

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 935**

21 Número de solicitud: 201301163

51 Int. Cl.:

C07H 3/04 (2006.01)

C13K 13/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

11.12.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

15.06.2015

71 Solicitantes:

**FUNDACIÓN CENTRO DE INNOVACIÓN Y
DEMOSTRACIÓN TECNOLÓGICA (60.0%)
Paseo de la Castellana nº 141 - Planta 20
28046 Madrid ES;
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA
(20.0%) y
CENTRO SUPERIOR INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (20.0%)**

72 Inventor/es:

**CHICA LARA, Antonio;
GARRIGAS SORIANO, Paula;
SAYAS VALERO, Salvador;
TARAZONA DÍEZ, José Vicente;
ROS PÉREZ, Rafael y
ALGARRA DEL TORO, María**

54 Título: **Proceso para la producción en continuo de lactulosa a partir de lactosa utilizando un reactor continuo de lecho fijo y catalizadores básicos heterogéneos**

57 Resumen:

La presente invención se refiere al empleo de un reactor continuo de lecho fijo para la obtención de lactulosa mediante la isomerización de lactosa. Para ello se utilizan catalizadores básicos heterogéneos conformados. El proceso permite obtener una corriente continua de una disolución que contiene lactulosa que posteriormente puede ser purificada para su empleo en la industria farmacéutica o alimentaria.

ES 2 537 935 A1

DESCRIPCIÓN

Proceso para la producción en continuo de lactulosa a partir de lactosa utilizando un reactor continuo de lecho fijo y catalizadores básicos heterogéneos.

5

La invención radica en el uso de un reactor continuo de lecho fijo para la obtención de lactulosa mediante la isomerización de lactosa. Para ello se utilizan catalizadores básicos heterogéneos conformados.

10 Antecedentes de la invención

La lactulosa (4-O- β -galactopiranosil-D-furanosa) es un disacárido sintético que se obtiene por isomerización del azúcar de la leche, la lactosa. La obtención de lactulosa a partir de lactosa se describió por primera vez en 1930 (E.M. Montgomery, X.S. Hudson, J. Amer. Chem. Soc. 52, 2101-2111, 1930) mediante catálisis básica homogénea con NaOH. Posteriormente, se describió su obtención utilizando como catalizador otras bases del tipo $\text{Ca}(\text{OH})_2$, Na_2CO_3 , KOH, K_2HPO_4 y $\text{Ba}(\text{OH})_2$ (SU1392104, US3272705, DE2224680, DE297999, RU21 01358, RU2125611, US4264763). La primera aplicación industrial del proceso se llevó a cabo a partir de las patentes DE2224680 y FR2147925, donde se describe el empleo de catalizadores homogéneos y rendimientos a lactulosa del 42-48% en peso. No obstante, aunque el proceso resultaba efectivo, el gasto de materias primas y energía resultaba elevado.

Otro proceso industrial que se desarrolló posteriormente se basó en la patente SU737 4626, donde se describe el uso de $\text{Ca}(\text{OH})_2$ como catalizador de isomerización. En este caso, los rendimientos eran ligeramente superiores; sin embargo, se necesitan un número considerable de operaciones (neutralización, complejación, centrifugación e intercambio iónico) que complican bastante el proceso global.

Otros catalizadores que han sido utilizados en la producción de lactulosa mediante la isomerización de lactosa están basados en sulfitos y fosfatos. Destaca la utilización de los primeros en la patente AT288595 donde se describe un rendimiento final a lactulosa del 38.7% en peso. El empleo de mezclas de sulfito e hidróxido sódico o hidrosulfito sódico e hidróxido de magnesio son descritas en la patente US4536221 donde se informa de rendimientos a lactulosa del 35-40% en peso. En cuanto a los catalizadores basados en fosfatos su uso se describe en la patente GB2031430. En este caso la temperatura de reacción utilizada fue de 104°C y el rendimiento a lactulosa está alrededor del 35-40% en peso.

Otros compuestos que resultan eficientes por su carácter anfótero como catalizadores en la isomerización de lactosa a lactulosa son aluminatos y boratos. La patente US4957564 emplea aluminato sódico para llevar a cabo la reacción entre 50 y 70°C con rendimientos a lactulosa de 45-55%.

También se ha utilizado tetraborato sódico o trietilamina mezclada con ácido bórico como catalizadores con rendimientos a lactulosa del 50-80% [K. Hicks, D. Raupp, W. Smith, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 32, 288-292, 1984; T. Mizota, Y. Tamura, M. Tomita, S. Okonogi, International Dairy Federation Bulletin 212, 69-76, 1987].

Todas los procesos descritos hasta el momento hacen uso de catálisis básica homogénea, empleando hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, aluminatos,

carbonatos, bromatos, etc. Una mejora sustancial puede ser la sustitución de catalizadores básicos homogéneos por otros de la misma fuerza básica pero de naturaleza heterogénea, de manera que puedan ser separados del medio de reacción y regenerados con facilidad.

5

Las sepiolitas alcalino-sustituidas han sido unos de los primeros catalizadores heterogéneos estudiados en la reacción de isomerización de lactosa [M.A. De la Fuente, M. Juárez, D. de Rafael, M. Villamiel, A. Olano, Food Chemistry, 66-3, 301-306, 1999]. Parte de los iones Mg de la sepiolita natural se intercambiaron por diferentes iones alcalinos (Li^+ , Na^+ , K^+ , Cs^+), alcanzándose en el mejor de los casos conversiones cercanas al 20%. La isomerización de la lactulosa presente en el permeado de leche también ha sido estudiada utilizando sepiolitas intercambiadas con Na y K [M. Villamiel, N. Corzo, M.I. Foda, F. Montes, A. Olano, Food Chemistry, 76-1, 7-11, 2002]. Conversiones del 20% fueron obtenidas y rendimientos a lactulosa por debajo del 20% en peso. El principal inconveniente de estos catalizadores es que requieren de una etapa de activación a elevadas temperaturas en presencia de hidróxidos alcalinos.

Los últimos estudios que se presentan en la isomerización de lactosa con catalizadores básicos heterogéneos hacen uso de cáscara de huevo (ES2212919 A1). En este caso se informa de una conversión de lactosa del 27% y rendimientos a lactulosa del 21% en peso.

Todos los catalizadores descritos anteriormente han sido empleados en la isomerización de lactosa utilizando reactores discontinuos tipo tanque agitado. Una alternativa interesante sería el empleo de reactores continuos de lecho fijo. Supondría una importante ventaja para la producción industrial de lactulosa ya que no se necesitaría introducir una etapa de separación del catalizador y permitiría la reutilización del mismo tras una etapa de regeneración, bien mediante lavado con agua, etanol o mezclas de ambos, bien por calcinación en presencia de aire o gas inerte. En la patente US5895814A se realizó un estudio donde se describe un proceso continuo utilizando H_3BO_3 como catalizador homogéneo en presencia de aminas terciarias o NaOH. El sistema de reacción consiste en dos reactores continuos de tanque agitado seguido de un reactor tubular de doble paso. El H_3BO_3 forma un complejo con la lactulosa, borato-lactulosa, que después debe ser disgregado para obtener la lactulosa final. Esto conlleva un proceso de purificación complejo y caro compuesto por una acidificación para disminuir el pH, cristalización y filtrado para su separación y, finalmente, evaporación para concentrar el producto. Mediante este proceso se logra alcanzar una conversión del 75%. Para purificar la lactulosa, usando catalizadores homogéneos, es necesario aplicar técnicas de desmineralización por electrólisis y resinas de intercambio iónico para eliminar iones o, incluso, en el caso del H_3BO_3 se acidifica para eliminarlo. Además, se lleva a cabo una cristalización, se filtra y se evapora para concentrar más el producto final. Por otro lado, en el caso de catalizadores heterogéneos, se simplifica el proceso aplicando únicamente una centrifugación o filtrado y una evaporación; además de la posibilidad de decolorar usando carbón activo. Una ventaja importante de la presente invención es que, además de que la disolución de lactulosa se obtiene de manera continua, no es necesario ningún proceso para eliminar el catalizador ya que se encuentra inmovilizado dentro del lecho del reactor continuo de lecho fijo, por lo que en ningún momento pasa a la disolución final donde se encuentra la lactulosa producida.

Los catalizadores heterogéneos utilizados en el reactor continuo de lecho fijo son catalizadores heterogéneos basados en MgO , CaO y hidróxidos dobles laminares (HDL)

de Ca y Mg. Dichos catalizadores son conformados con el fin de formar un lecho en el reactor que permita el paso de la disolución de lactosa y su isomerización a lactulosa. La conformación de dichos materiales se puede llevar a cabo con los catalizadores sin calcinar o calcinados a temperaturas entre 300°C y 1500°C. En la conformación se pueden utilizar los catalizadores puros o combinados con aglomerantes llevando cabo su preparación por extrusión, "coating", "washcoating" o sinterizado laser.

Hasta el momento no se tiene conocimiento de la existencia de patentes, artículos de investigación o procesos industriales que lleven a cabo la producción de lactulosa a partir de lactosa utilizando catalizadores heterogéneos conformados basados en CaO, MgO o HDL (Ca y Mg) y reactores continuos de lecho fijo.

Descripción de la invención

La invención consiste en el empleo de un reactor continuo de lecho fijo para la obtención de lactulosa por isomerización de lactosa, utilizando catalizadores básicos heterogéneos conformados del tipo CaO, MgO o HDL de Mg y Ca con relaciones molares $Al/[Al+Ca(Mg)]$ entre 0.2 y 0.33. La conformación se puede llevar a cabo utilizando los catalizadores sin calcinar o calcinados a temperaturas entre 300°C y 1500°C. Para la conformación se pueden utilizar los catalizadores puros o combinados con aglomerantes de tipo polimérico (por ejemplo: resinas celulósicas, alcoholes polivinílicos, resinas epoxi, resinas de vinil ester, resinas fenólicas, resinas de polifenol, cianatos, fluoruro de polivinilideno o cloruro de polivinilideno) o tipo cerámico (por ejemplo: caolines, feldespatos, mullita o talco). En cuanto a su preparación se puede realizar por extrusión, "coating", "waschcoating" o sinterizado laser, dando lugar a formas cilíndricas, esféricas, cúbicas y de panal de abeja.

La novedad de esta invención consiste en el empleo de un reactor continuo de lecho fijo y catalizadores heterogéneos conformados donde la disolución donde se encuentra la lactulosa producida está libre de catalizador, lo que reduce considerablemente el proceso de purificación del producto final y, con ello, el coste total del proceso.

En la presente invención se ha comprobado que los HDL de Ca y Mg directos de síntesis o tras su calcinación entre 300°C y 1500°C, se pueden emplear como catalizadores heterogéneos con buenos resultados en la producción de lactulosa a partir de disoluciones de lactosa de distinta concentración. Desde disoluciones diluidas semejantes a los permeados de las industrias queseras y lácteas (3-10% en peso de lactosa), disoluciones más concentradas (10-80% en peso de lactosa), hasta permeado industrial real.

La obtención de lactulosa se lleva a cabo mediante el siguiente procedimiento: inicialmente el catalizador se conforma en partículas de 0.2 mm y se carga el reactor junto con partículas de CSi de 0.6 mm que es utilizado como elemento inerte de relleno para conseguir un lecho de 5 cm de altura. En este caso, se carga en el reactor 500 mg de catalizador junto con la cantidad de carburo de silicio necesaria hasta formar la altura de lecho mencionada.

Una vez cargado el reactor, se prepara el alimento colocando una solución acuosa al 10% en peso de lactosa. Se enciende el horno del reactor hasta alcanzar la temperatura de reacción, comprendida entre 40-200°C, y se ajusta el caudal para, en estas condiciones, alcanzar un tiempo de residencia entre 5-80 minutos.

La reacción se lleva a cabo durante 5-8 horas tomando muestras cada hora. Cada alícuota es disuelta en 5 mL, filtrada y analizada por HPLC.

5 Una ventaja importante que ofrece esta invención se encuentra en el proceso de purificación de la lactulosa obtenida a la salida del reactor continuo. Normalmente este paso es muy caro y costoso, sin embargo, en la presente invención la lactulosa obtenida no contiene nada de catalizador por lo que no es necesario introducir etapas de centrifugación, neutralización, complejación o intercambio; únicamente sería necesario, un enfriamiento a temperatura ambiente, una técnica de filtrado sencilla, una evaporación
10 para concentrar el producto y una separación de la lactosa que no haya reaccionado. La separación de esta lactosa se podría llevar a cabo mediante extracción líquido-líquido con etanol, y posteriormente podría ser recirculada al proceso de producción de lactulosa.

15 En el caso de que el catalizador se desactive se podría regenerar mediante lavado con agua, etanol o una mezcla de ambos, o mediante calcinación en presencia de aire a temperaturas entre 100°C y 1000°C.

20 En el proceso de producción de lactulosa se podría utilizar dos reactores continuos de lecho fijo de manera que mientras en uno el catalizador está en pleno funcionamiento en el otro estaría siendo regenerado.

Descripción de la forma de realización preferida

25 A continuación se describirán algunos ejemplos que recogen los diferentes estudios que han dado lugar a la presente invención en los que se hará referencia a las siguientes Tablas:

30 Tabla 1: Conversión de lactosa y selectividad a lactulosa obtenidas por el catalizador CaHDL020N600C en un reactor continuo de lecho fijo. Condiciones de reacción: 70°C, presión atmosférica, disolución de lactosa en agua al 10% en peso, tiempo de contacto de 30 min.

35 Tabla 2: Conversión de lactosa y selectividad a lactulosa obtenidas por el catalizador MgHDL020N600C en un reactor continuo de lecho fijo. Condiciones de reacción: 70°C, presión atmosférica, disolución de lactosa en agua al 10% en peso, tiempo de contacto de 30 min.

40 Tabla 3: Conversión de lactosa y selectividad a lactulosa obtenidas por el catalizador MgO en un reactor continuo de lecho fijo. Condiciones de reacción: 70°C, presión atmosférica, disolución de lactosa en agua al 10% en peso, tiempo de contacto de 30 min.

Ejemplos

45 Ejemplo 1

50 El reactor continuo de lecho fijo es cargado con un lecho de 5 cm de altura que contiene CSi (0.6 mm) como material inerte, junto con 500 mg de catalizador (0.2mm); en este ejemplo se ha utilizado el material CaHDL0.2N600C, HDL de Ca calcinado a 600°C y preparado con una relación iones trivalentes respecto a los totales $[Al^{3+}/(Ca^{2+}+Al^{3+})]$ de 0.20. A continuación, se prepara la jeringuilla de alimento de 20 mL de una solución

acuosa al 10% en peso de lactosa. Se lleva el horno del reactor a una temperatura de 70°C. Una vez alcanzados los 70°C, se pone en marcha la alimentación estableciendo un caudal de 0.02 mL/min, lo que supone un tiempo de residencia de 30 minutos.

- 5 Se lleva a cabo la reacción durante 5 h tomando muestra cada hora y, posteriormente, las alícuotas extraídas de 50 µL se diluyen en 5 mL de agua miliQ, se filtran, y se analizan por HPLC. Los resultados de actividad y selectividad en función de tiempo de reacción se muestran en la Tabla 1.
- 10 Tabla 1: Conversión de lactosa y selectividad a lactulosa obtenidas por el catalizador CaHDL020N600C en un reactor continuo de lecho fijo. Condiciones de reacción: 70°C, presión atmosférica, disolución de lactosa en agua al 10% en peso, tiempo de contacto de 30 min.

Catalizador	Tiempo (h)				
	1	2	3	4	5
CaHDL0.20N600C					
Conversión, %					
mol	39,0	78,7	86,6	82,5	79,5
Selectividad, %					
mol	83,9	59,8	43,7	46,6	47,8

15

Ejemplo 2

20 En este ejemplo el reactor continuo de lecho fijo es cargado con un lecho de 5 cm de altura que contiene CSi (0.6 mm) como material inerte, junto con 500 mg de catalizador (0.2 mm); en este ejemplo se ha utilizado el material MgHDL0.2C600C, HDL de Mg calcinado a 600°C y preparado con una relación iones trivalentes respecto a los totales $[Al^{3+}/(Mg^{2+}+Al^{3+})]$ de 0.20. A continuación, se prepara la jeringuilla de alimento de 20 mL de una solución acuosa al 10% en peso de lactosa. Se lleva el horno del reactor a una

25 temperatura de 70°C. Una vez alcanzados los 70°C, se pone en marcha la alimentación estableciendo un caudal de 0.02 mL/min, lo que supone un tiempo de residencia de 30 minutos.

30 Se lleva a cabo la reacción durante 5 h tomando muestra cada hora y, posteriormente, las alícuotas extraídas de 50 µL se diluyen en 5 mL de agua miliQ, se filtran, y se analizan por HPLC. Los resultados de actividad y selectividad en función de tiempo de reacción se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Conversión de lactosa y selectividad a lactulosa obtenidas por el catalizador MgHDL0.20N600C en un reactor continuo de lecho fijo. Condiciones de reacción: 70°C, presión atmosférica, disolución de lactosa en agua al 10% en peso, tiempo de contacto de 30 min.

5

Catalizador MgHDL0.20N600C	Tiempo (h)				
	1	2	3	4	5
Conversión, % mol	11,5	31,8	31.0	27,6	30,4
Selectividad, % mol	90,5	73,7	72.0	79,1	77,7

Ejemplo 3

10 En este ejemplo se utilizó MgO sintetizado en nuestro laboratorio. Para la síntesis de este material se preparan dos disoluciones 1M en un vaso de precipitados de 1L, una de $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Mg}$ y otra de $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$. Una vez preparadas se colocan en agitación ambas disoluciones. La disolución de $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ se coloca en agitación a 40°C para conseguir su disolución. Una vez disuelto, se vierte el $\text{Mg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ sobre el $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ con la ayuda de
15 una bomba perfusora, manteniendo la agitación y la temperatura de 40°C; se forma entonces un precipitado blanco que se deja reposar con agitación durante 30 minutos pero a temperatura ambiente.

20 Transcurrido este tiempo, se procede a lavar y filtrar el precipitado obtenido hasta alcanzar que las aguas de lavado presenten pH 7. Finalmente, se coloca en la estufa de 80°C durante toda la noche y al día siguiente se calcina a 800°C.

25 Para llevar a cabo la isomerización de lactosa el reactor continuo de lecho fijo es cargado con un lecho de 5 cm de altura que contiene CSi (0.6 mm) como material inerte, junto con 500 mg de MgO (0.2 mm). A continuación, se prepara la jeringuilla de alimento de 20 mL de una solución acuosa al 10% en peso de lactosa. Se lleva el horno del reactor a una temperatura de 70°C. Una vez alcanzados los 70°C, se pone en marcha la alimentación estableciendo un caudal de 0.02 mL/min, lo que supone un tiempo de residencia de 30 minutos.

30

Se lleva a cabo la reacción durante 5 h tomando muestra cada hora y, posteriormente, las alícuotas extraídas de 50 μL se diluyen en 5 mL de agua miliQ, se filtran, y se analizan por HPLC. Los resultados de actividad y selectividad en función de tiempo de reacción se muestran en la Tabla 3.

35

Tabla 3. Conversión de lactosa y selectividad a lactulosa obtenidas por el catalizador MgO en un reactor continuo de lecho fijo. Condiciones de reacción: 70°C, presión atmosférica, disolución de lactosa en agua al 10% en peso, tiempo de contacto de 30 min.

5

Catalizador MgO	Tiempo (h)				
	1	2	3	4	5
Conversión, % mol	8,3	24,1	35,4	32,0	32,1
Selectividad, % mol	99,9	88,3	81,2	83,7	84,8

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento **caracterizado** por la producción en continuo de lactulosa a partir de lactosa mediante el uso de catalizadores sólidos heterogéneos conformados utilizando un reactor continuo de lecho fijo.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde los catalizadores sólidos heterogéneos son del tipo MgO.
- 10 3. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde los catalizadores sólidos heterogéneos son del tipo CaO.
- 15 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 donde los catalizadores sólidos heterogéneos son del tipo hidróxidos dobles laminares (HDL) de Ca y Mg **caracterizados** por presentar una relación molar $Al/[Al+Ca(Mg)]$ que puede variar entre 0.2 y 0.33.
- 20 5. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde los catalizadores pueden ser utilizados en la isomerización de lactosa sin calcinar o calcinados a temperaturas que pueden variar entre 300°C y 1500°C.
6. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la conformación de los catalizadores descritos se puede llevar a cabo con los catalizadores sin calcinar.
- 25 7. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la conformación de los catalizadores descritos se puede llevar a cabo con los catalizadores calcinados a temperaturas entre 300°C y 1500°C.
- 30 8. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde para la conformación de los catalizadores se puede utilizar los catalizadores puros.
- 35 9. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde para la conformación de los catalizadores se puede utilizar los catalizadores combinados con aglomerantes de tipo polimérico como resinas celulósicas, alcoholes polivinílicos, resinas epoxi, resinas de vinil ester, resinas fenólicas, resinas de polifenol cianatos, fluoruro de polivinilideno o cloruro de polivinilideno.
- 40 10. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde para la conformación de los catalizadores se puede utilizar los catalizadores combinados con aglomerantes de tipo cerámico como caolines, feldespatos, mullita o talco.
- 45 11. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la conformación de los catalizadores se puede llevar a cabo mediante procesos de extrusión, "coating", "washcoating" o sinterizado laser.
12. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde los catalizadores conformados pueden presentar formas cilíndricas, esféricas, cúbicas y de panal de abeja.
- 50 13. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la obtención de lactulosa se lleva a cabo utilizando disoluciones diluidas de lactosa

semejantes a los permeados de las industrias queseras y lácteas (3-10% en peso de lactosa), disoluciones más concentradas (10-80% en peso de lactosa) o permeado industrial real.

- 5 14. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la obtención de lactulosa se lleva a cabo utilizando temperaturas de reacción entre 40°C y 200°C.
- 10 15. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la obtención de lactulosa se lleva a cabo utilizando unos tiempos de contacto que pueden variar entre 5 y 80 minutos.
- 15 16. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la solución de lactulosa obtenida de manera continua se enfría a temperatura ambiente y la lactosa que queda sin reaccionar es separada por extracción líquido-líquido utilizando etanol.
- 20 17. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde el catalizador desactivado puede ser regenerado bien mediante lavado con agua, etanol o una mezcla de ambos, bien mediante calcinación en presencia de aire o gas inerte a temperaturas entre 100°C y 1000°C.



②¹ N.º solicitud: 201301163

②² Fecha de presentación de la solicitud: 11.12.2013

③² Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤¹ Int. Cl.: **C07H3/04** (2006.01)
C13K13/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤ ⁶ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	ES 397810 A (GALUP JAURÉS, S.) 01.06.1974, página 1, líneas 1-8; página 3, líneas 25-31; página 4, líneas 17-20,26-30; página 5, líneas 8-12.	1-17
A	GOUNDER, R. & DAVIS, M.E. "Monosaccharide and disaccharide isomerization over Lewis acid sites in hydrophobic and hydrophilic molecular sieves". Journal of Catalysis 2013, Volumen 308, páginas 176-188. [Disponible en línea el 20.07.2013]. Ver página 176, resumen; página 184, apartado 2.3; páginas 184-185, apartado 3.5.	1-17
A	KUSTER, B.F.M. et al. "The isomerisation of lactose to lactulose catalyzed by alkaline ion-exchangers". Studies in Surface Science and Catalysis 1991, Volumen 59 (Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals II), páginas 215-221. Ver página 215, resumen; página 218, tabla 2; página 219, figuras 2a y 2b y tabla 3.	1-17
A	HAJEK, J. et al. "Interconversion of Lactose to Lactulose in Alkaline Environment: Comparison of Different Catalysis Concepts". Topics in Catalysis 2013, Volumen 56, páginas 839-845. [Publicado en línea el 25.04.2013]. Ver página 839, resumen; página 840, columna 1, párrafo 1 y apartado 2; página 842, columna 2; página 843, columna 1; página 844, figuras 9-11.	1-17
A	REINIK, J. et al. "Synthesis and characterization of calcium-alumino-silicate hydrates from oil shale ash – Towards industrial applications". Fuel 2008, Volumen 87, páginas 1998-2003. [Disponible en línea el 26.12.2007]. Ver página 1998, resumen e introducción.	1-17
A	RU 2011150430 A (UNIV TVER TECHNOLOGICAL) 20.06.2013, (resumen) [en línea] [recuperado el 18.11.2014]. Recuperado de: Base de datos WPI/Thomson. Número de Acceso AN: 2013-N55637.	1-17
A	CN 102153598 A (YUCHENG LUJIAN BIOLOGICAL TECHNOLOGY CO) 17.08.2011, (resumen) [en línea] [recuperado el 18.11.2014]. Recuperado de: Base de datos WPI/Thomson. Número de Acceso AN: 2011-L57275.	1-17

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
26.11.2014

Examinador
G. Esteban García

Página
1/5

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07H, C13K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, EMBASE, XPESP, XPESP2, NPL, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS, PUBMED, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 26.11.2014

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-17	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	ES 397810 A1 (GALUP JAURÉS, S.)	01.06.1974
D02	GOUNDER, R. & DAVIS, M.E. Journal of Catalysis 2013, Vol. 308, pp. 176-188.	20.07.2013
D03	KUSTER, B.F.M. et al. Studies in Surface Science and Catalysis 1991, Vol. 59 pp. 215-221.	1991
D04	HAJEK, J. et al. Topics in Catalysis 2013, Vol. 56, pp. 839-845.	25.04.2013

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es un procedimiento para la producción **en continuo** de lactulosa a partir de lactosa mediante el uso de catalizadores sólidos heterogéneos **conformados** utilizando un reactor continuo de lecho fijo.

El documento D01, que se considera el estado de la técnica más cercano a la invención, divulga un procedimiento para la obtención de lactulosa a partir de lactosa por acción de un derivado básico de magnesio, como puede ser el óxido (ver página 1, líneas 1-8), en fase heterogénea, que se realiza mediante el paso de una disolución de lactosa con una concentración del 30 al 60% en peso (ver página 4, líneas 20-22), a través de una columna rellena con dicho óxido de magnesio, que además puede mezclarse con un adsorbente activo, del tipo de gel de sílice, alúmina o carbón activo (ver página 3, líneas 25-31). La reacción se lleva a cabo a una temperatura entre 40 y 70°C (página 4, líneas 17-19) y a una presión de 1 a 5 atmósferas (ver página 4, líneas 26-30), durante un tiempo que oscila entre 5 y 50 horas, siendo la cantidad de óxido de magnesio respecto a lactosa de 0,1 al 20% en peso (ver página 4, líneas 23-25). De esta forma, se obtiene un rendimiento del 30 al 40% de lactulosa, que puede someterse a los métodos convencionales de enriquecimiento y aislamiento de lactulosa por cristalización fraccionada (ver página 5, líneas 8-12).

La diferencia existente entre el procedimiento divulgado en el documento D01 y el procedimiento de la invención es que los catalizadores utilizados en éste último están conformados.

El documento D02 divulga un procedimiento para la isomerización aldosa-cetosa de monosacáridos y disacáridos utilizando como catalizadores tamices moleculares hidrofóbicos, como son Sn-Beta-F y Ti-Beta-F (ver página 176, resumen). Así, el documento divulga un estudio cinético de la isomerización de lactosa a lactulosa (ver página 178, apartado 2.3), así como una descripción del proceso cuando se lleva a cabo en presencia de zeolitas que presentan los sitios ácidos de Lewis confinados en canales hidrofóbicos (Ti-Beta-F), con lo que se consigue una mayor conversión (ver páginas 184-185, apartado 3.5).

El documento D03 divulga un procedimiento para la isomerización de lactosa a lactulosa mediante el uso de intercambiadores de iones alcalinos como catalizadores, lo que permite conseguir un mayor rendimiento y una mayor selectividad (ver página 215, resumen). El documento divulga también el efecto del tipo de intercambiador, el diámetro de partícula, la temperatura y la concentración de azúcar en la cinética de la reacción (ver páginas 218, tabla 2; página 219, figuras 2a y 2b y tabla 3).

El documento D04 divulga un estudio que tiene por objeto la determinación y optimización del rendimiento del procedimiento de interconversión de lactosa, subproducto en industrias de productos lácteos (ver página 840, columna 1, párrafo 1) a lactulosa, utilizando diversos catalizadores, homogéneos y heterogéneos (ver página 839, resumen). Entre estos últimos se encuentran el óxido de magnesio, cuando se emplea en altas concentraciones (ver página 842, columna 2) o la hidrotalcita, que es un hidróxido doble laminar (HDL) del tipo de las arcillas aniónicas de origen natural de fórmula $Mg_6Al_2(CO_3)(OH)_{16} \cdot 4H_2O$ (siendo la proporción Al/(Al+Mg) de 0,25) (ver página 843, columna 1). Los ensayos se realizaron en reactores con agitación, a partir de disoluciones de lactosa con concentraciones de aproximadamente el 10% (ver página 840, apartado 2), a una temperatura de 353 K (80°C) durante 1-5 horas, siendo la proporción de hidrotalcita, que puede utilizarse sin calcinar o calcinada a temperaturas entre 643 y 923 K (370 y 650°C), respecto a lactosa de entre 1,8 y 18 % en peso (ver página 844, figuras 9-11).

Los procedimientos divulgados en los documentos D02-D04, además de no utilizar catalizadores conformados en el sentido de los utilizados en el procedimiento de la invención, no se llevan a cabo en reactores continuos de lecho fijo.

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia el procedimiento para la producción de lactulosa a partir de lactosa de la invención, que utiliza catalizadores sólidos heterogéneos **conformados** en un reactor continuo de lecho fijo.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-17** reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.