

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 793**

51 Int. Cl.:

C12P 19/44 (2006.01)

C12P 19/22 (2006.01)

C12P 19/14 (2006.01)

C12P 19/16 (2006.01)

C07H 15/04 (2006.01)

A23L 1/236 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2007 E 07823493 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 2061893**

54 Título: **Procedimiento de obtención de un jarabe con alto contenido en maltitol**

30 Prioridad:

08.09.2006 FR 0607885

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.10.2014

73 Titular/es:

**SYRAL (100.0%)
ZONE INDUSTRIELLE ET PORTUAIRE
67390 MARCKOLSHEIM, FR**

72 Inventor/es:

**SPINNER, CHRISTOPHE y
WAGNER, ANNE**

74 Agente/Representante:

MUGUERZA ABAD, Begoña

ES 2 511 793 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de obtención de un jarabe con alto contenido en maltitol

La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de un jarabe muy rico en maltitol.

Ya se conocen numerosos procedimientos que permiten obtener jarabes ricos en maltosa.

En general, los procedimientos conocidos comprenden esencialmente al menos una etapa de licuación enzimática de una leche de almidón seguida por un determinado número de etapas de sacarificación, también enzimáticas, una etapa de hidrogenación clásica de la maltosa obtenida para dar maltitol. No obstante, los procedimientos conocidos presentan varios inconvenientes concretamente debido a que algunos de ellos requieren además numerosas etapas molestas adicionales de separación o de purificación que disminuyen los rendimientos y aumentan la complejidad de las operaciones y los costes de explotación.

Por tanto, la puesta en práctica de etapas sucesivas de sacarificación usa enzimas específicas que permiten obtener un jarabe que presenta un contenido en maltosa superior al 87% en peso (véase para ello el documento EP 0 905 256). No obstante el uso de una α -amilasa maltogénica conlleva una concentración final en glucosa elevada (de más del 6% en peso) y conlleva, debido a ello la necesidad de una etapa adicional de transformación (oxidación de la glucosa para dar ácido glucónico) seguida por una etapa de purificación (desacidificación sobre resinas intercambiadoras de iones).

Otros procedimientos clásicos que combinan el uso de enzimas específicas y de tamices moleculares (documentos EP 1 016 728; US 5 462 864) permiten obtener un jarabe de maltosa de pureza insuficiente que, tras hidrogenación catalítica, todavía requiere etapas adicionales de enriquecimiento tales como la cristalización con el fin de obtener un producto comercialmente interesante, por ejemplo que contiene más del 99,0% de maltitol en peso.

El documento US 4 675 293 describe el uso combinado, durante la etapa de sacarificación, de β -amilasa y de α -amilasa fúngica seguido por una hidrogenación catalítica. En estas condiciones, se obtiene un jarabe de maltosa con una concentración en maltosa comprendida entre el 60% y el 80% en peso. Una vez más, el contenido en glucosa del jarabe rico en maltosa respectivamente el contenido en sorbitol (del 12% al 14% en peso) del jarabe de maltitol obtenido es elevado y requerirá la puesta en práctica de varias etapas de purificación no ventajosas económicamente en el contexto de la obtención de un jarabe de maltitol que permita su cristalización o su secado.

Asimismo, el documento EP 0 185 595 describe la necesidad de una purificación de un jarabe de maltitol cuya composición es próxima a la de un jarabe descrito en la patente US 4 675 293 que no permite, a pesar de una etapa de cromatografía, obtener una pureza final en maltitol suficientemente elevada.

Del mismo modo, el uso de una etapa de cromatografía costosa antes que la etapa de hidrogenación (tal como se describe en el documento WO 2005/014608), al igual que un tamizado molecular con membrana (descrito en el documento EP 1 354 067) que permiten la obtención de jarabes muy ricos en maltosa, parecen resultar inútiles dados los coproductos generados durante la etapa de hidrogenación (hexitoles, por ejemplo) y requieren una etapa de purificación posterior adicional.

Los procedimientos de fabricación de jarabes de maltitol descritos en las solicitudes EP 0 185 595 o US 4 675 293 que prevén una etapa de sacarificación de un jarabe con un contenido en maltosa intermedio, seguida por una etapa de hidrogenación y por una etapa de separación mediante cromatografía siguen siendo demasiado complejos y no permiten alcanzar a continuación un nivel de pureza superior al 98% en peso (en masa) de maltitol sin una etapa adicional de cristalización.

La presente invención tiene concretamente el objetivo de paliar los inconvenientes anteriores.

Para ello, la invención tiene como objeto un procedimiento de obtención de un jarabe con alto contenido en maltitol en el que se reduce el número y/o la complejidad de las etapas unitarias con el fin de obtener, de una manera sencilla y poco costosa, un jarabe con una riqueza en maltitol equivalente a la obtenida mediante cristalización y que responde a la monografía de la Farmacopea Europea (versión 5.6).

El procedimiento según la presente invención se define por la reivindicación 1.

De manera sorprendente y al contrario que los procedimientos descritos en los documentos mencionados anteriormente, el procedimiento según la invención permite la obtención, y ello durante una única etapa de sacarificación, de un jarabe suficientemente rico en maltosa y a la vez pobre en glucosa para que se hidrogene sin una etapa previa de purificación forzada tal como una etapa de tamizado molecular o de cromatografía. La eventual filtración de la etapa c) sólo constituye una etapa de filtración (física) basta de los residuos insolubles y no puede asimilarse a una etapa de separación (química) de los diferentes constituyentes moleculares.

La invención se comprenderá mejor gracias a la siguiente descripción, que se refiere a un modo de realización preferido, facilitado a modo de ejemplo no limitativo.

5 La presente invención tiene por tanto como objeto un procedimiento de obtención de un jarabe con alto contenido en maltitol, caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:

a) efectuar una licuación de una leche de almidón con una α -amilasa para obtener un almidón licuado que presenta un DE comprendido entre 5 y 10 (incluidos los límites);

10 b) efectuar una única etapa de sacarificación de la leche de almidón licuada obtenida en la etapa a) en la presencia simultánea de al menos una β -amilasa y de al menos una enzima desramificante que comprende una pululanasa y opcionalmente también una isoamilasa hasta la obtención de un contenido en glucosa del hidrolizado inferior al 5% en peso y de un contenido en maltosa del hidrolizado superior al 80% en peso, estando la razón β -amilasa/pululanasa comprendida entre 0,5 y 2;

15 c) efectuar, tras una eventual filtración, la desmineralización y/o concentración del jarabe líquido tal como se obtuvo en la etapa b), una hidrogenación catalítica para obtener un jarabe rico en maltitol.

20 De manera aún más ventajosa, el contenido en glucosa del hidrolizado al final de la etapa b) es inferior al 1% en peso.

Esto tiene el efecto de permitir, por un lado, obtener un jarabe de maltitol cuyo contenido en sorbitol es bajo, lo que mejora muy significativamente la productividad y el rendimiento de las etapas de purificación que llevan a la obtención de un maltitol de alta pureza. Por otro lado, el jarabe con un bajo contenido en sorbitol obtenido puede comercializarse directamente en ese estado para aplicaciones alimentarias, concretamente en la galletería o la confitería.

25 Según una variante, puede efectuarse la sacarificación única de la leche de almidón de la etapa b) en la presencia simultánea de una α -amilasa maltogénica adicional. Esto permite concretamente aumentar el rendimiento de la conversión enzimática aumentando la cantidad de sustrato disponible para la β -amilasa, pero presenta el inconveniente de aumentar el contenido en glucosa.

30 De manera esencial, el procedimiento según la presente invención se caracteriza además porque se realiza, con el producto obtenido en la etapa c), un primer fraccionamiento cromatográfico hasta la obtención de un jarabe líquido que presenta una concentración en maltitol superior al 90,0%, preferiblemente superior al 91,0% en peso de materia seca, después un segundo fraccionamiento cromatográfico con el jarabe líquido previamente purificado hasta la obtención de un jarabe líquido que presenta una concentración en maltitol superior al 99,0%. Esta ruta permite obtener contenidos en maltitol muy altos en el jarabe final

35 Tal como se mencionó anteriormente, el jarabe rico en maltitol procedente de la etapa de hidrogenación experimenta una purificación en 2 etapas sucesivas, económicamente ventajosas y carentes de riesgos de contaminación bacteriológica, lo que permite obtener un jarabe con una riqueza en maltitol suficiente para deshidratarse y que puede usarse en diversas aplicaciones tales como la confitería y el chocolate.

40 Según otra característica, el jarabe rico en maltosa obtenido en la etapa b) también puede experimentar ventajosamente un tratamiento térmico complementario en presencia de una α -amilasa garantizándole una buena estabilidad en disolución.

45 El principio general de la etapa del procedimiento descrito en a) se conoce en sí mismo por el experto en la técnica y consiste en licuar una leche de almidón, con del 20 al 50% de materia seca, preferiblemente del 25 al 35%, procedente de trigo, de patata o de cualquier otro almidón vegetal purificado.

50 La licuación se realiza de manera clásica siguiendo un procedimiento enzimático en 2 etapas:

55 - la primera etapa consiste en un calentamiento a una temperatura comprendida entre aproximadamente 105°C y 110°C de la leche de almidón en presencia de α -amilasa termostable durante un período corto (por ejemplo de 5 a 10 min).

60 - la segunda etapa consiste en mantener la leche de almidón sometida a tratamiento térmico a entre 95°C y 100°C durante de 1 h 30 min a 2 h.

Las condiciones de pH, de materia seca y de temperatura son apropiadas para el tipo de enzima usado y se eligen con el fin de obtener un índice de DE o "DE" ("Dextrosa Equivalent", equivalente de dextrosa) comprendido entre 5 y 10, preferiblemente entre 6 y 9. Eventualmente podrá someterse la leche de almidón licuada a una inhibición térmica a la salida de la licuación según la práctica habitual bien conocida por el experto en la técnica.

65

- 5 A continuación se sacarifica el almidón licuado con ayuda de una mezcla enzimática que contiene una enzima que tiene una actividad específicamente maltogénica (β -amilasa) y una enzima que tiene una actividad desramificante (pululanasa o isoamilasa) que hidroliza específicamente los enlaces α -1,6 de la leche de almidón, lo que permite, por un lado, reducir sensiblemente el contenido en polímeros de alto peso molecular y acelerar la cinética de conversión en maltosa.
- La proporción respectiva de cada enzima se determina en función del espectro final que debe lograrse en maltosa y en función del contenido final en polímeros de glucosa con un grado de polimerización (DP) superior a 11
- 10 En el contexto de la obtención de un jarabe de maltosa según la invención, la razón β -amilasa/pululanasa está comprendida entre 0,5 y 2.
- Las condiciones de pH y temperatura de esta etapa de sacarificación son las aplicadas habitualmente en la profesión durante el uso conocido de estas enzimas.
- 15 La etapa única de sacarificación dura generalmente entre 15 y 40 horas, mas preferiblemente entre 20 y 30 horas y en estas condiciones se obtiene un jarabe cuyo contenido en maltosa es de al menos el 80% en peso y, preferiblemente, de aproximadamente el 85% en peso.
- 20 Al mismo tiempo, el contenido en glucosa de este hidrolizado es inferior al 10% en peso, preferiblemente inferior al 5% y de manera ideal inferior al 1% en peso de glucosa.
- El hidrolizado procedente de esta etapa b) de sacarificación única puede someterse durante algunos segundos a un nuevo tratamiento térmico en presencia o no de una α -amilasa particular que tiene propiedades de reducción de la viscosidad.
- 25 De manera preferida, el jarabe rico en maltosa experimenta a continuación una etapa de nitración (por ejemplo, filtro con precapa) de modo que se suprimen los residuos insolubles y después se desmineraliza y se concentra.
- 30 El hidrolizado así obtenido se somete entonces a una etapa de hidrogenación catalítica usando indistintamente como catalizador níquel de Raney o un catalizador a base de rutenio, y esto en las condiciones habituales conocidas por el experto en la técnica.
- La hidrogenación catalítica se realiza de manera conocida en sí misma, a saber de manera discontinua (procedimiento denominado por lotes o en "batch"), ajustando la materia seca del hidrolizado a entre el 30 y el 60%, con una presión de hidrógeno habitualmente comprendida entre 30 y 640 bares una temperatura de reacción comprendida entre 100°C y 150°C y usando una cantidad de catalizador que va del 1 al 10% en peso con respecto a la carga que debe hidrolizarse. Con el fin de evitar la aparición de subproductos no deseados, el pH de la reacción se mantiene en un valor superior a 7,0 mediante la adición de adyuvantes tales como sosa o carbonato de sodio.
- 35 40 La reacción de hidrogenación se detiene cuando el contenido en azúcares residuales de la disolución que va a tratarse es inferior al 0,5% y preferiblemente inferior al 0,3% en peso. Entonces se enfría el reactor, se recupera el catalizador mediante filtración y se desmineraliza la disolución de maltitol de manera clásica.
- 45 En estas condiciones, la disolución obtenida contiene al menos el 75% de maltitol en peso y más preferiblemente más del 77% de maltitol en peso. El contenido en sorbitol del producto así obtenido es, por su parte, inferior al 12% en peso, preferiblemente inferior al 5% en peso.
- 50 Según una de las variantes de la invención, el jarabe de maltitol obtenido se lleva a una cantidad de materia seca comprendida entre el 30% y el 60%.
- Alternativamente, y según la invención, la fracción enriquecida en maltitol puede someterse, tras un ajuste de la materia seca a aproximadamente el 60% mediante evaporación, a una etapa de cromatografía mixta de exclusión molecular y de intercambio iónico basándose en un principio de separación de 3 componentes. La fracción líquida enriquecida contiene en este caso más del 99,0% de maltitol en peso con una tasa de recuperación (rendimiento) superior al 97%.
- 55 Este jarabe de maltitol puede experimentar una evaporación y puede usarse directamente como sustituto de maltitol cristalizado convencional que debe disolverse antes de su uso en aplicaciones alimentarias tales como por ejemplo la confitería, los helados o incluso la bollería-pastelería.
- 60 También puede obtenerse un producto con una pureza en maltitol superior al 99,0% en peso y preferiblemente superior al 99,5%, usando dos etapas sucesivas de cromatografía de exclusión iónica, a saber:

- una primera etapa consiste en alimentar una columna cromatográfica constituida por 4 cámaras en serie, con ayuda de la disolución de maltitol descrita anteriormente: en estas condiciones se obtiene una fracción enriquecida que contiene aproximadamente el 95% de maltitol en peso con una tasa de recuperación (rendimiento) superior al 87%,

- una segunda separación cromatográfica (3 componentes), la fracción líquida enriquecida contiene entonces al menos el 99,5% de maltitol en peso con una tasa de recuperación del maltitol superior al 92%.

La invención se describirá ahora con más detalle con ayuda de los siguientes ejemplos no limitativos;

Ejemplo 1:

Se licúa de manera convencional una leche de almidón de maíz, que tiene una materia seca del 35% en peso, con ayuda de una α -amilasa termostable (por ejemplo conocida con la denominación "Thermamyl" comercializada por la empresa Novozymes) usando una dosificación y condiciones de pH que permiten la obtención de un DE comprendido entre 6 y 9.

Se inhibe térmicamente la actividad enzimática residual a una temperatura estrictamente superior a 135°C durante algunos segundos, después se enfría la leche de almidón licuada a una temperatura inferior a 60°C, se ajusta su materia seca a aproximadamente el 30% en peso y se lleva el pH a un valor comprendido entre 5 y 5,5

A continuación se añaden simultáneamente una β -amilasa (por ejemplo conocida con la denominación "Spezyme BBA", comercializada por la empresa Genencor) y una pululanasa ("Promozyme D" comercializada por la empresa Novozymes), a dosis respectivas comprendidas entre el 0,1% y el 0,2% en peso que permiten alcanzar un contenido en maltosa superior al 80% en peso en menos de 40 horas

En estas condiciones, el espectro final del hidrolizado tras 35 horas de sacarificación es (todos los % se facilitan en peso):

a) Cuando la razón pululanasa/ β -amilasa es de 0,7:

Glucosa: el 0,5%, maltosa: el 81%, DP3: el 10%, DP4: el 2% y DP>5: el 6,5%

DP: grado de polimerización de los polímeros presentes

b) Cuando la razón pululanasa/ β -amilasa es de 1,3:

Glucosa: el 0,5%, maltosa: el 84%, DP3: el 9%, DP4: el 1% y DP>5: el 5,5%

DP: grado de polimerización de los polímeros presentes

A continuación el hidrolizado experimenta una etapa de tratamiento térmico a 130°C en presencia de una α -amilasa a una dosificación del 0,01% en peso (por ejemplo, conocida con la denominación "Thermamyl Supra", de la empresa Novozyme), después se filtra, se decolora, se desmineraliza y se evapora según las técnicas usadas de manera clásica en este tipo de procedimiento.

Ejemplo 2:

Se licúa de manera convencional una leche de almidón de maíz, que tiene una materia seca del 35% en peso, con ayuda de una α -amilasa termostable (por ejemplo conocida con la denominación "Thermamyl" comercializada por la empresa Novozymes) usando una dosificación y condiciones de pH que permiten la obtención de un DE comprendido entre 6 y 9.

Se inhibe térmicamente la actividad enzimática residual a una temperatura estrictamente superior a 135°C durante algunos segundos, después se enfría la leche de almidón licuada a una temperatura inferior a 60°C, se ajusta su materia seca a aproximadamente el 20% en peso y se lleva el pH a un valor comprendido entre 5 y 5,5.

A continuación se añaden simultáneamente una β -amilasa (por ejemplo conocida con la denominación "Spezyme BBA" comercializada por la empresa Genencor), una α -amilasa ("Maltogénase 240L" de Novozymes. por ejemplo) y una pululanasa ("Promozyme D" comercializada por la empresa Novozymes), a dosis respectivas del 0,15%, el 0,05% y el 0,1% en peso que permiten alcanzar a una temperatura de reacción de 60°C en 30 horas el siguiente espectro glucídico (todos los% se facilitan en peso):

Dextrosa: el 6%, maltosa: el 77%, DP3: el 10%, DP>3: el 8%

ES 2 511 793 T3

DP: grado de polimerización de los polímeros presentes

Se someten los hidrolizados de maltosa, cuya obtención se describe en los ejemplos 1 y 2, a una etapa de hidrogenación catalítica cuyas condiciones son las siguientes:

- 5
- se ajusta la materia seca del hidrolizado a entre el 40% y el 50% en peso,
 - la cantidad de catalizador está comprendida entre el 2% y el 5% en peso,
- 10
- se mantiene la presión de hidrógeno a entre 20 y 40 bares, y
 - la temperatura de la reacción está comprendida entre 100°C y 130°C.

15 En estas condiciones, se detiene la reacción cuando la tasa de azúcares reductores es inferior al 0,3% en peso. Entonces se obtiene mediante análisis por HPLC la siguiente composición:

% en peso	Ejemplo 1(a)	Ejemplo 1(b)	Ejemplo 2
Sorbitol	2	2	6
Maltitol	77	80	75
Maltotriitol	12	10	10
Otros polioles	9	8	9

Se purifica un jarabe de maltitol, obtenido mediante hidrogenación del jarabe descrito en el ejemplo 1(a), y después se evapora hasta una materia seca del 60% en peso.

20 Se usa este jarabe para alimentar una columna cromatográfica que separa 2 constituyentes (de tipo SMB mejorado) de cuatro cámaras en serie a una temperatura de 80°C.

En estas condiciones y usando una razón volumétrica agua/jarabe comprendida entre 2 y 4, se obtiene una fracción enriquecida en maltitol con aproximadamente el 40% de materia seca de la siguiente composición:

25 Sorbitol: el 6%

Maltitol: el 93%

30 Maltotriitol: el 0,5%

Otros polioles: el 0,5%

La tasa de recuperación de maltitol es superior al 87%.

35 A continuación se evapora la fracción (líquida) enriquecida en maltitol, obtenida anteriormente, tras purificación para obtener una tasa de materia seca del 60% en peso y se alimenta una columna de cromatografía específica que permite aislar 3 componentes. Se alimenta la columna a BOPC usando una razón volumétrica agua/jarabe comprendida entre 4 y 6.

40 Entonces se obtiene una fracción (líquida) enriquecida en maltitol con aproximadamente el 35% en peso de materia seca cuya composición es la siguiente:

45 Sorbitol: el 0,5%

Maltitol: el 99,3%

Maltotriitol: el 0,2%

50 Otros polioles: el 0%

La tasa de recuperación en maltitol es superior al 92%.

55 Los jarabes muy ricos en maltitol obtenidos finalmente en los ejemplos 1 y 2 pueden someterse directamente a un procedimiento de secado que permite obtener un polvo de maltitol según la monografía de la Farmacopea Europea sin requerir ninguna etapa adicional de purificación tal como una etapa de cristalización.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de un jarabe líquido con alto contenido en maltitol que presenta una concentración en maltitol superior al 99,0%, caracterizado porque comprende las etapas que consisten en:
- 5 a) efectuar una licuación de una leche de almidón con una α -amilasa para obtener un almidón licuado que presenta un DE comprendido entre 5 y 10 (incluidos los límites);
- 10 b) efectuar una única etapa de sacarificación de la leche de almidón licuada obtenida en la etapa a) en la presencia simultánea de al menos una β -amilasa y de al menos una enzima desramificante que comprende una pululanasa hasta la obtención de un contenido en glucosa del hidrolizado inferior al 5% en peso y de un contenido en maltosa del hidrolizado superior al 80% en peso, estando la razón β -amilasa/ pululanasa comprendida entre 0,5 y 2;
- 15 c) efectuar, tras una eventual filtración, la desmineralización y/o concentración del jarabe líquido tal como se obtuvo en la etapa b), una hidrogenación catalítica para obtener un jarabe rico en maltitol;
- 20 d) efectuar, con el producto obtenido en la etapa c), un primer fraccionamiento cromatográfico hasta la obtención de un jarabe líquido que presenta una concentración en maltitol superior al 90,0%, después un segundo fraccionamiento cromatográfico con el jarabe líquido previamente purificado hasta la obtención de un jarabe líquido que presenta una concentración en maltitol superior al 99,0%.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se realiza, con el producto obtenido en la etapa c), un primer fraccionamiento cromatográfico hasta la obtención de un jarabe líquido que presenta una concentración en maltitol superior al 91,0%, después un segundo fraccionamiento cromatográfico con el jarabe líquido previamente purificado hasta la obtención de un jarabe líquido que presenta una concentración en maltitol superior al 99,0%.
- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el contenido en glucosa del hidrolizado al final de la etapa b) es inferior al 1 % en peso.
- 30 4. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la enzima desramificante comprende una pululanasa y una isoamilasa.