



(12) UTLEGNINGSSKRIFT

(19) NO

(11) 175861

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 H 3/04

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	913952	(86) Int. inng. dag og	
(22) Inng. dag	09.10.91	søknadsnummer	
(24) Løpedag	09.10.91	(85) Videreføringsdag	
(41) Alm. tilgj.	13.04.92	(30) Prioritet	12.10.90, EP, 90202712
(44) Utlegningsdato	12.09.94		
(71) Patentsøker	Duphar International Research BV, C.J. van Houtenlaan 36, NL-1380 AC Weesp, NL		
(72) Oppfinner	Jan Kraaijenbrink, Weesp, NL		
	Henk Pluim, Weesp, NL		
(74) Fullmektig	Bryns Patentkontor AS, Oslo		

(54) Benevnelse Fremgangsmåte for fremstilling av vann-fri krystallinsk laktulose

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Fremgangsmåte for fremstilling av krystall-vann-fri krystallinsk laktulose ved å utsette en vandig oppløsning eller suspensjon av laktulose for samtidig reduksjon av vanninnholdet ved inndamping og kontinuerlig omrøring, valgfritt i nærvær av kimekrystaller, inntil det blir oppnådd et fritt-strømmende faststoffpulver.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av vann-fri krystallinsk laktulose.

5 Laktulose er et karbohydrat som kan bli oppnådd ved isomerisering av laktose, som vanligvis blir gjennomført under alkaliske betingelser i vandige oppløsninger.

10 Forbindelsen har vist seg å være farmasøytisk anvendbar på grunn av dens regulatoriske effekt på tynntarmbakteriefloraen, særlig i portalsystemisk encefalopati og diettbehandling av nyfødte.

15 Laktulose blir fremstilt som en sirup som etter rensing kan bli administrert. Det vil imidlertid være mer hensiktsmessig å frembringe en passende tørr form av laktulose, som f.eks. kan bli pakket i enhetsdoser. Kravene for slik tørr laktulosefremstilling er stabilitet, høy renhet og fravær av hygroskopisitet.

20 Flere tørrformer av laktulose har blitt fremstilt. Disse kan bli klassifisert i henhold til følgende hovedtyper:

- 25 - laktulose på faststoffbærere; passende faststoffbærere for dette formål er vegetabiliske fibre som blir påført en laktulosesirup (f.eks. ved spray-tørking) eller en adsorbent slik som diatomejord, adsorptiv kaolin, aktivert lignin, adsorbent syntetisk harpiks eller aktiv trekull;
- 30 - amorf laktulose som kan bli oppnådd ved akselerert eller langsom avkjøling av en konsentrert sirup med laktulose, ved spray-tørking av sirupen, ved karamellisering av sirupen, eller ved tørking av laktuloseskum;
- 35 - krystallinsk laktulose, som generelt blir oppnådd ved krystallisering av sukker fra en alkoholisk oppløsning. En alvorlig ulempe med denne type faststofflaktulose er dens

innhold av organiske oppløsningsmiddel (generelt metanol) i krystallene.

Laktulose kan også bli krystallisert fra en vandig oppløsning.

Ifølge japansk patentpublikasjon nr. 61-104800 blir faststofflaktulose fremstilt ved konsentrasjon av en laktuloseoppløsning med mer enn 60% faststoff ved en temperatur mellom 60 og 110°C, etterfølgende tilsetning av og grundig blanding med laktulosekrystaller for å lage en endelig konsentrasjon på 94-98% og elding av blandingen ved 35-70°C så lenge som det er nødvendig for fullstendig størkning av laktulosen, typisk i 12-18 timer. For å oppnå et krystall-inneholdende pulver bør faststofflaktulosen bli brutt opp i en ytterligere oppmalingsbehandling.

I EP 318.630 blir det beskrevet en meget langvarig metode der laktulose blir krystallisert ved en temperatur mellom 5 og 40°C. Bortsett fra den langvarige prosedyren, opptil 60 timer, er en annen ulempe det lave utbyttet av det krystallinske produktet (mindre enn 70% av laktulosen som er tilstede i oppløsningen utkrystalliserer virkelig).

Foreliggende oppfinnelse frembringer en rask metode for fullstendig å omdanne laktulosen som er tilstede i en vandig oppløsning eller suspensjon til et krystallinsk pulver i et enkelt fremstillingstrinn.

Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte for fremstilling av vann-fri krystallinsk laktulose og omfatter reduksjon av vanninnholdet ved inndamping av en vandig laktuloseoppløsning eller laktulosesuspensjon, kjennetegnet ved at reduksjon og inndamping blir gjennomført under kontinuerlig omrøring inntil det blir oppnådd et frittstrømmende faststoffpulver.

Det resulterende pulver består fullstendig av krystall-vann-fri laktulose og er ikke-hygroskopisk.

5 Kimkrystallene som kan bli anvendt ifølge foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis sammensatt av krystall-vann-fri laktulose.

10 Utgangsuppløsningen kan ha en lav laktulosekonsentrasjon som blir øket under fremgangsmåten med reduksjon av vanninnhold ved inndamping og fortsatt omrøring. Denne reduksjon av vanninnholdet ved inndamping foregår fortrinnsvis under redusert trykk, særlig ved et trykk på mindre enn 200 mbar, og mer spesielt ved mindre enn 100 mbar. Laktuloseinnholdet basert på samlet tørr substans kan fortrinnsvis være minst 15 80% og særlig minst 95%.

Den valgfrie tilsetningen av kimkrystaller bør foregå ved en konsentrasjon og temperatur der det ikke foregår noen vesentlig oppløsning av krystallene, fortrinnsvis ved et 20 tørrstoffinnhold i oppløsningen på mellom 80% og 95%. Hvis utgangsuppløsningen allerede tilfredsstiller dette siste kravet, kan kimkrystallene være tilstede helt fra begynnelsen.

25 Mengden kimkrystaller som blir tilsatt avhenger av produkttemperaturen og relateres også til innholdet av tørr substans i laktuloseoppløsningen.

30 Det er fordelaktig at innholdet av kimkrystaller kan utgjøre minst 1% av total tørrbestanddeler, fortrinnsvis 1-5%. Under reduksjon av vanninnhold ved inndamping bør produkttemperaturen bli opprettholdt under dekomponeringstemperaturen til laktulose, og fortrinnsvis bør den ikke overskride 70-80°C.

35 Under fremgangsmåten øker viskositeten til materialet dramatisk, særlig ved begynnelsen av krystalliserings-

prosessen. Derfor er det nødvendig med et meget kraftig blandeutstyr.

Reduksjon ved inndamping og samtidig blanding blir fortsatt
5 inntil det samlede materialet blir omdannet til et pulver, og
fortrinnsvis inntil vanninnholdet er mindre enn 1 vekt-%.

Krystallinsk laktulosepulver som blir fremstilt ifølge
foreliggende oppfinnelse kan bli anvendt for farmasøytiske
10 formål enten i form av en farmasøytisk sammensetning eller i
form av et matvareprodukt, enten for mennesker eller for
veterinære anvendelser.

Eksempel

Krystallisering av laktulose

50 kg laktulosesirup med en initiell laktulosekonsentrasjon
på 65,3 vekt-% ble konsentrert i et tørkeutstyr type MZA100
(Riniker) ved redusert trykk under 0,2 bar (absolutt), ved en
20 temperatur som er mindre enn 60°C inntil en konsentrasjon på
tilnærmet 85 vekt-%, og dette tok 100 minutter.

Den således oppnådde oppløsningen ble kimsodd med 2,4 kg
krystallinsk laktulose og konsentrasjonen ved inndamping ble
25 fortsatt i ytterligere 40 minutter ved 65-70°C. Slutt-
produktet var et hvitt pulver med et vanninnhold på 0,8%.

P a t e n t k r a v

1.

Fremgangsmåte for fremstilling av vann-fri krystallinsk laktulose omfatter reduksjon av vanninnholdet ved inndamping av en vandig laktuloseoppløsning eller laktulosesuspensjon, k a r a k t e r i s e r t v e d at reduksjon og inndamping blir gjennomført under kontinuerlig omrøring inntil det blir oppnådd et fritt-strømmende faststoffpulver.

2.

Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at kimkrystallene av krystall-vann-fri laktulose er tilstede.

3.

Fremgangsmåte ifølge krav 1-2, k a r a k t e r i s e r t v e d at innholdet av kimkrystaller utgjør minst 1% av totale tørre bestanddeler.

4.

Fremgangsmåte ifølge krav 1-3, k a r a k t e r i s e r t v e d at reduksjon ved inndamping foregår under redusert trykk.

5.

Fremgangsmåte ifølge krav 1-4, k a r a k t e r i s e r t v e d at reduksjon ved inndamping blir fortsatt inntil vanninnholdet er mindre enn 1 vekt-%.