

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 182**

51 Int. Cl.:

C07D 493/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2001** **E 05021916 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017** **EP 1627878**

54 Título: **Composición que contiene al menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado**

30 Prioridad:

09.06.2000 FR 0007463

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.08.2017

73 Titular/es:

ROQUETTE FRERES (100.0%)
62136 Lestrem, FR

72 Inventor/es:

FLECHE, GUY;
FUERTES, PATRICK;
TAMION, RODOLPHE y
WYART, HERVÉ

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 630 182 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

Composición que contiene al menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado

La presente invención tiene como objeto un nuevo procedimiento de purificación de una composición que contiene al menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado.

- 5 Se refiere también a la utilización de la composición purificada así obtenida en la preparación de productos o mezclas poliméricas o no, biodegradables o no, destinados en particular a las industrias químicas, farmacéuticas, cosmetológicas o alimenticias.

10 Finalmente, la presente invención tiene también por objeto, como nuevo producto susceptible de ser obtenido según dicho procedimiento una composición del tipo en cuestión que presenta características particulares en términos de pureza y de contenido de ciertas impurezas.

Por "azúcar hidrogenado" en el sentido de la presente invención, se entiende en particular:

- los hexitales, tales como, por ejemplo, el sorbitol, el manitol, el iditol y el galactitol,
- los pentitales, tales como, por ejemplo, el arabitól, el ribitol y el xilitol, y
- los tetritales, tales como, por ejemplo, el eritritol.

- 15 Por "producto de deshidratación interna" se entiende cualquier producto resultante, de cualquier modo, en una o varias etapas, de la eliminación de una o varias moléculas de agua a nivel de la estructura interna original de un azúcar hidrogenado, tal como los mencionados anteriormente.

20 Se puede tratar ventajosamente de productos de deshidratación interna de hexitales, en particular de dianhidro hexitales o "isohexidas", tal como isosorbida (1,4 - 3,6 dianhidro sorbitol), isomanida (1,4 - 3,6 dianhidro manitol) o isoidida (1,4 - 3,6 dianhidro iditol).

Entre estos azúcares hidrogenados doblemente deshidratados, la isosorbida es hoy aquella para la cual el azúcar se desarrolla en, o por lo menos se considera, más aplicaciones industriales. Estas se refieren en particular a:

- la preparación de 2-nitrato, 5-nitrato o 2,5 dinitrato de isosorbida, útiles en el tratamiento terapéutico de enfermedades, en especial cardíacas y/o vasculares - tal como se describe en la Patente US 4,371,703,
- 25 - la preparación de derivados alquilados, en particular dimetilados, de la isosorbida, útiles en particular como disolventes en el ámbito de la preparación de compuestos farmacéuticos o cosmetológicos (Patente US 4,082,881), o incluso como principios activos de compuestos de higiene bucal (Patente EP 315 334),
- la preparación de artículos a base de alcohol polivinílico (Patente US 4,529,666), de poliuretanos (Patente US 4,383,051), o de poliésteres que contienen igualmente unidades monómeras de tipo "tereftaloilo" (Patentes US 3,223,752 y US 6,025,061),
- 30 - la preparación de policondensados biodegradables (Patente WO 99/45 054),
- la preparación de lacas acuosas (Patente US 4,418,174) o de composiciones con acción de recubrimiento y/o colorante de superficies (Patente US 5,766,679).

35 Para la mayoría de las aplicaciones antes citadas de la isosorbida y otros productos de deshidratación interna de azúcares hidrogenados, en particular de otras isohexidas, se requiere en general aplicar un tratamiento de purificación a las composiciones que resultan directamente de la etapa de deshidratación propiamente dicha. Esto, en particular por el hecho de que todo azúcar hidrogenado sometido a tal etapa (por ejemplo, el sorbitol) es susceptible, durante dicha etapa, de ser transformado, además del producto de deshidratación buscado (por ejemplo, la isosorbida) en diversos productos tales como:

- 40 - isómeros de dicho producto buscado, por ejemplo, isómeros de la isosorbida, tales como la isomanida y la isoidida,
- productos menos deshidratados que el producto buscado o que sus isómeros, por ejemplo sorbitán, manitán o iditán,
- 45 - derivados que resultan de la oxidación o más generalmente de la degradación de los productos antes mencionados, pudiendo incluir estos derivados, por ejemplo, cuando el producto buscado es la isosorbida, co-productos del tipo desoxi monoanhidro hexitales, monoanhidro pentitales, monoanhidro tetritales, anhidro hexosas, hidroximetil furfural, o glicerina.
- derivados resultado de la polimerización de los productos antes mencionados, y/o

- especies fuertemente coloreadas, de naturaleza mal definida.

Es conveniente recordar que, de manera general, la totalidad o parte de estas diferentes categorías de co-productos o impurezas se generan más o menos en la etapa de deshidratación propiamente dicha del azúcar hidrogenado y esto, independientemente de las condiciones y precauciones puestas en práctica en dicha etapa y, por ejemplo,

- de la naturaleza y la forma de presentación del catalizador ácido de deshidratación utilizado (ácido mineral, ácido orgánico, resina catiónica, etc.), o

- de la cantidad de agua o de disolvente(s) orgánico(s) en el medio de reacción inicial, o

- de la pureza de la composición del azúcar hidrogenado, por ejemplo, sorbitol, utilizado como materia prima principal.

Se han recomendado diferentes tecnologías con las finalidades de obtener compuestos procedentes de dicha etapa de deshidratación, por ejemplo, compuestos de isohexidas que presenten mejoras en términos de pureza y ello de manera "directa" influyendo sobre las condiciones de la reacción en dicha etapa y/o de manera "indirecta" aplicando uno o varios tratamientos de purificación después de la mencionada etapa.

A título de ejemplo, la Patente GB 613,444 describe la obtención, por deshidratación en medio de agua/xileno, de una composición de isosorbida que se somete a continuación a un tratamiento de destilación y después de recristalización en una mezcla de alcohol/éter.

Un tratamiento de purificación que asocia destilación y recristalización en un alcohol alifático inferior (etanol, metanol) se recomienda también recientemente en la patente WO 00/14081. Este documento indica, por otro lado, que en el caso en el que la destilación es la única etapa de purificación considerada, es ventajoso llevar a cabo dicha etapa en presencia de borohidruro de sodio.

Otros autores han recomendado igualmente que la etapa de destilación sea conducida en presencia de un compuesto horado, en particular ácido bórico o de una resina aniónica previamente cargada de iones borato, tal como describe la Patente US 3.160.641.

Las Patentes US 4.408.061 y EP 323 994 consideran la realización de catalizadores de deshidratación particulares (respectivamente un halogenuro de hidrógeno gaseoso y fluoruro de hidrógeno líquido), asociados ventajosamente con ácidos carboxílicos como co-catalizadores, y después la destilación de los compuestos brutos de isosorbida o de isomanida obtenidos de este modo.

La Patente US 4.564.692 menciona, sin dar detalles de la misma, la prepurificación sobre "cambiadores de iones y/o carbón activo" de composiciones de isosorbida o de isomanida y, después de la concentración por evaporación y sembrado de cristales de la isohexida buscada, la cristalización en agua de ésta.

La Patente EP 380,402 reivindica por su parte la deshidratación de azúcares hidrogenados en presencia de hidrógeno bajo presión y catalizadores específicos a base de una asociación entre cobre y un metal noble del Grupo VIII o bien oro. Estas condiciones se presentan como que permiten disminuir significativamente la formación de impurezas de naturaleza polimérica en la etapa de deshidratación propiamente dicha.

Más recientemente, se ha descrito en la Patente EP 915,091 la posibilidad de disminuir todavía ventajosamente la generación de dichos polímeros poco deseables, y esto mediante la puesta en práctica de catalizadores de hidrogenación estables en los ácidos en la etapa de deshidratación.

Resulta de lo anterior que la obtención de compuestos de alta pureza a base de isohexidas o de otros azúcares hidrogenados deshidratados impone de manera general la puesta en práctica, al menos en un momento determinado, de medios que son como mínimo:

- o bien costosos, tal como el hidrógeno asociado a los catalizadores y co-catalizadores de hidrogenación,
- o bien potencialmente peligrosos para el hombre y el medio ambiente, en todo caso de utilización muy reglamentada, tal como los disolventes orgánicos,
- o bien poco eficaces en términos de rendimiento como la tecnología de cristalización en el agua.

Además, las patentes antes citadas no se interesan en general por el problema de la estabilidad en el tiempo de las composiciones purificadas obtenidas, comprendiendo aquellas que han sido más o menos decoloradas en el tratamiento de purificación.

Según la solicitante, no ha sido posible hasta este momento, en la práctica industrial, preparar eficazmente composiciones, por ejemplo de isosorbida, que presenten simultáneamente una pureza de al menos el 98,5%

(seco/seco), un color blanco (en polvo) o incoloro (en solución) y una buena estabilidad, sin recurrir sucesivamente a una etapa de destilación después de una etapa de cristalización en medio de disolvente orgánico.

En efecto, la vía alternativa que consiste en una simple destilación del medio que procede de la etapa de deshidratación y su transformación, por enfriamiento, en una composición de tipo "concentrada", no permite conseguir resultados satisfactorios en términos de purificación, en particular de coloración (color de amarillo a marrón) y de estabilidad. La utilización, antes de la evaporación, de una etapa complementaria de tratamiento sobre carbón activo granular de un destilado previamente puesto en solución, permite obtener una composición mejorada en términos de color pero de ninguna manera en términos de pureza. Además, tal composición presenta una estabilidad a lo largo del tiempo relativamente limitada. La compañía solicitante ha descubierto, después de numerosas investigaciones, que era posible obtener unas composiciones a base de isohexida(s), y otros azúcares hidrogenados deshidratados, de alta pureza (incluso superior o igual al 99,5%) y de estabilidad mejorada, sin recurrir obligatoriamente a una etapa de cristalización en el medio disolvente, y esto utilizando, en un orden particular, al menos una etapa de tratamiento de decoloración y al menos una etapa de intercambio iónico.

De manera más precisa, la presente invención tiene como objetivo un procedimiento de purificación de una composición que contiene al menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, caracterizado por que comprende:

a) una etapa eventual durante la cual dicha composición se trata, después de haberla vuelto a poner en solución o no, con al menos con un medio de decoloración.

b) una etapa posterior durante la cual la composición, eventualmente tratada con un medio de decoloración, se trata con al menos un medio de intercambio iónico, y

c) una etapa posterior durante la cual la composición resultante se trata con al menos un medio de decoloración.

Según una variante ventajosa de dicho procedimiento, ésta se caracteriza por que comprende:

a) una etapa durante la cual la composición, vuelta a poner en solución o no, se trata con carbón activo,

b) una etapa posterior durante la cual la composición resultante se trata con al menos un medio de intercambio iónico,

c) una etapa posterior durante la cual la composición resultante se trata con carbón activo.

De manera aún más preferente, el carbón activo utilizado:

- durante la etapa a) está en forma granular,

- durante la etapa c) está en forma de polvo.

Según otra variante, el medio de intercambio iónico utilizado en la etapa b) comprende al menos una resina aniónica y al menos una resina catiónica. Preferentemente, este medio está compuesto por un lecho mixto de resina o resinas aniónica(s) y catiónica(s) o por una sucesión de resina o resinas catiónica(s) y después aniónica(s) o por una sucesión de resina(s) aniónica(s) y después catiónica(s). De manera muy ventajosa, las resinas utilizadas son las resina(s) catiónica(s) y aniónica(s) fuertes.

Según otra modalidad del procedimiento según la invención, éste comprende una etapa d) durante la cual la composición resultante de la etapa c) se somete, después del filtrado eventual, a un tratamiento de concentración para obtener un producto "concentrado" después, eventualmente, de la cristalización, en particular en medio disolvente orgánico y/o de seco.

Las composiciones sometidas al procedimiento de purificación según la invención contienen al menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado tal como el ha definido anteriormente, pudiendo ser la deshidratación total o parcial.

En general, dichas composiciones contienen una mezcla de varios de esos productos en la que predomina ponderalmente uno de ellos. El primer objetivo del procedimiento de purificación según la invención es el de conferir a estas composiciones una propiedades mejoradas en términos de estabilidad y de coloración y todo ello preservando, eventualmente aumentando, la proporción ponderal de este azúcar hidrogenado particular con respecto a la totalidad de las otras especies contenidas en la materia seca ("MS") de dichas composiciones.

Estas composiciones se pueden obtener según cualquiera de las etapas de deshidratación después, eventualmente, de la destilación descritas en cualquiera de las patentes antes citadas. El procedimiento según la invención es, no obstante, igualmente aplicable de manera ventajosa, si se desea, a composiciones ya purificadas por cristalización en medio disolvente o en el agua y que, para este caso, se ponen generalmente de nuevo en solución con el fin de ser tratados de acuerdo con la invención.

La composición sometida a un procedimiento de purificación según la invención puede consistir ventajosamente en una composición de isohexida, es decir una composición, cualquiera que sea su origen, naturaleza, forma de presentación, y su composición, que contenga una isohexida en mezcla o no con una o varias otras isohexida(s), siendo la mencionada isohexida en cualquier caso la especie más presente y generalmente mayoritaria, en el seno de la MS contenida en dicha composición.

Según la naturaleza de la isohexida que predomina ponderalmente, se puede tratar en particular de una composición de isosorbida, de isomanida, de isoidida o de isogalactida.

Según una variante preferida, la composición sometida a un procedimiento de purificación, según la invención, consiste en una composición de isosorbida.

La compañía solicitante ha descubierto que, de manera destacable, el procedimiento de purificación tal como se ha reivindicado, es decir asociando la utilización sucesiva de un medio de intercambio iónico después de la decoloración, permitía obtener unas composiciones mejoradas en términos de estabilidad.

Por "estabilidad" se comprende en particular la estabilidad en el tiempo de la composición en términos de evolución del pH, de la conductividad y/o del contenido de ciertas impurezas. Éstas se refieren en particular al ácido fórmico y, de manera general, a especies iónicas, no habiendo sido el conjunto de estos productos específicamente estudiado en la técnica anterior antes mencionada. La compañía solicitante piensa que, en cualquier hipótesis, la totalidad o parte de esos productos podrían jugar el papel de "promotores" y/o de "reveladores" de la inestabilidad de las composiciones consideradas.

Este resultado es tanto o más sorprendente cuanto que los trabajos realizados por la solicitante han demostrado que los medios de decoloración y de intercambio iónico utilizados no solamente de manera individual, sino igualmente asociados según un orden inverso (decoloración y después intercambio iónico), no permitían de modo alguno conseguir los mismos rendimientos, en especial, en términos de estabilidad de la composición purificado resultante.

Se ha observado, por ejemplo, que el tratamiento de una composición de isosorbida previamente pasado sobre una columna de carbón activo granular, por una sucesión de resinas catiónicas fuertes y después aniónicas fuertes, tenía, en definitiva, un efecto desestabilizante sobre la composición de isosorbida decolorada así obtenida. La solicitante ha descubierto en particular que dicha utilización, no conforme con la invención, tenía por efecto desfavorable aumentar la propensión de la composición de isosorbida 1) a acidificarse globalmente (medición del pH) y en particular 2) a generar ácido fórmico pero también 3) a generar especies iónicas (medida global de la conductividad), durante un almacenamiento incluso de poca duración (2 días) a una temperatura relativamente poco elevada (60°C).

El hecho de utilizar un segundo medio de decoloración, en este caso carbón activo pulverulento, antes del tratamiento sobre resinas, no ha permitido disminuir significativamente esta tendencia.

A la inversa, el hecho de utilizar el mismo carbón activo después del mismo tratamiento sobre resinas y ello conforme a la presente invención, ha permitido, de manera curiosa, obtener una composición de isosorbida que, durante el mismo tratamiento de almacenamiento, ha mostrado una propensión mucho menos marcada a acidificarse y a generar ácido fórmico y especies iónicas.

Como continuación de ello, se dispone en lo sucesivo de un medio simple y eficaz de preparación de compuestos mejorados de isohexidas y otros azúcares hidrogenados deshidratados (sorbitán, manitán, iditán, galactitán, xilitán, rabitán o eritritán), en particular compuestos mejorados de isosorbidas y de isomanida.

Este medio permite en especial la obtención de compuestos de isosorbida o de isomanida que presentan:

- una pureza en isosorbida o isomanida de al menos igual al 98,5%, preferentemente al menos igual al 99,0%, expresada en peso seco con respecto al peso seco total de dicha composición, y
- un contenido de ácido fórmico en forma libre y/o en forma de sales, como máximo igual al 0,01%, expresado igualmente en peso seco con respecto al peso seco total de dicha composición,
- preferentemente, una conductividad como máximo igual a 20 microsiemens por centímetro (20 $\mu\text{S}/\text{cm}$) y/o 1 microsiemens por centímetro equivale a 10^{-4} siemens por metro.

Dicha conductividad se mide según un ensayo A que consiste en ajustar, si es necesario, la materia seca (MS) de la composición de isosorbida a un valor del 5% diluyendo dicha composición en agua destilada o, inversamente, concentrándolo al vacío y midiendo después la conductividad de la composición al 5% así obtenida.

De manera destacable, este medio permite, en particular en asociación con una etapa anterior o posterior de cristalización, la obtención de composiciones de isosorbida así caracterizadas modo y que presentan una pureza de al menos igual al 99,5%, preferentemente al menos igual al 99,6% y por ejemplo del orden del 99,8%, tal como se ha ejemplificado más adelante.

El procedimiento según la invención permite igualmente la obtención de compuestos de isosorbida o isomanida que presentan:

- una pureza en isosorbida o isomanida de al menos igual al 98,5%, preferentemente al menos igual al 99,0%,
 - 5 - un contenido total en monoanhidro pentitales como máximo igual al 0,1%, preferentemente como máximo igual al 0,07%, y
 - un contenido total en mono desoxi- y di desoxi- monoanhidro hexitales, como máximo igual al 0,1%, preferentemente como máximo igual al 0,08%, siendo expresados estos porcentajes en peso seco con respecto al peso seco total de dicha composición.
 - 10 Tal como se ha indicado, este procedimiento permite la obtención de composiciones de isosorbida así caracterizadas y que presentan una pureza al menos igual al 99,5%, preferentemente al menos igual al 99,6%.
- El contenido en isosorbida y otros azúcares hidrogenados deshidratados se mide de manera clásica por cromatografía en fase gaseosa (CPG).
- El contenido de ácido fórmico se mide de manera clásica por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).
- 15 En conocimiento de la solicitante, unas composiciones de isosorbida o de isomanida así caracterizadas constituyen unos productos industriales nuevos. Debido a que son susceptibles de ser obtenidas conforme a la invención, sin recurrir obligatoriamente a una etapa d) de cristalización en medio disolvente orgánico, y/o haciendo intervenir una etapa final de secado, estas composiciones de isosorbida o de isomanida así caracterizadas pueden encontrarse ventajosamente exentas de trazas de cualquier disolvente orgánico para ciertas aplicaciones.
 - 20 Las composiciones de isosorbida y otros productos de deshidratación interna de azúcares hidrogenados, como la isomanida, tales como las obtenidas según la invención, se pueden presentar en diversas formas líquidas o sólidas y en particular en forma de destilados purificados, de masas o composiciones de cristales muy individualizados. Las formas sólidas pueden presentar, además, un color blanco y un contenido de agua como máximo igual al 1%, preferentemente como máximo igual al 0,6% y en particular comprendido entre el 0,10% y el 0,55%.
 - 25 Teniendo en cuenta sus características de pureza, de estabilidad y/o de color, estas composiciones se pueden utilizar ventajosamente en numerosas industrias y en especial como intermediarios de síntesis, comonomeros (incluyendo el alargamiento de cadenas), agente disolvente, agente plastificante, agente lubricante, agente de carga, edulcorante y/o principio activo en la preparación de productos o mezclas, poliméricas o no, biodegradables o no, destinadas a las industrias química, farmacéutica, de cosméticos o alimentaria.
 - 30 La presente invención se describirá de manera más detallada con ayuda de los ejemplos siguientes, que no son en modo alguno limitativos.

Ejemplo 1

- 35 En un reactor agitado con doble capa se introduce 1 kg de una solución de sorbitol al 70% de MS comercializada por la solicitante, denominación "NEOSORB® 70/02" Y 7 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla obtenida se calienta al vacío (presión aproximada 100 mbars) durante 5 horas, de manera que se elimina el agua contenida en el medio de reacción original y la cual procede de la reacción de deshidratación del sorbitol.

El producto bruto de reacción se enfría a continuación a unos 100°C y después se neutraliza con 11,4 g de una solución de sosa al 50%. La composición de isosorbida así neutralizada se destila a continuación al vacío (presión inferior a 50 mbars).

- 40 El destilado bruto de isosorbida ligeramente coloreado (color amarillo claro) se pone en solución a continuación en agua destilada, de manera que se obtiene una solución al 40% de MS.

- 45 Esta solución es percolada a continuación sobre una columna de carbón activo granular de tipo "CECA DC 50" con una velocidad de 0,5 BV/h ("Bed volume" o "Volume de lecho"/hora en el que $1 \text{ BV/h} = 1 \text{ m}^3/(\text{m}^3 \cdot \text{h})$). La composición de isosorbida decolorada así obtenida se pasa a continuación, a una velocidad de 2 BV/h, sucesivamente sobre una columna de resina catiónica fuerte de tipo "PUROLITE C 150 S" y después por una columna de resina aniónica fuerte de tipo "AMBERLITE IRA 910".

Esta solución se trata a continuación mediante carbón activo en polvo de tipo "NORDIT SX+" a 20°C durante 1 hora. El carbón activo se utiliza a razón del 5% expresado en peso seco/peso seco de solución.

- 50 Después de la filtración la solución de isosorbida se concentra al vacío. La masa fundida obtenida cristaliza en el enfriamiento en forma de un "concentrado" de cristales grandes que se tritura a continuación para obtener un polvo de color blanco que presenta una humedad del 0,3% y por lo tanto una MS del 99,7%.

Esta composición de isosorbida, obtenida según la invención, presenta las características que se indican a continuación, cuyos porcentajes se han expresado según el peso total de dicha composición.

agua	0,3
isosorbida	98,8%
isomanida	0,3%
otros dianhidro hexitales	0,3%
monoanhidro pentitales	< 0,025%
desoxi hexitales	< 0,070%
ácido fórmico	< 0,0005%
pH*	6,6
conductividad*	< 20 $\mu\text{S/cm}$
* medida después de la dilución de la composición a una MS del 5%.	

- 5 La composición obtenida, según la invención, presenta por lo tanto una pureza en isosorbida de 98,8/99,7, es decir, aproximadamente el 99,1%.

Se introducen 20 g de este concentrado de isosorbida en un recipiente de plástico taponado, que se almacena por su parte en un horno a 60°C. Después de 2 días de almacenamiento en estas condiciones, se observa que esta composición ha evolucionado ligeramente en términos de pH (reducción de 0,6 unidades de pH) pero que en particular su pureza de isosorbida, su concentración de ácido fórmico y su conductividad no han evolucionado significativamente, permaneciendo estas dos últimas características a un nivel muy bajo (respectivamente < 0,005% y < 50 $\mu\text{S/cm}$).

Ejemplo 2

- 15 En estos ensayos el destilado bruto de isosorbida, tal como el obtenido en el Ejemplo 1, se purifica según diferentes variantes no conformes a la invención, a saber respectivamente:

- Ensayo 1: el destilado se trata únicamente sobre carbón activo granular antes de ser cristalizado en forma de concentrado.
- Ensayo 2: el destilado se trata únicamente sobre resinas (catiónica fuerte y después aniónica fuerte) antes de ser cristalizado (concentrado),
- 20 - Ensayo 3: el destilado se trata de inmediato sobre carbón activo y después sobre resinas (catiónica fuerte y después aniónica fuerte) antes de ser cristalizado (concentrado),
- Ensayo 4: el destilado se trata sucesivamente sobre carbón activo granular y después con carbón activo en polvo antes de ser filtrado y después tratado sobre resinas y cristalizado (concentrado).

- 25 Se constata que el conjunto de composiciones de isosorbida, tales como las que resultan directamente de estos procedimientos, presentan globalmente:

- un pH ligera o significativamente inferior al del concentrado obtenido en el Ejemplo 1, es decir, un pH situado entre 5,6 (Ensayo 2) y 6,5 aproximadamente (Ensayos 3 y 4),
- una conductividad inferior a 20 $\mu\text{S/cm}$ (Ensayos 2 a 4), incluso ligeramente superior (23 $\mu\text{S/cm}$ – Ensayo 1), y
- 30 - una proporción de ácido fórmico inferior al 0,0005% o 5 ppm (Ensayos 2 a 4) o incluso ligeramente superior (0,0015% o 15 ppm -Ensayo 1)

Sin embargo, se constata que en condiciones de almacenamiento idénticas a las descritas para el Ejemplo 1, el conjunto de estas composiciones muestra:

- una reducción de pH del al menos el triple de la observada en el ámbito del Ejemplo 1 y en particular de 4 veces (Ensayo 4) hasta 5 veces (Ensayo 3) superior a esta última,

- una génesis de ácido fórmico mucho más significativa que en el ámbito del Ejemplo 1, superando la tasa de ácido fórmico en todo caso en valor del 0,01% y alcanzando valores superiores al 0,02% (Ensayo 4) e incluso superiores al 0,04% (Ensayo 3) e incluso al 0,08% (Ensayo 2).

Además, las composiciones procedentes de los Ensayos 2 y 3 muestran una tendencia muy marcada a generar especies iónicas en el almacenamiento puesto que, después de 2 días solamente, su conductividad alcanza el valor de 40 $\mu\text{S/cm}$ (Ensayo 3), incluso superando el valor de 80 $\mu\text{S/cm}$ (Ensayo 2).

Después de ello, de manera muy sorprendente, el procedimiento según la invención, tal como ha sido ideado por la solicitante en el Ejemplo 1 y que prevé la utilización de un medio de decoloración después de un medio de intercambio iónico, permite obtener composiciones, en este caso de isosorbida, mucho más estables que las obtenidas según el conjunto de procedimientos descritos en la presente ejemplo 2.

Esta mejora por la utilización de estos dos medios específicos según un orden particular es tanto o más inesperada si se consideran los efectos obtenidos respectivamente o bien con cada uno de dichos medios tomados aisladamente (Ensayos 1 y 2) o bien con estos medios asociados pero en un orden inverso (Ensayos 3 y 4).

Ejemplo 3

En estos ensayos, de acuerdo con la invención, se ha obtenido un destilado bruto de isosorbida y después ha sido tratado de la misma manera que en el Ejemplo 1, a excepción de ciertas variantes, a saber respectivamente:

- Ensayo 5: el concentrado, tal como se ha obtenido en el Ejemplo 1, se pone en solución, en caliente, en metanol. La solución resultante al 75% de MS se enfría hasta una temperatura de -15°C aproximadamente y se transforma en una composición de cristales mejor individualizados que los del concentrado inicial,

- Ensayo 6: la composición de sorbitol utilizado como materia prima para la etapa de deshidratación propiamente dicha ha sido modificado previamente por cromatografía por medio de una columna PURO-LITE de tipo "PCR 432" en forma de calcio,

- Ensayo 7: la etapa de destilación se hace en presencia del 0,5% de Na B H₄ (seco/seco),

- Ensayo 8: la solución al 40% MS sometida al tratamiento sobre carbón activo granular y después, de acuerdo con la invención, sobre resinas catiónicas y aniónicas y después sobre carbón activo pulverulento, resulta de la redisolución en el agua de cristales de isosorbida, habiendo sido obtenidos éstos de manera clásica por cristalización en metanol de un concentrado de isosorbida a su vez obtenido por destilación.

El conjunto de las composiciones obtenidas de acuerdo con la invención presenta un contenido de agua comprendido entre 0,1% (Ensayo 8) y 0,5% (Ensayo 5), así como una pureza todavía superior (ligera) a la del producto obtenido en el Ejemplo 1. Esta pureza en isosorbida está comprendida entre el 99,2% (Ensayo 7) y el 99,6% (Ensayos 5, 6 y 8).

Es destacable, por otra parte que este nivel de pureza (99,6%) pueda obtenerse, en particular, en ausencia de cualquier etapa de cristalización según el Ensayo 6.

Este producto y estos resultados de los Ensayos 5, 7 y 8 presentan, por otra parte, una buena estabilidad en el almacenamiento y tasas de impurezas específicas conforme a la presente invención.

Ejemplo 4

El destilado bruto, tal como el obtenido en el Ejemplo 1, es puesto en solución en 2-propanol, a una temperatura de 60°C , de manera que se obtiene una solución al 75% de materia seca (MS). Esta solución se enfría lentamente a continuación durante 5 horas a una temperatura de 10°C . Se añade un cebador de isosorbida recristalizada a 40°C .

Los cristales se escurren a continuación en una escurridora y se lavan con un poco de 2-propanol.

Después del secado al vacío, los cristales se ponen en solución en agua de manera que se obtiene un MS al 40%.

Esta solución es percolada sobre una columna de carbón activo granular (CPG 12-40) a una velocidad de 0,5 BV/h. La composición de isosorbida así obtenida se pasa a continuación a una velocidad de 2 BV/h sucesivamente sobre una columna de resina catiónica fuerte y después sobre una columna de resina aniónica fuerte tal como la descrita en el Ejemplo 1 de la presente patente.

La solución se trata a continuación mediante carbón activo en polvo del tipo NORIT SX⁺ a 20°C durante 1 hora. El carbón activo se utiliza a razón del 0,2% expresado en peso seco/peso seco de solución.

Después de la filtración, la solución de isosorbida se concentra al vacío. La masa fundida obtenida cristaliza en enfriamiento en forma de un concentrado que se tritura a continuación para obtener un polvo blanco que presenta una humedad del 0,2%.

- 5 Esta composición de isosorbida, obtenida de acuerdo con la invención, presenta las características que se indican a continuación, cuyos porcentajes se han expresado con respecto al peso total de dicha composición.

agua	0,2%
isosorbida	99,6%
isomanida	no detectado
otros dianhidro hexitales	0,03%
monoanhidro pentitales	no detectado
desoxi hexitales	no detectado
ácido fórmico	< 0,0005%
pH	6,5
conductividad	< 20 μ S/cm

Su pureza en isosorbida es por lo tanto de 99,6/99,8, es decir aproximadamente 99,8%.

- 10 Se introducen 20 g de este concentrado de isosorbida en un recipiente de plástico taponado, que se almacena en un horno a 60°C. Después de 14 días de almacenamiento se observa que su pureza en isosorbida y su concentración en ácido fórmico no han evolucionado.

Ejemplo 5

- 15 En un reactor agitado con doble capa se introducen 700 g de manitol, 300 g de agua y 21 g de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla obtenida se calienta al vacío (40 mbars) durante 8 horas, de manera que se elimina el agua contenida en el medio reactivo y la que proviene de la reacción de deshidratación del manitol.

El producto bruto de reacción se neutraliza con una solución de sosa al 50%. La composición de isomanida se destila a continuación al vacío.

El destilado bruto se pone en solución en agua, de manera que se obtiene una materia seca del 40%.

- 20 Esta solución es percolada sobre una columna de carbón activo granular (CPG 12-40) a una velocidad de 0,5 BV/h. La composición de isomanida así obtenida se pasa a continuación a una velocidad de 2 BV/h, sucesivamente sobre una columna de resina catiónica fuerte y después en una columna de resina aniónica fuerte como las descritas en el Ejemplo 1.

La solución se trata a continuación mediante carbón activo en polvo de tipo NORIT SX+ a 20°C durante 1 hora. El carbón activo se utiliza a razón del 5% expresado en peso seco/peso seco de solución.

- 25 Después de filtración la solución de isomanida se concentra al vacío. La masa fundida obtenida cristaliza en el enfriamiento en forma de un concentrado que se tritura a continuación para obtener un producto en polvo blanco que presenta una humedad del 0,3%.

Esta composición de isomanida, obtenida de acuerdo con la invención, presenta las características que se indican a continuación, habiéndose expresado el porcentaje con respecto al peso total de dicha composición.

30

Agua	0,5%
Isomanida	98,0%
Isosorbida	0,9%

otros dianhidro hexitoles	0,3%
ácido fórmico	< 0,0005%
pH	6,5
Conductividad	< 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$

Su pureza en isomanida es por lo tanto del 98/99,5%, es decir aproximadamente el 98,5%

Se introducen 20 g de este concentrado de isomanida en un recipiente de plástico taponado, almacenado sobre un horno a 60°C. Después de 14 días de almacenamiento, se observa que su pureza en isosorbida y su concentración en ácido fórmico no han evolucionado.

5

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de purificación de una composición que contiene al menos un producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado, que comprende las etapas siguientes:
 - 5 a) una etapa durante la cual dicha composición se trata, después de puesta en solución o no, como carbón activo,
 - b) una etapa subsiguiente durante la cual la composición, tratada con carbón activo, se trata con al menos un medio de intercambio iónico,
 - c) una etapa subsiguiente durante la cual la composición resultante se trata con carbón activo.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado por que el procedimiento comprende:
 - 10 a) una etapa durante la cual dicha composición, vuelta a poner en solución o no, se trata con carbón activo en forma granular,
 - b) una etapa subsiguiente durante la cual la composición resultante se trata con al menos con un medio de intercambio iónico,
 - 15 c) una etapa subsiguiente durante la cual la composición resultante se trata con carbón activo en forma pulverulenta.
3. Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que el medio de intercambio iónico comprende al menos una resina aniónica, preferentemente al menos una resina aniónica fuerte, y al menos una resina catiónica, preferentemente al menos una resina catiónica fuerte.
4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que comprende una etapa d) durante la cual la composición resultante de la etapa c) se somete, después de filtración eventual, a un tratamiento de concentración para obtener un concentrado y, eventualmente, a un tratamiento de cristalización, en particular en un medio disolvente y/o de secado.
5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el producto de deshidratación interna de un azúcar hidrogenado es un dianhidrohexitol.
- 20 6. Procedimiento según la reivindicación 5, caracterizado por que el dianhidrohexitol se selecciona entre la isosorbida, la isomanida y la isoidida.