

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

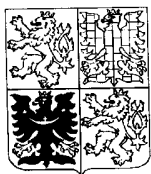
1999 - 3106

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 H 15/04

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **02.03.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.03.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/970903**

(33) Země priority: **FI**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.02.2000**
(Věstník č. 2/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/FI98/00184**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/39350**

(71) Přihlašovatel:

XYROFIN OY, Kotka, FI;

(72) Původce:

Nurmi Juha, Pinjainen, FI;
Kaira Miikka, Espoo, FI;

(74) Zástupce:

Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
170 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob krystalizace laktitolu

(57) Anotace:

Způsob přípravy strukturálně čistých krystalických forem laktitolu, vybraných ze skupiny sestávající z anhydridu laktitolu, monohydrátu laktitolu, dihydrátu a trihydrátu laktitolu. Krystalizace je prováděna pomocí ochlazování uvedeného roztoku laktitolu z teploty stejné, nebo nepatrně nižší než je nejvyšší teplota pro stabilní oblast pro jednotlivé krystalické formy laktitolu, až do teploty stejné, nebo nepatrně vyšší než je nejnižší teplota pro stabilní oblast uvedené krystalické formy laktitolu a tyto uvedené stabilní oblasti jsou definovány jednotlivě s teplotním omezením od 100°C do 0°C průsečíkem křivek rozpustnosti, které jsou definované na obr. 1 a při udržování přesycení uvedeného laktitolového roztoku na hodnotě od 1 do 8 %/hmotn./hmotn./ pro jednotlivé výše uvedené křivky rozpustnosti jednotlivých krystalických forem laktitolu pro uvedené krystalizační oblasti.

Způsob krystalizace laktitolu

Oblast techniky

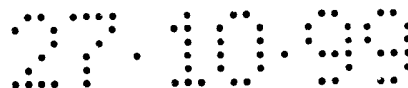
Vynález se týká způsobu přípravy strukturně čistých krystalických forem laktitolu. Zvláště vynález zahrnuje způsob krystalizace laktitolu z vodného roztoku laktitolu, tak také způsob krystalizace různých forem laktitolu, vybraných ze skupiny obsahující anhydrid laktitolu, monohydrát laktitolu, dihydrát laktitolu a trihydrát laktitolu.

Dosavadní stav techniky

Laktitol je sladidlo, které může být použito jako celková, nebo částečná náhrada sacharózy. Jeho energetický obsah je pouze asi polovina energetického obsahu sacharózy a tudíž nezpůsobuje zvyšování obsahu glukózy v krvi. Kromě toho je také šetrný k zubní sklovině. (Developments in Sweeteners, Ed. Grenby, T.H., Vol. 3, 1987, str. 65-81)

Příprava laktitolu z laktózy je známa již dlouhou dobu. Laktitol je průmyslově připravován podobně jako sorbitol, z glukózy pomocí hydrogenace v přítomnosti Raneyova niklu jako katalyzátoru. Příprava je popsána v článku Wolfrom, M.L., a ostatní., J. Am. Chem. Soc. 60, (1938), str. 571-573.

Uvádí se, že krystalický laktitol se vyskytuje v bezvodé formě (jako anhydrid), tak také ve formě monohydrátu a dihydrátu. Laktitol také krystalizuje jako trihydrát. To vypadá,



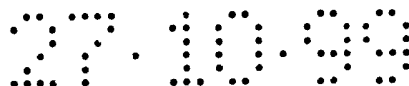
že existuje více než jedna rozdílná krystalická forma, nejméně jako anhydrid a monohydrát. Při krystalizaci však většinou převládají stabilnější krystalické formy.

Krystalický monohydrát laktitolu, tak také jako di- a trihydrát a anhydrid mohou být použity jako sladící činidla připomínající cukr. Například krystalický monohydrát laktitolu může být použit v dietních výrobcích, cukrovinkách, pekařských výrobcích, potravinách z obilovin, zákuscích, džemech, nealkoholických nápojích, čokoládě, žvýkací gumě, a ve zmrzlinách. Krystaly laktitolu mohou být také použity pro přípravu kosmetických přípravků, a pro výrobu farmaceutických přípravků jako jsou zubní ^{ty} pasy atd.

Podle publikace Wolfroma a ostatních, jejíž odkaz je uveden výše, anhydrid laktitolu může krystalovat přidáním ethanolu k roztoku laktitolu a odpařením roztoku laktitolu a zahuštěním na vysokou koncentraci. Po dlouhé krystalizační době jsou získány krystaly anhydridu laktitolu tající v rozmezí teplot 144 až 146 °C.

Anhydrid laktitolu může být také krystalizován z vodného roztoku, jak je popsáno ve WO 92/16542, který je uveden zde v odkazech. Způsob zahrnuje ochlazení, nebo odpaření a přesycení roztoku laktitolu při teplotě kolem 70 °C. Tento způsob umožňuje připravit anhydrid laktitolu, který má teplotu tání kolem 149 až 152 °C.

Za pomoci sušení roztoku laktitolu a krystalického hydrátu laktitolu byl připraven prášek hydrátu laktitolu s obsahem vlhkosti menším než 3 %. Hydroskopičnost tohoto prášku je

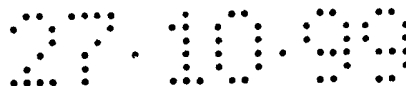


používána pro sušení vlhkých směsí. (Evropská patentová přihláška 0231643).

Krystalizace dihydrátu laktitolu byla pravděpodobně poprvé zveřejněna Senderensem v J.B., Compt. Rend 170, (1920) str. 47 až 50. Roztok laktitolu, který byl získán hydrogenací byl pomalu odpařen při pokojové teplotě tak, že pomalu započala krystalizace. Teplota tání výsledného produktu byla 78 °C a Senderens chybně uvedl, že se jedná o monohydrát. Nicméně se jeví jako zřejmé od Wolfroma, M.L., a dalších v J. Am. Chem. Soc. 74 (1952) str. 1105, že produkt získaný Senderensem, byl dihydrát který má obsah vlhkosti 9,5 %. Obsah vlhkosti byl určen za pomoci Karl Fischerovy metody a teplota tání byla mezi 76 až 78 °C.

Pokus připravit monohydrát laktitolu pomocí krystalizace byl proveden v roce 1979 Velthuijsenem, J.A., v J. Agric. Food Chem. 27, (1979) str. 680. Nicméně produktem byl znečištěný hydrát se strukturou obsahující 4,5 % dalších cukrů.

Další pokus krystalizace monohydrátu laktitolu byl proveden v roce 1981 jak je popsáno v Evropském patentu 0 039981. Vynálezci považovali tento výsledný produkt krystalizace za čistý monohydrát laktitolu s teplotou tání od 121 do 123 °C. Jakkoli krystalizace byla provedena při konstantní teplotě 45 °C, nebo 20 °C, výsledkem bylo vysrážení ze směsi laktitol-voda. Tento produkt byl poté sušen a byly získány krystaly s teplotou tání od 110 °C do 125 °C. Rozmezí teplot tání výsledného produktu ukazuje, že produktem byla částečně anhydratovaná forma hydrátu laktitolu. Přihlašovatel zjistil, že

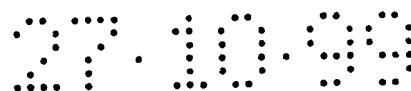


není možné připravit strukturně čistý monohydrát laktitolu způsobem, který je popsán ve výše uvedeném EP 0 039981.

EP 0 039981 také popisuje způsob přípravy dihydrátu laktitolu pomocí naočkování vodného laktitolového roztoku dihydrátem laktitolu s následnou krystalizací při konstantní teplotě od 10 °C do 25 °C. Získané dihydráty měly teplotu tání v rozmezí 78 až 83 °C. Podle uvedeného patentu roztok laktitolu poskytl monohydrát při 25 °C, jestliže bylo provedeno naočkování monohyrátem, ale jestliže bylo provedeno naočkování dihydrátem, tak vznikl dihydrát laktitolu. To je v rozporu se zjištěním současných vynálezců. Podle J. Kivikoskiho a ostatních v Carbohydrate Research, 233 (1992) str.53 až 59, je uvedeno, že čistý, krystalický dihydrát laktitolu má teplotu tání od 70 do 72 °C, což indikuje, že získaný dihydrát podle výše uvedeného EP patentu nebyl strukturně čistým dihydrátem laktitolu.

Příprava trihydrátu laktitolu je opsaná například v Evropské patentové přihlášce EP 0 381 483. Způsob zahrnuje krystalizaci vodného, nebo rozpouštědlo obsahujícího roztoku laktitolu při teplotě od 0 do 30 °C. Způsob podle příkladů provedení používá velmi vysokou koncentraci laktitolu, což obvykle může vést ke srážení ve srovnání s trihydrátem laktitolu, tak také ve srovnání se směsí dihydrátu a trihydrátu laktitolu. Teplota tání výsledného produktu byla 52 až 56 °C. Struktura trihydrátu laktitolu byla popsána v Carbohydrate Research, 233 (1992), str.189 až 195.

Připravený čistý monohydrát laktitolu má mřížkovou konstantu $a=0,7815$ nm (7,815 Å), $b=1,2682$ nm (12,682 Å), $c=1,5927$ nm (15,927 Å), a teplota tání je v rozmezí od 90 do 100 °C, výhodně



od 94 do 98 °C. Je to první úspěšný způsob popsáný v EP 0 456 636, který je v textu začleněn jako odkaz. Rozmezí teploty tání bylo určeno, stejně jako v této přihlášce Büchi Tottolovou aparaturou na měření teploty tání. Obsah laktitolu ve strukturně čistém monohydrátu laktitolu byl větší než 99,5 % vztaženo na základní suchou látku a obsah vlhkosti byl od 4,85 do 5,15 %.

Způsob krystalizace podle EP 0 456 636 probíhá za krystalizačních teplot od 80 do 30 °C, a krystalizace je prováděna jako krystalizace, která probíhá za snížené teploty, nebo za odpařování. V příkladech provedení EP 0 456 636. se uvádí, že monohydrát laktitolu při krystalizaci za snížené teploty byl získán při teplotě okolo 40 °C. Poněvadž bylo ochlazování na konci krystalizace rychlé, a protože byly přítomné krystaly monohydrátu laktitolu v čistém stavu byl produktem čistý monohydrát laktitolu, i přes fakt, že teplota byla snížena až na 40 °C, nebo nižší.

Krystalizační testy v uvedeném EP 0 456 636 ukazují, že jestliže krystalizace monohydrátu laktitolu byla prováděna řízeným způsobem pro dosažení požadované velikosti krystalů, s podobnou velikostí krystalů, musí být tato krystalizace, aby byla účinná, prováděna takovým způsobem, že je provedeno přesycení matečného roztoku, které zůstává níže než 1,3 (s výhodou 1,2) s ohledem na laktitol po dobu celé krystalizace.

Podle JP přihlášky 13220/89 může být monohydrát laktitolu připraven krystalizací při teplotě od 20 do 70 °C. Získaný krystalický produkt má teplotu tání od 102 do 105 °C.

Výše uvedený dosavadní stav techniky jasně ukazuje, že krystalizace laktitolu je složitým tématem, kde získané produkty

krystalizace mohou být čisté krystalické sloučeniny ve formě čistého anhydridu, monohydrátu, dihydrátu, nebo trihydrátu, ale krystaly mohou také obsahovat směs různých struktur laktitol - voda.

Dosavadní literatura je plná vzájemně si odporujících údajů, kterými jsou rozmezí teplot, krystalizační podmínky pro získání krystalické formy. Je evidentní, že pro průměrného odborníka v oboru by mělo být přínosem, aby měl k měření přesné přístroje pro sledování podmínek za kterých probíhá krystalizace jedné, nebo dalších čistých krystalických forem.

Takovéto přesné přístroje pro sledování krystalizace laktitolu v rozmezí teplot od 100 do 0 °C poskytuje tento vynález, jak je uvedeno v připojených patentových nárocích.

Tento vynález poskytuje pro průměrného odborníka v oboru řešení známého problému, jestliže některé specifické krystalické formy laktitolu mohou snadněji a ochotněji krystalizovat z roztoku laktitolu. Vynález poskytuje pro experta nástroje ke sledování teploty pro některou danou koncentraci, tak jako udržování přesycení pro vhodnou hladinu výše uvedeného grafu rozpustnosti pro požadované formy krystalů laktitolu.

Rozmezí specifické teploty pro některé krystalické formy, je podle vynálezu vyjádřeno průsečíkem mezi jednotlivými křivkami rozpustnosti sousedních krystalických forem a křivky rozpustnosti požadované krystalické formy. Způsob podle vynálezu poskytuje odborníkovi v oboru jistotu, že výsledným produktem budou skutečně strukturně čisté krystaly laktitolu v některých ze svých specifických forem. Uvedený graf rozpustnosti, poprvé

také uvádí omezenou oblast, kde monohydrát laktitolu má stabilní krystalickou formu.

Podstata vynálezu

Specifickým rysem tohoto vynálezu je objevení způsobu krystalizace krystalických forem laktitolu v čisté krystalické formě oddělené od dalších krystalických forem, při teplotním rozmezí od 100 °C do 0 °C.

Přítomný vynález popisuje způsob krystalizace laktitolu z vodného roztoku laktitolu. Čistota laktitolu není menší než 80 % (na obsah DS), s výhodou není čistota laktitolu menší než 90 % nebo vyšší. Výsledkem krystalizace je strukturně čistá forma laktitolu vybraná ze skupiny obsahující anhydrid laktitolu, monohydrát, dihydrát a trihydrát laktitolu. Dosáhne se toho ochlazením uvedeného roztoku laktitolu z teploty stejné, nebo nepatrně nižší než je nejvyšší teplota pro stabilní oblast pro jednotlivé krystalické formy laktitolu, až do teploty stejné, nebo nepatrně vyšší než je nejnižší teplota pro stabilní oblast uvedených krystalických forem laktitolu. Uvedené stabilní oblasti jsou definovány jednotlivě s teplotním omezením od 100 °C do 0 °C s průsečíkem křivek rozpustnosti, které jsou definované v následujících rovnicích 1 až 4:

$$\text{anhydrid} \quad \text{s/\%} \quad = 59,6 + 0,3003 \text{ t/}^\circ\text{C} \quad (1)$$

$$\text{monohydrát} \quad \text{s/\%} \quad = 50,2 + 0,4346 \text{ t/}^\circ\text{C} \quad (2)$$

$$\text{dihydrát} \quad \text{s/\%} \quad = 39,7 + 0,6332 \text{ t/}^\circ\text{C} \quad (3)$$

trihydrát s/% = $33,4 + 1,1482 t / ^\circ\text{C}$ (4)

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) každé jednotlivé formy laktitolu vypočtené z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem:

$\text{hmotnost laktitolu} / (\text{hmotnost laktitolu} + \text{hmotnost vody}) \times 100 \%$;

t je teplota ve $^\circ\text{C}$;

a při udržování přesycení uvedeného laktitolového roztoku na hodnotě od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.) pro jednotlivé výše uvedené křivky rozpustnosti jednotlivých krystalických forem laktitolu pro jednotlivé krystalizační oblasti.

Přesycení je výhodně udržováno na požadované hodnotě okolo 1 až 8 % výše uvedené rovnice rozpustnosti za pomoci sledování teploty a koncentrace laktitolu v roztoku. Přesycení je s výhodou udržováno na 7 % (hmotn./hmotn.), nebo menším. Při přesycení menším než 1 % budou výtěžkem velmi čisté krystaly, ale krystalizační rychlost je při tak nízkém přesycení pro komerční účely obecně příliš pomalá.

Podle výhodného provedení je přesycení udržováno na požadované hladině sledováním obsahu laktitolu v roztoku laktitolu a nastavením teploty. Obsah laktitolu může být sledován pomocí měření refraktometrického indexu laktitolového roztoku.

Dále bylo zjištěno, že požadovaná krystalická forma se vytváří na počátku krystalizace a ke zvýšení krystalizační rychlosti je roztok laktitolu výhodně naočkován pro počátek

krystalizace malými krystaly krystalické formy laktitolu, která má být krystalována pro příslušnou stabilní oblast.

Jestliže je požadována krystalizace za snížené teploty, může tato předcházet krystalizaci za odpařování a dále zvyšování výtěžku požadované krystalické formy. Teplota při odpařovací krystalizaci by měla být s výhodou držena v stabilní oblasti krystalizace požadované formy laktitolu, nejvýhodněji v uzavřené střední části oblasti stability, za stálého udržování přesycení na 8 % (hmotn./hmotn.), nebo méně.

Tento vynález také poskytuje způsob krystalizace strukturně čistého krystalického anhydridu laktitolu pomocí ochlazování roztoku laktitolu. Čistota laktitolu v tomto případě není menší než 80 % (na obsah DS), výhodně 90 %, nebo vyšší, při teplotě 100 °C, nebo nepatrně nižší až do teploty 69 °C, nebo nepatrně nižší, při udržování přesycení uvedeného roztoku laktitolu na hodnotě od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.), s křivkou rozpustnosti, která je definována následující rovnicí:

$$s/\% = 59,6 + 0,3003 t/^{\circ}\text{C} \quad (1)$$

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) anhydridu laktitolu vypočtená z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem: hmotnost laktitolu / (hmotnost laktitolu + hmotnost vody) x 100 %;

t je teplota ve °C

Výsledné krystaly anhydridu laktitolu jsou s výhodou získány při teplotě nad 66 °C, a sušeny. Výtěžkem byl čistý, krystalický

anhydrid laktitolu s teplotou tání v rozmezí 146 až 152 °C a s obsahem vlhkosti 0 až 0,5 %.

Vynález také poskytuje způsob krystalizace strukturně čistého krystalického monohydrátu laktitolu pomocí ochlazování roztoku laktitolu, kde čistota laktitolu není menší než 80 % (na obsah DS), s výhodou 90 %, nebo vyšší při teplotě 69 °C, nebo nepatrně nižší až do teploty 53 °C, nebo nepatrně vyšší, při udržování přesycení uvedeného roztoku laktitolu na úrovni od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.), nad křivkou rozpustnosti, která je definována následující rovnicí:

$$s/\% = 50,2 + 0,4346 t/^{\circ}\text{C} \quad (\text{Rov. 2})$$

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) monohydrátu laktitolu vypočtená z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem:
 $\text{hmotnost laktitolu} / (\text{hmotnost laktitolu} + \text{hmotnost vody}) \times 100 \%$;
 t je teplota ve °C.

Po vykrytalování výsledných krystalů v některé příslušné oblasti stability by mohly být krystaly s výhodou znovuzískány při teplotě blízké, nebo až nejnižší uvedené oblasti stability. Například, jestliže připravujeme monohydrát laktitolu, který má oblast stability od 69 °C do 53 °C, jsou krystaly výhodně odděleny kolem 50 °C. Takto se krystaly připravují snadněji a je jisté, že znovuzískané krystaly jsou skutečně krystaly monohydrátu, které vznikly, aniž by byla provedena speciální opatření.

Jakkoli odborník v oboru ví, že růst krystalů při krystalizaci bude přednostně pokračovat kolem krystalů, které jsou již přítomny v roztoku, proto je v EP 0 456 6366 popsána krystalizace za snížené teploty kde růst krystalů monohydrátu pokračuje také při teplotě nižší než 53 °C, který je způsoben množstvím čistých krystalů monohydrátu v roztoku. Nicméně krystalizace v této fázi nemůže pokračovat a ochlazování by mělo být rychlejší.

Výsledné krystaly monohydrátu laktitolu jsou výhodně sušeny, za vzniku čistého krystalického monohydrátu laktitolu, který má teplotu tání v rozmezí od 90 do 100 °C a obsah vlhkosti od 4,9 do 5,1 %.

Tento vynález dále popisuje způsob krystalizace strukturně čistého krystalického dihydrátu laktitolu, pomocí ochlazování roztoku laktitolu, který má čistotu laktitolu větší než 80 % (na obsah DS), výhodně má čistotu 90 %, nebo vyšší při teplotě 53 °C, nebo nepatrně nižší až po teplotu 12 °C , nebo nepatrně vyšší. Hodnota přesycení uvedeného roztoku laktitolu je udržována na hodnotě od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.) nad křivkou rozpustnosti definovanou následující rovnicí;

$$s/\% = 39,7 + 0,6332 t/^{\circ}\text{C} \quad (\text{Rov. 3})$$

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) dihydrátu laktitolu vypočtená z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem: hmotnost laktitolu / (hmotnost laktitolu + hmotnost vody) x 100 %;

t je teplota ve $^{\circ}\text{C}$

Výsledné krystaly dihydrátu laktitolu jsou s výhodou získány při teplotě nad 12°C , a sušeny. Výtěžkem byl čistý, krystalický dihydrát laktitolu s teplotou tání v rozmezí 72 až 75°C a s obsahem vlhkosti $9,4$ až $9,6\%$.

Vynález také poskytuje způsob krystalizace strukturně čistého krystalického trihydrátu laktitolu pomocí ochlazování roztoku laktitolu, kde čistota laktitolu není menší než 80% (na obsah DS), s výhodou 90% , nebo vyšší při teplotě 12°C , nebo nepatrně nižší až do teploty 0°C , nebo nepatrně vyšší, při udržování přesycení uvedeného roztoku laktitolu na hodnotě od 1 do 8% (hmotn./hmotn.), nad křivkou rozpustnosti, která je definována následující rovnicí:

$$s/\% = 33,4 + 1,1482 t/^{\circ}\text{C} \quad (\text{Rov. 4})$$

kde

s je rozpustnost $\%$ (hmotn./hmotn.) trihydrátu laktitolu vypočtená z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem:
 $\text{hmotnost laktitolu} / (\text{hmotnost laktitolu} + \text{hmotnost vody}) \times 100\%$;
 t je teplota ve $^{\circ}\text{C}$

Výsledné krystaly trihydrátu laktitolu jsou s výhodou získány při teplotě nepatrně nad 0°C , a sušeny. Výtěžkem byl čistý, krystalický trihydrát laktitolu s teplotou tání v rozmezí 38 až 45°C a s obsahem vlhkosti $13,4$ až $13,8\%$.

Obsah vody v krystalech je s výhodou měřen metodou Karl Fischera. Teplota tání je s výhodou měřena pomocí mikroskopu pro měření teploty tání.

Přesné určení rozmezí teploty tání krystalů laktitolu, může být úspěšnější jestliže jsou vzorky jemně drcených krystalů umístěny do několika kapilárních trubiček a tyto trubičky jsou před měřením zataveny na otevřených koncích. Měření jsou prováděna běžnou aparaturou na měření teploty tání pro různé konstantní teploty za použití jedné kapilární trubičky na jedno měření až do nalezení rozmezí, kdy krystaly začínají tát.

Jestliže určujeme teplotu tání, musíme vzít v úvahu, že například roztavený monohydrát laktitolu má při své teplotě tání vysokou viskozitu, proto je brána do úvahy doba (dokonce 2 minuty) dříve než se vzorek stejnoměrně rozptýlí po stěnách kapilární trubičky.

Výhodou jsou výborné technické a fyzikální vlastnosti čistého monohydrátu laktitolu, zvláště jsou vhodné jako náhražka cukru pro diabetiky, jako dietetické produkty, nebo produkty šetrné k zubům. Kombinací monohydrátu laktitolu s dalšími látkami, nebo intenzivními sladidly, jako je sacharin, Aspartam, Acesulfam K, Alitan, Sukralóza, Steviosid, nebo xylitol, může být připraven produkt, který se velice podobá cukru, nicméně má nižší energetický obsah a dále je šetrný k zubům. Takovýto produkt může být použit namísto cukru, to znamená pro výrobky z cukru, v cukrovinkách, pekařských výrobcích, potravinách z obilovin, zákuscích, džemech, nealkoholických nápojích, čokoládě, žvýkací gumě, stolních sladidlech a ve zmrzlinách, tak

také pro přípravu kosmetických a farmaceutických přípravků jako jsou zubní pasy atd.

Krystalický bezvodý laktitol je také vhodný jako náhražka cukru pro potravinové suroviny a sladidla. Bezvodý laktitol může být také kombinován s dalšími sladidly jako je sacharin a xylitol. Bezvodý laktitol je zejména vhodný pro přípravu čokolády.

Dihydrát laktitolu může být také použit jako sladidlo v potravinách stejně tak jako monohydrát laktitolu a bezvodý laktitol. Zásadou vyššího obsahu vody je dihydrát laktitolu o něco méně hygroskopický než monohydrát laktitolu. Nicméně jeho nižší teplota tání způsobuje, že může být upotřeben v dalších aplikacích, kdežto monohydrát laktitolu, nebo anhydrid laktitolu, mohou být vhodnější pro některá další použití.

Teplota tání trihydrátu laktitolu je dokonce nižší než u dihydrátu laktitolu, u kterého je použití omezeno pro použití jako sladidlo. Avšak, jestliže je potřeba nízkotající nehygroskopický krystalický laktitol, potom lze správně vybrat trihydrát laktitolu.

Tento vynález dále zahrnuje nástroje dobře informovaným znalcům, když některé specifické krystalické formy budou krystalizovat z roztoku laktitolu při specifickém teplotním rozmezí. To poskytuje znalci oblasti stability, které mu umožňují přípravu čistých krystalů požadovaných laktitolových sloučenin. Vynález dále poskytuje znalci nástroje pro sledování teploty pro jakoukoliv požadovanou koncentraci, tak také k udržení přesycení s vhodnou úrovní nad křivkou grafu

rozpustnosti pro hydráty laktitolu, nebo pro anhydridové formy laktitolu.

Určení rozpustnosti a stability krystalů laktitolu ve vodě je uvedeno dále.

Test rozpustnosti 1

Látky a způsoby

Laktitol, který byl použit v testech, měl vysoký obsah monohydrátu laktitolu- Laktitol MC (šarže 21769) připraven Xyrofin OY, Finsko podle EP 0456636. Tento monohydrát byl také použit jako očkovací krystalky. Jestliže byl dihydrát laktitolu studován při teplotách od 45 do 55 °C, byl použit připravený dihydrát laktitolu ve výzkumné laboratoři přihlašovatele 20. 12. 1994 (krystalizace č. 3), jak pro roztok, tak jako očkovací krystaly. Obsah vody v dihydrátu laktitolu byl 9,42 % hmotnostních, měřeno pomocí coulometru Karl Fischerovou metodou. Pro tyto účely byla použita destilovaná voda.

Pro určení rozpustnosti roztoku bylo použito přesycení od 5 g/100 g roztoku.

Pro 35 °C bylo přesycení 10 g/100 g. Také pro teploty 5 °C, 10 °C, a 15 °C, bylo přesycení 10 g/100 g , protože přesycení muselo být vyšší než rozpustnost monohydrátu, který byl použit pro naočkování. Roztoky byly připraveny rozpuštěním monohydrátu ve vodě při teplotě nad teplotou rozpustnosti. Roztoky, které byly použity při 65 °C, a 75 °C, byly připraveny odpařením ve vakuové rotační odparce. Koncentrace byly určeny pomocí refraktometrických indexů (RI). Hmotnosti roztoků jsou uvedeny v Tabulce 1. Roztoky byly připraveny při teplotách 5 °C, 10 °C,

a 15 °C, ve dvoulitrových duplikátorech. Další roztoky byly připraveny ve 200, nebo 250 ml odměrných nádobách.

Laktitol byl nejdříve rozpuštěn, a roztok byl poté ochlazen na testovací teplotu. Roztok byl naočkován jemně rozmělněnými krystaly monohydrátu (2 testy s krystaly dihydrátu). Hmotnosti očkovacích krystalů jsou uvedeny v Tabulce 1. Roztoky připravené v odměrných nádobách byly míchány magnetickým míchadlem v zapouzdřené nádobě s motorem řízeným mixérem.

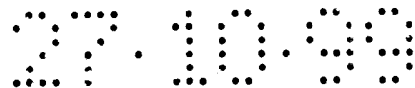
Tabulka 1 Hmotnosti složek roztoků

Teplota °C	laktitol- monohyrát g	voda g	očkování g	suchá látka konc. susp. g/100 g
5,1	493,33	419,40	13,14	52,0
10,2	530,2	360,4	10,6	57,0
15,0	805,70	540,00	12,7	57,2
25,6	140,85	80,18	2,38	60,9
35,0	152,14	50,02	2,13	71,7
44,8	195,61	60,01	2,69	72,9
55,0	229,40	50,00	2,96	78,2
65,0	315,38	h	2,64	81,4
74,8	238,82	h	2,75	86,6
45	203,64 (dih)	50,21	2,80 (dih)	72,8
55	425,79 (dih)	74,59	5,14 (dih)	78,8

h= odpařováno podle RI

dih= dihydrát

Krystalizace laktitolu a uvedení roztoku do rovnováhy bylo sledováno pomocí měření refraktometrického indexu (RI) matečného roztoku. Před odebráním vzorku byly krystaly ponechány



sedimentovat na spodní části nádoby, takže měření RI mohlo být přesné jak jen bylo možné. Sedimentace krystalů byla pomalá s následkem vysoké viskozity roztoku laktitolu.

Tedy, RI matečného roztoku bylo měřeno ze suspenze krystalů a roztoku. Dosažení konečného bodu měření čekacího času trvalo tak dlouho, že matečný roztok byl čistě oddělen a poté byla změřena hodnota RI matečného roztoku. Hodnota RI byla měřena při teplotách nižších než 55 °C s refraktometrem Index Instruments GPR-11-37 a při teplotách vyšších než 55 °C refraktometrem Zeiβ. Oba refraktometry byly zkalibrovány.

Rovnovážný stav roztoku byl obecně sledován po dobu 7 až 14 dnů, ale pouze pro 3 dny v tom případě, jestliže bylo použito dihydrátu jako očkovacích krystalů. Konečné měření teploty roztoku bylo provedeno pomocí rtuťového teploměru, který měl rozsah měření teploty od 0 do 150 °C a měření mělo přesnost 0,2 °C. Přesnost tohoto teploměru byla kontrolována kalibrovaným teploměrem.

Poté co krystalická suspenze dosáhla rovnovážného stavu, byly krystaly odděleny pomocí odstředování po dobu 15 minut při 5000 otáčkách za minutu za použití husté tkaniny. Část krystalů byla sušena při 60 °C v sušičce přes noc. Obsah vody v sušených a nesušených krystalech byl měřen pomocí Karl Fischerovy metody nebo pomocí coulometrické Karl Fischerovy metody. Kromě toho byl analyzován průběh tání krystalů.

Výsledky

Konečná rozpustnost pro sledované teploty je uvedena v Tabulce 2 a 3 a kromě toho jsou zde uvedeny krystalické formy.

Krystalická forma byla stanovena z obsahu vody nesusšených krystalů, a z rozsahu teplot tání. Obsah vody je uveden v Tabulkách 4 a 5 a průběh tání v Tabulce 6.

Tabulka 2

Rovnovážné rozpustnosti laktitolu a krystalické formy laktitolu, jestliže bylo použito monohydrátu laktitolu jako očkovacích krystalů

Teplota °C	Rozpustnost, g/100 g	Krystalická forma
5,1	42,3	trihydrát
10,2	45,7	dihydrát
15,0	48,8	dihydrát
25,6	56,3	dihydrát
35,0	61,7	dihydrát
44,8	69,4	směs
55,0	75,2	monohydrát
65,0	79,6	monohydrát
74,8	82,7	bevodá

Tabulka 3

Rovnovážné rozpustnosti laktitolu a krystalické formy laktitolu, jestliže bylo použito dihydrátu laktitolu jako očkovacích krystalů

Teplota °C	Rozpustnost, g/100 g	Krystalická forma
45,0	69,1	dihydrát
54,7	73,4	monohydrát

Tabulka 4

Obsah vody v krystalech v hmotnostních %, jestliže bylo jako očkovacích krystalů použito krystalů monohydrátu laktitolu.

Teplota, °C	Obsah vody v %
5,1	14,31
10,2	9,97
15,0	10,18
25,6	9,70
35,0	10,24
44,8	5,57
55,0	5,24
65,0	5,23
74,8	0,48

Tabulka 5

Obsah vody v krystalech v hmotnostních %, jestliže bylo jako očkovacích krystalů použito krystalů dihydrátu laktitolu.

Teplota, °C	Sušeno/60°C
45,0	8,9
54,7	5,14

Tabulka 6

Teplota tání (t.t.) vzorků při testu rozpustnosti

Testovaná teplota °C	Teplota tání °C
5,1	59,1 až 60,5
10,2	75 až 80
15,0	72,2 až 72,5
25,6	-
35,0	74,6 až 75,8
44,8	94,5 až 95,8
55,0	97,5 až 100,6
65,0	95,3 až 97,2
74,8	152 až 153,1

Hodnoty rozpustnosti z Tabulky 2 byly kombinovány s některými dříve uvedenými hodnotami. Zkušební křivky bodů rozpustnosti byly sestrojeny jako lineární regrese, za použití hmotnostních procent jako jednotky koncentrace. Rozpustnosti hydrátových forem v oblastech krystalizace byly nalezeny jako téměř lineární. Regrese byly provedeny za pomoci plochy programu Excel 5.0^R. Rovnice rozpustnosti různých hydrátových forem jsou uvedeny v rovnicích (I) až (IV):

Bezvodý:	s	= 59,55+0,3003	t	Rov. (I)
	-----		-----	
	g/100g		°C	
Monohydrát:	s	= 50,21+0,4346	t	Rov. (II)
	-----		-----	
	g/100g		°C	
Dihydrát:	s	= 39,55+0,6332	t	Rov. (III)
	-----		-----	
	g/100g		°C	
Trihydrát:	s	= 39,55+0,6332	t	Rov. (IV)
	-----		-----	
	g/100g		°C	

Regrese trihydrátu, nemůže být brána, že je absolutně přesná, protože pro regresi byly použity pouze tři měřicí body: jeden přesný bod, jeden nejistý bod a jeden vypočtený bod.

Závěrečné zhodnocení

Body teploty rozpustnosti a regresní křivky jsou uvedeny na obrázku 1. Bylo nalezeno, že regresní křivky odpovídají bodům pro jednotlivé teploty rozpustnosti velmi dobře. Z průsečíku křivek rozpustnosti je možno určit oblasti stability pro různé

formy laktitolu. V další tabulce jsou uvedeny nalezené teploty pro oblasti stability pro různé formy laktitolu.

Trihydrát:	teplota < 12 °C (tato teplota není přesná)
Dihydrát :	od 12 °C do 53 °C
Monohydrát:	od 53 °C do 69 °C
Bezvodý:	teplota > 69 °C

Jestliže jsou použity očkovací krystaly, množství těchto krystalů a rychlost krystalizace mají vliv na rozmezí oblasti teploty krystalizace, zvláště pak to platí pro nižší hranice oblasti stability.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady provedení slouží pouze pro ilustraci provedení vynálezu, a nemohou být pro tento vynález brány jako omezující.

Příklad 1

Krystalizace za snížené teploty; monohydrát laktitolu

Krystalizace je prováděna s čistým monohydrátem laktitolu, počáteční filtrací deionizovaného roztoku laktitolu. Roztok laktitolu je připraven z hydrogenovaného roztoku laktózy pomocí běžných postupů.

Krystalizace je provedena následujícím postupem: roztok laktitolu, který má čistotu okolo 98% laktitolu v suché látce, je odpařen na 82 % hmotnostních při teplotě vyšší jak 70°C

a převeden do obvyklého válcovitého dávkovacího krystalizéru s ochlazováním, který je opatřen mixerem a obalem s recyklací vody. Teplota krystalizéru je řízena pomocí mikroprocesoru. Krystalizace je prováděna řízením rychlosti ochlazování, takže přesycení matečného louhu nepřevyšuje 8 %.

Teplota roztoku v krystalizéru je nastavena na 69 °C, ve kterém je roztok naočkován drcenými krystaly monohydrátu laktitolu. Velikost očkovacích krystalů je od 0,02 do 0,05 mm, a jejich množství je 0,004 % hmotnostních na dávku laktitolu. Po naočkování je hmota ochlazena v 10 hodinách až na 53 °C, při konstantní rychlosti ochlazování, zatímco je sledováno přesycení pomocí měření refraktometrického indexu (RI). Přesycení je udržováno na 5 až 7 %, jak je uvedeno v rovnici 2.

$$s/\% = 50,2 + 0,4346 t/^{\circ}\text{C} \quad (\text{Rov. 2})$$

Krystaly jsou odděleny z matečného louhu při teplotě okolo 50 °C, pomocí obvyklé válcové centrifugy a krystaly jsou promyty 5 % vody na obdržené množství připravených krystalů. Odstředěné krystaly jsou sušeny v bubnové sušičce za použití obvyklého postupu. Výtěžek monohydrátu laktitolu je okolo 40 % hmotnostních na dávku laktitolu.

Výsledné krystaly monohydrátu laktitolu mají teplotu tání od 94 do 98 °C a obsah vody 5,0 % (Karl Fischer).

Krystalizace podle příkladu 1 je určena pro ilustraci proveditelnosti způsobu podle vynálezu, ale krystalizace může být také provedena způsobem, který je zrovna potřeba pro obvyklý pracovní postup, při požadované běžně účinné operaci vedoucí k produktu. Takováto krystalizace může být také provedena bez přidání očkovacích krystalů, to znamená, že to je krystalizace ,

při které se tvoří v roztoku spontánně očkovací krystaly. Dále může být krystalizace účinná v kombinaci s odpařovací krystalizací, jak je uvedeno v Příkladu 2. Krystalizace může být také provedena jako kontinuální pracovní postup, při kterém je udržována teplota od 69 do 53 °C, a přesycení matečného louhu je udržováno pod 8 % (hmotn./hmotn.).

Příklad 2

Krystalizace za snížené teploty, kombinovaná s odpařovací krystalizací

Krystalizace monohydrátu laktitolu je provedena stejným způsobem jako v příkladu 1, kde je roztok laktitolu připraven hydrogenací za pomoci obecných postupů, jak je uvedeno v příkladu 1. Roztok je krystalizován za odpařování, po dobu asi 4 hodin při teplotě 59 až 63 °C. Poté je krystalizační dávka podrobena krystalizaci za snížené teploty v rozmezí teplot od asi 63 °C do 53°C, jak je popsáno v příkladu 1.

Při odpařovací krystalizaci je roztok laktitolu koncentrován v běžném odpařovacím krystalizéru při tlaku okolo 180 mbar až na suchou látku o obsahu okolo 81 % hmotnostních. Roztok je naočkován jemně drcenými krystaly monohydrátu laktitolu. Po naočkování je další dávka roztoku vložena do krystalizéru, a poté je provedeno další odpařování při teplotě od 59 do 63 °C po dobu 4 hodin. Výsledné krystaly jsou odděleny při 50,5 °C, a sušeny jak je popsáno v příkladu 1.

Krystalizace je prováděna pomocí řízeného odpařování, a ochlazováním je drženo přesycení matečného louhu menší než 8 %.

Monohydrát laktitolu poskytl výtěžek okolo 60 % hmotnostních laktitolu na dávku. Jeho teplota tání byla od 94 do 98 °C, a obsah vody byl 5,0 %.

Příklad 3

Krystalizace za snížené teploty ; bezvodý laktitol

Roztok laktitolu obsahující okolo 98 % laktitolu na suchou pevnou látku byl odpařen na koncentraci okolo 91 % hmotnostních při teplotě okolo 95°C a převeden do obvyklého válcovitého dávkovacího krystalizéru s ochlazováním, který je opatřen mixerem a obalem s recyklací vody. Teplota krystalizéru je řízena pomocí mikroprocesoru.

Ochlazování louhu je prováděno rychlostí 10 °C za 15 hodin, za stálého míchání a po této době se začínají tvořit krystaly. Ochlazování pokračuje až do teploty 75 °C. Po té jsou krystaly odstředěny, rychle promyty vodou a sušeny na fluidním loži při teplotě okolo 65 °C. Výtěžek připravených sušených krystalů byl 30 %. Teplota tání krystalů je od 149 °C do 152 °C, s obsahem vody 0,2 %.

Krystalizace může být také provedena v několika krocích. Tímto postupem je dokonce získán lepší výtěžek.

Během ochlazování je monitorováno přesycení pomocí měření RI a je zjištěno že, nevzniká další úbytek přesycení bezvodého laktitolu podle rovnice rozpustnosti (Rovnice 1). Přesycení je udržováno na hodnotě, která není vyšší než 6 až 8 % (hmotn./hmotn.) podle výše uvedené rovnice.

Příklad 4

Krystalizace za snížené teploty; dihydrát laktitolu

Dihydrát laktitolu je krystalizován z hydrogenovaného sirupu laktitolu s čistotou 98,5 % pomocí ochlazování. Drcené krystaly dihydrátu laktitolu, které jsou očkovacími krystaly jsou přidány při 50 °C a ochlazování pokračuje až na 15 °C. Krystaly jsou odstředěny a výtěžek činí 52 % krystalů o velikosti 0,9 mm. Krystaly jsou sušeny při teplotě okolo 50 °C.

Utvořené krystaly dihydrátu laktitolu mají teplotu tání od 70 do 72 °C, s obsahem vody 9,5 %.

Počáteční přesycení roztoku stejně jako přesycení během ochlazování je sledováno za pomoci měření RI a výsledkem je zjištění, že přesycení neklesá pod rovnici rozpustnosti dihydrátu laktitolu (rovnice 3).

Přesycení je udržováno na hodnotě ne vyšší než 6 až 8 % (hmotn./hmotn.) podle výše uvedené rovnice.

Příklad 5

Krystalizace za snížené teploty; trihydrát laktitolu

Trihydrát laktitolu je krystalizován z roztoku laktitolu, který má čistotu kolem 98 % hmotnostních. Dále jsou přidány očkovací drcené krystaly trihydrátu laktitolu při 10 °C, a ochlazování pokračuje až k 0 °C. Krystaly jsou odstředěny a výtěžek je 30 %. Krystaly jsou sušeny nad $MgSO_4$ a jejich nalezená teplota tání je 40 až 43 °C. Obsah vody činí 13,6 %.

Počáteční koncentrace roztoku, tak také koncentrace během ochlazování je sledována za pomoci měření RI a výsledkem je zjištění, že přesycení neklesá pod rovnici rozpustnosti trihydrátu laktitolu (rovnice 4). Přesycení je udržováno na hodnotě ne vyšší než 6 až 8 % (hmotn./hmotn.) podle výše uvedené rovnice.

Postup zvyšování výtěžku pro výše uvedenou krystalizaci za snížené teploty je opakován v několika krocích, za stálého sledování přesycení.

P a t e n t o v é n á r o k y

(změněné)

1. Způsob krystalizace laktitolu z vodného roztoku laktitolu, který nemá čistotu laktitolu menší než 80% (na obsah DS), s výhodou 90 % nebo vyšší, **vyznačující se tím, že** zahrnuje krystalizaci strukturně čistých forem laktitolu vybraných ze skupiny sestávající z anhydridu laktitolu, monohydrátu, dihydrátu a trihydrátu laktitolu pomocí ochlazování uvedeného roztoku laktitolu z teploty stejné, nebo nepatrně nižší než je nejvyšší teplota pro stabilní oblast pro jednotlivé krystalické formy laktitolu, až do teploty stejné, nebo nepatrně vyšší než je nejnižší teplota pro stabilní oblast uvedené krystalické formy laktitolu a tyto uvedené stabilní oblasti jsou definovány jednotlivě s teplotním omezením od 100 °C do 0 °C průsečíkem křivek rozpustnosti, které jsou definované v následujících rovnicích (1) až (4):

$$\text{anhydrid} \quad s/\% = 59,6+0,3003 \text{ t}/^{\circ}\text{C} \quad (1)$$

$$\text{monohydrát} \quad s/\% = 50,2+0,4346 \text{ t}/^{\circ}\text{C} \quad (2)$$

$$\text{dihydrát} \quad s/\% = 39,7+0,6332 \text{ t}/^{\circ}\text{C} \quad (3)$$

$$\text{trihydrát} \quad s/\% = 33,4+1,1482 \text{ t}/^{\circ}\text{C} \quad (4)$$

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) každé jednotlivé formy laktitolu vypočtené z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím

způsobem: $\text{hmotnost laktitolu} / (\text{hmotnost laktitolu} + \text{hmotnost vody}) \times 100 \%$;

t je teplota ve °C

a udržováním přesycení uvedeného laktitolového roztoku na hodnotě od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.) pro jednotlivé výše uvedené křivky rozpustnosti jednotlivých krystalických forem laktitolu krystalizujících v uvedených oblastech.

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** uvedené přesycení je udržováno na požadované hodnotě sledováním procentického zastoupení laktitolu v uvedeném roztoku laktitolu a případným nastavením teploty.
3. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím, že** obsah laktitolu je sledován pomocí měření refraktometrického indexu laktitolového roztoku.
4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** uvedený roztok laktitolu je naočkován na začátku krystalizace malými krystaly krystalické formy laktitolu, která má být krystalována v příslušné oblasti stability.
5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** uvedená krystalizace za snížené teploty, předchází krystalizaci za odpařování a teplota při odpařovací krystalizaci by měla být držena ve stabilní oblasti pro krystalizaci požadované formy

laktitolu, za stálého udržování přesycení na hodnotě od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.), nebo méně.

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím, že** výsledné krystaly z krystalizace, v některé z oblastí stability jsou získány při teplotě stejné nebo nižší pro uvedené oblasti stability a poté jsou sušeny.

7. Způsob podle některého z předcházejících nároků 1 až 6, **vyznačující se tím, že** zahrnuje krystalizaci strukturně čistého krystalického anhydridu laktitolu pomocí ochlazování uvedeného roztoku laktitolu při teplotě 100 °C, nebo nepatrně nižší až do teploty 69 °C, nebo nepatrně vyšší, při udržování přesycení uvedeného roztoku laktitolu na hodnotě od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.), s křivkou rozpustnosti, která je definována následující rovnicí:

$$s/\% = 59,6 + 0,3003 t/^{\circ}\text{C} \quad (\text{Rov. 1})$$

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) anhydridu laktitolu vypočtená z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem: hmotnost laktitolu / (hmotnost laktitolu + hmotnost vody) x 100 %;

t je teplota ve °C

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím, že** zahrnuje získání krystalů anhydridu laktitolu při teplotě nad 66 °C, a jejich následné sušení s výtěžkem čistého, krystalického

anhydridu laktitolu s teplotou tání v rozmezí 146 až 152 °C a s obsahem vlhkosti 0 až 0,5 %.

9. Způsob podle některého z předcházejících nároků 1 až 6, **vyznačující se tím, že** zahrnuje krystalizaci strukturně čistého krystalického monohydrátu laktitolu pomocí ochlazování roztoku laktitolu, při teplotě 69 °C, nebo nepatrně nižší až do teploty 53 °C, nebo nepatrně vyšší, při udržování přesycení uvedeného roztoku laktitolu na hodnotě od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.) s křivkou rozpustnosti, která je definována následující rovnicí:

$$s/\% = 50,2 + 0,4346 t/^{\circ}\text{C} \quad (\text{Rov. 2})$$

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) monohydrátu laktitolu vypočtená z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem:
 $\text{hmotnost laktitolu} / (\text{hmotnost laktitolu} + \text{hmotnost vody}) \times 100$
 %;

t je teplota ve °C.

10. Způsob podle nároku 9, **vyznačující se tím, že** zahrnuje získání výsledných krystalů monohydrátu laktitolu při teplotě vyšší než 50 °C a poté sušení těchto krystalů a výsledkem je získání čistého krystalického monohydrátu laktitolu, který má teplotu tání v rozmezí od 90 do 100 °C a obsah vlhkosti od 4,9 do 5,1 %.

11. Způsob podle některého z nároků 1 až 6, **vyznačující se tím, že** zahrnuje krystalizaci strukturně čistého krystalického dihydrátu laktitolu, pomocí ochlazování roztoku laktitolu, při teplotě 53 °C, nebo nepatrně nižší až po teplotu 12 °C, nebo nepatrně vyšší a přesycení uvedeného roztoku laktitolu je udržováno na hodnotě od 1 do 8 % (hmotn./hmotn.), kde křivka rozpustnosti je definována následující rovnicí:

$$s/\% = 39,7 + 0,6332 t/^{\circ}\text{C} \quad (\text{Rov. 3})$$

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) dihydrátu laktitolu vypočtená z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem: hmotnost laktitolu / (hmotnost laktitolu + hmotnost vody) x 100 %;

t je teplota ve °C

12. Způsob podle nároku 11, **vyznačující se tím, že** výsledné krystaly dihydrátu laktitolu jsou získány při teplotě nad 12 °C, a sušeny, s výtěžkem čistého, krystalického dihydrátu laktitolu s teplotou tání v rozmezí 72 až 75 °C a s obsahem vlhkosti 9,4 až 9,6 %.

13. Způsob podle některého z předcházejících nároků 1 až 6, **vyznačující se tím, že** zahrnuje krystalizaci strukturně čistého krystalického trihydrátu laktitolu při teplotě 12 °C, nebo nepatrně nižší až do teploty 0 °C, nebo nepatrně vyšší, při udržování přesycení uvedeného roztoku laktitolu na hodnotě od 1

do 8 % (hmotn./hmotn.), s křivkou rozpustnosti, která je definována následující rovnicí:

$$s/\% = 33,4 + 1,1482 t/^{\circ}\text{C} \quad (\text{Rov. 4})$$

kde

s je rozpustnost % (hmotn./hmotn.) trihydrátu laktitolu vypočtená z hmotnosti laktitolu a vody, následujícím způsobem:
 $\text{hmotnost laktitolu} / (\text{hmotnost laktitolu} + \text{hmotnost vody}) \times 100$
%;

t je teplota ve $^{\circ}\text{C}$.

14. Způsob podle nároku 13, **vyznačující se tím, že** zahrnuje získání výsledných krystalů trihydrátu laktitolu při teplotě kolem 0°C , s následným sušením s výtěžkem čistého, krystalického trihydrátu laktitolu s teplotou tání v rozmezí 38 až 45°C a s obsahem vlhkosti 13,4 až 13,8 %.

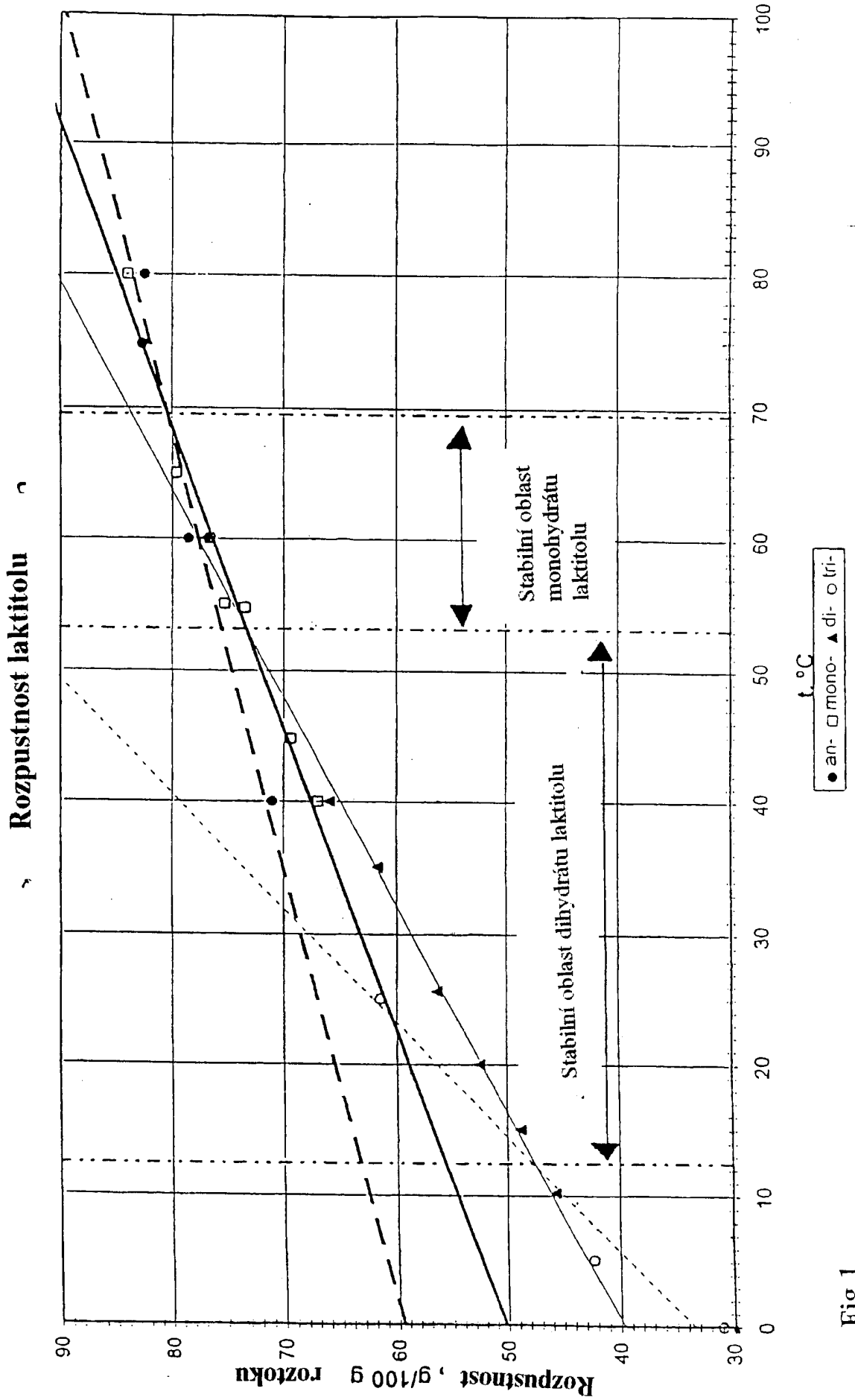


Fig.1