

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C 29/76

C07C 29/88 C07C 31/26

A61K 7/16



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00802383.2

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 1 日

[11] 授权公告号 CN 1177785C

[22] 申请日 2000.10.25 [21] 申请号 00802383.2

[30] 优先权

[32] 1999.10.28 [33] FR [31] 99/13492

[86] 国际申请 PCT/FR2000/002963 2000.10.25

[87] 国际公布 WO2001/030731 法 2001.5.3

[85] 进入国家阶段日期 2001.6.25

[71] 专利权人 罗凯脱兄弟公司

地址 法国莱斯脱朗

[72] 发明人 J. -P. 萨洛米 P. 费雷

P. 勒菲弗尔

审查员 刘元霞

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

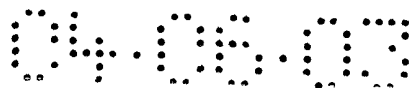
权利要求书 1 页 说明书 8 页

[54] 发明名称 制备非可结晶多元醇糖浆的方法

[57] 摘要

本发明涉及制备耐热、耐碱性介质的非可结晶多元醇糖浆的新方法，该方法包括将糖浆氢化的步骤和将氢化糖浆焦糖化的步骤，其特征在于：将氢化和焦糖化的糖浆经离子交换树脂纯化，所述纯化包括于 50℃ 以下的温度下至少通过一次强阳离子树脂，所述温度系作为最终组合物中所需还原糖比例的函数而加以选择的。本发明还涉及所获得的多元醇糖浆在牙膏制备上的应用。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4



权 利 要 求 书

1. 制备耐热、耐碱性介质的非可结晶多元醇糖浆的方法，该方法包括将糖浆氢化的步骤和将氢化糖浆焦糖化的步骤，其特征在于：将氢化和焦糖化的
5 糖浆经离子交换树脂纯化，所述纯化包括于 50℃ 以下的温度下至少通过一次强阳离子树脂，然后经阴离子树脂，最终经混合床进行纯化，所述温度系作为最终组合物中所需还原糖比例的函数而加以选择的。
2. 如权利要求 1 所述的方法，其特征还在于：在氢化反应器中，于氢气下且不分离催化剂的情况下，在氢化反应结束时引入碳酸钠，进行焦糖化。
- 10 3. 如权利要求 2 所述的方法，其特征还在于：当 pH 看来稳定时，焦糖化步骤包括将经氢化的糖浆的 pH 改变为 9-11。
4. 如权利要求 3 所述的方法，其特征还在于：所述 pH 改变为 9.5-11。
5. 如权利要求 1 所述的方法，其特征还在于：通过强阳离子树脂的温度为 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ 。
- 15 6. 如权利要求 1 所述的方法，其特征还在于：通过强阳离子树脂的温度为 $\leq 30^{\circ}\text{C}$ 。
7. 如权利要求 1 所述的方法，其特征还在于：通过强阳离子树脂的温度为 $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 。
8. 如权利要求 1 所述的方法，其特征还在于：所述多元醇糖浆是非可结
20 晶山梨醇糖浆。
9. 如权利要求 8 所述的方法，其特征还在于：非可结晶山梨醇糖浆含至少 64wt% 山梨醇和至少 6wt% 麦芽糖醇，余量至 100% 由寡糖和多糖组成，上述百分比以相对于组合物中所含多元醇的干物质表示。

说明书

制备非可结晶多元醇糖浆的方法

5 本发明涉及制备耐热、耐碱的非可结晶多元醇糖浆的新方法。

更具体地说, 本发明涉及可用于肥皂或洗涤剂的制备、药用糖浆或牙膏的配制中(即需在碱性和/或热环境中不形成不合要求的呈色或味觉上不适的化合物的任何应用中)的多元醇的制备方法。

多元醇指还原单糖、还原多糖(如二糖、寡糖和多糖)及其混合物催化加氢得到的产物, 下文称作“糖类糖浆”。

作为一般规则, 用于按本发明的催化加氢的还原单糖是葡萄糖、木糖、果糖和甘露糖。所得的多元醇为山梨醇、木糖醇和甘露醇。

二糖最常用的是麦芽糖、异麦芽寡糖(isomaltulose)、麦芽寡糖(maltulose)、异麦芽糖和乳糖, 它们在催化加氢时得到麦芽糖醇、isomalt、
15 异麦芽糖醇和乳糖醇。

在本发明上下文中, 非可结晶组合物指于 20℃ 形成非可结晶糖浆, 在密封容器中储存 1 个月时其干物质比为 70% 的多元醇混合物。本发明上下文中的非可结晶山梨醇在欧洲药典(1997)第 0437 段进行了限定。

山梨醇糖浆广泛用于农业食品、制药和化学领域。在牙膏配制(特别是碳
20 酸氢钠牙膏的制备)中, 只有山梨醇在碳酸氢钠存在下是稳定的, 且储存中不引起棕色变化, 才可用作湿润剂。这种呈色是因碳酸氢盐作用于还原糖(葡萄糖、麦芽糖、寡糖类和多糖类)而引起的。呈色强度随多糖中单糖单元数的增加而增加, 因此一分子麦芽糖比一分子右旋糖呈色强。放置糖浆的温度也强烈地促进呈色。已发现, 45℃ 储存 10 天与 20℃ 储存 15 个月达到同样强度的
25 呈色作用。这些糖浆较佳为非可结晶的, 有利于在无论什么气候条件下进行操作和转运, 并确保从这些糖浆制得的终产物稳定。

麦芽糖醇糖浆也代表一大类, 主要用于制备非生龋药物和食物制品。

木糖醇糖浆虽然价格较贵, 但因其甜度高、其齿科性质好及其优异的湿润剂性能而被广泛使用。

30 已知多元醇糖浆在碱存在下的呈色作用与游离还原糖(葡萄糖、麦芽糖、寡糖类和多糖类)的存在有关。

因此，为了改善这些糖浆稳定性，必须消除这些游离糖。

在实验室规模上已经研究了各种方法。

日本专利 JP 51.8606 为获得几乎不含非还原糖的很纯的山梨醇，在整个还原反应中保持碱性条件下还原结晶葡萄糖，提供了改善可结晶山梨醇糖浆纯度的前景。

但是，上述技术在工业规模上无实用性，因为它需要高成本的送料、监测和控制系统及在反应中持续添加缓冲液和碱液，给后续的纯化步骤造成困难。该方法因使用大量反应剂而污染也相当高。而且，用所述方法得到的山梨醇糖浆的稳定性也无参照。

日本专利 JP 41.12212 提到了一种耐热和碱的纯度极大的山梨醇的制备方法，它必须在高压下加氢并在还原反应即将完成前将 pH 调节至 8-10，或者将已用碱调节 pH 至 8-10 的还原山梨醇溶液从 60℃ 加热至 90℃，并在直接残余的还原糖分解后(用/不用酸中和及脱色或不脱色)经过滤分离，再经离子交换树脂纯化。

使用于可结晶山梨醇溶液的上述方法引起相当量杂质的形成，因为还原糖经受了 5 小时的较长处理时间，且该方法并不赋予足够的稳定性。

日本专利 JP 63.79844 和 JP 71.45090 描述了耐热和耐碱多元醇的制备方法，它必须将先用炭黑处理然后通过离子交换树脂的纯化的多元醇水溶液在热碱介质中处理 1-2 小时，然后再将 50℃ 所得溶液经离子交换树脂纯化。

上述方法特别打算用于从很纯的葡萄糖糖浆得到的可结晶山梨醇糖浆。此类可结晶糖浆因其很多弊端而特别不适用于牙膏，上述方法也因涉及多步操作而特别复杂，因此难以在工业规模上应用。

欧洲专利 EP 0711743(其专利权人为本申请人)描述了在碱性介质中化学性质高度稳定且反应性很低的多元醇组合物。

这些组合物特别适用于碱性介质，必须不呈色，系通过简单的或复合的还原糖催化加氢然后将糖浆稳定化和将稳定糖浆纯化而得到的。

稳定化步骤必须使氢化得到的山梨醇糖浆氧化、焦糖化或发酵，以得到在 S 试验中光密度 ≤ 0.100 的糖浆。

本申请人证明仅在上述试验值低时能得到满意的稳定性，反映了组合物在碱性介质中对呈色的敏感性。

为了进一步改善上述类型的方法，并为了保护环境而限制无机和有机废

物量，本申请人在长期研究后开发了一种新方法，该方法获得在碱性介质中足够稳定的非可结晶多元醇糖浆，并通过限制纯化操作而提供现有技术所不能提供的高产率和低污染。

5 本申请人发现，为了获得耐热和耐碱的非可结晶多元醇糖浆，必须使已氢化和焦糖化的糖浆于 50℃ 以下的温度下通过至少一种强阳离子树脂纯化，所述温度系作为最终组合物中所需还原糖比例的函数而加以选择的。

因此，本发明提供一种制备耐热、耐碱性介质的非可结晶多元醇糖浆的新方法，该方法包括将糖浆氢化的步骤和将氢化糖浆焦糖化的步骤，其特征在于：将氢化和焦糖化的糖浆经离子交换树脂纯化，所述纯化包括于 50℃ 以下
10 的温度下至少通过一次强阳离子树脂，所述温度系作为非可结晶多元醇糖浆中所需还原糖比例的函数而加以选择的。

本申请人进行的相当可观的研究证明了经强阳离子树脂纯化时的工作温度对保持产品质量的重要性。纯化后组合物的质量、特别是其还原糖的最终比例与通过强阳离子树脂时的温度成反比。

15 因此，按照本发明的经强阳离子树脂纯化在 50℃ 以下的温度下进行，该温度系作为纯化后最终组合物中所需还原糖比例的函数而加以选择的。本申请人发现，通过树脂时的温度可以作为焦糖化后所得还原糖的比例和纯化的多元醇糖浆中所需还原糖的最终比例的函数来调节。所需比例作为拟用糖浆的用途的函数而改变。为了制备牙膏，除了糊剂中碱剂的性质外，必须特别
20 考虑用来测定抗多元醇糖浆呈色的可接受限度所用的着色剂的性质。呈微黄色对于蓝色糊剂较易接受。测定还原糖比例的可接受限度时，所用的调味剂也是要考虑的因素。对于某些碳酸氢盐糊剂来说，可接受的限度为每百万份 350 份还原糖（表示为右旋糖当量，下文简称 ppm），对于其他如含焦磷酸盐的糊剂来说，比例 ≤ 500ppm 可以是合适的。这对于其他药物、化妆品和食品应用同
25 样是可适用的。

在非可结晶多元醇糖浆氢化和焦糖化的最适条件下，得到还原糖最小比例为 50ppm 至 100ppm。申请人发现，在这些条件下，这类糖浆可经强阳离子树脂纯化的最高温度是 50℃，如果使要得到的还原糖在树脂中增加的比例，还原糖最终值低于或等于 500ppm，作为可接受的最大限度。因此，可将经过
30 树脂时的温度作为最终组合物中所需还原糖比例和焦糖化后开始存在的还原糖的比例的函数调节为低于 50℃，如后面更完全地解释的那样。因此，按照

本发明，如果多元醇组合物中所需还原糖的比例很低，通过强阳离子树脂的温度可调节为 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ ，较佳为 $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ，更佳为 $20^{\circ}\text{C} - 30^{\circ}\text{C}$ 。

纯化本身可用标准技术进行，即先通过强阳离子树脂，再通过强阴离子树脂，然后通过两种树脂等份混合物的混合床。还可改变合用树脂的顺序。

- 5 强阳离子树脂的目的是消除阳离子，特别是来自焦糖化中所用碳酸钠的钠离子和来自氢化催化剂的可溶性镍。

强阴离子树脂的目的是消除有机阴离子，特别如焦糖化步骤的降解产物葡糖酸盐。

- 10 最后步骤中使用的混合床通过减少前面步骤中可能出现的离子渗漏而使纯化步骤最优化。

较佳的阳离子树脂是以强酸形式使用的带有磺酸型官能团 SO_3H 的强阳离子树脂，例如，得自 ROHM 和 HAAS 的 IR 200 C 树脂。较佳的阴离子树脂是强阴离子树脂，如得自同一制造商的 IRA 910 树脂。混合床由这两种树脂的混合物组成。

- 15 在本发明方法的一个优选实施例中，为了防止在树脂中过长的保留时间及伴随而来的纯化多元醇糖浆变坏的危险，以每小时相当于糖浆通过的树脂柱 1.5 倍体积的流速进行流经树脂的纯化。

- 20 在本发明方法的另一个优选实施例中，在氢气下且不分离催化剂的情况下，在氢化反应结束时引入碱剂，加碱剂后不用缓冲液而 pH 稳定时，在氢化反应器中进行焦糖化。

本申请人的大量研究表明氢化步骤可与焦糖化在同一反应器中有益地合并，不加缓冲液，从而以经济的、且纯化后污染不大的方式从糖类糖浆得到在热碱介质中稳定的多元醇组合物。

- 25 本发明的上下文中，焦糖化指氢化物的还原糖发生碱降解，导致相应的烯醇形成。适用于焦糖化的碱剂包括强碱或弱碱。在一个优选实施例中，用于焦糖化的碱剂是碳酸钠。

用于本发明方法中的糖类糖浆特别包括葡萄糖糖浆、果糖糖浆、富含麦芽糖的葡萄糖糖浆和木糖糖浆。

- 30 糖类糖浆宜含 60%-95%右旋糖、0.1%-20%麦芽糖，至 100%的余量包含多糖和寡糖，上述百分比为相当于所述糖浆中所含糖类干重的重量百分比。

在双夹套反应器中用阮内镍催化剂按本领域已知的方式进行催化加氢，

尽管然后其他糖氢化催化剂均可适用。

为了使氢化速率最适化而副反应受到抑制，较佳为在 120℃—150℃ 的温度、30 巴—100 巴的氢气压下进行，更佳为在 130℃—150℃ 的温度下进行。

当 pH 值足够稳定，无需缓冲液，也无需加大量碳酸钠使 pH 维持在该值
5 时，将碳酸钠导入反应器，获得 pH 9-11，较佳为 pH 9.5-11。在按照本发明的条件下，这一般在氢化 90 分钟后达到。

导入碳酸钠的这一标准得自对氢化动力学和焦糖化条件的研究。如果反应介质仍然富含游离还原糖，导入碱剂打破 pH 平衡，此值因游离还原糖转化为相应的酸而明显降低。因此，超出还原糖比例约 4% 的过量酸形成，使 pH 下
10 降，使焦糖化的稳定作用失效，必须加入太多的碳酸钠。因此，较佳为当剩余还原糖的比例低于 0.2% (更佳为低于 0.1%) 时导入碱剂。

当反应器内 pH 低于 9 时，焦糖化不充分。当 pH 高于 11 时，焦糖化是满意的，但氢化物的离子电荷变得太高，导致阳离子交换树脂再生时氯化物的排斥作用。本申请人发现，pH 9.5-11 时，反应介质中过量碳酸钠足以使糖类
15 达到完全焦糖化。

本发明的方法生产的多元醇糖浆特别适用于碱性 pH 产品 (如基于碳酸氢钠或磷酸钠族的牙膏、抗酸组合物、修面泡沫或脱毛霜) 的制备，或高温产品的制备，而获得与先前投资不相当的利润和最低限度的有机和无机废物。

在本发明方法的一个优选实施例中，获得的糖浆是非可结晶山梨醇糖浆。
20 所得的非可结晶山梨醇糖浆含至少 64wt% 山梨醇和至少 6wt% 麦芽糖醇，余量至 100%，由寡糖和多糖组成，上述百分比以相对于组合物中所含多元醇的干重表示。

本发明方法可得到的糖浆可有益地用于制备含碱剂或在高温下处理或得到的碱性 pH 产品。

25 本发明还提供含可用本发明方法得到的多元醇糖浆的牙膏组合物。

下面用非限制性实施例对本发明进行阐述。

实施例 1

在搅拌下，将组成如下的糖浆引入含阮内镍悬浮液的 20 升双夹套反应器：

30 一右旋糖： 75% (以组合物干重计)

一麦芽糖： 8% (以组合物干重计)

—麦芽三糖： 3.6%(以组合物干重计)

—较高的 DP： 13.4%(以组合物干重计)

反应介质的干材料是 40wt%，阮内镍比例为 5wt%，两者均相应于干重。

在 50 巴压力和 140℃温度下进行 90 分钟氢化。

- 5 引入 3wt%碳酸钠溶液，为时 15 分钟，以得到氢化物的 pH 为 10.8。申请人发现，该 pH 值是稳定的且还原糖的比例低于 0.4wt%。

继续进行 20 分钟氢化。

然后，停止反应器的搅拌，内容物放置 15 分钟，将上清液排入澄清桶以回收催化剂。然后将来自澄清桶的上清液过滤以清除最后的痕量催化剂。

- 10 将用上述方法得到的糖浆冷却至 25℃，经强阳离子树脂、然后经阴离子树脂、最后经混合床纯化。

然后，使所得的糖浆接受耐碱剂的试验。该试验称作 S 试验，在欧洲专利 EP 0711743(其专利权人为本申请人)中有描述。S 试验中得到的值越低(光密度低于 0.1)，多元醇组合物越稳定。将 500mg 超纯碳酸氢钠和 250mg 氨的

- 15 20%水溶液加到 5ml 糖浆中。

将生成物混合，并在水浴中(不搅拌)100℃加热 2 小时。

将溶液冷却至 20℃，用分光光度计(如 PERKIN-ELMER Lambda 5 UV/VIS 分光光度计)于 420nm 测定其光密度。

- 20 用 3ml 纯水和 2ml 无水纯葡萄糖溶液(浓度为 100、200、300、400、500、600 和 1000 ppm)代替 5ml 糖浆，按同样的方法产生标定范围。

上述葡萄糖溶液的吸光度分别为 0.04、0.08、0.120、0.160、0.205、0.250、0.413。

按照本发明得到的糖浆具有相对低的光密度 0.04。

这相当于葡萄糖比例 100ppm(以组合物干重计)，表明具有很高的抗碱性。

- 25 因此，按照本发明的方法，以比现有技术更经济和少污染的方式，制成高度抗碱和/或热介质的非可结晶多元醇组合物。

实施例 2 温度对离子交换树脂纯化的影响

在纯化前将实施例 1 中所得的糖浆分成 7 份。

- 30 每份分别在 20、30、35、40、45、50、52 和 60℃温度下(A—H 份)用强阳离子树脂纯化，然后经阴离子树脂、最后经混合床纯化。

纯化后，对每份进行 S 试验，将每一点的差异与原来的试验比较进行计算(ΔS 试验)。

结果以 ppm 右旋糖当量的形式表示。

纯化温度	份号	纯化后还原糖含量 (ppm 右旋糖当量)	还原糖比例的增加 (ppm 右旋糖当量)
20℃	A	100	0
30℃	B	200	100
35℃	C	260	160
40℃	D	350	250
45℃	E	450	350
50℃	F	560	460
52℃	G	600	500
60℃	H	950	850

5 结果清楚地表明工作温度对强阳离子交换树脂纯化的影响，显示能使纯化时组合物的温度适合于最终用途所需要的还原糖量，这给了本发明的方法前所未闻的灵活性。

实施例 3 碳酸氢钠牙膏的配方

10 用来自实施例 2 的产品 A 和 F(在 20℃和 50℃时经树脂纯化)制备具有如下配方的碳酸氢钠牙膏：

	糊剂 A (wt	糊剂 B (%)
糖浆 A	45.00	-
糖浆 F	-	45.00
碳酸氢钠	10.00	10.00
Tixosil 73 磨料二氧化硅	9.00	9.00
Tixosil 43 磨料二氧化硅	10.00	10.00
十二烷基硫酸钠(30%水溶液)	5.66	5.66
一氟磷酸钠	0.80	0.80
羧甲基纤维素钠	0.70	0.70
二氧化钛	0.70	0.70
薄荷醇调味剂	1.00	1.00
纯水	适量加至 100.00	适量加至 100.00
糖精酸钠	0.2	0.2

所得的牙膏 A 和 B 在 10%溶液中的 pH 分别为 8.4 和 8.7。
 由于产品 A 满意的纯度，糊剂 A 室温储存 6 个月后颜色不变。
 但是，糊剂 B 在同样的储存时间后有不可接受的微黄色。

5 实施例 4 含焦磷酸钠的抗牙垢牙膏的配方

用作为抗牙垢剂的焦磷酸钠和实施例 2 的产物 D(于 40℃经强阳离子纯化)，制备具有如下配方的抗牙垢牙膏：

糖浆 D	45.00
焦磷酸钠	4.00
Tixosil 73 磨料二氧化硅	9.00
Tixosil 43 增稠二氧化硅	11.00
糖精酸钠	0.20
对羟基苯甲酸甲酯	0.18
对羟基苯甲酸丙酯	0.02
二氧化钛	0.70
羧甲基纤维素钠	0.70
一氟磷酸钠	0.76
十二烷基硫酸钠(30%水溶液)	5.66
薄荷醇调味剂	1.00
纯水	100.00

牙膏的最终 pH 为 7.8，稀释至 10%后为 8.6。

10 室温储存 6 个月后，牙膏的颜色不变。

因此，从实施例 2 得到的糖浆 D 完全适用于抗牙垢剂存在下的牙膏。