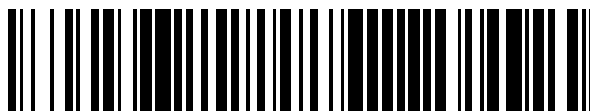


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 077**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08 (2006.01)

A61K 47/14 (2007.01)

C07C 69/30 (2006.01)

C11C 3/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2013 PCT/CA2013/000174**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.09.2013 WO13126990**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2013 E 13755282 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2819989**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de triglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media**

30 Prioridad:

01.03.2012 US 201261605489 P

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

08.07.2019

73 Titular/es:

**PROMETIC PHARMA SMT LIMITED (100.0%)
Horizon Park, Barton Road, Comberton
Cambridge CB23 7AJ, GB**

72 Inventor/es:

**BOULOS, ZACHARIE;
DUCEPPE, JEAN-SIMON y
PENNEY, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 719 077 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la preparación de triglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

Se describe un procedimiento para la preparación de ésteres de glicerol (triglicéridos) de ácidos grasos monocarboxílicos de longitud de cadena media que consiste en la reacción del precursor de ácido graso libre y glicerol en presencia de un catalizador bajo vacío parcial. El presente procedimiento permite la formación de triglicéridos sin disolvente. El proceso utiliza preferiblemente un catalizador metálico tal como un óxido o un cloruro de tungsteno, molibdeno, calcio, zinc, cromo o magnesio. El procedimiento de la invención permite la preparación en alto rendimiento y alta pureza (> 99,5 %) del triglicérido final. El presente procedimiento es particularmente conveniente para la preparación en gran escala de triglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media.

15 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Los triglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media, conocidos como triglicéridos de cadena media o TCM, se pueden sintetizar esterificando glicerol con ácidos grasos de cadenas de carbono de C8 (ácido octanoico o ácido caprílico) o C10 (ácido decanoico o ácido cáprico). Los TCM suelen estar disponibles comercialmente como una mezcla de ésteres de glicerol de ácidos grasos C8 y C10, con pequeñas cantidades (≤ 1 % de cada uno) de ésteres de glicerol de C6 (ácido hexanoico o ácido caproico) y C12 (ácido dodecanoico o ácido láurico).

Los TCM y sus ácidos grasos de cadena media constituyentes no son materiales tóxicos que se usan en la industria alimenticia y farmacéutica. Por ejemplo, Traul K.A. et al. (Food and Chemical Toxicology 38: 79-98, 2000) declaran que los TCM se han utilizado en un número creciente de aplicaciones de alimentos y nutrición. Además, fue reportado por Roach, R.R. (Cereal Chem. 73 (2): 197-98, 1996) que tricaprina (triglicérido de C10), generalmente en mezclas con tricaprilina (triglicéridos de C8), se usa como agente antiespumante y antiestático para plásticos, lubricantes, tratamiento de agua y agentes de liberación para productos de panadería y dulces. Los TCM también se usan principalmente como emulsionantes en preparaciones farmacéuticas humanas y veterinarias y en cosmética. La patente US 7.745.488 describe el uso de ácidos grasos de cadena media o sales metálicas o triglicéridos o TCM como inductor de hematopoyesis. Hay una serie de estudios de toxicología que apoyan la seguridad de los TCM. Por ejemplo, indican que se ha confirmado la seguridad de un consumo dietético en humanos de los TCM con niveles de hasta 1 g/kg en ensayos clínicos. De hecho, de acuerdo con la parte 170 del Código de Regulaciones Federales (CFR), la Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos ha otorgado triglicéridos de ácidos grasos como estado GRAS (las siglas en inglés de generalmente reconocidos como seguros) para su uso como ingrediente alimentario. Además, una revisión de la literatura sobre el uso de triglicéridos como la tricaprina o tricaprilina en cosméticos respaldó la seguridad de estos compuestos (International Journal of Toxicology 2001, (20), 61-94). De manera similar, el Panel de expertos de Revisión de ingredientes cosméticos (CIR) concluyó que la tricaprina y la tricaprilina son seguras con respecto a las prácticas actuales de uso y concentración en cosméticos (Elder, R.L. et al. J. Environ. Pathol. Toxicol. 4:105-120, 1980). La patente US 4.602.040 describe otra aplicación de TCM como un excipiente farmacéutico. Más recientemente, los TCM se utilizaron para formular medicamentos existentes para mejorar la palatabilidad y estabilidad (Pharmaceutical Development and Technology, 2003, Vol. 8, (1), 111-115) o para mejorar la distribución de medicamentos/perfil de solubilidad. De hecho, el uso de triglicéridos para la formulación de fármacos poco solubles en agua se ha investigado mediante diferentes enfoques que incluyen nanopartículas, micelas y emulsiones. Por ejemplo, la biodisponibilidad oral del fármaco ligeramente soluble en agua anetol tritiona se mejoró mediante el uso de una formulación de submicroemulsión TCM (Si-Fei, H et al., International Journal of Pharmaceutics 2009, 379 (1), 18-24). Además, la eficacia antitumoral y la absorción del medicamento contra el cáncer paclitaxel, poco soluble en agua, se ha mejorado mediante el uso de TCM como vehículo (Hong, JW et al. Mol. Cancer Ther. 2007, 6 (12) 3239-47; patente de EE. UU. solicitud 2006/0104999).

Como se conoce típicamente en la técnica, los TCM se obtienen por reacción de glicerol con ácidos grasos de longitud de cadena media en presencia de un ácido y a alta temperatura (140-260 °C) o con el uso de una enzima como la lipasa a 70-90 °C. La baja pureza del triglicérido obtenido por estas técnicas conocidas requiere la decoloración y la purificación/destilación cromatográfica, lo que dificulta la síntesis en gran escala. En general, el rendimiento y la pureza obtenidos mediante estas técnicas conocidas no exceden el 75 % debido a la esterificación incompleta y la pérdida del producto durante el tratamiento y la purificación.

El documento CN 101381304 A describe un proceso para la preparación de éster 2,3-propanetrílico del ácido [1-13C]-octanoico que comprende la esterificación del ácido octanoico-1-13C con glicerol en una relación molar de 3-10: 1 a 0 -260 °C en presencia de un catalizador.

El documento JP S6256452 A describe cómo se pueden preparar ésteres a partir de ácidos carboxílicos y alcoholes en presencia de MCl_n y jabones de ácidos grasos, donde M es estaño, titanio o zinc y n es 2 a 4. El documento JP S6256452 A describe que el neopentilglicol en reflujo, $Me(CH_2)_3CH_2CO_2H$, heptanoato de sodio y C_nCl_2 durante 5 horas a 210-220 °C dio un éster que muestra el tono 30, no presenta corrosión al reactor, buena resistencia a la oxidación y no contiene cloro.

El documento CN 1594274 A describe un procedimiento para sintetizar y purificar triglicéridos de cadena media. El procedimiento utiliza ácido fosfotúngstico solidificado como catalizador y ácido graso C_6-C_{12} media y glicerol como materia prima. Las materias primas se someten a una reacción de esterificación para sintetizar el glicérido de cadena de carbono media, y luego se emplea un proceso de purificación por destilación en tres etapas para obtener triglicéridos de cadena de carbono media de alta pureza.

El documento GB 978085 A describe aceites de triglicéridos comestibles que comprenden triglicéridos de ácidos grasos de talloil que contienen más del 70 % en peso de triglicéridos triinsaturados. Los aceites triglicéridos comestibles se pueden preparar esterificando ácidos grasos de talloil con glicerol en presencia de un cloruro o sulfato de estaño o zinc a 200-280 °C. El documento GB 978085 A explica que el producto de esterificación puede refinarse por tratamiento con hidróxido de sodio, lavado con agua, blanqueo con tierra absorbente, desodorización con vapor y, opcionalmente, hidrogenación moderada.

Existe la necesidad de mejorar el rendimiento de la síntesis de TCM. También es necesario simplificar su proceso de preparación en vista de la preparación en gran escala.

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un triglicérido de ácidos grasos de longitud de cadena media que comprende las etapas de:

- a) mezclar glicerol con tres equivalentes molares o un exceso de dichos ácidos grasos de longitud de cadena media, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 6 a 12 carbonos;
- b) hacer reaccionar de la mezcla de la etapa (a) con un catalizador de catión metálico divalente o trivalente; y
- c) calentamiento a una temperatura de 160 °C o más, bajo vacío parcial, durante un período de tiempo suficiente para formar el triglicérido, donde dicho vacío parcial es de 1 a 20 mm Hg (133 a 2666 Pa). Dicha temperatura es preferiblemente de 160 °C a 180 °C, y preferiblemente de 170 °C a 175 °C, y más preferiblemente de 175 °C. Dicho período de tiempo está preferiblemente entre 8 a 24 h, y más preferiblemente es 22 h.

Como el glicerol tiene tres sitios de reacción para unir un ácido graso de longitud de cadena media, un equivalente estequiométrico de ácidos grasos de longitud de cadena media significa tres equivalentes molares o tres moléculas de ácidos grasos de longitud de cadena media para una molécula de glicerol. Un exceso de ácidos grasos de longitud de cadena media significa más de tres moléculas de ácidos grasos de longitud de cadena media para una molécula de glicerol, o más de tres equivalentes molares. En una realización preferida, el glicerol se mezcla con más de tres equivalentes de ácidos grasos de longitud de cadena media. En otra realización preferida, el glicerol se mezcla con al menos cuatro equivalentes molares de ácidos grasos de longitud de cadena media.

En una realización preferida, el vacío parcial es de 5 mm Hg a 15 mm Hg (667-2000 Pa), y más preferiblemente es 10 mm Hg (1333 Pa).

En una realización preferida, el catalizador de sal metálica es óxido de tungsteno, cloruro de tungsteno, carbonilo de tungsteno, óxido de calcio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, cloruro de magnesio, óxido de zinc, cloruro de zinc, óxido de magnesio, cloruro de magnesio, óxido de molibdeno, cloruro de molibdeno, óxido de cromo o cloruro de cromo. Los catalizadores preferidos incluyen óxido de tungsteno, cloruro de tungsteno, óxido de calcio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, cloruro de magnesio, óxido de cinc, cloruro de cinc, óxido de magnesio, cloruro de magnesio, óxido de molibdeno, cloruro de molibdeno, óxido de cromo y cloruro de cromo. Un catalizador más preferido es el óxido de calcio. Otro catalizador más preferido es el óxido de tungsteno. Otro catalizador más preferido es el óxido de zinc. La cantidad de catalizador es preferiblemente de 0,5 % a 2,5 % (p/p), más preferiblemente de 1 % a 2 % (p/p).

En una realización preferida, cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 6 carbonos, 8 carbonos, 10 carbonos o 12 carbonos.

En una realización preferida, los ácidos grasos de longitud de cadena media comprenden una mezcla de ácidos grasos que tienen una cadena de 8 carbonos y ácido graso que tiene una cadena de 10 carbonos.

En una realización en la que los ácidos grasos de longitud de cadena media contienen cadenas de 8 a 12 carbonos, el procedimiento comprende además etapas de recuperación, que comprenden las etapas de:

- d) eliminar el vacío parcial;
- e) enfriar a una temperatura de 80 °C o menos;
- f) agregar alcohol caliente para formar una solución alcohólica, donde el alcohol caliente tiene una temperatura que varía de 60 °C a la temperatura de punto de ebullición del alcohol, preferiblemente de 80 °C;
- 10 g) filtrar la solución alcohólica y obtener de una solución filtrada; y
- h) mantener la solución filtrada a una temperatura entre 0 °C y 20 °C, preferiblemente de 0 °C a 5 °C, durante un período de tiempo suficiente para cristalizar el triglicérido formado, preferiblemente durante un período de al menos 1 hora, y más preferiblemente por un período de 2 horas.

15 Se considera que eliminar el vacío parcial significa que la solución vuelve a la presión atmosférica normal o ambiental.

En una realización preferida de la presente invención, el alcohol caliente es etanol o isopropanol. En otra realización preferida, el alcohol caliente es etanol y su temperatura es de 80 °C. El volumen de alcohol caliente es preferiblemente el volumen que es necesario para disolver el triglicérido que se forma.

20 La etapa de filtración de la solución alcohólica antes de enfriar y cristalizar permite la eliminación de impurezas sólidas que podrían estar presentes.

25 En una realización preferida, el proceso comprende además una etapa adicional de adición de alcohol frío a la solución filtrada antes de mantener la temperatura fría durante la cual se produce la cristalización. El alcohol frío tiene preferiblemente una temperatura de 0 °C a 5 °C, y más preferiblemente de 0 °C. La adición de alcohol frío contribuye a enfriar el triglicérido y a cristalizarlo.

30 En una realización preferida, el alcohol frío es el mismo tipo de alcohol que el alcohol caliente. El volumen de alcohol frío es preferiblemente el volumen que es útil para enfriar el triglicérido.

Los ácidos grasos de longitud de cadena media de 6 a 7 carbonos son ácidos grasos volátiles y, por lo tanto, los pasos de recuperación deben adaptarse a esta característica. En una realización en la que los ácidos grasos de longitud de cadena media contienen cadenas de 6 a 7 carbonos, el procedimiento comprende además etapas de recuperación, que comprenden las etapas de:

- d) eliminar el vacío parcial;
- e) enfriar a una temperatura de 80 °C o menos;
- 40 f) añadir un disolvente orgánico para disolver el triglicérido para formar una solución orgánica;
- g) adición de una solución acuosa de hidróxido de sodio a la solución orgánica; siendo la solución acuosa preferiblemente NaOH al 1-2 %;
- h) recuperar la solución orgánica y descartar de la solución acuosa;
- i) tratar la solución orgánica con un agente de secado;
- 45 j) filtrar la solución orgánica a través de un gel de sílice;
- k) tratar la solución orgánica con un agente de secado; y
- l) evaporar el disolvente orgánico.

En una realización preferida de la invención, el disolvente orgánico es hexano, diclorometano, acetato de etilo o éter. El volumen de disolvente orgánico es preferiblemente el volumen que es necesario para solubilizar todos los triglicéridos formados por la reacción. La filtración sobre gel de sílice permite una rápida purificación de los triglicéridos. El gel de sílice está preferiblemente en forma de una almohadilla, es decir, es una almohadilla de gel de sílice. La etapa de lavado con la solución acuosa de hidróxido de sodio permite la eliminación de los ácidos grasos que no reaccionan. La etapa de tratamiento con un agente de secado es un tratamiento bien conocido en el campo de la química que comprende la etapa de agregar un agente de secado a la solución y eliminar el agente de secado por filtración. La cantidad de agente de secado es preferiblemente la cantidad que es necesaria para capturar todas las moléculas de agua que quedan en la solución orgánica. En una realización preferida de la invención, el agente de secado es sulfato de magnesio o sulfato de sodio.

60 En una realización preferida de la invención, el catalizador es óxido de calcio, óxido de tungsteno u óxido de zinc; y el

rendimiento del triglicérido producido es de 75 a 95 %.

En una realización preferida de la invención, el procedimiento produce triglicéridos con un rendimiento del 75 % al 95 % y a una pureza de al menos el 99 % o el 99,5 %, donde dicho procedimiento comprende las etapas de:

- 5
- a) mezclar glicerol con tres equivalentes molares o un exceso de dichos ácidos grasos de longitud de cadena media, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 8 a 12 carbonos;
 - b) hacer reaccionar la mezcla de la etapa (a) con óxido de calcio, óxido de tungsteno u óxido de zinc;
 - c) calentar a una temperatura de 175 °C, bajo vacío parcial de 10 mm Hg (1333 Pa), durante un período de 22 horas,
 - 10 de manera que se forme el triglicérido;
 - d) eliminar el vacío parcial;
 - e) enfriar a una temperatura de 80 °C o menos;
 - f) añadir alcohol caliente a una temperatura de 80 °C para formar una solución alcohólica;
 - g) filtrar la solución alcohólica y obtener de una solución filtrada; y
 - 15 h) mantener la solución filtrada a una temperatura entre 0 °C y 5 °C, durante un período de 2 horas.

En una realización preferida de la invención, el procedimiento produce triglicéridos con un rendimiento del 75 % al 95 % y a una pureza de al menos el 99 % o el 99,5 %, donde dicho procedimiento comprende las etapas de:

- 20 a) mezclar glicerol con tres equivalentes molares o un exceso de dichos ácidos grasos de longitud de cadena media, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 6 a 7 carbonos;
- b) hacer reaccionar la mezcla de la etapa (a) con óxido de calcio, óxido de tungsteno u óxido de zinc;
- c) calentar a una temperatura de 175 °C, bajo vacío parcial de 10 mm Hg (1333 Pa), durante un período de 22 horas, de manera que se forme el triglicérido;
- 25 d) eliminar el vacío parcial;
- e) enfriar a una temperatura de 80 °C o menos;
- f) añadir un disolvente orgánico para disolver el triglicérido para formar una solución orgánica;
- g) añadir una solución acuosa de NaOH al 1-2 %;
- h) recuperar la solución orgánica y descartar de la solución acuosa;
- 30 i) tratar la solución orgánica con un agente de secado;
- j) filtrar la solución orgánica a través de gel de sílice;
- k) tratar la solución orgánica con un agente de secado; y
- l) evaporar el disolvente orgánico.

- 35 La presente invención también se refiere a un triglicérido de ácidos grasos de longitud de cadena media que se prepara mediante el procedimiento de la presente invención.

En una realización preferida de la invención, el triglicérido de ácidos grasos de longitud de cadena media preparados por el procedimiento de la presente invención tiene una pureza de al menos el 99 %, y más preferiblemente, el triglicérido tiene una pureza de al menos el 99,5 %.

La descripción también describe una formulación farmacéutica que comprende el triglicérido de ácidos grasos de longitud de cadena media de la presente invención como un excipiente. El triglicérido se puede apreciar por sus diferentes características, incluida su capacidad para mejorar la solubilización del ingrediente activo que tiene poca solubilidad en agua. La concentración de triglicéridos en la formulación farmacéutica puede variar entre el 50 % y el 90 % (p/p), preferiblemente entre el 70 % y el 80 % (p/p), y lo más preferiblemente el 80 % (p/p).

La formulación farmacéutica puede comprender además de 25 a 75 % (p/p) de decanoato de etilo y de 2,5 a 10 % (p/p) de etanol.

50 La formulación farmacéutica puede comprender además un ingrediente activo que se está solubilizando en su interior. Ventajosamente, el ingrediente activo tiene una solubilidad en agua de menos de 1 mg/100 ml. Ejemplos de ingredientes activos que pueden beneficiarse ventajosamente de la formulación, son paclitaxel, gemcitabina, ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo.

55 La descripción también describe una composición farmacéutica que comprende el triglicérido de ácidos grasos de longitud media como ingrediente activo. En la composición farmacéutica, el triglicérido está preferiblemente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Se sabe que los triglicéridos de los ácidos grasos de longitud de cadena media tienen muchos efectos terapéuticos y, por lo tanto, su cantidad terapéutica activa puede variar según el efecto terapéutico deseado. La concentración de triglicéridos en la composición farmacéutica puede variar preferiblemente

entre 50 % y 100 % (p/p).

La composición farmacéutica puede comprender además un segundo ingrediente activo. El segundo ingrediente activo puede o no beneficiarse de un efecto sinérgico de su combinación con el triglicérido. Dicho segundo ingrediente activo puede ser paclitaxel, gemcitabina, ciclofosfamida, doxorubicina o 5-fluorouracilo.

DESCRIPCIÓN DE LAS REALIZACIONES ESPECÍFICAS DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un proceso mejorado para la síntesis de triglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media (es decir, una longitud de cadena de seis a doce átomos de carbono). El glicerol se hace reaccionar con el exceso de ácido graso libre, preferiblemente de al menos tres equivalentes molares, y más preferiblemente cuatro equivalentes molares. El ácido graso libre tiene una longitud de cadena deseada que se selecciona ventajosamente de C6 a C12. Según la presente invención, la reacción del glicerol con el ácido graso libre se realiza en presencia de un catalizador y en ausencia de un disolvente. La reacción se lleva a cabo bajo vacío parcial ya una temperatura que varía entre 160-180 °C (preferiblemente 175 °C) para producir el producto triglicérido. Un vacío parcial como se contempla en la presente invención es un bajo vacío que se puede lograr en un laboratorio con equipo rudimentario donde la presión es más baja que la presión atmosférica y más alta que 1 mm Hg o 1 Torr (1333 Pa). El proceso permite ventajosamente la síntesis de triglicéridos sin disolvente. La combinación de catalizador, vacío parcial y calor ofrece condiciones ideales para la esterificación de glicerol con ácidos grasos de longitud de cadena media, de modo que todos los ácidos grasos de longitud de cadena media reaccionan con un grupo hidroxilo del glicerol. Así, cuando un exceso de ácidos grasos de longitud de cadena media está presente con el glicerol en las condiciones de la presente invención, todos, o casi todos, los grupos hidroxilo del glicerol se esterifican con un ácido graso de longitud de cadena media.

El catalizador de la presente invención es un catalizador de sal metálica. Dicha sal metálica puede ser un óxido o un cloruro de uno de los siguientes metales: tungsteno, calcio, magnesio, zinc, molibdeno o cromo. Los catalizadores preferidos son el óxido de tungsteno y el óxido de calcio. Los triglicéridos preferidos preparados por el presente procedimiento son los triglicéridos del ácido caprílico (ácido graso C8) y el triglicérido del ácido cáprico (ácido graso C10).

Alternativamente, los diglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media pueden prepararse por la presente invención reemplazando el glicerol con serinol, por lo que dos moléculas de ácidos grasos de longitud de cadena media se esterifican a los dos hidroxilos de serinol. De manera similar, los di- y monoglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media en los que dos moléculas y una molécula respectivamente de ácidos grasos de longitud de cadena media están esterificados a glicerol proporciona otra alternativa. Además, los expertos en la técnica apreciarán que podemos usar una fuente de ácidos grasos de longitud de cadena media de varias cadenas de carbonos. Como tales, las mezclas comercialmente disponibles de triglicéridos de cadena media (por ejemplo, una mezcla de ésteres de glicerol de ácidos grasos C8 y C10 en proporciones variables) también constituyen otras alternativas. Finalmente, para permitir la solubilización de fármacos por lo demás insolubles, pueden emplearse triglicéridos de longitud de cadena media como vehículo de administración o excipiente. Además, el decanoato de etilo y el etanol se pueden usar como cosolventes.

Preferiblemente, el triglicérido sintetizado por el presente proceso se recupera por cristalización y/o precipitación en alcohol frío. Dicho alcohol frío puede ser etanol o isopropanol.

El problema actualmente existe para encontrar un procedimiento que proporcione una preparación conveniente a gran escala de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media en alto rendimiento, alta pureza y a un costo razonable. Se ha encontrado sorprendentemente que cuando el glicerol se mezcla con un ácido graso de cadena media y se calienta bajo vacío parcial en presencia de óxido o cloruro metálico, el producto triglicérido se obtiene con alto rendimiento y pureza después de la precipitación en etanol. Este alto rendimiento y pureza supera las dificultades asociadas con la purificación a gran escala por cromatografía en columna/destilación. Como se muestra en los siguientes ejemplos, la purificación se logra disolviendo el producto crudo en alcohol, que posteriormente se enfría preferiblemente en un baño de hielo para precipitar el producto de triglicérido puro.

Los triglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media se refieren a los triglicéridos con ácidos grasos monocarboxílicos que tienen longitudes de cadena de carbono de 6 a 12 carbonos, incluido C6 (ácido caproico, ácido hexanoico), C8 (ácido caprílico, ácido octanoico), C10 ácido, ácido decanoico) y C12 (ácido láurico, ácido dodecanoico). Si bien las longitudes de las cadenas de átomos de carbono de números pares constituyen una realización preferida de esta invención, los triglicéridos de glicerol de ácidos carboxílicos de longitud de las cadenas de átomos de números impares también se pueden preparar convenientemente con alto rendimiento y pureza del

Ejemplo 3: Tricaprilina (ácido caprílico: n = 6)

El triglicérido de ácido caprílico se preparó como se describe en el Ejemplo 1 usando 11 g de ácido caprílico (74,9 mmol), 1,7 g de glicerol (18,7 mmol) y 15,7 mg de óxido de calcio (0,28 mmol). Dado que la tricaprilinea es un líquido, el producto bruto se filtró sobre gel de sílice, en lugar de fibra de vidrio, utilizando acetato de etilo/hexanos (5-10 %). Esto dio el producto puro como un aceite incoloro. Rendimiento: 8 g (89 %); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,25-5,28 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 11,9, J = 4,3, 2H), 4,14 (dd, J = 11,9, J = 6,1, 2H), 2,28-2,34 (m, 6H), 1,56-1,66 (m, 6H), 1,20-1,36 (m, 24H), 0,87 (t, J = 7,0, 9H). ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 173,56, 173,14, 69,07, 62,33, 34,45, 34,28, 31,89, 31,88, 29,28, 29,24, 29,16, 29,14, 25,13, 25,08, 22,83, 14,30; HPLC: 4,5 min

Ejemplo 4: Tricaproato (ácido caproico: n = 4)

Dado que el tricaproato es un compuesto volátil, el procedimiento descrito en el ejemplo 1 se modificó ligeramente. El procedimiento detallado en el Ejemplo 4 es aplicable al procedimiento de preparación de triglicéridos con ácidos grasos de longitud de cadena media volátiles, como los ácidos grasos de cadena de 6 a 7 carbonos. En un matraz de 250 ml que contenía glicerol (1,73 g, 18,7 mmol), equipado con un condensador y una trampa Dean-Stark llena de ácido caproico, se añadió ácido caproico (8,7 g, 74,9 mmol) y óxido de calcio (15,7 mg, 0,3 mmol). La mezcla se calentó a 175 °C bajo vacío durante la noche (22 horas, 10 mm Hg = 1333 Pa).

La mezcla se enfrió y se disolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con hidróxido de sodio al 10 %, salmuera (NaCl), se trató con sulfato de magnesio y carbón vegetal para eliminar el agua y se filtró sobre fibra de vidrio. El filtrado se concentró para dar un aceite amarillo que se disolvió en hexanos y se vertió sobre una almohadilla de gel de sílice de 10 x 10 cm². El compuesto se eluyó con acetato de etilo al 10 %/hexanos. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para dar un aceite incoloro. Rendimiento: 5,8 g, 80 %; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5,23-5,29 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 11,9, J = 4,3, 2H), 4,14 (dd, J = 11,9, J = 6,1, 2H), 2,27 -2,34 (m, 6H), 1,56-1,66 (m, 6H), 1,22-1,37 (m, 12H), 0,89 (t, J = 7,0, 9H). ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ 173,56, 173,14, 69,07, 62,32, 34,39, 34,23, 31,45, 31,41, 24,78, 24,75, 22,51, 14,12; HPLC: 3,8 min.

Ejemplo 5: Rendimiento de triglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media obtenidos con el uso de diferentes catalizadores metálicos.

Se llevó a cabo la síntesis de tricaproína, tricaprilinea, tricaprina y trilaurina siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 1-4, excepto que el catalizador de óxido de calcio se reemplazó por sales de magnesio, zinc, tungsteno, molibdeno y cromo.

Tabla 1: Rendimiento de triglicéridos de ácidos grasos de longitud de cadena media con el uso de diferentes catalizadores metálicos.

Triglicéridos	Catalizador	Rendimiento (%)
C ₆	WO ₃	85
	CaO	80
C ₈	WO ₃	93
	CaO	89
C ₁₀	WO ₃	93
	W (CO) ₆	50,7
	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	90
	WCl ₆	92
	MoO ₃	74
	MgCl ₂	76
	MgO	82
	CaO	91
	CrO ₃	85
	ZnCl ₂	89
C ₁₂	ZnO	90
	WO ₃	77
	MoO ₃	75
	CaO	78

Todas las modificaciones y sustituciones que entran dentro del significado de las reivindicaciones y el intervalo de sus equivalentes legales están incluidas dentro de su alcance.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un triglicérido de ácidos grasos de longitud de cadena media que comprende las etapas de:

- a) mezclar glicerol con tres equivalentes molares o un exceso de dichos ácidos grasos de longitud de cadena media, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 6 a 12 carbonos;
- b) hacer reaccionar de la mezcla de la etapa (a) con un catalizador de catión metálico divalente o trivalente; y
- c) calentar a una temperatura de 160 °C o más, bajo vacío parcial, durante un periodo de tiempo suficiente para formar el triglicérido, donde dicho vacío parcial es de 1 a 20 mm Hg (133 a 2666 Pa).

2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho glicerol se mezcla con un exceso de dichos ácidos grasos.

3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la temperatura de calentamiento en la etapa (c) es 175 °C, opcionalmente en la que la etapa de calentamiento (c) es durante un periodo de entre 8 horas y 24 horas.

4. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho vacío parcial es de 10 mm Hg (1333 Pa).

5. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el catalizador es óxido de tungsteno, cloruro de tungsteno, carbonilo de tungsteno, óxido de calcio, cloruro de calcio, óxido de magnesio, cloruro de magnesio, óxido de zinc, cloruro de zinc, óxido de magnesio, cloruro de magnesio, molibdeno. óxido, cloruro de molibdeno, óxido de cromo o cloruro de cromo, preferiblemente donde dicho catalizador es óxido de calcio, óxido de tungsteno u óxido de zinc.

6. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 6, 8, 10 o 12 carbonos, preferiblemente donde los ácidos grasos de longitud de cadena media comprenden ácidos grasos que tienen una cadena de 8 carbonos y ácidos grasos que tienen una cadena de 10 carbonos.

7. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 8 a 12 carbonos, que comprende además la etapa de:

- d) eliminar el vacío parcial;
- e) enfriar a una temperatura de 80 °C o menos;
- f) añadir alcohol caliente para formar una solución alcohólica, en la que el alcohol caliente tiene una temperatura que varía de 60 °C a la temperatura de punto de ebullición del alcohol;
- g) filtrar la solución alcohólica y obtener de una solución filtrada; y
- h) mantener la solución filtrada a una temperatura entre 0 °C y 20 °C, durante un periodo de tiempo suficiente para cristalizar el triglicérido formado.

8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho alcohol caliente es etanol y tiene una temperatura de 80 °C, opcionalmente donde el alcohol es etanol o isopropanol.

9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, que comprende además una etapa en la que se añade alcohol frío a la solución filtrada antes de la etapa (h), donde dicho alcohol frío tiene una temperatura de 0 °C a 5 °C, opcionalmente donde el alcohol es etanol o isopropanol.

10. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-9, donde la temperatura se mantiene en la etapa (h) durante al menos 1 hora.

11. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 6 a 7 carbonos, que comprende además la etapa de:

- d) eliminar el vacío parcial;
- e) enfriar a una temperatura de 80 °C o menos;
- f) añadir un disolvente orgánico para disolver el triglicérido para formar una solución orgánica;

- g) añadir una solución acuosa de hidróxido de sodio a la solución orgánica;
- h) recuperar la solución orgánica y descartar de la solución acuosa;
- i) tratar la solución orgánica con un agente de secado;
- j) filtrar la solución orgánica a través de gel de sílice;
- k) tratar la solución orgánica con un agente de secado; y
- l) evaporar el disolvente orgánico.

12. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 11, donde el disolvente orgánico es hexano, diclorometano, acetato de etilo o éter, opcionalmente donde el agente de secado es sulfato de magnesio o sulfato de sodio.

13. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde la etapa (a) comprende mezclar glicerol con al menos 3 equivalentes molares de dichos ácidos grasos de longitud de cadena media, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 8 a 12 carbonos; la etapa (b) comprende hacer reaccionar la mezcla de la etapa (a) con óxido de calcio, óxido de tungsteno u óxido de zinc; la etapa (c) comprende calentar a una temperatura de 175 °C, bajo vacío parcial de 10 mm Hg (1333 Pa), durante un período de 22 horas, de manera que se forme el triglicérido; y donde que el procedimiento comprende además las etapas de:

- d) eliminar el vacío parcial;
- e) enfriar a una temperatura de 80 °C o menos;
- f) añadir alcohol caliente a una temperatura de 80 °C para formar una solución alcohólica;
- g) filtrar la solución alcohólica y obtener de una solución filtrada; y
- h) mantener la solución filtrada a una temperatura entre 0 °C y 5 °C, durante un período de 2 horas.

14. El procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y 11 a 12, donde la etapa (a) comprende mezclar glicerol con al menos 3 equivalentes molares de dichos ácidos grasos de longitud de cadena media, donde cada uno de los ácidos grasos de longitud de cadena media contiene una cadena de 6 a 7 carbonos; la etapa (b) comprende hacer reaccionar la mezcla de la etapa (a) con óxido de calcio, óxido de tungsteno u óxido de zinc; la etapa (c) comprende calentar a una temperatura de 175 °C, bajo vacío parcial de 10 mm Hg (1333 Pa), durante un período de 22 horas, de manera que se forme el triglicérido; y donde el procedimiento comprende además las etapas de:

- d) eliminar el vacío parcial;
- e) enfriar a una temperatura de 80 °C o menos;
- f) añadir un disolvente orgánico para disolver el triglicérido para formar una solución orgánica;
- g) añadir una solución acuosa de NaOH al 1-2 %;
- h) recuperar la solución orgánica y descartar de la solución acuosa;
- i) tratar la solución orgánica con un agente de secado;
- j) filtrar la solución orgánica a través de gel de sílice;
- k) tratar la solución orgánica con un agente de secado; y
- l) evaporar el disolvente orgánico.

15. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el procedimiento no comprende cromatografía en columna o destilación.