

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 165894 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1091/77

(51) Int.Cl.5

C 07 C 31/18

(22) Indleveringsdag: 14 mar 1977

C 07 C 29/76

(41) Alm. tilgængelig: 16 sep 1977

(44) Fremlagt: 01 feb 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 15 mar 1976 US 666584

(71) Ansøger: *SUOMEN SOKERI OSAKEYHTIOE; Mannerheimintie 15; 00250 Helsinki 25, FI

(72) Opfinder: Asko J. *Melaja; FI, Jouko J. *Virtanen; FI, Heikki O. *Heikkiläe; FI

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af krystallinsk xylitol af farmaceutisk kvalitet indeholdende mindre end 0,2 vægtprocent galaktitol

(56) Fremdragne publikationer

DE off.g.skrift nr. 2418800

DK 165894 B

Opfindelsen angår en fremgangsmåde til fremstilling af krystallinsk xylitol af farmaceutisk kvalitet indeholdende mindre end 0,2 vægtprocent galaktitol, ved hvilken man

- a) fremstiller et pentoserigt hemicellulosehydrolysat,
- 5 b) fjerner de deri suspenderede faste stoffer, de uorganiske salte og hovedparten af de organiske urenheder samt farvestofferne,
- c) hydrogenerer det rensede hydrolysat og
- d) oparbejder den i trin c) fremkomne opløsning, der
- 10 indeholder 60-86 vægtprocent xylitol og andre polyoler i tørstoffet, ved krystallisation og chromatografisk fraktionering på med divinylbenzen tværbundne polystyrenkationbytterharpikser på Sr^{++} - og Al^{+++} - eller Fe^{+++} -formen.

Ved en kendt fremgangsmåde af denne art, jfr. DE
15 offentliggørelsesskrift nr. 2.418.800, fig. 3 og 12 i forbindelse med eksempel 14, opdeles den i trin c) opnåede opløsning som helhed på søjlen med ionbytterharpiksen på Sr^{++} -formen i tre fraktioner, af hvilke mellemfraktionen derefter opdeles i tre fraktioner på søjlen med ionbytterharpiksen på Al^{+++} - eller Fe^{+++} -formen. Den herved dannede
20 mellemfraktion tilbageføres til den første ionbyttersøjle, medens de to fraktioner indeholdende en polyolblanding fjernes fra systemet, og de forenede xylitolrige fraktioner tilbageføres til krystallisationen. På grund af anvendelsen
25 af de to efter hinanden anbragte ionbyttersøjler er den kendte fremgangsmåde uøkonomisk; bortset fra et forholdsvis lavt xylitoludbytte er det navnlig en ulempe, at der skal fordampes forholdsmæssigt meget vand (ca. 37 kg vand pr. kg xylitol).

30 Formålet med opfindelsen er at gennemføre fremgangsmåden på en sådan måde, at xylitol fremstilles på mere økonomisk måde og i højere udbytte.

Det formål opnås ifølge opfindelsen med en fremgangsmåde af den ovenfor angivne art, hvilken fremgangsmåde er
35 ejendommelig ved, at man

- 1) udvinder hovedparten af xylitolen fra den hydroge-

nerede opløsning i trin c) ved en råkrystallisation og påfølgende omkrystallisation, hvorhos de rå krystaller skilles fra moderluden og vaskes med vand,

2) forener moderluden og vaskevandet og adskiller
5 galaktitolmikrokrystallerne derfra og

3) deler den fremkomne opløsning og adskiller den i tre fraktioner på to parallelle søjler, af hvilke den ene indeholder en ionbytterharpiks på Sr^{++} -formen, og den anden en ionbytterharpiks på Al^{+++} - eller Fe^{+++} -formen, hvorhos
10 hver gang de en polyolblanding indeholdende fraktioner fjernes fra systemet, mellemfraktionerne tilbageføres til ionbyttersøjlerne, og de forenede xylitolrige fraktioner tilbageføres til råkrystallisationstrinnet i 1).

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen udviser den fordel,
15 at der fås xylitol med høj renhed i højere udbytte, og især at den nødvendige grad af vandfordampning ligger ca. 30% lavere end ved den kendte fremgangsmåde.

Råmaterialer, der kan hydrolyseres til opnåelse af en polyolblanding, der er anvendelig som udgangsmateriale
20 til fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse, omfatter først og fremmest lignocellulosematerialer, f.eks. forskellige træarter, især birk og bøg. Anvendelige som råmaterialer er ligeledes havreskaller, majscolber og -stængler, kokosnøddeskaller, mandelskaller, halm, bagasse og
25 bomuldsfrøskaller. Når træ anvendes, bør det findeles til flis, spåner eller savsmuld. Desuden kan der som råmaterialer anvendes sådanne forhydrolysater fra den kemiske træindustri, der indeholder rigelig xylan. Disse udgøres af biprodukter, der indeholder hoveddelen af træ-hemicellulosen. Forhydro-
30 lysaterne hydrolyseres med fortyndet mineralsyre til frigørelse af xylosen, og saltene samt syrerne kan derefter fjernes ved ioneliminerings- eller ionbytterteknik. Hensigtsmæssige fremgangsmåder til opnåelse af polyolblandinger ud fra disse materialer er f.eks. beskrevet i US patentskrifterne
35 nr. 2.734.136, 2.759.856, 2.801.939, 2.974.067 og 3.212.932. Det vigtigste, som man skal iagttage ved udvælgelsen af en

hensigtsmæssig hydrolysemetode, er, at der opnås maksimalt udbytte af pentoser, og at den herved tilvejebragte pentoserige opløsning neutraliseres med sådanne materialer, f.eks. natriumhydroxid, som ikke forårsager nogen betydelig
5 sønderdeling af sukkeret. Såfremt det pentoseholdige materiale ikke fås ved syrehydrolyse, kan afsaltningsstrinnet ved ioneliminering således som nedenfor beskrevet være unødvendig.

I det følgende fremgangsmådeafsnit udføres rensningen
10 af hydrolysatet i to hovedtrin: i det ene hovedtrin fjerner man ved en ionelimineringsmetode saltet, natriumsulfat, og hovedparten af de organiske urenheder og de farvede stoffer; i det andet trin udføres den endelige affarvning. Hensigtsmæssig ionelimineringsteknik, som tjener til fjernelse af
15 saltet fra opløsningen, er beskrevet i US patentskrifterne nr. 2.890.972 og 2.937.959. Lignende fremgangsmåder anvendes i sukkerindustrien til rensning af melasse.

Den endelige affarvning i det andet trin gennemføres ved at behandle de urene opløsninger i et ionbyttersystem
20 med en stærk kationbytter efterfulgt af en svag anionbytter, hvorefter opløsningerne ledes gennem et lag af adsorberende middel eller af aktivt kul. Disse metoder er ligeledes kendt i sukkerindustrien og er f.eks. beskrevet i US patentskrift nr. 3.558.725. Blandt andre offentliggørelser, der behandler
25 dette emne, kan nævnes J. Stamberg og V. Valter: Entfärbungsharze Akademie Verlag Berlin 1970; P. Smit, Ionenaustauscher und Adsorber bei der Herstellung und Reinigung von Zuckern, Pektinen und verwandten Stoffen, Akademie Verlag Berlin 1969; J. Hassler: Activated carbon, Leonard Hill
30 London 1967. Efter behov kan rensningstrinnet yderligere forbedres ved, at fjernelsen af organiske urenheder forbindes med anvendelsen af et syntetisk makroretikulært adsorberende middel. Dette middel kan ved rensningen anvendes umiddelbart efter ionelimineringstrinnet, men inden kationbytteren.
35 Alternativt kan det adsorberende middel også anvendes i det sidste trin i rensningen.

Den rensede pentoseopløsning hydrogeneres derefter, idet behandlingen udføres på samme måde som ved hydrogenering af glucose til sorbitol. En sådan fremgangsmåde er beskrevet i en artikel af W. Schnyder, "The Hydrogenation of Glucose to Sorbitol with Raney Nickel Catalyst", Dissertation, Polytechnical Institute of Brooklyn, 1962. Ved de beskrevne fremgangsmåder fås der i hvert fald rensede og hydrogenerede hemicellulosehydrolysatopløsninger, der indeholder polyolblandinger med højt xylitolindhold.

10 Råkrystallisationen af xylitolen udføres ved, at man koncentrerer polyolopløsningen, indtil dens vandindhold er 87-94 vægtprocent, fortrinsvis 90-92 vægtprocent. Temperaturen i opløsningen indstilles derefter på en temperatur under xylitolens mætningstemperatur, f.eks. på 55-75°C. Derefter
15 podes opløsningen med xylitolkrystaller og afkøles ifølge et empirisk program til en temperatur på 25-40°C. Podekrystallerne har med fordel en størrelse i området 2-20 μ og tilsættes i en mængde på 0,02-0,1%. Ved denne fremgangsmåde fjernes der fra opløsningen i bedste fald ca. 70% af xylitolen i form af rå xylitolkrystaller. Dog opnås der gode resultater, når man fjerner fra 60 til 75% af xylitolen i råkrystallisationstrinnet.

Vaskning af krystallerne i en centrifugekurv udføres for at opnå en bedre rensningsvirkning. Krystallerne, som
25 fås ved råkrystallisationen, kan til dette formål vaskes med en mindre mængde vand, fortrinsvis ca. 2 vægtprocent af krystallernes vægt, i en centrifuge af kurvtype for at fjerne størstedelen af mikrokkrystallerne af galaktitol, der hæfter til xylitolkrystallerne. Galaktitolmikrokkrystallerne dannes
30 under krystallisationsproceduren. Vaskeopløsningen kombineres med moderluden og hensættes til yderligere behandling. De endnu urene xylitolkrystaller genopløses i vand og udsættes for omkrystallisation til frembringelse af xylitolkrystaller, der indeholder mindre end 0,2% galaktitol og over 99,5%
35 xylitol.

Omkkrystallisationen kan udføres enten ved inddampning

af den mættede opløsning eller ved afkøling af den mættede opløsning til opnåelse af overmætning i denne. Såfremt omkrystallisationen gennemføres ved inddampning, er en vakuumkrystallisator af en type, der allerede anvendes i sukkerindustrien, velegnet. En xylitolopløsning, som indeholder 92-100% xylitol tørstof, opvarmes til 60-65°C i vakuum og indampes til 87-91% tørstofindhold. Opløsningen podes med krystaller, og krystallerne bringes til at vokse under opretholdelse af overmætning. På denne måde udvindes ca. 65% af xylitolen, der er til stede i opløsningen, i form af rene xylitolkrystaller. Krystallerne adskilles fra moderluden ved centrifugering. En anden, ligeså fordelagtig metode til at udføre omkrystallisationen på består i, at en xylitolopløsning, som indeholder 92-100% xylitol tørstof, indampes til et 85-91%'s tørstofindhold (fortrinsvis 88%) og opvarmes til 55-65°C (fortrinsvis 60°C). Opløsningen podes med krystaller og afkøles således som ovenfor beskrevet for råkrystallisationen. Sluttemperaturen er 25-40°C. Ved denne metode udvindes 60-65% af xylitolen som rene xylitolkrystaller. Krystallerne adskilles fra moderluden ved centrifugering.

Den ved centrifugering fremkomne moderlud og vaskevæskerne kan forenes med de fra råkrystallisationen opnåede moderludsvæsker og vaskevæsker. Den fra omkrystallisationen opnåede moderlud og eventuelle vaskevæsker kan også igen føres til systemet, idet de sættes til den anvendte opløsning af polyolblandingen umiddelbart inden råkrystallisations-trinnet.

De fra råkrystallisationen opnåede moderludsvæsker og vaskevæsker behandles således, at størstedelen af den deri indeholdte xylitol ligeledes udvindes. Ved den rensningsoperation, der udføres på opløsningen, fjernes først hovedparten af galaktitolen som mikrokrystaller, hvorpå opløsningen fraktioneres, idet den ledes gennem ionbyttersøjler. Fjernelsen af galaktitolmikrokrystallerne fra moderluden og de dermed forenede vaskevæsker kan ske ved centrifugering, sedimentation eller filtrering. Disse mikrokry-

staller er så små, at de vaskes fra xylitolkrystallerne i moderluden under vasketrinnet for de rå xylitolkrystaller.

Polyolerne fraktioneres som bekendt i en forskellig rækkefølge af en harpiks på jordalkalimetal- eller Sr^{++} -formen på den ene side og af en harpiks på Al^{+++} - eller Fe^{+++} -formen på den anden side. Ved den parallelle anvendelse af de to søjler, der er fyldt med de to nævnte, forskellige harpikstyper, fås der en ved forening dannet xylitolrig totalfraktion, hvori galaktitol- og mannitolindholdet samt sorbitolindholdet er tilstrækkelig lavt. Harpiksen på Sr^{++} -formen fjerner en stor del af andre polyoler, f.eks. arabinitol og mannitol, medens harpiksen på Al^{+++} - eller Fe^{+++} -formen fjerner hovedparten af sorbitolen. Idet omtrentlig lige store mængder tilførselsopløsning tilføres søjlerne af begge harpikstyperne ved siden af hinanden, og de fra søjlerne opnåede eluater forenes, fås der en til den efterfølgende krystallisation acceptabel, ren xylitopløsning. Den efter fraktioneringen opnåede xylitolrige fraktion føres tilbage til råkrystallisationstrinnet. Mellemfraktionerne tilbageføres til fornyet fraktionering, og de resterende urene fraktioner forenes til en polyolbiproduktblanding, der kan bortkastes eller med fordel anvendes som dyrefoder eller som carbonhydratkilde i gæringsindustrien.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse gør det muligt at udvinde 96-98% af xylitolen i den oprindelige polyolblanding som krystallinsk xylitol af farmaceutisk kvalitet. Renheden i xylitolkrystallerne er over 99,5%, og deres galaktitolindhold ligger under 0,2%.

Opfindelsen skal herefter beskrives i yderligere detaljer under henvisning til tegningen, på hvilken

fig. 1 er et strømningsdiagram for den her omhandlede fremgangsmåde svarende til udførelseseksempel 1,

fig. 2 er et strømningsdiagram for den her omhandlede fremgangsmåde svarende til udførelseseksempel 2, og

fig. 3 og fig. 4 er hver en grafisk fremstilling af fraktioneringen af en polyolblanding på en harpiks på Sr^{++} -

og Al^{+++} -formen svarende til eksempel 3.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen skal illustreres nærmere i de følgende udførelseseksempler.

5 Eksempel 1

Et xyloserigt hemicellulosehydrolysat af birkeved neutraliseres og renses ved sædvanlig ioneliminerings og affarvning. Det rensede hydrolysat har følgende sammensætning:

10	xylose	76% af den totale mængde sukker
	arabinose	5%
	mannose	7%
	galaktose	4%
	glukose	6%
15	andre	2%

Det rensede hydrolysat hydrogeneres under anvendelse af en Raney-nikkel-katalysator. Hydrogeneringstemperaturen er $130^{\circ}C$ og hydrogentrykket 39,2 bar. Den hydrogenerede opløsnings sammensætning er vist i tabel I vedrørende prøveudtagningspunkt 1.

Fra den hydrogenerede råxylitolopløsning krystalliseres xylitolen ved inddampning af opløsningen til 92 vægtprocent (tørstofindhold) ved $65^{\circ}C$. Opløsningen podes med 0,02 vægtprocent xylitolkrystaller og afkøles til $35^{\circ}C$. Krystallisationen udføres i en konventionel krystallisor, der er udstyret med blandingsorgan. 70% af den tilstedeværende xylitol i opløsningen krystalliserer ud som rå krystaller, der adskilles som moderluden i en kurvcentrifuge af en type, som er beskrevet i "Chemical Engineering Desk-book", 15. februar 1971, side 55.

Råkrystallernes renhed er 94%, og de indeholder 0,8% galaktitol og ca. 5% andre polyoler. Råkrystallerne opløses i vand til en 60 vægt-%'s opløsning og omkrystalliseres. Opløsningen indeholder 94% xylitol på tørstofbasis og indampes til 88% tørstofindhold. Temperaturen ved begyndelsen

af krystallisationen er 60°C. Opløsningen podes med 0,02 vægtprocent podekrystaller og afkøles til 30°C. Krystallisationen udføres i en konventionel krystallisor udstyret med blander. Krystallerne skilles fra ved centrifugering, og 65% af xylitolen udvindes som rene krystaller.

Yderligere enkeltheder ved den her omhandlede fremgangsmåde fremgår af strømningsdiagrammet i tegningens fig. 1. Henvisningsnumrene 201-217 angiver de forskellige trin i fremgangsmåden. De i fig. 1 viste henvisningstal har følgende betydninger:

- 201 rensat hydrolysat
- 202 hydrogenering
- 203 tilsat vand (1153 kg)
- 204 krystallisation 1 (rå)
- 205 tilsat vand (54 kg)
- 206 krystallisation 2 (omkryst.)
- 207 afdampet vand (51 kg)
- 208 tilsat vand (17 kg)
- 209 xylitol
- 210 tilsat vand (50 kg)
- 211 fjernet galaktitol
- 212 galaktitol
- 213 tilsat vand (4 kg)
- 214 kromatografisk adskillelse (harpiks på Sr^{++} -form)
- 215 kromatografisk adskillelse (harpiks på Al^{+++} -form)
- 216 afdampet vand (662 kg)
- 217 polyolblanding

Prøveudtagningspunkterne 1-18, jfr. fig. 1, forekommer som tilsvarende "Nr." i tabel I.

Det ifølge strømningsdiagrammet i fig. 1 rensede hydrolysat, prøveudtagningssted 1, kombineres efter hydrogeneringen med moderluden, prøveudtagningssted 2, fra omkrystallisationstrinnet (krystallisationen 2) og med den xylitolrige returfraktion, prøveudtagningssted 3, til dannelse af tilførselsopløsningen til råkrystallisationen. Den

fra råkrystallisationen opnåede moderlud og vaskevæskerne opdeles efter fjernelse af galaktitolen, prøveudtagningssted 9, i to parallelle vaskestrømme, prøveudtagningssteder 10 og 11. De xylitolrige fraktioner fra hver søjle kombineres og recirkuleres til råkrystallisationen, prøveudtagningssted 3. Returfraktionerne, prøveudtagningssteder 17 og 14, føres tilbage til modstående søjler (tværretur), og de tilbageværende urene fraktioner kombineres til et blandet polyol-bi-produkt, der udtages fra systemet, prøveudtagningssted 18.

10 Udbyttet af ren xylitol er 96% af den mængde xylitol, som indgår i den hydrogenerede opløsning.

Analysen af xylitolen efter tørring af krystallerne er følgende:

	vand (bestemt efter Karl Fischer's metode)	0,07%
15	aske (bestemt ved ledningsevne)	0,001%
	xylitol	99,9% (GLC-analyse)
	sorbitol	0,1%
	galaktitol	0,0%
	mannitol	0,0%
20	arabinitol	0,0%

Xylitolkrystallernes renhed er over 99,5%, og de indeholder mindre end 0,2% galaktitol.

Ved råkrystallisationen krystalliseres hovedparten af den tilstedeværende galaktitol i opløsningen i form af mikrokrySTALLER, der vaskes bort i centrifugekurven og bliver tilbage i moderluden. GalaktitolmikrokrySTALLERNE skilles fra siruppen ved centrifugering i en sedimentationscentrifuge. Siruppen deles derefter i to dele og fraktioneres på 25 to parallelle søjler eller kolonner fyldt med polystyrensulfonatharpiks tværbundet med divinylbenzen. Én af kolonnerne eller søjlerne er fyldt med harpiks på Al^{+++} -form og den anden med harpiks på Sr^{++} -form.

Tabel I

Nr	Koncentr. g/100 g	Totalt ts kg	H ₂ O kg	Sammensætning (kg)						Sammensætning %					
				xy	ar	ga	so	ma	andre	xy	ar	ga	so	ma	andre
1	50	100	100	76	5,5	4,0	5,5	6,5	2,5	76	5,5	4,0	5,5	6,5	2,5
2	70	53	23	45	2,0	1,0	2,7	1,6	0,6	85	3,8	1,9	5,1	3,0	1,1
3	6,6	74	1051	48	4,7	1,4	16,5	0,9	2,9	64,5	6,3	1,9	22	1,2	3,9
4	92	227	21	169	12	6,4	25	9,0	6,0	74	5,4	2,8	11	4,0	2,6
5	100-70	126	2	118	2,0	1,0	2,7	1,6	0,6	94	1,6	0,8	2,1	1,3	0,5
6	84-60	101	19	51	10	5,4	22	7,4	5,4	50	10	5,3	22	7,3	5,3
7	100	73	-	73	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-
8	65	4,1	2	1,0	0,2	2,2	0,5	0,2	-	24	4,9	54	12	4,9	-
9	59	97	67	50	10	3,2	21,5	7,2	5,4	51	10	3,3	22	7,4	5,5
10	28	64	94	31,5	7,0	2,3	15	4,9	3,6	49	11	3,6	23	7,6	5,6
11	18	52	242	24,5	7,1	2,5	10,5	4,3	3,5	47	13,5	4,8	20	8,2	6,7
12	3,3	14	418	1,8	1,9	1,6	4,9	3,1	0,6	13	14	11,5	35	22	4,3
13	6,2	33	496	21	4,2	0,5	3,9	0,7	2,5	64	13	1,5	12	2,1	7,6
14	9,5	5,6	53	1,7	1,0	0,4	1,7	0,5	0,3	30	18	7,1	30	8,9	5,4
15	4,0	9,0	216	0,2	3,4	0,2	0,1	3,2	1,9	2,238	2,2	2,2	1,1	36	21
16	7,0	42	553	27	0,5	0,9	13	0,2	0,4	65	1,2	2,2	30	0,5	1,0
17	6,0	13,5	212	4,3	3,1	1,2	2,1	1,5	1,3	32	23	8,8	16	11	9,6
18	3,5-65	23	634	2,0	5,3	1,9	5,0	6,3	2,5	8,723	23	8,3	22	27	11

"Nr." henviser til prøveudtagningssteder i fig. 1

ts = tørstof

xy = xylitol

ar = arabinitol

ga = galaktitol

so = sorbitol

ma = mannitol

Eksempel 2

Det rensede hemicellulosehydrolysat hydrogeneres således som anført i eksempel 1. Rå xylitol krystalliseres fra opløsningen, krystallerne opløses og omkrystalliseres, og ren xylitol tilvejebringes på samme måde som i eksempel 1. Galaktitolen fjernes fra moderluden ligesom anført i eksempel 1. Siruppen udsættes derefter for fraktionering i to parallelle ionbyttersøjler, som er identiske med søjlerne i eksempel 1. De xylitolrige fraktioner fra begge søjler, prøveudtagningssteder 14 og 17, kombineres og føres tilbage til siruppen, hvorfra galaktitolen er fjernet. De tilbageværende urene fraktioner, prøveudtagningssteder 12 og 15, kombineres til et blandet polyol-biprodukt, der fjernes fra systemet ved prøveudtagningssted 19.

Fremgangsmåden illustreres i fig. 2. Den tilsvarende materialebalance er vist i tabel II.

Udbyttet af ren xylitol er 96%. De rene xylitolkrystaller indeholder over 99,5% xylitol og mindre end 0,2% galaktitol.

I fig. 2 har henvisningsnumrene følgende betydning:

- 301 rensat hydrolysat
- 302 hydrogenering
- 303 afdampet vand (1148 kg)
- 304 krystallisation 1 (rå)
- 305 tilsat vand (52 kg)
- 306 krystallisation 2 (omkryst.)
- 307 fordampet vand (49 kg)
- 308 tilsat vand (18 kg)
- 309 xylitol
- 310 tilsat vand (50 kg)
- 311 fjernet galaktitol
- 312 galaktitol
- 313 kromatografisk adskillelse (harpiks på Sr^{++} -form)
- 314 kromatografisk adskillelse (harpiks på Al^{+++} -form)
- 315 afdampet vand (598 kg)
- 316 polyolblanding

Tabel II

Nr.	Koncentr. g/100 g	Totalt ts kg	H ₂ O kg	Sammensætning (kg)						Sammensætning %					
				xy	ar	ga	so	ma	andre	xy	ar	ga	so	ma	andre
1	50	100	100	76	5,5	4,0	5,5	6,5	2,5	76	5,5	4,0	5,5	6,5	2,5
2	70	53	23	45	1,8	1,1	2,9	1,6	0,5	85	3,4	2,1	5,5	3,0	0,9
3	6,7	75	1047	48	3,8	1,7	18	0,8	2,3	64	5,1	2,3	24	1,1	3,1
4	92	227	22	169	11	6,7	26	8,9	5,4	74	4,8	3,0	11,5	3,9	2,4
5	-70	126	2-54	118	1,8	1,1	2,9	1,6	0,5	94	1,4	0,9	2,3	1,3	0,4
6	84-60	102	20-70	51	9,3	5,7	23,5	7,3	4,8	50	9,2	5,6	23	7,2	4,7
7	100	73	-	73	-	-	-	-	-	100	-	-	-	-	-
8	65	4,2	2,0	1,0	0,2	2,3	0,5	0,2	-	24	4,8	55	12	4,8	-
9	59	97	68	50	9,1	3,4	23	7,1	4,8	51	9,3	3,5	24	7,3	4,9
10	25	72	226	35	8,1	3,3	16	5,2	3,9	49	11	4,6	23	7,2	5,4
11	25	47	149	23	5,4	2,2	11	3,4	2,6	49	11	4,7	23	7,2	5,5
12	3,3	12	346	1,8	1,5	1,5	4,9	1,7	0,4	15	13	13	41,5	14	3,4
13	6,2	30	458	19	3,2	0,4	4,8	0,6	1,9	64	11	1,3	16	2,0	6,3
14	9,5	5,1	49	1,8	0,7	0,3	1,7	0,3	0,3	35	14	5,9	33	5,9	5,9
15	4,0	11	264	0,2	3,8	0,2	0,1	4,6	2,1	1,8	34,5	1,8	0,9	42	19
16	7,0	44	589	29	0,6	1,3	13	0,2	0,4	65	1,4	29	30	0,5	0,9
17	6,0	17	258	6,2	3,7	1,8	2,3	1,2	1,4	37	22	11	14	7,2	8,4
18	6,6	22	307	8,0	4,4	2,1	4,0	1,5	1,7	37	20	9,7	18	6,9	7,8
19	3,6-65	23	610-12	2,0	5,3	1,7	5,0	6,3	2,5	8,8	23	7,5	22	28	11

so = sorbitol
ma = mannitol

xy = xylitol
ar = arabinitol
ga = galaktitol

"Nr." henviser til prøveudtagningssteder
i fig. 2
ts = tørstof

Eksempel 3

Dette eksempel illustrerer den chromatografiske fraktionering med en søjle på Al^{+++} -formen og behandlingen med en søjle på Sr^{++} -formen. Fig. 3 viser chromatograferingen med en søjle på Sr^{++} -formen, og fig. 4 viser tilsvarende resultatet med en søjle på Al^{+++} -formen. Forkortelserne i fig. 3 og 4 har følgende betydning:

sc = koncentration af tørstof

xy = xylitol

10 ar = arabinitol

ga = galaktitol

ma = mannitol

ot = andre

15 Det rensede hemicellulosehydrolysat hydrogeneres ligesom i eksempel 1. Rå xylitol krystalliseres fra opløsningen, krystallerne opløses, og ren xylitol omkrystalliseres og udvindes som i eksempel 1. Moderluden fra råkrystallisationen kombineres med vaskevæskerne, og opløsningen føres
20 til en søjle på Al^{+++} -formen.

Ved forsøget anvendes der en ionbyttersøjle med en diameter på 22,5 cm og en højde på 5 m. Søjlen er fyldt med en polystyrensulphonat-ionbytterharpiks på Al^{+++} -formen, der er tværbundet med 3-4% divinylbenzen. Temperaturen er 55°C.
25 Harpiksens gennemsnitlige kornstørrelse er 0,36 mm, og opløsningen ledes til den øvre del af søjlen med en hastighed på 0,0148 m³ pr. time. På denne måde ledes der til søjlen 3 kg tørstof i form af en vandig opløsning, der indeholder 25 g tørstof pr. 100 g. Den tilførte opløsning har følgende
30 sammensætning:

xylitol	52%
arabinitol	10%
galaktitol	7%
sorbitol	14%
35 mannitol	13%
andre	4%

Elueringen udføres med vand. Polyolerne skilles fra som vist med kurverne i fig. 4. Tre fraktioner opsamles. Den første fraktion, som fås i løbet af de første 70 minutter, er et blandet polyol-biprodukt, der opsamles og fjernes 5 fra systemet. Til samling af den anden fraktion, tilbageløbs- eller returfraktionen, hengår de næste 25 minutter. Dette materiale føres retur til et forud liggende punkt i fremgangsmåden, idet det f.eks. kombineres med moderluden fra den næste råkrystallisation. Den tredje fraktion, krystal- 10 lisations- eller produktfraktionen, fås i løbet af de næste 65 minutter af søjlens drift og indeholder xylitol i høj andel, medens sorbitolindholdet er forholdsvis lavt, nemlig således som vist på tegningens fig. 4. Denne fraktion kombineres med xylitolopløsningsstrømmen til råkrystallisations- 15 trinnet, nemlig således som beskrevet ovenfor i eksempel 1 og 2.

Følgende tabel giver et sammendrag af analyserne af de tre fraktioner:

Fordelingen af sukker i de tre fraktioner (% af to- 20 talmængden) er:

	<u>Produktfrakt.</u>	<u>Returfrakt.</u>	<u>Fjernet frakt.</u>
xylitol	91%	6%	3%
arabinitol	73%	14%	13%
galaktitol	40%	21%	39%
25 sorbitol	50%	20%	30%
mannitol	28%	21%	51%
andre	82%	9%	9%

Sammensætningen af fraktionerne (% af tørstof) er:

	<u>Produktfrakt.</u>	<u>Returfrakt.</u>	<u>Fjernet frakt.</u>
30 xylitol	67%	25%	19,5%
arabinitol	10%	12,5%	8%
galaktitol	4%	12,5%	16%
sorbitol	10%	24%	25,5%
mannitol	5%	23%	39%
35 andre	4%	4%	2%

Total koncentration i fraktionerne (g/1000 ml)

<u>Produktfrakt.</u>	<u>Returfrakt.</u>	<u>Fjernet frakt.</u>
102 g/l	90 g/l	26 g/l

5 Det rensede hemicellulosehydrolysat hydrogeneres således som i eksempel 1. Rå xylitol krystalliseres fra opløsningen, krystallerne opløses, og ren xylitol omkrystalliseres og udvindes således som i eksempel 1.

Moderluden fra råkrystallisationen kombineres med
 10 vaskevæskerne, og de kombinerede væsker udsættes derefter for et fraktioneringstrin ved tilførsel af disse som fødematerialet til en kolonne fyldt med sulfoneret polystyrenharpiks tværbundet med 3-4% divinylbenzen, hvilken harpiks foreligger på Sr^{++} -form. Søjleens diameter er 22,5 cm. Temperaturen er 55°C. Harpiksen har en gennemsnitspartikelstørrelse på 0,4 mm, og søjlen har en højde på 3,5 m. Materialet tilføres den øvre del af søjlen med en hastighed på 0,0279 m³ pr. time. På denne måde tilføres søjlen 3 kg tørstof som en 23 g/100 g vandig opløsning. Den tilførte opløsning har
 15
 20 følgende sammensætning:

xylitol	51%
arabinitol	13%
galaktitol	5%
sorbitol	12%
25 mannitol	13%
andre	6%

Elueringen udføres med vand. Polyolerne skilles fra således som vist i fig. 3. Tre fraktioner opsamles. Den første fraktion, fjernelsesfraktionen, som fås i løbet af driftens første 50 minutter, er et blandet polyol-biprodukt,
 30 som opsamles og fjernes fra systemet. Den anden fraktion, returfraktionen, fås i løbet af de næstfølgende 10 minutter af søjlens drift, og dette materiale føres retur til et tidligere punkt i fremgangsmåden, idet det f.eks. kombineres
 35 med moderluden fra den efterfølgende råkrystallisation. Den tredje fraktion, produktfraktionen, fås i løbet af de sidste

70 minutter og har højt xylitolindhold og lavt sorbitolindhold, således som vist i fig. 3. Denne fraktion kombineres med xylitolopløsningsstrømmen til råkrystallisationstrinnet således som beskrevet ovenfor i eksempel 1 og 2.

5 Nedenstående tabel giver et sammendrag af analyserne af de tre fraktioner.

Fordelingen af sukker i de tre fraktioner (% af totalmængden) er:

	<u>Produktfrakt.</u>	<u>Returfrakt.</u>	<u>Fjernet frakt.</u>
10 xylitol	84,5%	15%	0,5%
arabinitol	7%	43%	50%
galaktitol	38,5%	51,5%	10%
sorbitol	87%	13%	<0,5%
mannitol	3,5%	29,5%	67%
15 andre	11%	36%	53%

Sammensætningen af fraktionerne (% tørstof) er:

	<u>Produktfrakt.</u>	<u>Returfrakt.</u>	<u>Fjernet frakt.</u>
xylitol	75%	33%	1,5%
arabinitol	2%	25%	35%
20 galaktitol	3%	10%	2,5%
sorbitol	18%	7%	<0,5%
mannitol	1%	4%	45%
andre	1%	1%	16%

Totalkoncentration i fraktionerne (g/1000 ml)

	<u>Produktfrakt.</u>	<u>Returfrakt.</u>	<u>Fjernet frakt.</u>
25	49 g/l	69 g/l	22 g/l

Af det ovenstående fremgår det klart, at de to ionbyttersøjler adskiller polyolerne forskelligt. Denne forskel udnyttes ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse til at forbedre rensningen og til at forøge udbyttet. Fordelen opnås ved at opdele opløsningerne, som skal adskilles, i to parallelle strømme, hvoraf den ene tilføres som fødemateriale til en søjle, hvis indhold af ionbytterharpiks foreligger på Al^{+++} -formen, og den anden føres som fødematerialet til en søjle, hvis indhold af ionbytterharpiks

foreligger på Sr^{++} -formen, idet herved opløsningerne ikke fortyndes så kraftigt.

P A T E N T K R A V.

Fremgangsmåde til fremstilling af krystallinsk xylitol af farmaceutisk kvalitet indeholdende mindre end 0,2 vægtprocent galaktitol, ved hvilken man

- 5 a) fremstiller et pentoserigt hemicellulosehydrolysat,
- b) fjerner de deri suspenderede faste stoffer, de uorganiske salte og hovedparten af de organiske urenheder samt farvestofferne,
- c) hydrogenerer det rensede hydrolysat og
- 10 d) oparbejder den i trin c) fremkomne opløsning, der indeholder 60-86 vægtprocent xylitol og andre polyoler i tørstoffet, ved krystallisation og chromatografisk fraktionering på med divinylbenzen tværbundne polystyrenkationbytterharpikser på Sr^{++} - og Al^{+++} - eller Fe^{+++} -formen,
- 15 k e n d e t e g n e t ved, at at man
 - 1) udvinder hovedparten af xylitolen fra den hydrogenerede opløsning i trin c) ved en råkrystallisation og påfølgende omkrystallisation, hvorhos de rå krystaller skilles fra moderluden og vaskes med vand,
 - 20 2) forener moderluden og vaskevandet og adskiller galaktitolmikrokrystallerne derfra og
 - 3) deler den fremkomne opløsning og adskiller den i tre fraktioner på to parallelle søjler, af hvilke den ene indeholder en ionbytterharpiks på Sr^{++} -formen, og den anden
 - 25 en ionbytterharpiks på Al^{+++} - eller Fe^{+++} -formen, hvorhos hver gang de en polyolblanding indeholdende fraktioner fjernes fra systemet, mellemfraktionerne tilbageføres til ionbyttersøjlerne, og de forenede xylitolrige fraktioner tilbageføres til råkrystallisationstrinnet i 1).

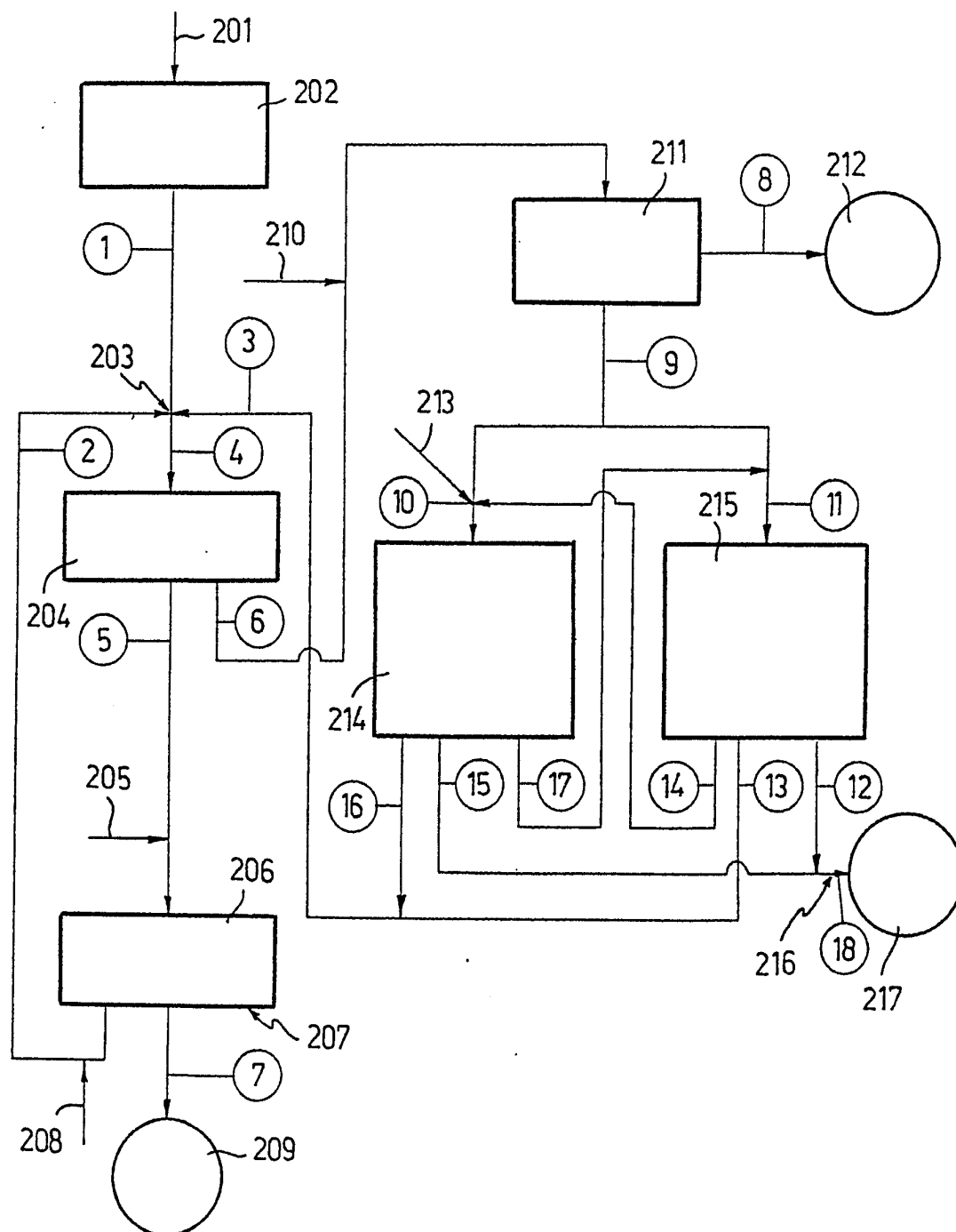


FIG. 1

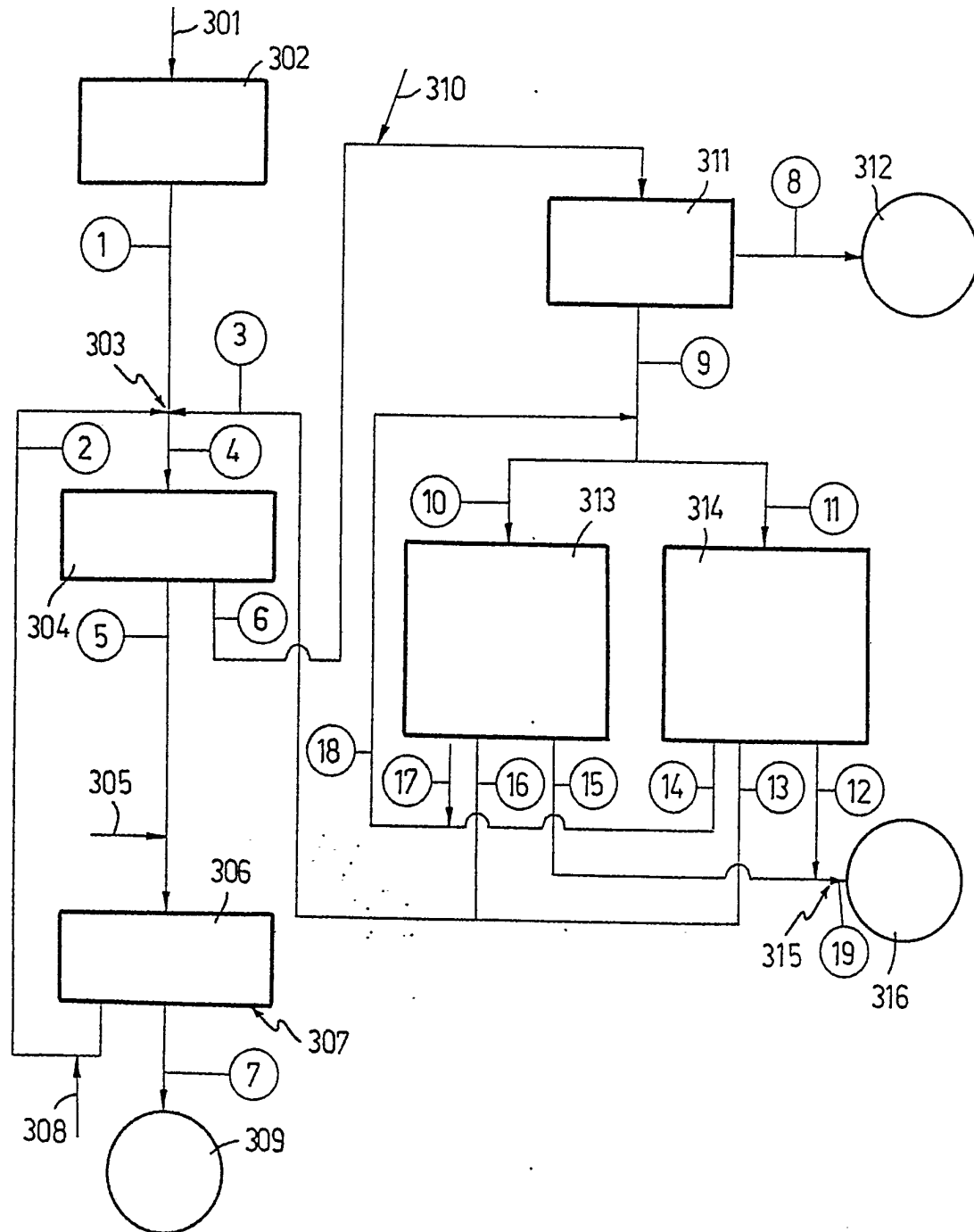


FIG. 2

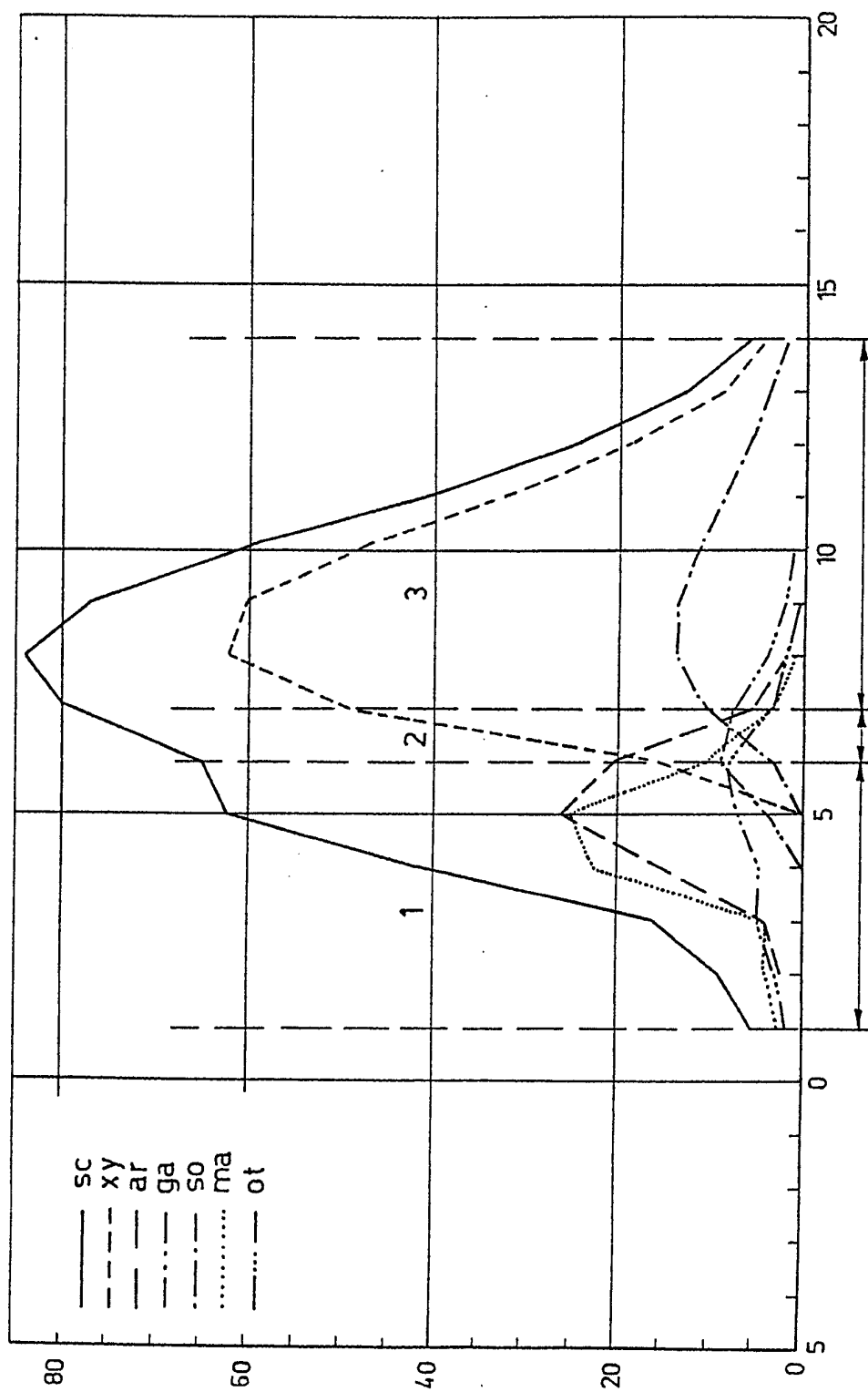


FIG. 3

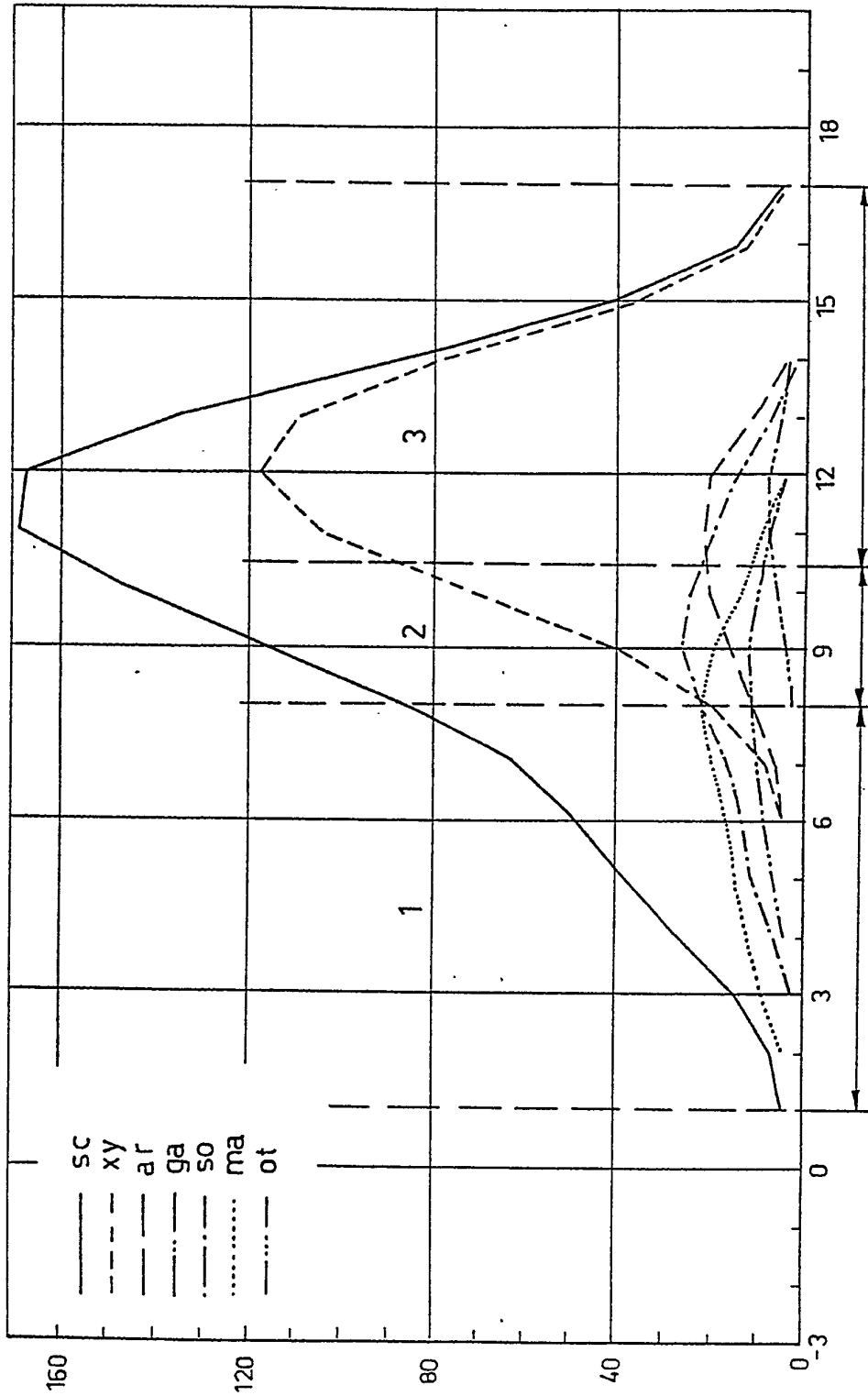


FIG. 4