(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 703 200**

(51) Int. CI.:

C07D 493/04 (2006.01)
C07B 63/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.04.2014 PCT/FR2014/051043**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177815**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2014 E 14727606 (7)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2991991**

(54) Título: **Procedimiento de estabilización de una composición que contiene por lo menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, composición obtenida y sus utilizaciones**

(30) Prioridad:

02.05.2013 FR 1354034

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2019

(73) Titular/es:

ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
1 rue de la Haute Loge
62136 Lestrem, FR

(72) Inventor/es:

IBERT, MATHIAS;
WYART, HERVÉ y
FUERTES, PATRICK

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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).

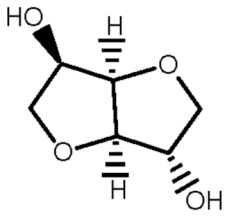
DESCRIPCIÓN

Procedimiento de estabilización de una composición que contiene por lo menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, composición obtenida y sus utilizaciones

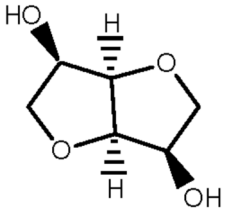
La presente invención se refiere a la utilización de monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina o una de sus mezclas como agente que permite mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una isosorbida.

Valorizar los recursos biológicos renovables se ha vuelto un imperativo ecológico y económico principal, frente al agotamiento y a la subida de los precios de las materias fósiles como el petróleo. Es en este contexto donde se inscribe el desarrollo de los 1,4:3,6-dianhidrohexitoles.

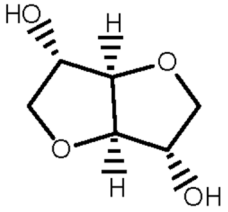
Estos productos, también denominados isohexidas, se obtienen por deshidratación interna de azúcares hidrogenados de C_6 (hexitoles), tales como el sorbitol, el manitol y el iditol. En la presente solicitud, el término “dianhidrohexitoles” abarca la isosorbida (1,4 - 3,6-dianhidro-sorbitol), la isomanida (1,4 - 3,6-dianhidro-manitol), la isoidida (1,4 - 3,6-dianhidro-iditol) de fórmulas siguientes, así como las mezclas de estos productos:



Isosorbida



Isomanida



Isoidida

Existe en la actualidad un fuerte potencial de desarrollo industrial para las isohexidas, y en particular para la isosorbida cuya utilización se considera para la preparación:

- de 2-nitrato, 5-nitrato o 2,5-dinitrato de isosorbida, útiles en el tratamiento terapéutico de enfermedades, en particular cardiacas y/o vasculares;
- de derivados alcoilados, en particular dimetilados, de la isosorbida, útiles en particular como disolventes en el marco de la preparación de composiciones farmacéuticas o cosmetológicas;
- de derivados de isosorbida con destino a composiciones detergentes para carburantes
- de derivados alcoilados o alcenilados utilizables como plastificantes de polímeros, de adhesivos o de tintas;
- de bifosfitos particulares utilizables como agentes estabilizantes de polímeros o lubricantes;
- de artículos a base de alcohol polivinílico, de poliuretanos, o de polímeros y copolímeros tales como poliésteres y policarbonatos;
- de policondensados biodegradables;
- de lacas acuosas o de composiciones con acción de recubrimiento y/o colorante de superficies.

Para la mayoría de las aplicaciones antes citadas de la isosorbida y otros productos de deshidratación interna de azúcares hidrogenados, en particular otras isohexidas, se requiere generalmente la aplicación de un tratamiento de purificación a las composiciones que resultan directamente de la etapa de deshidratación propiamente dicha. Esto, debido en particular a que cualquier azúcar hidrogenado sometido a una etapa de este tipo (por ejemplo el sorbitol) es susceptible, durante dicha etapa, de ser transformado, además de en el producto de deshidratación buscado (por ejemplo isosorbida) en diversos co-productos tales como:

- isómeros de dicho producto buscado, por ejemplo, unos isómeros de la isosorbida tales como la isomanida y la isoidida,
- productos menos deshidratados que el producto buscado o que sus isómeros, por ejemplo, sorbitano, manitán o iditán,
- derivados que resultan de la oxidación o más generalmente de la degradación de los productos antes mencionados, pudiendo estos derivados incluir, por ejemplo, cuando el producto buscado es la isosorbida, unos coproductos de tipo desoxi monoanhidro hexitoles, monoanhidro pentitoles, monoanhidro tetritoles, anhidro

hexosas, hidroximetil furfural, o glicerina,

- derivados que resultan de la polimeración de los productos antes mencionados, y/o especies fuertemente coloreadas, de naturaleza mal definida.

Conviene recordar que, de manera general, la totalidad o parte de estas diferentes categorías de coproductos o impurezas se generan poco o mucho en la etapa de deshidratación propiamente dicha del azúcar hidrogenado y ello, independientemente de las condiciones y precauciones utilizadas en la práctica en dicha etapa, y por ejemplo independientemente: de la naturaleza y de la forma de presentación del catalizador ácido de deshidratación utilizado (ácido mineral, ácido orgánico, resina catiónica, etc.), o de la cantidad de agua o de disolvente(s) orgánico(s) en el medio de reacción inicial, o de la pureza de la composición de azúcar hidrogenado, por ejemplo de sorbitol, utilizada como materia prima.

Asimismo, existe toda una sección de la bibliografía dedicada a unas tecnologías que tienen como objetivo obtener unas composiciones procedentes de dicha etapa de deshidratación, que estén mejoradas en término de pureza y ello, jugando sobre las condiciones de reacción de dicha etapa, o aplicando uno o varios tratamientos de purificación después de dicha etapa, o también combinando estos diferentes medios.

En la primera categoría, se puede citar la patente CA 1 178 288 que recomienda (página 14, líneas 3-8) llevar a cabo la reacción de deshidratación bajo una atmósfera de gas inerte para evitar unas reacciones de oxidación, en particular cuando se prevén unas temperaturas y tiempos de reacción relativamente importantes. La patente US 4 861 513 se inscribe también en esta línea, describiendo una reacción de deshidratación del sorbitol llevada a cabo en presencia simultánea de gas inerte (nitrógeno) y de un agente reductor (hipofosfito de sodio) con vistas a preparar unas mezclas de polioles particulares, los cuales presentan un bajo contenido (10 a 26% en peso seco) de dianhidrosorbitol.

En la segunda categoría, se puede hacer referencia a la patente US 4 564 692, que menciona sin detallarla de ninguna manera, la pre-purificación sobre intercambiadores de iones y/o carbón activo de composiciones de isosorbida o de isomanida y después, tras la concentración por evaporación e inoculación de cristales de la isohexida buscada, la cristalización en agua de esta. Se puede indicar asimismo la patente WO 01/94352 que enseña una purificación por tratamiento con un medio de intercambio iónico, y después un medio de decoloración.

Finalmente, en la tercera categoría, se puede mencionar la patente GB 613 444 que describe la obtención, por deshidratación en medio agua/xileno, de una composición de isosorbida sometida a continuación a un tratamiento de destilación y después de cristalización en una mezcla alcohol/éter. En cuanto a la patente EP 0 323 994, ésta prevé la utilización de catalizadores de deshidratación particulares (respectivamente un halogenuro de hidrógeno gaseoso y fluoruro de hidrógeno líquido) asociados ventajosamente a unos ácidos carboxílicos como co-catalizadores, y después la destilación de las composiciones brutas de isosorbida o de isomanida así obtenidas.

En oposición con este estado de la técnica, la solicitante había hecho la doble constatación según la cual el nivel de estabilidad de una composición de isohexidas no estaba correlacionado con su nivel de pureza, son también que la utilización de un agente como el nitrógeno gaseoso o el borohidruro de sodio al como se ha descrito en la técnica anterior (como muy tarde en el momento de la etapa de destilación) no permitía mejorar significativamente esta estabilidad.

Y es prosiguiendo también sus trabajos como la compañía solicitante descubrió entonces, de manera sorprendente e inesperada, que sólo a) unos agentes estabilizantes particulares, en este caso en forma no gaseosa b) utilizados en un momento particular del procedimiento de preparación, en este caso posteriormente a la etapa propiamente dicha de destilación, permitían preparar unas composiciones de isohexidas cuyo comportamiento en el almacenamiento, por lo menos a temperatura ambiente o moderada, había mejorado.

Esta invención ha constituido el objeto de la patente EP 1 446 373, que protege un procedimiento de preparación de una composición de producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, caracterizado por que comprende:

a) una etapa de destilación de un medio que contiene dicho producto de deshidratación interna con vistas a obtener un destilado enriquecido en este producto,

b) eventualmente, por lo menos una etapa subsiguiente de purificación del destilado así obtenido,

c) una etapa subsiguiente de puesta en presencia del destilado obtenido en la etapa a), y después eventualmente sometido a la etapa b), con un agente apto para mejorar la estabilidad del producto de deshidratación interna contenido mayoritariamente en el destilado, no estando dicho agente en forma gaseosa,

d) eventualmente, una etapa subsiguiente de puesta en forma de la composición resultante de producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado.

Este documento relata un cierto número de posibilidades para el agente de mejora utilizado durante la etapa c), y que

puede ser seleccionado de entre:

- los agentes reductores, y en particular unos compuestos a base de boro o de aluminio como el borohidruro de sodio (NaBH4) o el aluminohidruro de litio (LiAlH4);

- unos compuestos a base de fósforo como una fosfina o un fosfito;

- unos agentes antioxidantes, y en particular unos compuestos a base de nitrógeno, en particular unas aminas, aromáticas o no, que contienen o no, por otro lado, por lo menos una función alcohol, como la hidroxilamina, la morfolina, y sus derivados;

- unos compuestos aromáticos, nitrogenados o no, que contienen o no por lo menos una función alcohol, como por ejemplo la hidroquinona, el fenol, los tocoferoles y sus derivados respectivos;

- unos compuestos antioxidantes a base de fósforo o de azufre tales como los fosfitos, las fosfonitas, los sulfitos, las sales de ésteres de ácido tiodipropiónico y sus mezclas;

- unos anti-ácidos;

- unos agentes desactivadores de los metales, como unos agentes complejantes o quelantes de los metales de origen natural;

- unos productos autorizados como aditivos alimentarios, en particular los calificados de anti-oxígenos, correctores de acidez o secuestrantes en el sentido de la reglamentación europea, como el ácido ascórbico (vitamina C), el ácido eritórbico, el ácido láctico, el ácido cítrico, el ácido gálico, los tocoferoles, los derivados (en particular las sales) del conjunto de estos productos, el BHT, el butilhidroxianisol (BHA) y las mezclas cualesquiera de estos productos.

La compañía solicitante ha demostrado entonces que, mediante la realización de este tipo de procedimiento, se llegaba a unas composiciones particularmente estables. Por composición estable, en el sentido del documento EP 1 446 373, se entiende una composición que, almacenada en una atmósfera no inerte durante un tiempo de por lo menos un mes y a una temperatura de 40ºC, presenta al mismo tiempo un contenido en ácido fórmico inferior a 0,0005% y un contenido global en monoanhidrohexosas inferior a 0,005%, estando estos porcentajes expresados en peso seco con respecto al peso seco de dicha composición.

Esta estabilidad es, para las composiciones obtenidas gracias al procedimiento antes citado, superior a 1 mes y puede alcanzar por lo menos 2 meses, preferentemente por lo menos 6 meses y más preferentemente aún por lo menos un año. A título de agente de mejora utilizado durante la etapa c), la patente EP 1 446 372 ejemplifica el borohidruro de sodio, la morfolina, el BHT, la vitamina C, el borato de sodio, la sosa, y el fosfato disódico, siendo los mejores resultados (estabilidad de 6 meses) obtenidos para el borohidruro de sodio y la morfolina.

Ahora bien, trabajando en la mejora del procedimiento que había desarrollado, en particular en términos de aumento de la duración de estabilidad de una composición de producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, la solicitante ha conseguido en la actualidad al final de numerosas investigaciones, este resultado. Este último está, entre otros, basado en la identificación de un parámetro que tiene un papel esencial en la estabilidad antes citada, pero también en el ajuste de este parámetro.

En este caso, la presente solicitud ilustra la influencia de la naturaleza del agente de mejora introducido a nivel de la etapa c) del procedimiento según el documento EP 1 446 373, y que la elección particular de la monoetanolamina, de la dietanolamina, de la trietanolamina o de sus mezclas conducía a unos resultados particularmente ventajosos en términos de alargamiento de la duración de estabilidad de las composiciones consideradas. Estos resultados están respaldados por el seguimiento del pH a lo largo del tiempo de tales composiciones, parámetro del cual se sabe que está directamente relacionado con la estabilidad de dichas composiciones, como se indica en la patente antes citada. A este título, una deriva o evolución notable del pH es significativa de una pérdida del grado de estabilidad de tales composiciones.

Asimismo, un medio práctico y fiable de evaluar la estabilidad de estas composiciones es seguir la evolución de su pH, después de haberlas colocado en un recinto termostatado. En los ejemplos de la presente invención, es así como ha procedido la solicitante, fijando la temperatura a 50ºC de manera que sea aún más discriminante que en el documento EP 1 446 373. Ha obtenido así unos pH particularmente estables, utilizando la monoetanolamina, la dietanolamina, y la trietanolamina a nivel de la etapa c) del procedimiento según la presente invención.

Por composición estable en el sentido de la presente solicitud, se entiende por lo tanto una composición cuyo pH no evoluciona de manera significativa, a 50ºC, durante un tiempo por lo menos igual a 1 mes, preferentemente 3 meses, muy preferentemente 6 meses, de manera más preferida por lo menos igual a 1 año.

Asimismo, el objeto de la presente invención consiste en la utilización de monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina o una de sus mezclas como agente que permite mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una isosorbida, mediante la puesta en presencia de este agente con un destilado de isosorbida obtenido mediante un procedimiento que comprende:

a) una etapa de destilación de un medio que contiene una isosorbida con vistas a obtener un destilado enriquecido en isosorbida,

b) eventualmente, al menos una etapa subsiguiente de purificación del destilado así obtenido.

Eventualmente, se realiza una etapa d) subsiguiente de puesta en forma de la composición resultante de producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, es decir de isosorbida.

La etapa de puesta en presencia del destilado obtenido durante la etapa a), y después eventualmente sometido a la etapa b), con el agente apto para mejorar la estabilidad de la isosorbida se denomina etapa c).

De manera preferida, el agente utilizado a nivel de la etapa c) se selecciona de entre la dietanolamina, la trietanolamina y sus mezclas.

El agente utilizado a nivel de la etapa c) se utiliza a razón de 0,0001 a 2%, preferentemente de 0,001 a 2%, más preferentemente de 0,002 a 1,5%, siendo estos porcentajes expresados en peso seco de agente de mejora con respecto al peso seco del producto de deshidratación interna de azúcar hidrogenado mayoritariamente presente entonces en el destilado, es decir la isosorbida presente entonces en este medio.

En el marco de la invención, conviene precisar que el medio sometido a la etapa a) de destilación puede ser de naturaleza muy variada, incluyendo en términos de materia seca, de temperatura y/o de pureza en el producto de deshidratación buscado. Puede tratarse, según una primera variante, de una composición de isosorbida que consiste en el medio procedente directamente de la reacción de deshidratación propiamente dicha y que presenta una pureza en producto buscado, es decir isosorbida, del orden de 50 a 80%. Según otra posibilidad, dicha composición puede, debido en particular a que resulta ya de una o varias operaciones anteriores de purificación, en particular por destilación y/o cristalización, presentar una pureza en producto buscado, es decir en isosorbida, superior al 80%.

De manera ventajosa, la etapa a) de destilación está seguida de una etapa b) de purificación del destilado resultante.

Según una primera variante, la etapa b) consiste en una etapa de purificación según la cual el destilado, generalmente puesto en solución, está tratado con por lo menos un medio de purificación seleccionado de entre los medios de decoloración y los medios de intercambio iónico.

Por medio de decoloración, se entiende en particular el carbón activo en forma granular o pulverulenta y las resinas de adsorción. A título de ejemplo, se puede utilizar, solo o en combinación, el carbón activo granular como el producto CECA DC 50, carbón activo pulverulento como el producto NORIT SX+ y/o una resina como las denominadas DUOLITE XAD 761, MACRONET MN-600 o MACRONET MN-400.

Por medios de intercambio iónico, se entienden en particular las resinas aniónicas, débiles o fuertes, y las resinas catiónicas, débiles o fuertes. A título de ejemplo, se puede utilizar, sola o en combinación, una resina aniónica fuerte como la resina AMBERLITE IRA 910 o una resina catiónica fuerte como la resina PUROLITE C 150 S. El medio de intercambio iónico puede comprender ventajosamente al menos una resina aniónica y al menos una resina catiónica. Preferentemente, este medio está compuesto por un lecho mixto de resinas aniónicas y catiónicas o por una sucesión de resinas catiónicas y después aniónicas o por una sucesión de resina(s) aniónica(s) y después catiónica(s).

De manera preferida, durante la etapa b) del procedimiento de acuerdo con la invención, se trata el destilado obtenido durante la etapa a) en un orden cualquiera mediante al menos un carbón activo y mediante al menos una resina, iónica o no iónica. De manera muy ventajosa, se trata dicho destilado en primer lugar mediante un carbón activo y después mediante al menos una resina, y después de nuevo mediante un carbón activo.

Según otra variante del procedimiento según la invención, la compañía solicitante ha descubierto que era particularmente ventajoso que la composición sometida a la etapa b) de purificación presente ya algunas características en términos de contenido máximo en impurezas particulares, por ejemplo en ácido fórmico y en especies de tipo monoanhidrohexosas. Ha descubierto por otro lado que este contenido podía en particular ser garantizado sometiendo directamente el destilado obtenido en la etapa a) a dicha etapa b) de purificación.

El procedimiento según la invención puede por lo tanto estar caracterizado por que el destilado sometido a dicha etapa b) presenta un contenido en ácido fórmico inferior a 0,002% y un contenido en monoanhidrohexosas inferior a 0,02%, estando estos porcentajes expresados en peso seco con respecto al peso seco del producto de deshidratación interna de azúcar hidrogenado mayoritariamente presente entonces en dicho destilado, es decir al peso seco de isosorbida presente en dicho destilado. El destilado puede presentar, en particular, un contenido en ácido fórmico inferior a

0,0005% y un contenido en monoanhidrohexosas inferior a 0,005%.

Según otra variante y de manera ventajosa, el agente de mejora utilizado según la invención se utiliza directamente después de la etapa b) de purificación y en particular, como se ejemplificará por otro lado, introducido directamente sobre la solución acuosa purificada de producto de deshidratación interna procedente de la etapa b), la cual presenta generalmente una temperatura como máximo igual a 60ºC.

Sea cual sea el modo de funcionamiento del procedimiento objeto de la invención, la compañía solicitante ha descubierto también que podía ser ventajoso que la totalidad o parte de la etapa c), durante la cual hay presencia del agente de mejora, se realice dentro de un medio que sea líquido y cuya temperatura sea al menos igual a la temperatura de reblandecimiento o de fusión del producto de deshidratación interna buscado (es decir, la isosorbida) pero inferior a 140ºC aproximadamente. Esta temperatura puede, en particular en el caso de la isosorbida, situarse entre 60 y 135ºC.

Estas condiciones mejoran la repartición homogénea del agente de mejora dentro de la composición resultante, en particular si ésta debe ser enfriada y después puesta en forma de acuerdo con la etapa d) facultativa.

La mezcla entre el destilado procedente de la etapa a) con el agente estabilizante es extremadamente rápida ya que la amina utilizada resulta extremadamente soluble en el destilado, de manera que la duración de la etapa c) -por poco que no dure sin embargo menos de un segundo aproximadamente- no es crítica para el procedimiento en cuestión.

Después de la etapa c) y como se ha indicado anteriormente, la composición de producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, es decir la isosorbida, obtenida según la invención se puede poner en forma en una etapa d) ulterior. Esta etapa puede consistir en una operación de fabricación de pastillas o de formación de cascarilla de la masa cristalizada o amasada resultante del enfriamiento, en particular por contacto sobre una superficie fría, de la composición procedente de la etapa c).

La etapa d) de puesta en forma puede, si se desea, estar seguida de una etapa de trituración y/o de tamizado, antes de cualquier etapa de almacenamiento y/o de embolsado de la composición así obtenida.

Según otra variante, la composición de producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado obtenida según la invención, es decir de isosorbida, puede, después de la etapa c), ser almacenada tal cual, en particular en el estado líquido o pastoso, sin etapa específica de puesta en forma ulterior.

La composición resultante del producto según la invención puede, por otro lado, haber sufrido, en cualquier momento, una etapa de concentración, en particular una etapa de evaporación al vacío, siendo dicha etapa llevada a cabo en las condiciones más suaves posibles, en particular en términos de duración y de temperatura. Esta etapa consiste entonces en concentrar dicha composición manteniéndola al mismo tiempo en forma líquida, en particular con un contenido en materia seca comprendido entre 50 y 90%, preferentemente entre 75 y 88%. Puede también consistir en concentrar dicha composición de manera que se obtenga un producto final en forma seca.

De manera preferida, lo más ventajoso es llevar a cabo dicha etapa de concentración directamente después de la etapa c).

El conjunto de las etapas del procedimiento según la invención, obligatorias o facultativas, que se acaban de describir pueden, además, si se desea, ser llevadas a cabo bajo atmósfera inerte, incluyendo la etapa c) característica de la presente invención y/o etapa ulterior, en particular de puesta en forma, de almacenamiento o de embolsado. Después de lo cual, se dispone de un nuevo medio apto para proporcionar una composición de un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, es decir de isosorbida, cuya estabilidad está mejorada, siendo esta estabilidad requerida sean cuales sean las utilizaciones a las que está destinada dicha composición y sea cual sea, por otro lado, la pureza de dicha composición.

Asimismo, la presente solicitud describe también una composición que contiene al menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, caracterizada por que contiene de 0,0001 a 2%, preferentemente de 0,001 a 2%, más preferentemente de 0,002 a 1,5%, de un agente de mejora seleccionado de entre la monoetanolamina, la dietanolamina, la trietanolamina, y sus mezclas, y que se selecciona preferentemente entre la dietanolamina, la trietanolamina, y sus mezclas, estando estos porcentajes expresados en peso seco de agente de mejora con respecto al peso seco del producto de deshidratación interna de azúcar hidrogenado mayoritariamente presente entonces en dicha composición, por ejemplo isosorbida presente entonces en este medio.

Esta composición, en una variante particular, está caracterizada por que el producto de deshidratación interna de un azúcar es la isosorbida.

En una primera variante en la que la composición está en forma líquida, está caracterizada por que presenta una materia seca comprendida entre 50 y 90%, preferentemente comprendida entre 75 y 88%.

En una segunda variante, dicha composición está en forma sólida (presentando dicha composición por lo tanto una materia seca del 100%).

Unas composiciones de este tipo pueden ser utilizadas en particular para la preparación de productos o mezclas, poliméricas o no, biodegradables o no, destinados a las industrias químicas, farmacéuticas, cosmetológicas o alimentarias.

La presente invención se describirá ahora de manera aún más detallada con la ayuda de los ejemplos siguientes y que no son de ninguna manera limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Este ejemplo se refiere a la fabricación de una composición de isosorbida según la técnica anterior (utilización de fosfato disódico) y según la invención (utilización de monoetanolamina, dietanolamina y trietanolamina). Ilustra el aumento de la duración de estabilidad de dichas composiciones en el marco de la invención, a través del seguimiento del pH de estas composiciones a lo largo del tiempo.

En un reactor agitado de doble cubierta, se introduce 1 kg de una solución de sorbitol al 70% de MS comercializada por la solicitante bajo la denominación NEOSORB 70/02 y 7 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla obtenida se calienta al vacío (presión de aproximadamente 100 mbares) durante 5 horas de manera que se elimine el agua contenida en el medio de reacción inicial y la procedente de la reacción de deshidratación del sorbitol.

El bruto de reacción se enfría después a alrededor de 100ºC y después de neutraliza con 11,4 g de una solución de sosa al 50%. La composición de isosorbida así neutralizada se destila a continuación al vacío (presión inferior a 50 mbares).

El destilado bruto de isosorbida, ligeramente coloreado (color amarillo claro) se pone después en solución en el 2-propanol, a una temperatura de 60ºC, de manera que se obtenga una solución al 75% de MS. Esta solución se enfría después lentamente, en el espacio de 5 horas, hasta una temperatura de 10ºC, se añade un cebador de isosorbida recristalizada a 40ºC.

Los cristales son después escurridos en un escurridor y lavados con un poco de 2-propanol. Después del secado al vacío, los cristales se vuelven a poner en solución en agua de manera que se obtenga una MS de 40%.

Esta solución se percola después sobre una columna de carbón activo granular CPG 12-40 a una velocidad de 0,5 BV/h (Bed Volume o Volumen de lecho/hora). La composición de isosorbida decoloreada así obtenida se pasa después, a una velocidad de 2 BV/h sucesivamente sobre una columna de resina catiónica fuerte PUROLITE C 150 S y después una columna de resina aniónica fuerte AMBERLITE IRA 910. Esta solución se trata a continuación mediante carbón activo en polvo de tipo NORIT SX+ a 20ºC durante 1 hora. El carbón activo se utiliza a razón de 0,5% expresado en peso seco/peso seco de solución.

Se introduce entonces en dicha composición el agente a ensayar, es decir:

- 0,005% de fosfato disódico (peso seco/peso seco de isosorbida contenida en la composición) para el ensayo nº 1;
- 0,0025% de monoetanolamina (peso seco/peso seco de isosorbida contenida en la composición), para el ensayo n° 2;
- 0,0025% de dietanolamina (peso seco/peso seco de isosorbida contenida en la composición), para el ensayo n° 3;
- 0,0025% de trietanolamina (peso seco/peso seco de isosorbida contenida en la composición), para el ensayo n° 4.

Después de la filtración, la solución de isosorbida se concentra al vacío. La masa fundida obtenida se cristaliza en el enfriamiento en forma de un amasado de grandes cristales que se tritura después para obtener un polvo de color blanco que presenta una humedad del 0,2%.

Se introducen directamente 200 g de este amasado de isosorbida en un recipiente de vidrio de un volumen de 500 ml que, después se ser cerrado herméticamente, se coloca en una estufa mantenida a 50ºC.

Para cada uno de los frascos que corresponden a los ensayos nº 1, 2, 3 y 4, se sigue la evolución del pH a lo largo del tiempo. Los resultados aparecen en la tabla 1. La medición de pH se efectúa sobre un pHmetro de marca

RADIOMETER ANALYTICAL PHM 220 equipado con un electrodo combinado con hilo Ag/AgCl de marca METTLER TOLEDO, previamente calibrado con la ayuda de soluciones tampón de pH 7 y 4. El pH se mide sobre una muestra de producto disuelto al 40% en peso de materia seca en agua osmotizada.

Se verifica claramente que sólo los ensayos nº 2, 3 y 4 presentan un pH ventajosamente estable en el tiempo durante al menos 3 meses, pudiendo este periodo alcanzar 6 meses en el caso de los ensayos nº 3 y 4 que corresponden a la dietanolamina y a la trietanolamina.

Tabla 1

Ensayo n°	Agente según la etapa c)		pH								
	Naturaleza	Cantidad (% seco/seco)	t=0	t=1 mes	t=1,5 mes	t=2 meses	t=2,5 meses	t=3 meses	t=4 meses	t=5 meses	t=6 meses
1	fosfato disódico	0,005	7,9	7,8	7,9	7,7	3,3				
2	monoetanolamina	0,0025	7,4	7,3		6,8		6,9	3,2		
3	dietanolamina	0,0025	7,8	7,6		7,5		7,5	7,5	7,5	7,5
4	trietanolamina	0,0025	7,9	7,7		8		7,9	7,7	7,7	7,8

Ejemplo 2

Este ejemplo se refiere a la fabricación de una composición de isosorbida según la técnica anterior (utilización de sosa, de ácido ascórbico, de tocoferol, de metaborato de sodio, de morfilina, de butil hidroxil toluna) y según la invención (utilización de dietanolamina y trietanolamina). Ilustra el aumento de la duración de estabilidad de dichas composiciones en el marco de la invención, a través del seguimiento del pH según un protocolo idéntico al descrito en el ejemplo anterior.

La única diferencia reside en que la estufa se mantiene a 60ºC, lo cual hace que los ensayos sean ampliamente más discriminantes, pudiendo unas diferencias ser observadas sobre un periodo de algunos días.

Los resultados aparecen en la tabla 2.

Se muestra claramente así que se obtienen las mejores estabilidades para la dietanolamina y la trietanolamina.

Tabla 2

Estabilizante	DEA	TEA	NaOH	Ácido ascórbico	Tocoferol	Metaborato de Na	Morfolina	BHT
T=0	8,3	7,7	9,1	4,9	5,3	8,5	7,9	6,9
T=2 días	8,6	8,0	8,0	4,3	3,5	8,6	7,8	3,9
T=3 días	8,5	8,0	8,0	3,9	3,3	7,9	7,2	3,5
T=5 días	8,0	8,0	7,4	3,5	3,2	7,7	7,1	3,4

REIVINDICACIONES

1. Utilización de monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina o una de sus mezclas, como agente que permite mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una isosorbida, mediante la puesta en presencia de este agente con un destilado de isosorbida obtenido mediante un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

a) una etapa de destilación de un medio que contiene una isosorbida con vistas a obtener un destilado enriquecido en isosorbida,

b) eventualmente, al menos una etapa subsiguiente de purificación del destilado así obtenido.

2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada por que el agente que permite mejorar la estabilidad de una isosorbida se selecciona de entre la dietanolamina, la trietanolamina y sus mezclas.

3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizada por que el agente que permite mejorar la estabilidad en el almacenamiento de una isosorbida y puesto en presencia con un destilado de isosorbida se utiliza a razón de 0,0001 a 2%, preferentemente de 0,001 a 2%, más preferentemente de 0,002 a 1,5%, estando estos porcentajes expresados en peso seco de agente con respecto al peso seco del producto de isosorbida mayoritariamente presente entonces en el destilado.

4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que la etapa a) de destilación está seguida de una etapa b) de purificación, preferentemente una etapa b) de purificación durante la cual el destilado es tratado, en un orden cualquiera, por al menos un carbón activo y por al menos una resina, iónica o no iónica.

5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que el procedimiento comprende al menos una etapa de concentración.