase hidro-alcohólica (fase “jabonosa”), se extrae a continuación mediante dicloroetano (DCE) según un procedimiento de extracción líquido-líquido.

Después de la etapa de extracción líquido-líquido, la fase “jabonosa” se acidifica mediante ácido sulfúrico. Los jabones se transforman entonces en ácidos grasos (reacción 1 siguiente). La mezcla obtenida se destila a continuación con el fin de eliminar el etanol y las trazas de DCE. Los ácidos grasos y el agua se separan por último mediante decantación.



Estos ácidos grasos brutos se purifican por último, por ejemplo sobre una columna de sílice (eluyente hexano y después hexano-éter dietílico 95:5) o mediante destilación molecular, y pueden constituir así la materia prima usada durante la preparación de ésteres grasos de aguacate y de esteroles, y/o de estanol o de un homólogo hidrogenado de este último y/o de alcohol triterpénico o de un homólogo hidrogenado de este último, según el procedimiento de la presente invención.

Los ácidos grasos de soja o de otro aceite vegetal tal como los citados anteriormente se pueden obtener según la misma vía de síntesis.

Así, según un modo de realización particular, el cuerpo graso esterificado según la invención es un ácido graso de por lo menos un aceite vegetal hidrogenado o no, entendiéndose que la expresión “ácido graso de aceite vegetal” engloba según la invención los ácidos grasos presentes originalmente en dicho aceite vegetal y los ácidos grasos que se pueden obtener mediante el tratamiento de la fase jabonosa tras la saponificación de dicho aceite vegetal, tal como se ha descrito anteriormente.

ES 2 311 536 T3

Por último, el cuerpo graso esterificado según la invención, en el caso de una esterificación mediante alcoholólisis (transesterificación), puede ser un éster de un ácido graso tal como los ácidos grasos descritos anteriormente, en particular un éster cuya parte alquilo del grupo alcoxi es una parte alquilo en C₁-C₂₂, por ejemplo una parte etilhexilo, y más particularmente una parte alquilo en C₁-C₆ tal como el grupo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terciobutilo, pentilo o hexilo, y más particularmente todavía una parte alquilo en C₁-C₃. Se pueden citar, en particular, el laurato de metilo, el miristato de metilo o también el oleato de metilo, el linoleato de metilo, el estearato de metilo, el undecilenato de metilo, el oleato de butilo, el ricinoleato de metilo, el palmitato de metilo o también el palmitoelato de metilo, y sus mezclas.

Ventajosamente, el cuerpo graso esterificado según la invención puede estar en forma de por lo menos un aceite vegetal hidrogenado o no, que contiene unos ácidos grasos y/o unos ésteres de ácidos grasos, tal como los aceites vegetales ya citados anteriormente o una mezcla de estos aceites hidrogenados o no.

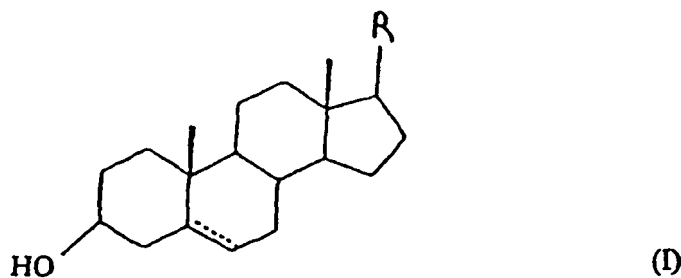
El compuesto alcohol usado en el procedimiento según la invención se selecciona de entre el grupo constituido por los esteroides, los estanoles, los 4-metilesteroides y sus homólogos hidrogenados, los alcoholes triterpénicos y sus homólogos hidrogenados, y sus mezclas.

Los esteroides y los estanoles usados como producto de partida en el procedimiento según la invención son unos compuestos bien conocidos por el experto en la materia.

Por el término “esterol” se entiende más particularmente, según la invención, el esteroide, es decir el compuesto perhidro-1,2-ciclopentanofenantreno que tiene un grupo hidroxilo en la posición 3, y los análogos del esteroide de fórmula general (I) siguiente.

Por el término “estanol” se entiende, según la invención, el derivado hidrogenado en la posición 5 de un esteroide dado tal como se ha definido anteriormente.

Así, preferentemente, los esteroides y estanoles que se pueden utilizar como productos de partida en el procedimiento según la invención responden a la fórmula general siguiente:



en la que la insaturación en trazo punteado en la posición 5 corresponde a la insaturación en el caso de los esteroides, R representa una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, insaturada o no, que comprende de 1 a 25 átomos de carbono. En particular, R se selecciona de entre el grupo constituido por los grupos alquilo en C₁-C₁₂, los grupos alcoxi en C₁-C₈, los grupos alquénicos en C₂-C₈, los grupos alquínicos en C₂-C₈, los grupos cicloalquilo en C₃-C₈, los grupos alquénicos en C₂-C₈ halogenados, los grupos alquínicos en C₂-C₈ halogenados. El término “halogenado” designa uno o varios sustituyentes halógeno, es decir, uno o varios átomos de cloro, flúor, bromo o yodo.

Entre los esteroides que se pueden usar ventajosamente en el procedimiento según la invención, se pueden citar en particular el β -sitosterol, el α -sitosterol, el γ -sitosterol, el estigmasterol o también el campesterol, y sus mezclas. Por ejemplo, el β -sitosterol se puede usar en forma del producto denominado “Ultra” (que comprende principalmente β -sitosterol) tal como se comercializa por la compañía Kaukas. En el caso de una utilización de una mezcla de esteroides, se puede citar por ejemplo el producto denominado “Generol”, que comprende principalmente β -sitosterol (aproximadamente 50% en peso), estigmasterol y campesterol tal como se comercializan por la compañía Henkel o también el producto “Primal” de la compañía Kaukas.

Entre los estanoles que se pueden usar ventajosamente en el procedimiento según la invención, se pueden citar en particular el β -sitostanol, el estigmastanol, o también el campestanol, y sus mezclas. Evidentemente, como ya se conoce bien por el experto en la materia, los estanoles usados en el procedimiento según la invención se pueden obtener mediante hidrogenación catalítica de los esteroides, tales como los esteroides citados anteriormente, por ejemplo durante una etapa corriente arriba de la etapa de esterificación según la invención, usando unos catalizadores bien conocidos como el paladio, el platino, el cobre o también el níquel.

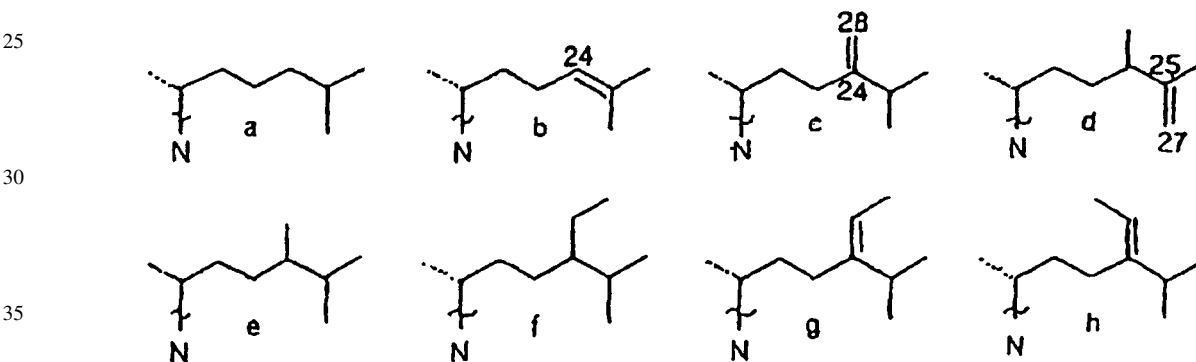
Los 4-metilesteroides, tal como se describen en particular en el “Manuel des Corps Gras”, publicado en las editoriales Tec&Doc Lavoisier bajo la égida de la Asociación Francesa para el Estudio de los Cuerpos Grasos (edición 1992, Alain Karleskind y Jean-Pierre Wolff), tienen por origen biosintético el cicloartenol y el 24-metilcicloartenol en los vegetales, el lanosterol en los animales; se caracterizan por la presencia de un solo grupo metilo en 4a, habiendo

5 sufrido el otro una degradación oxidativa y una eliminación en forma de dióxido de carbono (BENVENISTE, 1986). El grupo metilo en 14a puede o bien subsistir o bien ser eliminado en forma de ácido fórmico y sustituido por un átomo de hidrógeno, se puede mantener el núcleo ciclopropanico en 9-10-19, o bien sufrir una apertura, dando lugar al grupo metilo 19 y a un doble enlace localizado en 9(11) o en 8(9). La nomenclatura habitual usa el nombre del alcohol triperpénico próximo precedido de "31-nor"; la nomenclatura sistemática se basa en el nombre del esteroil próximo, precedido de "4 α -metilo".

10 Los 4-metilesteroles que se pueden usar como compuesto alcohol en el procedimiento según la invención son en particular los de fórmula (II) siguiente:



en la que el sustituyente Ch representa un grupo que tiene una de las fórmulas a a h siguientes:



40 La tabla 1 siguiente cita unos 4-metilesteroles que corresponden a esta fórmula (II) y que se pueden usar solos muy particularmente o en forma de una mezcla de estos últimos, como compuesto alcohol en el procedimiento según la invención.

TABLA 1

45

50

55

60

65

Nombre	R	Δ	Ch
31-Norcicloartanol	Me	9(19)	a
31-Norcicloartenol	Me	9(19)	b
Cicloeucaalenol	Me	9(19)	c
31-Norciclolaudenol	Me	9(19)	d
31-Norlanosterol	Me	8(9)	a
24(28)-Dihidroobtusifoliol	Me	8(9)	e
Obtusifoliol	Me	8(9)	c
31-norparkeol	Me	9(11)	b
4 α -metilcolesta-8,24-dien-3 β -ol	H	8(9)	c
Lofenol	H	7(8)	a
4 α -Metilcolesta-7,24-dien-3 β -ol	H	7(8)	b
24-Metilofenol (24R)	H	7(8)	e
24-Metilenlofenol	H	7(8)	c
24-Etilofenol	H	7(8)	f
Citrostadienol	H	7(8)	g
Isocitrostadienol	H	7(8)	h

ES 2 311 536 T3

Mediante la expresión “homólogos hidrogenados” de un 4-metilesterol, se entiende, según la invención, el (o los) compuesto(s) 4-metilesterol(es) correspondiente(s) del (o de los) cual(es) el (o los) enlace(s) insaturado(s) eventualmente presente(s) se ha(n) hidrogenado (es decir transformado en enlace saturado) según unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

5

Entre los alcoholes triterpénicos que se pueden usar ventajosamente en el procedimiento según la invención, se pueden citar en particular la β -amirina, el eritrodiol, el taraxasterol, el cicloartenol, el 24-metilencicloartanol, el lanosterol, y sus mezclas.

10

Mediante la expresión “homólogos hidrogenados” de un alcohol triterpénico, se entiende, según la invención, el o los compuestos alcohol(es) triterpénico(s) correspondiente(s) del (de los) cual(es) el (los) enlace(s) insaturado(s) eventualmente presente(s) se ha(n) hidrogenado (es decir, transformado en enlace saturado) según unos procedimientos bien conocidos por el experto en la materia.

15

Las relaciones molares de los agentes reactivos para el procedimiento según la invención son tales que se usa en particular una relación molar cuerpo graso:compuesto alcohol comprendida entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50, y más particularmente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2.

20

La temperatura de la reacción de esterificación según la invención está comprendida preferentemente entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400°C, y más particularmente entre aproximadamente 200 y aproximadamente 250°C. La presión puede estar comprendida entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 50 bares, y más particularmente entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 bares. A fin de evitar una oxidación eventual de los enlaces etilénicos presentes, se recomienda o bien purgar el medio de reacción y los agentes reactivos mediante un gas inerte o bien realizar la reacción bajo un flujo de gas inerte o un vacío parcial, o también realizar la reacción bajo una presión de gas inerte comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 bares.

25

Aunque el procedimiento según la invención se puede realizar ventajosamente en ausencia de disolvente, se puede, llegado el caso, en particular cuando el alcohol es difícilmente soluble en el cuerpo graso, usar un disolvente seleccionado preferentemente de entre el grupo constituido por los alcanos, los alcanos halogenados (en particular clorados), la dimetilformamida (DMF) o también el dimetilsulfóxido (DMSO).

30

Mediante el procedimiento según la invención, la reacción de esterificación conduce a la obtención de un éster que presenta unas calidades organolépticas bastante aceptables (olor, color, gusto), un índice de ácido bajo así como un contenido mínimo de alcohol libre.

35

Evidentemente, el procedimiento según la invención puede comprender además las etapas corriente arriba o corriente abajo de una reacción de esterificación catalizada conocidas por el experto en la materia.

40

En particular, se puede mejorar todavía más la pureza del producto obtenido, por ejemplo mediante decoloración, desodorización o destilación molecular.

45

Por otro lado, el uso de óxidos de lantánido sólidos como catalizador sólido permite la realización de un procedimiento industrial más respetuoso con el medio ambiente (ahorro de energía, reciclaje del catalizador, de los productos secundarios y de los efluentes, y ausencia total de disolventes) en la medida en la que estos óxidos son particularmente fáciles de recuperar y reciclables, en comparación con los catalizadores de esterificación de los esteroides, de los estanoles, de los 4-metilesteroles y de los alcoholes triterpénicos ya conocidos, que necesitan en particular su destrucción con formación de sales.

50

Así, mediante una elección apropiada de la calidad farmacéutica, en particular dermatológica, de la calidad cosmética y/o alimenticia de los agentes reactivos de partida, usando los conocimientos generales del experto en la materia, y mediante la separación mejorada del catalizador del producto de reacción al final de la esterificación, el procedimiento según la invención permite obtener unos productos particularmente adaptados a un uso en los campos de la farmacia, en particular de la dermatología, de la cosmética y de la alimentación particular (alimentos funcionales, alicamentos, cosmetofood).

55

Así, el éster de cuerpo graso, tal como se obtiene mediante el procedimiento de esterificación descrito anteriormente, se puede usar ventajosamente como agente farmacéutico activo, en particular dermatológico, en una composición farmacéutica, en particular dermatológica.

60

Además, el éster de cuerpo graso tal como se obtiene mediante el procedimiento de esterificación descrito anteriormente se puede usar ventajosamente como agente cosmético activo en una composición cosmética.

65

Por último, el éster de cuerpo graso tal como se obtiene mediante el procedimiento de esterificación descrito anteriormente se puede usar ventajosamente como aditivo alimenticio.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar la presente invención, pero no deben en ningún caso ser interpretados como limitativos de su alcance.

ES 2 311 536 T3

Ejemplo 1

Uso del óxido de lantano para la transesterificación de ésteres metílicos con una mezcla de esteroides

5 1) Características de los agentes reactivos

La mezcla de esteroides usada está compuesta principalmente por beta-sitosterol, aproximadamente al 50%. Un análisis detallado de esta mezcla, comercializada por la compañía Henkel con la denominación "Generol" proporciona los siguientes resultados (véase la tabla 2):

TABLA 2

Producto	Composición
Campesterol	26 a 31%
Campestanol	Trazas
Estigmasterol	16 a 23%
Beta-sitosterol	48 a 53%
Beta-sitostanol	Trazas

En lo sucesivo, la mezcla se designará mediante "esteroides de la mezcla A".

Los ésteres metílicos usados son los siguientes:

- el laurato de metilo es de origen industrial, después del análisis, su pureza es de por lo menos 98%;
- el miristato de metilo y el oleato de metilo son unos productos industriales comerciales cuyas purezas respectivas de oleato y de miristato son de 87% y 99% en peso.

En cada producto, el complemento hasta 100% está constituido por otros ésteres metílicos de cadena más corta o más larga que la de los ésteres oleato o miristato respectivamente mayoritarios.

2) Modo de realización

La reacción de transesterificación se realiza a presión atmosférica en un reactor de cuatro bocas de pirex de 250 ml. Las características del montaje son las siguientes:

- calentamiento mediante un calienta-matriz con regulación de la temperatura;
- agitación mecánica;
- llegada de nitrógeno;
- pozo termométrico que permite medir la temperatura con la ayuda de un termopar;
- salida del reactor provista de un enfriador a fin de permitir la eliminación del metanol formado, siendo éste recogido en un tubo colector.

Se introduce en el reactor 29 g de la mezcla de esteroides y una masa de éster metílico tal que se obtenga una relación molar de los agentes reactivos igual a 1 (es decir, 15 g de laurato de metilo por ejemplo).

Los agentes reactivos se agitan a 500 rpm y se calientan progresivamente hasta la temperatura de 240°C.

Una vez que se alcanza la temperatura de reacción, en el tiempo $t=0$, se extrae con la pipeta Pasteur tres gotas de mezcla de reacción. Esta extracción será la referencia para el conjunto de los cálculos.

Después, se introducen 2,316 g de óxido de lantano La_2O_3 como catalizador sólido, comercializado por la compañía Rhodia con la denominación "HSA".

Esto corresponde por lo tanto a 5% en peso de catalizador, con relación al peso total de la mezcla de reacción. El óxido de lantano está en forma de un polvo de granulometría tal que el tamaño medio de las partículas es de aproximadamente 75 micrómetros.

ES 2 311 536 T3

Por último, se introduce nitrógeno en el montaje, según un caudal de 80 ml/min., barriendo el nitrógeno la superficie de la mezcla de reacción y permitiendo llevar el metanol formado durante la reacción de transesterificación hacia el tubo colector.

5 Se efectúan unas extracciones a lo largo del tiempo, $t=0, 0,5, 1, 2, 3, 5$ y 7 horas. Éstas se pesan de manera precisa, y después se disuelven en 1 ml de disolución de hexadecano (patrón interno) en el dodecano, en una cantidad de 3,2 mmoles de patrón por 50 ml de dodecano. El dodecano, usado en este caso como disolvente, y el hexadecano, el patrón interno, son respectivamente unos productos Sigma y Merck, su pureza es del 99%. La muestra así preparada se
10 de ionización de llama y con un inyector de columna. La separación de los productos se efectúa con la ayuda de una columna capilar SGE BP5.

La duración total de la reacción es de 7 horas.

15

3) Explotación de los resultados

3.1. Definición y expresión de la conversión

20 Siendo cada extracción disuelta en 1 ml de disolución de hexadecano diluido en dodecano, se pone en presencia por tanto una cantidad precisa y constante de hexadecano, es decir, $N_h = 6,1 \cdot 10^{-5}$ moles.

Así, los análisis dan las superficies de los productos, de los agentes reactivos, pero también del patrón. Conociendo los factores de respuesta de cada unas de las especies, factores determinados con relación al hexadecano, se puede por
25 lo tanto determinar fácilmente las cantidades de agentes reactivos y de productos presentes en una masa m_t de una extracción efectuada en el tiempo t .

La primera extracción de masa m_0 permite determinar la cantidad teórica de un agente reactivo A en el tiempo $t=0$:

30

$$N_{th_{a0}} = \frac{S_{a0} \cdot N_h}{f_a \cdot S_{h0}}$$

35 ($N_{th_{a0}}$ y N_h en moles)

S_{a0} y S_{h0} son las superficies del agente reactivo A y del patrón extraídos al final del análisis de la extracción realizada en el tiempo $t=0$, f_a es el factor de respuesta del agente reactivo A.

40 Asimismo, en el tiempo $t=t$, la cantidad de agente reactivo A presente en una extracción de masa m_t se expresa así:

45

$$N_{at} = \frac{S_{at} \cdot N_h}{f_a \cdot S_{ht}}$$

Si el agente reactivo A no se hubiera consumido desde el tiempo $t=0$, habría en realidad una cantidad teórica $N_{th_{at}}$ expresada de la siguiente manera:

50

$$N_{th_{at}} = \frac{N_{th_{a0}} \cdot m_t}{m_0}$$

($N_{th_{at}}$ y $N_{th_{a0}}$ en mol, m_0 y m en g)

55

Por lo tanto, se define la conversión del agente reactivo A como la relación entre la cantidad de agente reactivo consumido y la cantidad de agente reactivo teórico:

60

$$\% \text{ de conversión A} = 100 \frac{N_{th_{at}} - N_{at}}{N_{th_{at}}}$$

3.2. Definición y expresión de la selectividad de un producto

65 La selectividad de un producto es la relación entre la cantidad de este producto y la suma de las cantidades de los productos presentes en la extracción.

ES 2 311 536 T3

En el presente caso, como se forman unos ésteres de esteroides, unos dienos y unos sub-productos no identificados (que se denominan aquí "otros"), se obtiene la siguiente expresión:

$$\% \text{ de selectividad de los ésteres} = 100 \frac{N_{\text{ésteres t}}}{N_{\text{ésteres t}} + N_{\text{dienos t}} + N_{\text{otros t}}} \quad (\text{N en mol})$$

3.3 Definición y expresión del rendimiento de la reacción

En el presente caso, el rendimiento de la reacción, expresado en %, es el producto del % de conversión de los esteroides por el % de selectividad en ésteres de esteroides, dividido entre 100:

$$\text{Rendimiento (\%)} = (\% \text{ de conversión de esteroides} * \% \text{ de selectividad de los ésteres})/100$$

4) Resultados

4.1 Influencia de la naturaleza del catalizador: transesterificación del laurato de metilo por los esteroides de la mezcla A

Se usa el 5% en peso de cada catalizador, en forma de un polvo de granulometría de 75 micrómetros. El carbonato de potasio se usa como catalizador de referencia.

TABLA 3

Catalizador (5% en peso)	% de conversión del laurato de metilo	% de conversión de los esteroides de la mezcla	Rendimiento (%)
Reacción sin catalizador	25	74	38
Óxido de lantano	100	99	91
Carbonato de potasio	99	98	82

En comparación con el carbonato de potasio, el uso de óxido de lantano según la invención permite obtener un mejor rendimiento en éster de esteroide. Por otro lado, al final de la reacción, el carbonato de potasio está prácticamente completamente disuelto en el medio de reacción, lo que hace su uso casi imposible y su extracción del medio de reacción muy difícil (lavados sucesivos, etc.) Por el contrario, el óxido de lantano es directamente separable del medio de reacción por simple filtración.

4.2 Influencia de la superficie específica del catalizador: transesterificación del laurato de metilo por los esteroides de la mezcla A, catalizada por óxido de lantano

TABLA 4

Superficie específica del óxido de lantano (m ² /g)	% de conversión del laurato de metilo	% de conversión de los esteroides de la mezcla	Rendimiento (%)
1	47	59	53
68	94	99	92

4.3 Influencia de la cantidad de catalizador: transesterificación del laurato de metilo por los esteroides de la mezcla A

TABLA 5

Porcentaje en peso	% de conversión del laurato de metilo (1)	% de conversión de los esteroides de la mezcla	Rendimiento (%)
5	47	59	53
10	81	88	81
(1) Tiempo de reacción de 7 horas			

ES 2 311 536 T3

4.4 *Influencia de la temperatura de reacción: transesterificación del laurato de metilo por los esteroides de la mezcla A*

TABLA 6

Temperatura (°C)	% de conversión del laurato de metilo (1)	% de conversión de los esteroides de la mezcla	Rendimiento (%)
220	86	92	87
230	97	96	90
240	100	99	91
(1) Tiempo de reacción de 7 horas			

4.5 *Influencia de la naturaleza del éster metílico: transesterificación de diferentes ésteres por los esteroides de la mezcla A*

TABLA 7

Éster	% de conversión del éster	% de conversión de los esteroides de la mezcla	Rendimiento (%)
Laurato de metilo	100	99	91
Miristato de metilo	90	99	87
Oleato de metilo	100	99	86

4.6 *Transesterificación de los ésteres del aceite de girasol por los esteroides de la mezcla A*

TABLA 8

% de conversión del aceite de girasol	% de conversión de los esteroides de la mezcla	Rendimiento en ésteres de esteroides (%)
100	99	73

Ejemplo 2

Comparación con el catalizador sólido óxido de magnesio

Se realiza un experimento en presencia de MgO en las mismas condiciones de realización que para el ejemplo 1, salvo el tiempo de reacción que es de 5 horas. En particular, el óxido de magnesio está en forma de un polvo de granulometría similar a la del óxido de lantano, que es el mismo que el usado en el ejemplo 1. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 9.

Se observa que en presencia de óxido de magnesio, el éster formado a partir de laurato de metilo y de beta-sitosterol se degrada rápidamente en otros productos. Además, la fuerte basicidad del óxido de magnesio dopado por elementos alcalinos favorece la reacción de deshidratación del beta-sitosterol.

TABLA 9

Catalizador sólido	% de conv. del laurato	% de conv. de esteroides	% de dienos	% de ésteres	% de otros	Rendimiento
La ₂ O ₃	100	95	1	95	4	90
MgO	97,8	95,1	9	82	9	78
Tiempo de reacción: 5 horas						

Ejemplo 3

Capacidad de reciclaje del catalizador sólido óxido de lantano La₂O₃

En un reactor, se realizan cuatro ensayos sucesivos idénticos de reacción de esterificación, en presencia del mismo catalizador sólido La₂O₃ que para los ejemplos 1 y 2. Al final de cada ensayo, se separa el catalizador del medio de reacción por simple decantación y filtración y después se reintroduce en el reactor el catalizador sólido así recuperado con una nueva carga de agentes reactivos (esteroides y laurato de metilo). Los resultados se muestran a continuación

ES 2 311 536 T3

en la tabla 10, para la primera reacción y las tres otras siguientes designadas como “reciclaje”. Se observa que los rendimientos no se modifican de manera significativa incluso después de varios ciclos de uso. Estos ensayos muestran claramente el uso ventajoso del catalizador sólido óxido de lantano por su facilidad de separación a partir del producto de reacción y, además, por su capacidad de reciclaje.

5

TABLA 10

Reacción	% de conv. del laurato	% de conv. de los esteroides	% de dienos	% de ésteres	% de otros	Rendimiento
1ª reacción	100	95	1	95	4	90
1 ^{er} reciclaje	97	99	1	96	3	95
2 ^o reciclaje	96	99	1	94	5	93
3 ^{er} reciclaje	94	98	1	93	6	91
Tiempo de reacción: 5 horas						

10

15

20

25

30

35

40

45

50

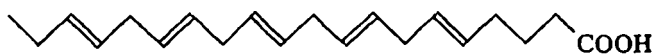
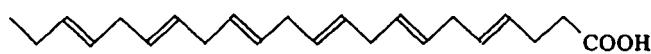
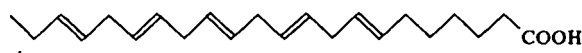
55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de preparación de un éster de cuerpo graso, **caracterizado** porque se somete a una reacción de esterificación por lo menos un cuerpo graso con por lo menos un compuesto alcohol seleccionado de entre el grupo constituido por los esteroides, los estanoles, los 4-metilesteroides y sus homólogos hidrogenados, los alcoholes triterpénicos y sus homólogos hidrogenados, y sus mezclas, en presencia de por lo menos un catalizador sólido seleccionado de entre el grupo constituido por los óxidos de lantánidos y las mezclas de estos óxidos.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el catalizador sólido se selecciona de entre el grupo constituido por los óxidos de lantano, los óxidos de cerio, los óxidos de praseodimio, los óxidos de neodimio, los óxidos de promecio, los óxidos de samario, los óxidos de europio, los óxidos de gadolinio, los óxidos de terbio, los óxidos de disprosio, los óxidos de holmio, los óxidos de erbio, los óxidos de tulio, los óxidos de iterbio, los óxidos de lutenio, y las mezclas de estos óxidos.
- 15 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizado** porque el catalizador sólido se selecciona de entre el grupo constituido por el óxido de lantano La_2O_3 , el óxido cérico CeO_2 , los óxidos de praseodimio PrO_2 , Pr_6O_{11} y Pr_2O_3 , el óxido de samario Sm_2O_3 , y las mezclas de estos óxidos.
- 20 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el catalizador sólido es el óxido de lantano La_2O_3 .
- 25 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el catalizador sólido se presenta en forma sólida seleccionada de entre el grupo constituido por los polvos, los granos (aglomerados), las perlas, las formas extruidas, y sus mezclas.
- 30 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el catalizador sólido está en forma de un polvo con un tamaño medio de partículas comprendido entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1.000 micrómetros.
- 35 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el catalizador sólido está soportado sobre un soporte inerte.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el catalizador sólido está presente en el medio de reacción en una proporción comprendida entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30% en peso, con relación al peso total del medio de reacción.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el cuerpo graso comprende por lo menos una cadena hidrocarbonada lineal en $\text{C}_7\text{-C}_{30}$, insaturada o no insaturada, eventualmente sustituida.
- 40 10. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el cuerpo graso comprende por lo menos una cadena hidrocarbonada lineal en $\text{C}_7\text{-C}_{30}$ etilénicamente insaturada, que comprende por lo menos una insaturación etilénica.
- 45 11. Procedimiento según la reivindicación 9, **caracterizado** porque el cuerpo graso comprende por lo menos una cadena hidrocarbonada lineal en $\text{C}_7\text{-C}_{30}$ etilénicamente insaturada, que comprende por lo menos dos insaturaciones etilénicas, conjugadas o no conjugadas.
- 50 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque el cuerpo graso es un ácido graso saturado seleccionado de entre el grupo constituido por el ácido cáprico, el ácido láurico, el ácido esteárico, el ácido mirístico, el ácido palmítico, y sus mezclas.
- 55 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque el cuerpo graso es un ácido graso insaturado seleccionado de entre el grupo constituido por el ácido undecilénico, el ácido oleico, el ácido ricinoleico, el ácido linoléico, los ácidos omega-3, ácido linolénico, y los de las fórmulas:

Ácido eicosapentanoico (EPA, $\text{C}_{20}:5 / n-3$)Ácido docosahexanoico (DHA, $\text{C}_{22}:6 / n-3$)Ácido docosapentanoico (DPA, $\text{C}_{22}:5 / n-3$)

y sus mezclas.

ES 2 311 536 T3

14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el cuerpo graso es un ácido graso de por lo menos un aceite vegetal hidrogenado o no.

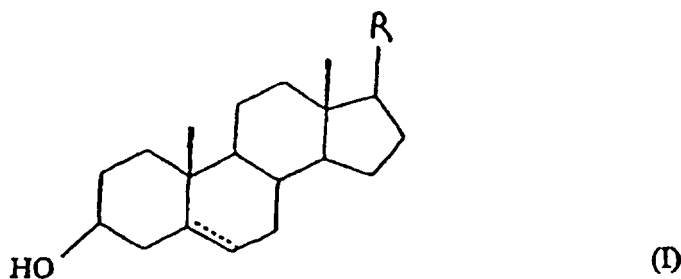
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque el cuerpo graso es un éster de un ácido graso tal como los ácidos grasos definidos en las reivindicaciones 12 a 14.

16. Procedimiento según la reivindicación 15, **caracterizado** porque el cuerpo graso es un éster de ácido graso seleccionado de entre el grupo constituido por el laurato de metilo, el miristato de metilo, el oleato de metilo, el linoleato de metilo, el estearato de metilo, el undecilenato de metilo, el oleato de butilo, el ricinoleato de metilo, el palmitato de metilo, el palmitoleato de metilo, y sus mezclas.

17. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizado** porque el cuerpo graso es un aceite vegetal hidrogenado o no, o una mezcla de aceites vegetales hidrogenados o no.

18. Procedimiento según la reivindicación 14 ó 17, **caracterizado** porque el aceite vegetal se selecciona de entre el grupo constituido por el aceite de girasol, de palma, de palmiste, de coco, de pepita de uva, de mostaza negra, de clavel, de manteca de karité, de almendra dulce, de soja, de aguacate, de lupino, de cacahuete, de algodón, de sésamo, de oliva, de maíz, de cacao, de ricino, de Ben, de lino, de colza, de bija, de germen de trigo, de cartamo, de nuez, de avellana, de nabo, el aceite de salvado de arroz, y sus mezclas.

19. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque el compuesto alcohol se selecciona de entre el grupo de los esteroides y de los estanoles que responden a la fórmula general siguiente:



en la que la insaturación en punteado en la posición 5 corresponde a la insaturación en el caso de los esteroides, R representa una cadena hidrocarbonada, lineal o ramificada, insaturada o no, que comprende de 1 a 25 átomos de carbono. En particular, R se selecciona de entre el grupo constituido por los grupos alquilo en C₁-C₁₂, los grupos alcoxi en C₁-C₈, los grupos alquénilos en C₂-C₈, los grupos alquínilos en C₂-C₈, los grupos cicloalquilo en C₃-C₈, los grupos alquénilos en C₂-C₈ halogenados, los grupos alquínilos en C₂-C₈ halogenados. El término "halogenado" designa uno o varios sustituyentes halógeno, es decir, uno o varios átomo(s) de cloro, flúor, bromo o yodo.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, **caracterizado** porque el compuesto alcohol se selecciona de entre el grupo constituido por el β -sitosterol, el α -sitosterol, el γ -sitosterol, el estigmasterol, el campesterol, el β -sitostanol, el estigmastanol, el campestanol, y sus mezclas.

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, **caracterizado** porque el compuesto alcohol es un 4-metilesterol seleccionado de entre el grupo constituido por el 31-norcicloartanol, el 31-norcicloartenol, el cicloeucalenol, el 31-norciclolaudenol, el 31-norlanosterol, el 24(28)-dihidroobtusifoliol, el obtusifoliol, el 31-norpa-keol, el 4 α -metilergosta-8,24-dien-3 β -ol, el lofenol, el 4 α -metilcolesta-7,24-dien-3 β -ol, el 24-metilofenol (24R), el metilfenol, el 24-etilofenol, el citrostadienol, el isocitrostadienol, y sus mezclas.

22. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, **caracterizado** porque el compuesto alcohol es un alcohol triterpénico seleccionado de entre el grupo constituido por la β -amirina, el eritrodiol, el taraxasterol, el cicloartenol, el 24-metilencicloartanol, el lanosterol, y sus mezclas.

23. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la relación molar cuerpo graso:compuesto alcohol está comprendida entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 50.

24. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la temperatura de la reacción de esterificación según la invención está comprendida entre aproximadamente 100 y aproximadamente 400°C.

25. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la presión está comprendida entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 50 bares.