

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 080**

51 Int. Cl.:

**C13B 30/06** (2011.01)

**C13B 30/12** (2011.01)

**C13K 13/00** (2006.01)

**C07H 3/04** (2006.01)

**C13B 30/02** (2011.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2007 E 07425720 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.01.2019 EP 2060639**

54 Título: **Procedimiento continuo para la preparación de lactulosa cristalina**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.07.2019**

73 Titular/es:

**FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH (100.0%)**  
**Hafnerstrasse 36**  
**8055 Graz, AT**

72 Inventor/es:

**CIPOLLETTI, GIOVANNI**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 720 080 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 continuo para la preparación de lactulosa cristalina

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un procedimiento industrial que puede llevarse a cabo continuamente con altos rendimientos, para la preparación de lactulosa cristalina de alta pureza, mediante cristalización a partir de jarabes acuosos disponibles en el comercio.

Técnica Anterior

10 La lactulosa, o 4-OPD-galactopiranosil-D-fructofuranosa, es un disacárido semi-sintético utilizado en forma de jarabe o como un producto cristalino por sus efectos laxantes, por su eficacia en las disfunciones hepáticas y, en particular, en la encefalopatía porto-sistémica o como una sustancia edulcorante.

Los jarabes de lactulosa actualmente disponibles en el comercio no son puros, sino que contienen cantidades más o menos altas de otros hidratos de carbono, en particular galactosa y lactosa: hasta 8% en peso de galactosa, hasta 5% en peso de lactosa y hasta 10% en peso de otros hidratos de carbono.

15 Por lo general, el porcentaje de hidratos de carbono distintos a la lactulosa que contienen los jarabes comerciales es relativamente alto.

El uso de productos que contienen otros hidratos de carbono, además de la lactulosa, para terapias que requieren la administración de lactulosa sola puede ser problemático y no aceptable, por ejemplo en pacientes que padecen diabetes o que requieren una dieta sin galactosa y/o sin lactosa.

20 Por lo tanto, se consideró que la necesidad era una lactulosa de alta pureza, en particular para su uso en el campo farmacéutico. Para este propósito se han propuesto diversos procedimientos para extraer la lactulosa de los jarabes.

Tal como se describe en la patente de EE.UU. 4.536.221, varios procedimientos conocidos para purificar lactulosa se basan en la cristalización en disolventes alcohólicos, en particular en etanol.

25 Sin embargo, los cristales de lactulosa obtenidos a partir de alcoholes siempre contienen una cierta cantidad de disolvente que no se puede eliminar, probablemente debido a la formación de enlaces de hidrógeno entre los grupos OH del azúcar y los grupos OH del disolvente.

También se conocen procedimientos para recuperar lactulosa directamente de soluciones acuosas, basándose en su concentración mediante secado en vacío, liofilización y secado por pulverización. Entre estos mencionamos:

30 - el procedimiento descrito en la solicitud de patente japonesa JP nº 61.104.800, que comprende la concentración de una solución acuosa que contiene al menos 60% de lactulosa, la adición al concentrado obtenido de gérmenes cristalinos a 60° -110°C y, después de mezclar y pulverizar, obtener un polvo que contiene cristales de lactulosa;

35 - el procedimiento descrito en la solicitud de patente europea EP-A-333.295 para preparar lactulosa sólida a partir de un jarabe acuoso reduciendo el contenido de agua a un máximo del 10% mediante evaporación en caliente, seguido de enfriamiento, trituración, tamizado o desmenuzamiento del producto sólido obtenido;

el procedimiento descrito en la solicitud de patente europea EP-A-480.519 que describe un método para solidificar lactulosa a partir de soluciones acuosas, evaporando el agua que contienen, con la conversión del material tratado en un polvo fluente. La solidificación de lactulosa se puede desencadenar mediante la adición de gérmenes cristalinos, preferiblemente en una cantidad de 15% en peso basado en el residuo seco;

40 - el procedimiento descrito en la solicitud de patente japonesa JP nº 2.200.693, que contempla la cristalización de lactulosa a partir de un jarabe condensado, seguido de secado del condensado a presión reducida y pulverización del producto seco obtenido.

45 Sustancialmente, los procedimientos arriba mencionados se basan en técnicas de evaporación y concentración del jarabe de partida y son profundamente diferentes de la cristalización, ya que simplemente implican la solidificación de los solutos sin resultar, como en el caso de la cristalización, en la eliminación de los componentes secundarios indeseados contenidos en los líquidos madre.

Por consiguiente, los procedimientos basados en la concentración pueden simplemente suministrar lactulosa con el mismo grado de pureza que el material de partida, no siendo adecuados para la preparación de lactulosa de alta pureza a partir de jarabes comerciales que, como se indicó arriba, contienen altas cantidades de otros hidratos de

carbono. Los procedimientos anteriores no permiten que se obtenga lactulosa cristalina pura sin recurrir a un procedimiento de cristalización a partir de alcohol.

5 En la solicitud de patente europea EP-318.630 de la solicitante se describe un procedimiento que implica una cristalización real en agua, sin recurrir al uso de disolventes alcohólicos, y es un procedimiento que realmente permite que se obtenga lactulosa cristalina con un alto grado de pureza ( $\geq 98\%$ ) y en forma no higroscópica. Sin embargo, este procedimiento no se puede aplicar si el jarabe acuoso en el que se ha de cristalizar la lactulosa tiene un contenido de hidratos de carbono, distinto de la lactulosa, superior al 14% en peso de la lactosa en sí.

10 En el caso de los jarabes de lactulosa que tienen una cantidad de hidratos de carbono superior a ese valor límite, es necesario reducir el contenido de hidratos de carbono distintos de lactulosa en el jarabe de partida a valores inferiores al indicado anteriormente, realizando un tratamiento de purificación del jarabe acuoso con uno de los muchos métodos conocidos. Esto afecta considerablemente el procedimiento industrial y los costos.

15 Una patente posterior de la misma solicitante, EP 622.374, ha hecho posible superar este límite y utilizar, para extraer lactulosa, jarabes comerciales con un contenido de otros azúcares incluso superior al 14%, utilizando jarabes con un Brix de  $70^{\circ}$ - $80^{\circ}$  y provocando la cristalización con 5-30% de trihidrato de lactulosa cristalina preparada por separado, en forma pura. Hasta hoy, este es el procedimiento más conocido para obtener lactulosa de alta pureza a partir de jarabe.

#### Descripción detallada de la invención

20 La solicitante ha encontrado, y es el objeto de esta invención, un nuevo procedimiento para la cristalización de lactulosa de alta pureza a partir de jarabes comerciales que la contienen, que puede llevarse a cabo industrialmente sobre una base continua, con una notable simplificación de las fases operativas y con rendimientos apreciablemente más altos que con el documento EP 622.373 que, como se indicó arriba, es el mejor procedimiento actualmente conocido, realizado industrialmente. El procedimiento de la invención, que puede llevarse a cabo continuamente para la preparación de lactulosa cristalina anhidra a partir de jarabes acuosos comerciales que la contienen, se caracteriza porque la cristalización y la consiguiente separación de la lactulosa de alta pureza con altos rendimientos del jarabe se desencadena mezclando la pulpa de mineral (o pulpa de mineral reciclada), dejada después de la centrifugación de cristales de lactulosa de una fase de cristalización de lactulosa previa, con el propio jarabe.

25 El nuevo procedimiento contempla la cristalización de lactulosa a partir de jarabes acuosos comerciales, los cuales, por lo tanto, contienen, además de lactulosa, cantidades notables de otros hidratos de carbono. Los jarabes que contienen hidratos de carbono distintos de lactulosa, en cantidades entre 10 y 30% con respecto a la lactulosa, generalmente se tratan. Los hidratos de carbono presentes predominantemente son: lactosa (LTS), galactosa (GLT), tagatosa (TGT), epilactosa (EPL), fructosa (FRT), con un porcentaje decididamente mayor para la lactosa y galactosa.

30 Los jarabes a tratar deben concentrarse a un grado sacarimétrico entre  $70^{\circ}$  y  $80^{\circ}$  Brix (70-80 gramos en 100 gramos de solución) y luego se añade una suspensión de lactulosa, obtenida del ciclo de procesamiento como pulpa de mineral de la lactulosa cristalina precipitada y separada, a una temperatura entre  $15^{\circ}$  y  $25^{\circ}\text{C}$ , agitando

35 La agitación de la pulpa de mineral desencadena la cristalización de la lactulosa contenida en el jarabe acuoso, produciendo así un nuevo parche de lactulosa cristalina con una pureza superior al 98%, generalmente del 99% o superior, y una nueva suspensión que, dosificada adecuadamente, retorna al ciclo. De esta manera, se obtiene un ciclo continuo extremadamente simple, con el que se crea la lactulosa cristalina con un contenido de otros hidratos de carbono por debajo del 1%, y la suspensión de cristalización (adecuadamente regulada) se utiliza para desencadenar la cristalización de un nuevo lote de jarabe acuoso de lactulosa, sin añadir agentes desencadenantes cristalinos desde fuera del ciclo.

40 Es bastante sorprendente que al añadir al jarabe acuoso de lactulosa un agente desencadenante no compuesto de lactulosa cristalina pura, sino de una pulpa de mineral de lactulosa sobrante del ciclo de procesamiento y, por lo tanto, que contiene los otros hidratos de carbono contenidos en el jarabe acuoso de partida, se induce una cristalización preferencial y selectiva de la lactulosa con respecto a los otros hidratos de carbono presentes en el jarabe, obteniendo una lactulosa cristalina de alta pureza con rendimientos más altos que los obtenidos hasta hoy al desencadenar con cantidades notables de trihidrato de lactulosa cristalina pura.

45 De hecho, se sabe que en los procedimientos de cristalización, una vez que el disolvente correcto y las condiciones de cristalización correctas se han identificado en relación con:

- la concentración del producto deseado en la matriz utilizada.
- la temperatura de cristalización

es necesario desencadenar la cristalización del producto deseado con una cantidad, incluso una pequeña, de cristales del mismo producto.

5 En particular, cuando se trabaja en el campo de los azúcares, las condiciones de cristalización se logran en períodos de tiempo considerablemente largos, por lo que es altamente probable que el "auto-desencadenamiento al azar" de los solutos tenga una  $K_{ps}$  más baja que el producto a cristalizar, con el resultado de que la masa cristalina recuperada todavía está contaminada con estos solutos, es decir, por los hidratos de carbono no deseados.

El nuevo procedimiento de acuerdo con la presente invención se describe en detalle a continuación.

10 Un jarabe acuoso comercial de lactulosa se concentra para llevar su grado sacarimétrico a un valor entre 70° y 80° Brix (70-80 gramos en 100 gramos de solución) y luego, a una temperatura entre 15° y 25°C, se añade una cantidad de suspensión de lactulosa (pulpa de mineral obtenida de la fase previa de cristalización de la lactulosa) entre 5 y 10% en peso con respecto a la lactulosa contenida en el jarabe tratado. La masa se enfría y se mantiene agitando durante un tiempo variable, aproximadamente entre 150 y 400 horas, dependiendo de la composición del jarabe de partida. Se obtiene una suspensión que se centrifuga, dando origen a un producto sólido que se seca y que, cuando se analiza, demuestra ser lactulosa cristalina con un contenido de otros hidratos de carbono de menos de 1% en peso y un contenido mínimo de lactulosa en el producto anhidro de 98,5%.

Más particularmente se realizan las siguientes fases:

- 20 a) el jarabe acuoso comercial de lactulosa se somete, mientras se agita continuamente, a evaporación a una temperatura entre 50° y 60°C a una presión entre 2660 y 6650 Pas, hasta que su grado sacarimétrico se estabiliza entre 70° y 80° Brix (70-80 gramos en 100 gramos de solución);
- b) el jarabe, así obtenido, se enfría a una temperatura entre 15° y 25°C y se mezcla con 5 a 10 partes en peso, con respecto al peso de la lactulosa contenida en el jarabe, de pulpa de mineral obtenida del ciclo de procesamiento;
- 25 c) la suspensión, así obtenida, se mantiene agitando a 10°C, durante un tiempo entre 150 y 400 horas, hasta la completa cristalización de la lactulosa;
- d) la lactulosa cristalizada se separa de las aguas madre por centrifugación o filtración, se lava con agua fría y se seca a una temperatura entre 30° y 60°C, con una presión de 6650-13300 Pas hasta obtener una lactulosa cristalina con un contenido de agua inferior al 0,5%.

Parte de la pulpa de mineral se utiliza para desencadenar la cristalización de la siguiente carga de jarabe comercial de lactulosa.

30 La lactulosa cristalina se separa al final del procedimiento mediante centrifugación o filtración con un rendimiento del 40-50% con respecto a la lactulosa contenida en el jarabe comercial, y una pureza superior al 98,5%.

Los jarabes comerciales contienen generalmente de 50 a 70% de lactulosa, preferiblemente de 55 a 62%.

El cristizador se siembra con 5-10% de pulpa de mineral, el equivalente de 2-4% de lactulosa (expresada como lactulosa anhidra) referida a la lactulosa contenida en el jarabe comercial.

35 Las principales ventajas con respecto a las patentes anteriores de la solicitante EP 318.630 y EP 622.374, que son la técnica anterior más cercana, pueden resumirse como sigue:

- posibilidad de utilizar cualquier jarabe comercial de lactulosa como producto de partida;
- posibilidad de trabajar en un ciclo continuo, utilizando la suspensión de cristalización de lactulosa como un agente desencadenante, sin tener que preparar y añadir al jarabe lactulosa cristalina trihidratada preparada por separado. Esto implica una simplificación considerable del procedimiento industrial;

40 - muy alta pureza de la lactulosa cristalina con rendimientos notablemente más altos cuando se utiliza el mismo jarabe comercial de partida.

45 Se dará ahora un ejemplo ilustrativo de una realización industrial del nuevo procedimiento de acuerdo con la invención, aunque está claro que los procesos operativos pueden variar considerablemente, dependiendo del jarabe de lactulosa utilizado como material bruto de partida.

**Ejemplo:**

A) Preparación de la primera pulpa de mineral desencadenante para iniciar el sistema.

Para preparar esta primera suspensión, se utilizan agua purificada y cristal seco de lactulosa, en una proporción de 28-32% de agua y 68-72% de lactulosa cristalina. Se cargan 1300 kg de agua, se calientan a una temperatura de  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  y, mientras se agita, se añade lactulosa cristalina, con una pureza de 99,3% en una cantidad de 3,025 kg.

5 Esto se lleva a una temperatura de  $40-45^\circ\text{C}$  y el agitador se mantiene en funcionamiento hasta que la lactulosa cristalina se haya disuelto completamente.

Se obtuvieron 4.325 kg de solución a una concentración de  $71,2^\circ$  Brix (71,2 gramos en 100 gramos de solución). Se añade agua purificada mientras se agita, hasta alcanzar una concentración de  $70,0^\circ$  Brix (70,0 gramos en 100 gramos de solución) para un contenido de lactulosa del 67,9% y un peso total de pulpa de mineral de 4,400 kg.

La temperatura de la solución se ha reducido a  $10^\circ\text{C}$  y se mantuvo a este nivel, aún agitando.

10 La lactulosa comienza a cristalizar y, a medida que cae, los grados de Brix (gramos en 100 gramos de solución) de las aguas madre disminuyen. Después de 8 días, los grados Brix de las aguas madre son  $56,2^\circ$  Brix (56,2 gramos en 100 gramos de solución) y la pulpa de mineral se puede utilizar para sembrar los cristalizadores que contienen jarabe concentrado de lactulosa.

Se obtienen 3.500 kg de pulpa de mineral con 71,1% de lactosa.

15 B) Cristalización de la lactulosa

Se utilizaron 14,536 kg de un jarabe acuoso de lactulosa al 50% p/p, que contenía 7.287 kg de lactulosa.

En primer lugar, el jarabe se concentró evaporando 2.946 kg de agua, a una temperatura del jarabe de  $60^\circ\text{C}$ .

En aproximadamente 12 horas se obtuvieron 11.590 kg de una solución concentrada, que presenta un valor de  $76^\circ$  Brix (76 gramos en 100 gramos de solución) y que contiene 62,8% de lactulosa, igual a 7.279 kg de lactulosa.

20 En este punto, la temperatura del jarabe concentrado se reduce a  $21 \pm 1^\circ\text{C}$  y la cristalización se desencadena añadiendo pulpa de mineral de lactulosa, preparada tal como se describe arriba.

Para hacer esto, aún en agitación, se añaden 430 kg de pulpa de mineral al 71,1% de lactulosa, equivalente a 306 kg de lactulosa.

25 De esta manera se obtienen 12.020 kg de suspensión total, con una concentración de lactulosa de 63,1% p/p y un valor Brix de  $75,5^\circ$  (75,5 gramos en 100 gramos de solución).

Además, se enfría de  $21^\circ$  a  $8^\circ\text{C}$ , lo que provoca el crecimiento y la separación de los cristales de lactulosa y la consiguiente disminución de los grados Brix (gramos en 100 gramos de solución) de las aguas madre.

30 La suspensión de lactulosa cristalizada está lista para la centrifugación cuando la concentración de las aguas madre cae dentro de los límites de la especificación con valores de grados Brix entre 64,0 y 69,0 (64,0 – 69,0 gramos en 100 gramos de solución) mientras que la temperatura se mantiene entre  $9^\circ$  y  $15^\circ\text{C}$ .

En el caso específico, cuando el índice de refracción de las aguas madre indicó una concentración de  $67,5^\circ$  Brix (67,5 gramos en 100 gramos de solución), la suspensión se centrifugó, separando la lactulosa cristalizada de las aguas madre y dejando 430 kg de pulpa de mineral en el cristalizador como agente desencadenante para la próxima cristalización.

35 A) En el caso específico, la lactulosa cristalizada se separó por centrifugación.

Se centrifugaron 11.590 kg de producto de la fase (B) y se obtuvieron 3.873 kg de lactulosa húmeda.

El producto centrifugado se analizó después de la 1ª y después de la 14ª centrifugación.

La composición del producto encontrado se muestra en la siguiente tabla, en que

40 LTL = lactulosa, LTS = lactosa, GLT = galactosa,  
TGT = tagatosa, EPL = epilactosa, FRT = fructosa  
KF = humedad residual, N.D. = no determinable.

Tratamiento	Nº análisis	LTL%	LTS%	GLT%	TGT%	EPL%	FRT%	KF
029/07-01	2379/01	99,3	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	15,1
029/07-14	2428/07	99,8	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	14,7

a) Secado

5 El producto centrifugado se seca a una temperatura  $\leq 60^{\circ}\text{C}$  y el secado continúa hasta que se alcanza un porcentaje de humedad  $\leq 2\%$ . En el caso específico, el secado duró 7 horas. Después de este tiempo, la temperatura se redujo gradualmente y el producto final se descargó.

Se obtuvieron 3,181 kg de lactulosa cristalina con una pureza de 99,8%, igual a un rendimiento de 43,8% sobre 7,268 kg de lactulosa presente en el jarabe comercial de partida.

Este rendimiento es altamente significativo con respecto a los rendimientos que se pueden obtener con las patentes EP 318.630 y EP 622.374 con las que se alcanza un rendimiento máximo de 28%.

10

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Procedimiento que puede llevarse a cabo de forma continua para la preparación de lactulosa cristalina anhidra a partir de jarabes acuosos comerciales que la contienen, caracterizado por que la cristalización y la consiguiente separación de la lactulosa de alta pureza con altos rendimientos del jarabe se desencadena mezclando la pulpa de mineral (o pulpa de mineral reciclada), que queda después de la centrifugación de cristales de lactulosa de una fase previa de cristalización de lactulosa, con el propio jarabe.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el jarabe comercial contiene hasta 10-30% de hidratos de carbono distintos de lactulosa.
- 10 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el jarabe acuoso comercial se concentra hasta un grado sacarimétrico entre 70° y 80° Brix (70-80 gramos en 100 gramos de solución).
4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la pulpa de mineral desencadenante se añade al jarabe en una cantidad de 5-10% en peso con respecto al peso de la lactulosa presente en el jarabe.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la pulpa de mineral desencadenante se añade en una cantidad de 5-10% y contiene 2-3% p/p de lactulosa con respecto a la lactulosa presente en el jarabe.
- 15 6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la pulpa de mineral desencadenante tiene un grado sacarimétrico entre 64,0° y 69,0° Brix (64,0-69,0 gramos en 100 gramos de solución).
7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el jarabe acuoso se mantiene agitando a 15-25°C durante la fase de desencadenamiento de la cristalización con la pulpa de mineral reciclada.
- 20 8. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el jarabe acuoso, después de activarse, en la fase de cristalización, se enfría a una temperatura entre 8 y 15°C y se mantiene a esta temperatura durante un tiempo entre 150 y 400 horas aproximadamente, hasta la cristalización de la cantidad deseada de lactulosa.
9. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cristalización de la lactulosa se detiene cuando el grado sacarimétrico de las aguas madre se encuentra entre 64,0° y 69,0° Brix (64,0-69,0 gramos en 100 gramos de solución).
- 25 10. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la cristalización de la lactulosa se detiene cuando el grado sacarimétrico de las aguas madre es de aproximadamente 67,5° Brix (67,5 gramos en 100 gramos de solución).
11. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 8, en el que el jarabe acuoso, en la fase de cristalización, se mantiene a una temperatura de alrededor de 10°C.
- 30 12. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la lactulosa cristalizada se separa por centrifugación.
13. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la lactulosa cristalizada, separada por centrifugación o filtración, tiene una humedad residual de 10-15%.
14. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, en el que la lactulosa cristalizada separada por centrifugación se seca a una temperatura inferior a 60°C hasta que haya un porcentaje de humedad residual  $\leq 2\%$ .