



NORGE

(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 175860

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 H 3/04

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	902363	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	29.05.90	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	29.05.90	(30) Prioritet	Ingen
(41) Alm. tilgj.	02.12.91		
(44) Utlegningsdato	12.09.94		
(71) Patentsøker	Duphar International Research BV, C.J. van Houtenlaan 36, Weesp, NL		
(72) Oppfinner	Michael Dorscheid, Weesp, NL Rudolf Krumbholz, Weesp, NL		
(74) Fullmektig	Bryns Patentkontor AS, Oslo		

(54) Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av laktulose		
(56) Anførte publikasjoner	EP A1 39127, EP A1 158148, EP A1 284959, EP A1 322499, US 3505309 C. A. 86: 173392 h, C. A. 105: 115372 b		

- (57) Sammendrag Til fremstilling av laktulose blir en alkalisk vandig oppløsning med laktose og boraks fremstilt og oppvarmet til en temperatur over 80°C. Laktulosen blir separert fra de resulterende omdanningsproduktene. Bortsett fra boraks blir ikke noe annet alkaliserende materiale tilsatt til oppløsningen. Omdanningen blir gjennomført ved pH 8,3.

For å opprettholde natriumionene i produksjonssyklusen, kan boraksen bli fremstilt i en vandig oppløsning med borsyre og allerede samtidig med laktulosen, mens natriumionene blir overført fra oppløsningene med omdanningsproduktene i oppløsningen med borsyre ved elektrodialyse.

Alternativt kan natriumionene også bli fjernet fra oppløsningen med omdanningsproduktene så raskt som mulig ved hjelp av en svakt sur ionebytter og deretter bare ved hjelp av en sterkere sur ionebytter.

Den svakt sure ionebytteren blir regenerert med borsyre slik at boraks blir dannet på nytt.

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av laktulose, der en alkalisk vandig oppløsning med laktulose og boraks blir fremstilt og oppvarmet ved en temperatur over 80°C og laktulose blir separert fra de resulterende omdanningsproduktene.

Denne metoden er kjent fra f.eks. Chemical Abstracts 86: 173392h. Siden omdanning krever et alkalisk medium, blir natriumhydroksydoppløsning ytterligere tilsatt. Utbytte av metoden er relativt høyt; borsyren danner med laktulose et kompleks som endrer likevekten vekk fra laktulosen. Videre blir galaktose, tagatose, andre sukkere, organiske syrer og fargestoffer dannet fra laktulosen som omdanningsprodukter.

Det er et mål med oppfinnelsen å frembringe en metode for å fremstille laktulose som er tilsvarende økonomisk, men som er økologisk mer sunn.

Ifølge oppfinnelsen blir dette målet nådd ved at fremgangsmåten som er nevnt foran også kan bli utført, når bortsett fra boraks i hovedsak ikke noe alkaliserende materiale blir tilsatt til oppløsningen.

Oppfinnelsen angår en fremgangsmåte for fremstilling av laktulose som omfatter trinnene med

- a) fremstilling av en vandig oppløsning av laktose og boraks,
- b) oppvarming av nevnte oppløsning ved en temperatur over 80°C, og
- c) separere laktulose fra uomdannet laktose og fra andre resulterende omdanningsprodukter,

kjennetegnet ved at i trinn a), bortsett fra boraks, blir det i hovedsak ikke tilsatt noe alkaliserende materiale til oppløsningen.

Kloakbelastningen med alkalialter - som etter fjerning av alkaliionene ved ionebyttere blir dannet i regenerering av ionebytterne - blir således betydelig redusert. Et videre trinn i denne retning er at fremgangsmåten muliggjør en resirkulering av natriumioner ifølge to modifiserte utforminger av oppfinnelsen:

En utforming består i at boraks blir fremstilt i en vandig oppløsning med borsyre, fortrinnsvis allerede samtidig med laktosen, ved at natriumioner blir overført fra oppløsningen med omdanningsproduktene inn i oppløsningen med borsyre ved elektrodialyse.

På denne måten er en fullstendig resirkulering av natriumioner mulig.

Av denne hensikt er det bare nødvendig med to avdelinger som er separert med en kationbyttemembran. En avdeling er katodeavdelingen og borsyreoppløsningen, fortrinnsvis borsyre-laktoseoppløsningen strømmer gjennom den. Oppløsningen med omdanningsproduktene strømmer gjennom den andre avdelingen som er anodeavdelingen. Under den pålagte spenningen beveger natriumionene seg inn i den første avdelingen, slik at boraksoppløsningen blir dannet i nevnte avdeling.

Den andre utformingen består i at natriumioner blir fjernet fra oppløsningen med omdanningsproduktene i hovedsak så fullstendig som mulig ved hjelp av en svak ionebytter og bare deretter ved hjelp av en mer sterkere syreionebytter, mens den svake syreionebytteren fortrinnsvis blir minst delvis regenerert med borsyre og boraksen deretter blir dannet og brukt på nytt, idet minste delvis.

Med andre ord: så lenge som natriumionekonsentrasjonen i oppløsningen med omdanningsproduktene er så høy at en svakt sur ionebytter også binder natriumionene, vil en slik ionebytter bli anvendt. En sterkere sur ionebytter vil

deretter bli anvendt bare for fullstendig separasjon av natriumionet fra oppløsningen. Som et resultat av den foretrukne regenereringen av den svake sure ionebytteren med borsyre, vil natriumionene bundet på samme måte forbli i produksjonssyklusen. Bare resten blir fjernet til kloakken. Også i det tilfellet der den svakt sure ionebytteren ikke er regenerert med borsyre, er imidlertid dens anvendelse fordelaktig. Likevel kan den bli regenerert med en svakere syre som er bedre fra et økologisk synspunkt. Karbonsyre er f.eks. økologisk sunn.

En ytterligere utforming av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er foreslått for separering av laktulosen, ved at oppløsningen med reaksjøsproduktene etter separering av natriumionene, forut for eller etter separasjon av borationene, fortrinnsvis etter inndamping til 15 til 20% tørrmateriale, blir sendt gjennom en lang container pakket med en svakt basisk ionebytter som en kromatografikolonne, fortrinnsvis ved 30 til 60°C, der vann blir anvendt som et elueringsmiddel.

Denne nye bruk av en ionebytter fører til en ypperlig separasjon av laktulosen, men også av galaktosen fra blandingen av reaksjonsproduktene. Det kan bli oppnådd en laktulose som har en grad av renhet på over 99%, og dette har til nå bare har vært mulig på en industriell skala med høyere kostnader som ikke kan sammenlignes.

Som det siste trinnet i fremgangsmåten og den modifiserte utformingen av oppfinnelsen blir det til slutt foreslått for fremstilling av laktulosepulver å tilsette, fortrinnsvis spraye en konsentrert laktuloseoppløsning som har en renhet på minst 90% laktulose basert på tørrmateriale, til et laktulosepulver som blir holdt i bevegelse, fortrinnsvis omrørt så langsomt og for å fordele det deri så raskt og fint at laktuloseoppløsningen alltid bare danner en tynn film på

overflaten av pulverpartiklene når faststoffmaterialet vokser på pulverpartiklene.

5 Det er kjent at det ikke er mulig å krystallisere laktulose enkelt ved konsentrasjon fra en vandig oppløsning.

10 Metanol eller andre organiske oppløsningsmidler har så langt blitt tilsatt til fremstilling av laktulosepulver, og i dette oppløsningsmidlet har laktulose en mindre oppløslighet og felles ut. Det mekanisk separerte og tørkede pulveret blir deretter alltid kontaminert med en rest av oppløsningsmidlet.

15 Den foreslåtte nye metoden muliggjør i motsetning til dette fremstilling av et fritt-strømmende, bare svakt hygroskopisk laktulosepulver med høy renhet.

20 Avgjørende for denne fremgangsmåten er den langsomme tilsetningen og umiddelbar fordeling og spredning av laktulosesirupen på kornene for å danne en tynn film. Selv bare lokal oppsamling av sirup må unngås. Fremfor alt må allerede krystallinsk materiale ikke oppløses igjen i sirupen. Passende for denne hensikt er f.eks. spray-tørkere, padletørkere og andre varmluftstørkere som har en omrøringsmekanisme.

25 Forslagene over for dannelselse av en boraksoppløsning med elektrodialyse, fjerning av natriumioner fra oppløsningen med omdanningsproduktene ved hjelp av en svakt sur ionebytter, separasjon av laktulose ved hjelp av en svakt basisk ionebytter som en kromatografikolonne, og fremstilling av et laktulosepulver, er i kombinasjon fordelaktig innenfor rekkevidden til foreliggende oppfinnelse, men hver av disse målene kan også bli anvendt separat for å gi visse fordeler.

35 Eksempel

175 kg laktose-monohydrat, 46,3 kg boraks og 800 kg med deionisert vann blir oppvarmet ved 95°C og bevart ved denne

temperaturen i 3 timer. En blanding av reaksjonsproduktene blir dannet og den omfatter i hovedsak 74,2 kg laktulose, 75,3 kg laktose, 8,0 kg galaktose og 0,8 kg tagatose. Den resulterende sukkerblandingsoppløsningen blir sendt over en
5 svakt sur ionebytter og i hovedsak over en sterkt sur ionebytter, slik at natriumionene fra boraksen blir fjernet. Oppløsningen blir deretter inndampet til 15% tørrmateriale.

Oppløsningen som har denne konsentrasjonen blir sendt over en
10 kromatografikolonne som består av en svakt basisk ionebytter.

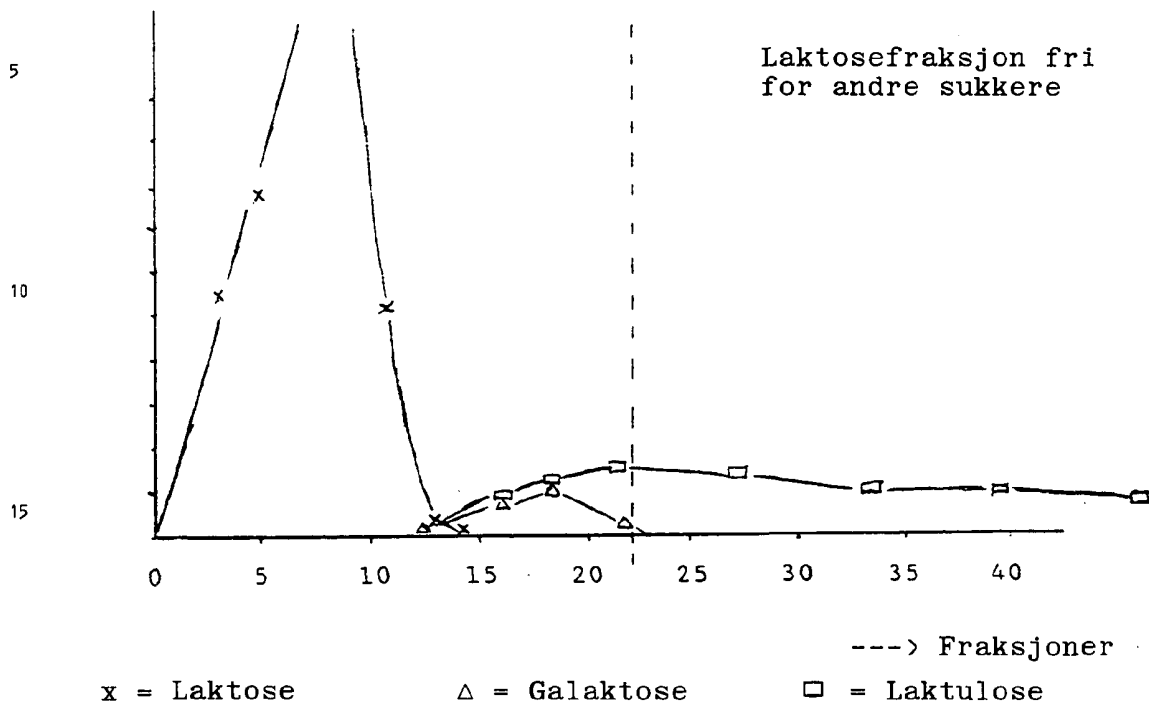
Kolonnen består av en hul sylinder som har diameter på tilnærmet 90 cm og en høyde på 2 m, fylt med 1000 l med den svakt sure ionebytterharpiksen. 1000 l av oppløsningen blir
15 tilsatt ved en temperatur mellom 40°C og 60°C, til kolonnen som tidligere har blitt fylt med vann og etterfølgende etterfylt med vann, ved en strømningshastighet på 1 til 2 volumer/time.

20 Diagrammet som følger viser den oppnådde separasjonen av komponentene i oppløsningen. Det synes at man bare med et mindre tap kan oppnå en nesten ren, laktulosefraksjon uten andre sukkere. Den skarpe separasjonen av laktose og laktulose er særlig overraskende.

25

30

35

Separasjon av sukkerblandingenKons.
g/100 ml

Den resulterende laktuloseoppløsningen blir frigjort fra borsyre i en boron-spesifik bytter og blir deretter inndampet til et innhold på 65% laktulose i f.eks. vakuum ved 40 mbar.

En kurant salgbar sirup er således oppnådd.

Imidlertid kan sirupen også bli omdannet til et pulver.

Av den hensikt kan f.eks. en dampvarmet padletørker bli anvendt (De Dietrich SP 200), samlet kapasitet 200 l og passende innhold 130 l, omrøringshastighet 10 rpm. 20 kg laktulosepulver blir fylt inn i containeren og samlet 100 kg sirup oppvarmet ved 60°C blir trukket inn ved en strømningshastighet på 2 l/time. Det hele blir deretter tørket i 30 minutter. 20 kg av det resulterende pulveret forblir som en prøve til neste sats.

I steden for tilsetning av boraks som beskrevet foran kan følgende fremgangsmåte bli anvendt:

175 kg laktose-monohydrat, 30 kg borsyre og 600 kg med de-
5 ionisert vann blir oppløst under omrøring ved tilnærmet 45°C
og sendt over den beskrevne svakt sure ionebytteren som er
ladet med natriumioner. Eluering blir gjennomført med de-
ionisert vann. Den resulterende oppløsningen som har
regenerert ionebytteren minst delvis med borsyre og har tatt
10 opp natriumionene, blir jusert ved hjelp av natriumhydrok-
sydoppløsning til pH 8,3, dvs. pH-verdien til den ovenfor
beskrevne laktose-boraksoppløsningen.

Omdanningen foregår deretter som ved nevnte oppløsning.

15

20

25

30

35

P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte for fremstilling av laktulose omfatter trinnene med

a) fremstilling av en vandig oppløsning av laktose og boraks,

10 b) oppvarming av nevnte oppløsning ved en temperatur over 80°C, og

c) separere laktulose fra uomdannet laktose og fra andre resulterende omdanningsprodukter,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d at i trinn a), bortsett fra boraks, blir det i hovedsak ikke tilsatt noe alkaliserende materiale til oppløsningen.

2.

20 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at boraksen blir fremstilt i en vandig oppløsning med borsyre, fortrinnsvis allerede samtidig med laktosen, og ved at natriumioner blir overført fra oppløsningen med omdanningsproduktene inn i oppløsningen med borsyre ved elektro-

25 dialyse.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at laktulosesepareringstrinnet blir gjennomført ved å

30 sende oppløsningen med omdanningsprodukter suksessivt over en svakt sur ionebytter og deretter over en sterkere sur ionebytter.

4.

35 Fremgangsmåte ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den svakt sure ionebytteren blir regenerert minst delvis med borsyre og at boraksen som blir dannet under

nevnte regenerering blir anvendt minst delvis i den initielle fremstillingen av laktose-boraksoppløsningen.

5.

- 5 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-4, k a r a k t e r i s e r t v e d at til separasjonen av laktulose blir oppløsningen med reaksjonsproduktene etter separering av natriumionene, og forut for separering av borationene, fortrinnsvis etter inndamping til 15-20%
10 tørrmateriale, sendt gjennom en lang kromatograferingskolonne fylt med en svakt basisk ionebytter, fortrinnsvis ved 30 til 60°C, og vann blir anvendt som et elueringsmiddel.

6. ---

- 15 Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at for fremstilling av laktulosepulver, blir en konsentrert laktuloseoppløsning som har en renhet på minst 90% laktulose basert på tørrmateriale, tilsatt så langsomt til et laktulosepulver som blir holdt i
20 bevegelse, og blir fordelt deri så raskt og fint at laktuloseoppløsningen alltid bare danner en tynn film på overflaten av pulverpartiklene.

7.

- 25 Fremgangsmåte ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte konsentrerte laktuloseoppløsning blir tilsatt nevnte laktulosepulver ved spraying, mens pulveret blir omrørt.

30

35