



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328342**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
C07D 493/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20025876	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2001.05.30 PCT/FR01/01676
(22)	Inng.dag	2002.12.06	(85)	Videreføringsdag	2002.12.06
(24)	Løpedag	2001.05.30	(30)	Prioritet	2000.06.09, FR, 0007463
(41)	Alm.tilgj	2002.12.06			
(45)	Meddelt	2010.02.01			
(73)	Innehaver	Roquette Frères, 62136 LESTREM, FR			
(72)	Oppfinner	Guy Fleche, 15, rue Gambetta, F-59190 Hazebrouck, FR Patrick Fuertes, 5, rue des Aulnes, 59160 LOMME, FR Rodolphe Tamion, 116, rue des Déportés, F-62157 Allouagne, FR Hervé Wyart, 91, rue Jean Jaurès, F-62149 Cuichy, FR			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO			

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for rensing av en blanding inneholdende minst ett indre dehydratiseringsprodukt av et hydrogenert sukker og blanding derav			
(56)	Anførte publikasjoner	US 4 564 692			
(57)	Sammendrag				

En fremgangsmåte for å rense en blanding inneholdende minst ett produkt av indre dehydratisering av et hydrogenert sukker, omfatter: (a) et eventuelt trinn der blandingen eventuelt etter gjenoppløsning behandles med minst ett avfarvingsmiddel; (b) et etterfølgende trinn der blandingen, eventuelt behandlet med avfarvingsmiddel, behandles med minst ionebyttemidler; (c) et etterfølgende trinn der den resulterende blanding behandles med minst avfarvingsmidler. Fremgangsmåten finner særlig anvendelse på isoheksidblandinger, og særlig isosorbid eller isomannid. De resulterende blandinger som oppviser spesielle karakteristika uttrykt ved renhet og andel av visse urenheter, utgjør nye produkter for anvendelse i kjemisk, farmasøytisk, kosmetologisk og næringsindustri

Foreliggende oppfinnelse angår en ny fremgangsmåte for rensing av en blanding eller et preparat inneholdende minst ett indre dehydratiseringsprodukt av et hydrogenert sukker.

5 Den rensede blandingen eller preparatet oppnådd på denne måte, er egnet for bruk ved fremstilling av polymere eller ikke-polymere, bionedbrytbare eller ikke-bionedbrytbare produkter eller blandinger ment særlig for den kjemiske, farmasøytiske, kosmetiske eller matvareindustri.

10 Til slutt angår oppfinnelsen også isosorbid- eller isomannidblandinger som kan oppnås ved den angitte fremgangsmåte, med spesifikke karakteristika uttrykt ved renhet og innhold av visse urenheter.

Uttrykket "hydrogenert sukker" skal for oppfinnelsens formål særlig bety:

- 15 - heksitoler som sorbitol, mannitol, iditol og galaktitol,
- pentitoler som arabitol, ribitol og xylitol, og
- tetritolter som erytritol.

20

Uttrykket "indre dehydratiseringsprodukt" er ment å bety et hvilket som helst produkt som på en hvilken som helst måte, i ett eller flere trinn, stammer fra fjerning av ett eller flere vannmolekyler fra den opprinnelige indre struktur av et hydrogenert sukker som de som er nevnt ovenfor.

25

Dette kan være fordelaktige indre dehydratiseringsprodukter av heksitoler, og særlig av dianhydroheksitoler eller "isoheksider" som isosorbid (1,4-3,6-dianhydrosorbitol), isomannid (1,4-3,6-dianhydromannitol) eller isoidid (1,4-3,6-dianhydroiditol).

30 Blant disse dobbeltdehydratiserte hydrogenerte sukkere, er isosorbid i dag det for hvilke de fleste industrielle anvendelser er utviklet, eller i det minste tilsiktet. Disse angår særlig:

- 35 - fremstilling av isosorbid-2-nitrat, -5-nitrat eller -2,5-dinitrat, som er brukbare ved den terapeutiske behandling av sykdommer, og særlig kardial- og/eller vaskulærsykdommer, som beskrevet i US 4.371.703;

- fremstilling av alkylerte, særlig dimetylerede derivater av isosorbid, og som er brukbare som oppløsningsmidler i forbindelse med fremstilling av farmasøytika eller kosmetiske preparater (US 4.082.881) eller også som aktive bestanddeler i preparater for oralhygiene (EP 315.334);
- 5
- fremstilling av gjenstander basert på polyvinylalkohol (US 4.529.666), polyuretaner (US 4.383.051), eller polyestere som også inneholder monomerenheter av "tereftaloyl"-typen (US 3.223.752 og US 6.025.061);
- 10
- fremstilling av bionedbrytbare polykondensater (WO 99/45.054);
 - fremstilling av vandige lakker (US 4.418.174) eller av preparater med overflatebelegg og/eller fargevirkning (US 5.766.679).
- 15
- For hovedandelen av de ovenfor nevnte anvendelser av isosorbid og andre indre dehydratiseringsprodukter av hydrogenerte sukker, særlig av de andre isoheksider, er det generelt nødvendig å gjennomføre en rensebehandling på preparatene som kommer direkte fra det egentlige dehydratiseringstrinn. Dette særlig fordi ethvert hydrogenert sukker som har vært underkastet et slikt trinn (for eksempel sorbitol) sannsynligvis under
- 20
- nevnte trinn omdannes til, bortsett fra det ønskede dehydratiseringsprodukt (for eksempel isosorbid), forskjellige koprodukter som:
- isomerer av det ønskede produkt, for eksempel isomerer av isosorbid som isomannid og isoidid,
- 25
- produkter som er mindre dehydratiserte enn det ønskede produkt enn dets isomerer, for eksempel sorbitan, mannitan eller iditan,
 - derivater som stammer fra oksidasjon eller mer spesielt fra nedbrytning av de
- 30
- ovenfor nevnte produkter, idet det er mulig at disse derivater for eksempel når det ønskede produkt er isosorbid, inkluderer koprodukter av typen som deoksyaminoanhydroheksitoler, monoanhydropentitoler, monoanhydrotetritoler, anhydroheksoner, hydroksymetylfurfural eller glyserol,
- 35
- derivater som stammer fra polymeriseringen av de ovenfor nevnte produkter, og/eller

- meget fargede spesier av vanskelig definerbar art.

Det skal påpekes at generelt genereres alle eller noen av disse forskjellige kategorier av biprodukter eller urenheter i større eller mindre grad under det virkelige dehydratiseringstrinn av de hydrogenerte sukkere, idet dette er uavhengig av betingelsene og forhåndsreglene som benyttes i praksis i trinnet, og for eksempel uavhengig:

- av arten og av formen av presentasjonen av den sure dehydratiseringskatalysator som benyttes (uorganisk eller organisk syre, kationisk harpiks og lignende), eller
- av mengden vann eller ett eller flere organiske oppløsningsmidler i det opprinnelige reaksjonsmedium, eller
- av renheten av den hydrogenerte sukkerblanding, for eksempel av sorbitol, som benyttes som råstoff.

Forskjellige teknologier har vært anbefalt for det formål å oppnå preparater avledet fra dehydratiseringstrinnet, for eksempel blandinger av ett eller flere isoheksider, som er forbedret hva angår renhet, idet dette er en "direkte" måte ved å justere reaksjonsbetingelsene under nevnte trinn og/eller i en "indirekte" måte ved å anvende én eller flere rensebehandlinger etter nevnte trinn.

For eksempel beskriver GB 613.444 fremstilling ved dehydratisering i et vann/xylene-medium av en isosorbidblanding som så underkastes en destillasjonsbehandling og så en omkrystallisering fra en alkohol/eter-blanding.

En rensebehandling som kombinerer destillasjon og omkrystallisering fra en lavere alifatisk alkohol (etanol, metanol) har også i den senere tid vært anbefalt i WO 00/14081. Dette dokument indikerer i tillegg at, i det tilfellet destillasjon er den eneste rensing som det tas sikte på, er det fordelaktig å gjennomføre trinnet i nærvær av natriumborhydrid.

Andre forfattere har også anbefalt at destillasjonstrinnet gjennomføres i nærvær av en borholdig forbindelse, særlig av borsyre eller av en anionisk harpiks som på forhånd er lastet med borationer som beskrevet i US 3.160.641.

US 4.408.061 og EP 323.994 tar sikte på bruk av spesielle dehydratiseringskatalysatorer (gassformig hydrogenhalid og henholdsvis flytende hydrogenfluorid), fortrinnsvis kom-

binert med karboksylsyrer som kokatalysatorer fulgt av destillasjon av de urene isosorbid- eller isomannidblandinger som oppnås på denne måte.

5 US 4.564.692 nevner, uten å gi detaljer, forhåndsrensing på "ionebyttere og/eller aktivert trekull" av isosorbid- eller isomannidblandinger fulgt av, etter konsentrering ved fordamping og dyrking av krystallene av det ønskede isoheksid, krystallisering av dette fra vann.

10 EP 380.402 krever for sin del hydratisering av hydrogenerte sukkere i nærvær av hydrogen under trykk og av særlige katalysatorer basert på en kombinasjon mellom kobber og et edelt metall fra Gruppe VIII eller gull. Disse betingelser presenteres som muligheter for signifikant å redusere dannelse av urenter av polymerisk art under det virkelige dehydratiseringstrinn.

15 I den senere tid er det i EP 915.091 beskrevet en mulighet for ytterligere fordelaktig reduisering av genesis av slike uønskede polymerer. Dette skjer ved å benytte syrestabile hydrogeneringskatalysatorer under dehydratiseringstrinnet.

20 Resultatet av det foregående trinn er at fremstilling av blandinger med høy renhet basert på ett eller flere isoheksider eller andre dehydratiserte, hydrogenerte sukkere, generelt krever bruken av, i det minste på et gitt tidspunkt, midler som i det minste er:

- enten kostbare som hydrogenet forbundet med hydrogeneringskatalysatorer og kokatalysatorer,
- 25 - eller potensielt farlig for mennesker og omgivelsene, i hvert fall hvis bruk er meget regulert, som organiske oppløsningsmidler,
- eller ikke meget effektivt uttrykte utbytte som teknologien omfattende krystallisering fra vann.
- 30

I tillegg behandler de ovenfor nevnte patenter generelt ikke problemet med stabilitet over tid for de oppnådde rensede blandinger, inkludert de som var mer eller mindre avfarget under rensbehandlingen.

35 I henhold til foreliggende søkere har det i realiteten til i dag ikke vært mulig i industriell praksis effektivt å fremstille blandinger, for eksempel av isosorbid, med samtidig en

renhet og minst 98,5% på tørrstoffbasis, en hvit farge (som et pulver) eller fargeløs (som en oppløsning) og god stabilitet, uten at det krever suksessivt et destillasjonstrinn fulgt av et trinn med krystallisering fra et organisk oppløsningsmedium.

- 5 Således gjør den alternative måte som består i en enkel destillasjon av mediet avledet fra dehydratiseringstrinnet og dettes omdanning ved avkjøling til en "masset" (samlet (massé)) type blanding, det ikke mulig å oppnå tilfredsstillende resultater uttrykt ved rensing, særlig farging (gul til brun farge) eller stabilitet. Bruken før fordampning av et ytterligere behandlingstrinn med granulært aktivert trekull av et destillat som er gjenopp-
- 10 løst på forhånd, gjør det mulig å oppnå forbedrede blandinger uttrykt ved fargen, men slett ikke uttrykt med renhet. Videre har en slik blanding en relativt begrenset stabilitet over tid. Foreliggende søkere har etter tallrike forsøksstudier, funnet at det er mulig å oppnå blandinger basert på ett eller flere isoheksider og andre dehydratiserte hydrogenerte sukkere med høy renhet (inkludert større enn eller lik 99,5%) og forbedret stabilitet,
- 15 tet, uten nødvendigvis å måtte involvere et krystalliseringstrinn fra et oppløsningsmedium, idet det benyttes i en spesiell rekkefølge, minst ett avfargingsbehandlingstrinn og minst ett ionebyttingstrinn.

20 Mer spesielt er gjenstanden for foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for rensing av en blanding inneholdende minst ett indre dehydratiseringsprodukt av et hydrogenert sukker, og som karakteriseres ved at den omfatter:

- a) et eventuelt trinn under hvilket blandingen behandles etter eventuell gjenoppløsning, med minst ett avfargingsmiddel,
- 25 b) et etterfølgende trinn under hvilket blandingen, eventuelt behandlet med et avfargingsmiddel, behandles med minst ett ionebyttmiddel, og
- c) et etterfølgende trinn under hvilket den resulterende blanding behandles med
- 30 minst ett avfargingsmiddel.

I henhold til en forelagt variant av denne metode, karakteriseres denne ved at den omfatter:

- 35 a) et trinn under hvilket blandingen, som eventuelt er gjenoppløst, behandles med aktivert trekull,

- b) et etterfølgende trinn under hvilket den resulterende blanding behandles med minst ett ionebyttmiddel,
- c) et etterfølgende trinn under hvilket den resulterende blanding behandles med aktivert trekull.

Enda mer foretrukket er det at aktivert trekull benyttes:

- under trinn a) i granulær form,
- under trinn c) i pulverform.

I henhold til en annen variant omfatter ionebyttedmidlene som benyttes i trinn b) minst én anionisk harpiks og minst én kationisk harpiks. Fortrinnsvis består dette midlet av et blandet sjikt av én eller flere anioniske og én eller flere kationiske harpikser eller en suksesjon av én eller flere kationiske harpikser fulgt av én eller flere anioniske harpikser eller en suksesjon av en eller flere anioniske harpikser fulgt av en eller flere kationiske harpikser. På en meget fordelaktig måte er harpiksene som benyttes sterke kationiske harpikser og sterke anioniske harpikser.

I henhold til en ytterligere utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, omfatter den et trinn d) under hvilket blandingen som kommer fra trinn c), etter eventuell filtrering underkastes en konsentrasjonsbehandling for å oppnå et "masset" produkt, eventuelt fulgt av en krystalliseringsbehandling, særlig fra et organisk oppløsningsmedium og/eller tørking.

Blandingene som underkastes rensemotoden ifølge oppfinnelsen, inneholder minst ett indre dehydratiseringsprodukt av et hydrogenert sukker som angitt ovenfor, idet det er mulig at dehydratiseringen er total eller partiell.

Generelt inneholder blandingene en blanding av flere av disse produkter hvori ett av dem er overveiende på vektbasis. Det første mål ved rensemotoden ifølge oppfinnelsen, er å gi disse blandinger forbedrede egenskaper uttrykt ved stabilitet og farge, mens samtidig vektandelen av det spesielle hydrogenerte sukker bevares eller eventuelt økes i relasjon til alle de andre spesier som inneholdes i tørrstoffet ("DM") som foreligger i blandingene.

Disse blandinger kan oppnås i henhold til en hvilken som helst av dehydratiserings- eventuelt fulgt av destilleringstrinn som er beskrevet i hvilken som helst av de ovenfor angitte patenter. Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er ikke desto mindre også med fordel anvendbar, hvis ønskelig, på blandinger som allerede er rensset ved krystallisering fra et oppløsningsmedium eller fra vann og som, i denne tilstand, generelt er gjenopp- løst for å kunne behandles i henhold til oppfinnelsen.

Blandingene som underkastes rensemetoden ifølge oppfinnelsen kan med fordel bestå i en isoheksidblanding, nemlig en blanding som uansett opprinnelse, art, presentasjons- form eller sammensetning, inneholder et isoheksid i form av en blanding eller ikke med ett eller flere andre isoheksider, idet isoheksidet i ethvert tilfelle er den spesier som er mest tilstede, og som generelt er dominant i tørrstoffet inneholdt i blandingen.

I henhold til arten av isoheksidet som således er predominant på vektbasis, kan dette spesielt inkludere en isosorbid-, isomannid-, isoidid- eller isogalaktidblanding.

I henhold til en foretrukket variant består blandingen som underkastes rensemetoden ifølge oppfinnelsen av en isosorbidblanding.

Foreliggende søkere har på bemerkelsesverdig måte funnet at rensemetoden som krevet, nemlig kombinerende bruk av ioneblyttemidler fulgt av avfarging, gjør det mulig å oppnå forbedrede blandinger hva stabiliteten angår.

Uttrykket "stabilitet" er særlig ment å bety stabiliteten over tid for blandingen uttrykt ved variasjon av pH-verdien, konduktiviteten og/eller innholdet av visse urenheter. Disse inkluderer særlig maursyre og generelt ioniske spesier, idet alle disse produkter ikke har vært spesifikt studert i den ovenfor fremtrukne kjente teknikk. Foreliggende søker antar at i et hvert tilfelle vil alle eller noen av disse produkter kunne spille rollen av "promotere" og/eller "indikatorer" for ustabiliteten for de her tilsiktede blandinger.

Resultatet er desto mer overraskende fordi det arbeid som er utført av foreliggende søkere har vist at avfarging og ioneblyttemidlene som benyttes ikke bare individuelt, men også kombinert i revers rekkefølge (avfarging fulgt av ioneblytting), ikke i det hele tatt gjorde det mulig å oppnå den samme ytelse, særlig uttrykt ved stabilitet for de resulterende, rensede blandinger.

Det ble for eksempel observert at behandlingen av en isosorbidblanding som på forhånd var ført gjennom en granulær aktivert trekullkolonne, gjennom en suksesjon av sterke kationiske harpikser fulgt av sterke anioniske harpikser ved slutten hadde en destabiliserende effekt på den avfargede isosorbidblanding som ble oppnådd. Foreliggende søkere har særlig funnet at en slik bruk, som ikke er ifølge oppfinnelsen, hadde den ugunstige virkning av å øke propensiteten for isosorbidblanding 1) til å bli globalt surgjort (måling av pH-verdien) og særlig 2) å generere maursyre men også 3) å generere ioniske spesier (totalmålinger av konduktiviteten), under en lagring helt ned til så kort som 2 dager ved en relativ lav temperatur (60°C).

10

Det faktum at et andre avfargingsmiddel, i dette tilfelle pulverformig aktivert trekull, benyttes før behandlingen på harpiksene, gjorde det ikke mulig signifikant å redusere denne propensitet.

15

Som kontrast, det faktum at det samme aktiverte trekull benyttes etter den samme behandling på harpikser, noe som altså er i overensstemmelse med oppfinnelsen, gjør det forbløffende nok mulig å oppnå en isosorbidblanding som etter den samme lagringsbehandling viste en meget mindre markert tendens til å bli sure og til å generere maursyre og ioniske spesier.

20

I henhold til dette, er således et enkelt og effektivt middel nå tilgjengelig til fremstilling for forbedrede blandinger av isoheksider og andre dehydratiserte hydrogenerte sukkerer (sorbitan, mannitan, iditan, galaktitan, xylitan, ribitan eller erytritan), særlig forbedrede blandinger av isosorbid og isomannid.

25

Disse midler tillater særlig fremstilling av, og oppfinnelsen vedrører således også, isosorbid- eller isomannidblandinger som kan oppnås ved fremgangsmåtene over, særpreget ved at de har:

30

- en isosorbid- eller isomannidrenhet minst lik 98,5%, fortrinnsvis minst lik 99,0%, uttrykt på tørrvektbasis beregnet på den totale tørrvekt av blandingen, og

- et innhold av maursyre, i fri og/eller saltform, på høyst 0,01%, også uttrykt som tørrvekt beregnet på den totale tørrvekt av blandingen, og

35

- fortrinnsvis en konduktivitet som høyst er lik 20 mikroSiemens pr. cm (20 $\mu\text{S/cm}$).

Denne konduktivitet måles i henhold til en test A bestående av, hvis nødvendig, å justere tørrstoffinnholdet i isosorbidblandingen til en verdi på 5% ved å fortynne blandingen i destillert vann eller omvendt ved å konsentrere den under vakuum og så ved å måle konduktiviteten på den 5%-ige blanding som oppnås.

Bemerkelsesverdig tillater dette, særlig i kombinasjon med et forutgående eller etterfølgende krystalliseringstrinn, fremstilling av isosorbidblandinger som er karakterisert på denne måte og har en renhet på minst lik 99,5%, fortrinnsvis minst lik 99,6% og for eksempel i størrelsesorden 99,8%, slik det skal eksemplifiseres nedenfor.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen tillater også fremstilling av isosorbid- eller isomannidblandinger med:

- en isosorbid- eller isomannidrenhet på minst lik 98,5%, og fortrinnsvis minst lik 99,0%,
- et totalt monoanhydropentitolinnhold på høyst lik 0,1%, og fortrinnsvis høyst lik 0,07%, og
- et totalt monodeoksy- og dideoksymonoanhydroheksitolinnhold på høyst lik 0,1%, fortrinnsvis høyst lik 0,08%, idet disse prosentandeler er uttrykt som tørrvekt beregnet på den totale tørrvekt av blandingen.

Som antydnet tillater denne metode fremstilling av isosorbidblandinger som karakterisert og med en renhet på minst 99,5%, og fortrinnsvis minst 99,6%.

Innholdet av isosorbid og andre dehydratiserte hydrogenerte sukkerer måles hensiktsmessig ved gasskromatografi (GC).

Maursyreinnholdet måles hensiktsmessig ved HPLC.

Så vidt foreliggende søker vet, er isosorbid- eller isomannidblandinger som karakterisert ovenfor, nye industrielle produkter. Fordi de kan oppnås i henhold til oppfinnelsen uten nødvendigvis å involvere trinn d) med krystallisering fra et organisk oppløsningsmedium, og/eller med bruk av et endelig tørkettrinn, kan disse blandinger med fordel være frie for spor av ethvert organisk oppløsningsmiddel for visse anvendelser.

Blandingene av isosorbid og andre indre dehydratiseringsprodukter av hydrogenerte sukkere som isomannid og som oppnådd ifølge oppfinnelsen, kan tilveiebringes i forskjellige flytende eller faste former, og særlig i form av rensede destillater, masseprodukter eller med preparater av godt individualiserte krystaller. De faste former kan i tillegg ha en hvit farge og et vanninnhold som høyst er lik 1%, fortrinnsvis høyst lik 0,6% og særlig mellom 0,10% og 0,55%.

Tatt i betraktning deres karakteristika når det gjelder renhet, stabilitet og/eller farge, kan disse preparater med fordel benyttes i tallrike industrier og særlig som syntesemellomprodukter, komonomer (inkludert kjedeforlengelsesmiddel), oppløsningsmiddel, mykner, smøremiddel, fyllstoff, søtner og/eller aktiv bestanddel, ved fremstilling av polymere eller ikke-polymere, bionedbrytbare eller ikke-bionedbrytbare produkter eller blandinger ment for kjemisk, farmasøytisk, kosmetisk eller næringsindustrier.

Foreliggende oppfinnelse skal beskrives mer detaljert ved hjelp av de følgende illustrerende, ikke-begrensede eksempler.

EKSEMPEL 1

1 kg av en sorbitoloppløsning inneholdende 70% tørrstoff, markedsført av foreliggende søker under betegnelsen "NEOSORB® 70/02" og 7 g konsentrert svovelsyre, innføres i en omrørt kappereaktor. Reaksjonsblandingen oppvarmes under vakuum (trykk rundt 100 mbar) i 5 timer for å fjerne vanninnholdet i utgangsreaksjonsmediet og det som oppnås fra sorbitoldehydratisjonsreaksjonen.

Det urene reaksjonsprodukt avkjøles deretter til rundt 100°C og nøytraliseres med 11,4 g av en 50%-ig natriumhydroksidoppløsning. Isosorbidpreparatet som nøytraliseres på denne måte, destillerer under vakuum (trykk under 50 mbar).

Det noe fargede (lys gul farge) urene isosorbid-destillat oppløses deretter i destillert vann, og man oppnår en oppløsning inneholdende 40% tørrstoff.

Denne oppløsning blir så perkolert på en "CECA DC 50"-type granulær aktivert trekullkolonne i en mengde på 0,5 BV/time (BV = "Bed Volume" = sjiktolum/time). Den avfargede isosorbidblanding føres deretter i en mengde av 2 BV/time, suksessivt over en type av "PUROLITE C 150 S"-type sterk kationisk harpiks og så en kolonne med "AMBERLITE IRA 910"-type sterk anionisk harpiks.

Denne oppløsning behandles så med "NORIT SX+"-type pulverisert aktivert trekull ved 20°C i 1 time. Det aktiverte trekull benyttes i en mengde på 5% uttrykt som tørrvekt/-tørrvekt av oppløsningen.

5

Etter filtrering konsentreres isosorbiddoppløsningen under vakuüm. Den oppnådde smeltede masse krystalliserer ved avkjøling i form av et "masset produkt" med store krystaller som males opp for å oppnå et hvitt pulver med et fuktighetsinnhold på 0,3% og således et tørrstoffinnhold på 99,7%.

10

Denne isosorbiddblanding som oppnås ifølge oppfinnelsen, har de nedenfor angitte karakteristika, idet prosentandeler er uttrykt beregnet på den totale vekt av blandingen.

	vann	:	0,3%
15	isosorbid	:	98,8%
	isomannid	:	0,3%
	andre dianhydroheksitoler	:	0,3%
	monoanhydropentitoler	:	<0,025%
	deoksyheksitoler	:	<0,070%
20	maursyre	:	0,0005%
	pH*	:	6,6
	konduktivitet*	:	<20 µS/cm

*målt etter fortykning av blandingen til et tørrstoff på 5%.

25 Den oppnådde blanding ifølge oppfinnelsen har derfor en isosorbidrenhet på 98,8/99,7, det vil si rundt 99,1%.

20 g av dette massede produkt av isosorbid innføres i en med propp utstyrt plastbeholder, i seg selv lagret i en ovn ved 60°C. etter 2 dagers lagring under disse betingelser
30 bemerker man at blandingen har forandret seg noe hva angår pH-verdien (en reduksjon på 0,6 pH-enhet) men særlig hva angår isosorbidrenhet, maursyrekonsentrasjon og konduktivitet var det ingen signifikante endringer, de to sistnevntes karakteristika forble ved et meget lavt nivå (<0,005% , henholdsvis <50 µS/cm).

35 EKSEMPEL 2

I disse prøver ble det urene isosorbid-destillat oppnådd i EKSEMPEL 1, rensset i henhold til forskjellige varianter som ikke er i henhold til oppfinnelsen, nemlig henholdsvis:

- 5 - TEST 1: Destillatet behandles kun over granulært, aktivert trekull før krystallisering i form av et masset produkt,
- TEST 2: Destillatet behandles kun over harpikser (sterkt kationisk fulgt av sterkt anionisk) før krystallisering (masset),
- 10 - TEST 3: Destillatet behandles først over granulært, aktivert trekull og så over harpikser (sterkt kationisk fulgt av sterkt anionisk) før krystallisering (masset),
- TEST 4: Destillatet behandles suksessivt over granulært, aktivert trekull og så med pulverformig aktivert trekull før filtrering, og så behandlet over harpiksene og krystallisert (masset).
- 15

Det observeres at alle isosorbidblandingene som var oppnådd direkte fra disse metoder totalt sett hadde:

- 20 - en pH-verdi som er noe, eller signifikant, mindre enn den for det massede produkt som oppnådd i EKSEMPEL 1, nemlig en pH-verdi mellom 5,6 (TEST 2) og rundt 6,5 (TESTER 3 og 4),
- 25 - en konduktivitet mindre enn 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (TESTENE 2 til 4) eller sogar noe høyere (23 $\mu\text{S}/\text{cm}$ – TEST 1), og
- en andel av maursyre på mindre enn 0,0005% eller 5 ppm (TESTER 2 til 4), eller sågar noe høyere (0,0015% eller 15 ppm – TEST 1).
- 30

Imidlertid observeres det at under lagringsbetingelser identiske med de som er beskrevet i EKSEMPEL 1, viste alle disse blandinger:

- 35 - en reduksjon i pH-verdi på minst tre ganger den som observeres når det gjelder EKSEMPEL 1, og særlig 4 ganger (TEST 4) til 5 ganger (TEST 3) høyere enn denne,

- en dannelse av maursyre som er meget mer signifikant enn tilfellet er i EKSEMPEL 1, idet nivået av maursyre fremdeles overskrider verdien på 0,01% og når verdier over 0,02% (TEST 4) eller sogar større enn 0,04% (TEST 3) og sågar helt opp til 0,08% (TEST 2).

5

I tillegg viste blandingene avledet fra TESTENE 2 og 3 en meget markert tendens til å generere ioniske spesier under lagring, fordi konduktiviteten etter kun 2 dager nådde en verdi på 40 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (TEST 3), eller sågar overskred en verdi på 80 $\mu\text{S}/\text{cm}$ (TEST 2).

- 10 Som en konsekvens gjør meget overraskende fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen slik den er illustrert av søker i EKSEMPEL 1, og som tar sikte på bruk av avfargingsmidler etter en ionebytteinnretning, det mulig å oppnå blandinger, i dette tilfelle av isosorbid, som er meget mer stabile enn de som oppnås i henhold til alle de metoder som er beskrevet i det herværende EKSEMPEL 2.

15

Forbedringene ved bruk av disse to spesifikke midler i en spesiell rekkefølge, er desto mer uventet hvis man betrakter de effekter som oppnås respektivt med hvert av de to midler isolert (TESTENE 1 og 2) eller disse midler kombinert men i omvendt rekkefølge (TESTENE 3 og 4).

20

EKSEMPEL 3

I disse tester - alle i overensstemmelse med oppfinnelsen - oppnås det et urent destillat av isosorbid, og dette behandles på samme måte som i EKSEMPEL 1, bortsett fra visse varianter, nemlig henholdsvis:

25

- TEST 5: Det massede produkt som oppnås i EKSEMPEL 1 gjenoppløses i varm tilstand i metanol. Den resulterende oppløsning inneholdende 75% tørrstoff avkjøles til en temperatur til rund $\pm 15^{\circ}\text{C}$ og omdannes til en blanding av krystaller som er bedre individualisert enn de i det opprinnelige massede produkt.

30

- TEST 6: Sorbitolblandingen som ble benyttet som råmateriale for det egentlige dehydratiseringstrinn ble renset på forhånd ved kromatografi ved hjelp av en "PCR 432" type PUROLITE-kolonne i kalsiumform,

35

- TEST 7: Destillasjonstrinnet gjennomføres i 0,5% Na B H₄ (tørr/tørr),

- TEST 8: Oppløsningen inneholdende 40% tørrstoff ble underkastet behandlingen på granulært aktivert trekull og så, ifølge oppfinnelsen, på kationiske og anioniske harpikser og så på pulverformige aktiverte trekull, resulterer fra gjenoppløsning i vann av isosorbidkrystaller, idet de sistnevnte hensiktsmessig er oppnådd ved krystallisering fra metanol, av et masset isosorbidprodukt selv oppnådd ved destillasjon.

Alle de oppnådde blandinger ifølge oppfinnelsen har et vanninnhold mellom 0,1% (TEST 8) og 0,5% (TEST 5) og en renhet som fremdeles er (noe) høyere enn den til produktet som oppnås fra EKSEMPEL 1. Denne isosorbidrenhet er mellom 99,2% (TEST 7) og 99,6% (TESTENE 5, 6 og 8).

Det er således meget bemerkelsesverdig at et slikt renhetsnivå (99,6%) kan oppnås, særlig i fravær av ethvert krystalliseringstrinn i henhold til TEST 6.

Dette produktet og de som oppnås fra TESTENE 5, 7 og 8, har videre god stabilitet under lagring og nivåer av spesielle urenheter i henhold til oppfinnelsen.

EKSEMPEL 4

Det urene destillat oppnådd i EKSEMPEL 1 blir oppløst i 2-propanol ved en temperatur på 60°C for å oppnå en oppløsning inneholdende 75% tørrstoff. Denne oppløsning blir så langsomt avkjølt i løpet av 5 timer til en temperatur på 10°C. En omkrystallisert isosorbid-"seed" tilsettes ved 40°C.

Krystallene blir så avhelt i en sentrifugeapparat og vasket med en liten mengde 2-propanol.

Etter tørking under vakuum gjenoppløses krystallene i vann til et tørrstoffinnhold på 40%.

Denne oppløsning perkoleres på en kolonne av granulært aktivert trekull (CPG 12-40) i en hastighet på 0,5 BV/time. Den således oppnådde isosorbidblanding blir så i en hastighet på 2 BV/time suksessivt ført over en kolonne med sterk kationisk harpiks fulgt av en kolonne med sterk anionisk harpiks som beskrevet i EKSEMPEL 1.

Oppløsningen behandles så med NORIT SX+ type pulverisert aktivert trekull ved 20°C i 1 time. Det aktiverte trekull benyttes i en mengde på 0,2% uttrykt som tørrvekt på tørrvekt av oppløsningen.

- 5 Etter filtrering blir isosorbidoppløsningen konsentrert under vakuum. Den oppnådde smeltede masse krystalliserer ved avkjøling i form av et masset produkt som så oppmales for å oppnå et hvitt pulver med et fuktighetsinnhold på 0,2%.

- 10 Denne isosorbidblanding som oppnås i henhold til oppfinnelsen, har karakteristika som angitt nedenfor, idet prosentandelene uttrykkes beregnet på den totale vekt av blandingen.

	vann	:	0,2%
	isosorbid	:	99,6%
15	isomannid	:	ikke påvist
	andre dianhydroheksitoler	:	0,03%
	monoanhydropentitoler	:	ikke påvist
	deoksyheksitoler	:	ikke påvist
	maursyre	:	<0,0005%
20	pH*	:	6,5
	konduktivitet*	:	<20 µS/cm

Isosorbidrenheten er derfor 99,6/99,8, det vil si rundt 99,8%.

- 25 20 g av dette massede isosorbidprodukt innføres i en plastbeholder med propp som lagres i en ovn ved 60°C. etter 14 dagers lagring merker man seg at isosorbidrenheten og maursyrekonsentrasjonen ikke var endret.

EKSEMPEL 5

- 30 700 g mannitol, 300 g vann og 21 g konsentrert svovelsyre innføres i en omrørt kappe-reaktor. Den oppnådde blanding holdes under et vakuum på 40 mbar i 8 timer for å fjerne vannet i reaksjonsmediet og det som stammer fra mannitoldehydratiseringsreaksjonen.

- 35 Det urene reaksjonsprodukt nøytraliseres med 50% natriumhydroksidoppløsning. Isomannidblandingen destillerer så under vakuum.

Det urene destillat oppløses i vann for å gi et tørrstoffinnhold på 40%.

Denne oppløsning perkoleres på en kolonne av granulært aktivert trekull (CPG- 12-40) i en hastighet på 0,5 BV/time. Isomannidblandingen som oppnås på denne måte, bringes
5 så i en hastighet på 2 BV/time suksessivt over en kolonne av sterk kationisk harpiks fulgt av en kolonne av sterk anionisk harpiks som beskrevet i EKSEMPEL 1.

Oppløsningen behandles så med NORIT SX+ type pulverformig aktivert trekull ved 20°C i 1 time. Det aktiverte trekull benyttes i en mengde på 5%, uttrykt som tørrvekt på
10 tørrvekt av oppløsningen.

Etter filtrering konsentreres isomannidoppløsningen under vakuum. Den oppnådde smeltede masse krystalliserer ved henstand i form av et masset produkt som så opp-
males for å gi et hvitt pulver med et fuktighetsinnhold på 0,3%.

15

Isomannidblandingen som oppnås ifølge oppfinnelsen har de nedenfor angitte karakteristika, idet prosentandelene er uttrykt beregnet på den totale vekt av blandingen.

vann	:	0,5%
20 isomannid	:	98,0%
isosorbid	:	0,9%
andre dianhydroheksitoler	:	0,3%
maursyre	:	<0,0005%
pH*	:	6,5
25 konduktivitet*	:	<20 µS/cm

Isomannidrenheten er derfor 98/99,5, det vil si 98,5%.

20 g av dette massede isomannidprodukt innføres i en plastbeholder med propp som
30 lagres i en ovn ved 60°C. etter 14 dagers lagring, bemerkes det at isosorbidrenheten og maursyrekonsentrasjonen ikke var endret.

P a t e n t k r a v

1.

5 Fremgangsmåte for rensing av en blanding inneholdende minst ett indre dehydratiseringsprodukt av et hydrogenert sukker, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- 10 a) et eventuelt trinn, under hvilket blandingen behandles etter eventuell gjenopløsning, med minst ett avfargingsmiddel,
- b) et etterfølgende trinn under hvilket blandingen, eventuelt behandlet med et avfargingsmiddel, behandles med minst ett ionebyttmiddel, og
- 15 c) et etterfølgende trinn under hvilket den resulterende blanding behandles med minst ett avfargingsmiddel.

2.

20 Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

- a) et trinn under hvilket blandingen, som eventuelt er gjenoppløst, behandles med aktivert trekull, fortrinnsvis i granulær form,
- b) et etterfølgende trinn under hvilket den resulterende blanding behandles med 25 minst ett ionebyttmiddel,
- c) et etterfølgende trinn under hvilket den resulterende blanding behandles med aktivert trekull, fortrinnsvis i pulverisert form.

30 3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at ionebyttmidlene omfatter minst én anionisk harpiks, fortrinnsvis minst én sterk anionisk harpiks, og minst én kationisk harpiks, og fortrinnsvis minst én sterk kationisk harpiks.

35

4.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 3, k a r a k t e -
r i s e r t v e d at den omfatter et trinn d) under hvilket blandingen fra
trinn c) etter eventuell filtrering, underkastes en konsentrasjonsbehandling for å oppnå
5 et "masset" produkt, eventuelt etterfulgt av krystalliseringsbehandling, særlig fra et or-
ganisk oppløsningsmedium og/eller tørking.

5.

Fremgangsmåte ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, k a r a k t e -
10 r i s e r t v e d at blandingen inneholdende minst ett indre dehydratiser-
ingsprodukt av et hydrogenert sukker består av en isoheksidblanding, fortrinnsvis valgt
fra gruppen omfattende isosorbid-, isomannid-, isoidid- og isogalaktidblandinger og
aller helst består av en isosorbid- eller isomannidblanding.

15 6.

Isosorbid- eller isomannidblanding, som kan oppnås ifølge fremgangsmåten av kravene
1 til 5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har:

- en isosorbid eller isomannidrenhet på minst lik 98,5%, fortrinnsvis minst lik
20 99,0%,
- et innhold av maursyre, i fri og/eller saltform, høyst lik 0,01%, idet disse pro-
sentandeler uttrykkes på tørrvektbasis beregnet på den totale tørrvekt av bland-
ingen, og
25
- fortrinnsvis en konduktivitet på høyst lik 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

7.

Blanding ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at den har:

- en isosorbid eller isomannidrenhet på minst lik 98,5%, fortrinnsvis minst lik
30 99,0%,
- et totalt innhold av monoanhydropentitol på høyst lik 0,1%, fortrinnsvis høyst lik
35 0,07%, og

- et totalt innhold av monodeoksy- og dideoksymonoanhydroheksitol på høyst lik 0,1%, fortrinnsvis høyst lik 0,08%, idet disse prosentandeler uttrykkes på tørrvektbasis beregnet på den totale tørrvekt av blandingen.

5 8.

Blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 6 og 7, k a r a k t e r i - s e r t v e d at den har en renhet på minst 99,5%, og fortrinnsvis minst 99,6%.

10 9.

Blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 8, k a r a k t e r i - s e r t v e d at den er fri for spor av organisk(e) løsemiddel(er).

10.

15 Blanding ifølge et hvilket som helst av kravene 6 til 9, k a r a k t e r i - s e r t v e d at den foreligger i form av et rensset destillat, av et masset produkt eller av en blanding av krystaller som fortrinnsvis har:

- en hvit farge, og

20

- et vanninnhold på høyst lik 1%, fortrinnsvis høyst lik 0,6% og særlig mellom 0,10 og 0,55%.