

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4132108号
(P4132108)

(45) 発行日 平成20年8月13日(2008.8.13)

(24) 登録日 平成20年6月6日(2008.6.6)

(51) Int.Cl.

F I

A 2 3 L 1/236 (2006.01)
A 2 3 G 3/00 (2006.01)
A 2 3 G 3/34 (2006.01)
A 2 3 G 4/00 (2006.01)

A 2 3 L 1/236 C
 A 2 3 G 3/00
 A 2 3 G 3/30

請求項の数 24 (全 20 頁)

(21) 出願番号 特願平8-269796

(22) 出願日 平成8年10月11日(1996.10.11)

(65) 公開番号 特開平9-271350

(43) 公開日 平成9年10月21日(1997.10.21)

審査請求日 平成15年2月27日(2003.2.27)

(31) 優先権主張番号 09500836

(32) 優先日 平成7年10月11日(1995.10.11)

(33) 優先権主張国 ベルギー(BE)

(73) 特許権者 507083504

ザ ニュートラスウィート カンパニー
 アメリカ合衆国、イリノイ州、シカゴ
 , スイート 936, ザ マーチャン
 ダイズ マート, ワールド トレード
 センター 200

(74) 代理人 100094318

弁理士 山田 行一

(74) 代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

(72) 発明者 ジョン チャールズ フライ

オランダ国、メールセン、ケー ピー
 6231、コルテ ラールベルグ 51

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 甘味料塩の製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アスパラギン酸に由来する甘味料及びアスパラギン酸に由来しない強化甘味料に相当する有機酸甘味料の塩を液体媒体中で製造する方法において、以下の工程(a)、(b)及び(c)はどの順序でもよく、以下の工程で、成分(i)~(iii)を液体媒体に添加することを特徴とし、且つ、工程(d)の最後に少なくとも1.0重量%の固体物質が反応混合物中に存在することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

(a) アスパラギン酸由来の甘味料の成分(i)の添加

(b) アスパラギン酸に由来しない強化甘味料に相当する有機酸甘味料の成分(ii)の添加

(c) 強酸の成分(iii)の添加

(d) 少なくとも1分間反応して甘味料塩を生成するためにその系に存在することが出来る成分(i)~(iii)の添加

(e) 反応混合物からの甘味料塩の単離

【請求項 2】

請求項1に記載の甘味料塩の製造方法において、工程(d)において、攪拌しながら少なくとも1分間反応して甘味料塩を生成するためにその系に存在することが出来る成分(i)~(iii)を添加し、工程の最後に少なくとも1.0重量%の固体物質が反応混合物中に存在することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 3】

請求項 1 及び請求項 2 に記載の甘味料塩の製造方法において、アスパラギン酸由来の甘味料及びアスパラギン酸に由来しない強化甘味料をモル比 0.2 : 1 ~ 5 : 1 の範囲で添加することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 4】

請求項 1 ~ 3 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、アスパラギン酸由来の甘味料及びアスパラギン酸に由来しない強化甘味料をモル比 1 : 1 で添加することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、液体媒体が、水、非極性溶媒、極性溶媒、水混和性溶媒又は水非混和性溶媒、及び、水溶性媒体を含有するそれらの混合物からの群から選択されることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

10

【請求項 6】

請求項 5 に記載の甘味料塩の製造方法において、液体媒体が水溶性媒体であることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 7】

請求項 5 に記載の甘味料塩の製造方法において、液体媒体が水であることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、強酸が塩酸、硫酸及び燐酸の群から選択され、工程 (c) に使用される強酸が、その酸が塩酸の場合、強酸の溶液の形態又は塩酸ガスとして適用されることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

20

【請求項 9】

請求項 1 ~ 8 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、強酸の H⁺ の全モル数がアスパラギン酸由来の甘味料のモル数の少なくとも 25%であることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、工程 (d) の成分の反応が攪拌下で実施されることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 11】

請求項 1 ~ 10 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、3成分 (i) ~ (i i i) の一つ又は二つの成分を液体媒体に添加し、その後、添加していない成分を添加することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

30

【請求項 12】

請求項 11 に記載の甘味料塩の製造方法において、添加していない成分を徐々に添加することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 13】

請求項 11 または請求項 12 のどちらかに記載の甘味料塩の製造方法において、成分 (i) と成分 (i i i) を液体媒体に添加する場合に成分 (i) と強酸の塩が生成されることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 14】

請求項 11 または請求項 12 のどちらかに記載の甘味料塩の製造方法において、工程 (b) で使用される有機酸甘味料の塩が有機酸甘味料を塩基と反応させて製造されることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

40

【請求項 15】

請求項 1 ~ 12 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、工程 (c) で強酸の少なくとも一部を添加し、工程 (d) の間に、ゆっくりとした強酸の添加を続けることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 16】

請求項 1 ~ 15 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、工程 (d) において、成分の反応が昇温した温度で実施し、得られた反応系を 0 ~ 20 の範囲に除々

50

に冷却することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 17】

請求項 1 ～ 16 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、甘味料塩を、工程 (e) において、選択した溶媒により、液体媒体中で既に沈殿した製品の形態で濾過により単離するか、又は生成した無機塩の沈殿を分離してから、甘味料塩を液体媒体から公知の方法で晶析して分離することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 18】

請求項 1 ～ 17 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、工程 (e) で単離された甘味料塩を洗浄し、公知の方法で乾燥することを特徴とする甘味料塩の製造方法。

10

【請求項 19】

請求項 1 ～ 18 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、アスパラギン酸に由来しない強化甘味料に相当する有機酸甘味料の塩がカリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩及び第二又は第三アミン塩の群から選ばれることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 20】

請求項 1 ～ 19 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、アスパラギン酸に由来する甘味料がアスパルテームまたはアリテームであることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

【請求項 21】

請求項 1 ～ 20 のいずれかの請求項に記載の甘味料塩の製造方法において、アスパラギン酸に由来しない強化甘味料に相当する有機酸甘味料がアセスルファミン酸、糖酸又はシクラミン酸の群から選択されることを特徴とする甘味料塩の製造方法。

20

【請求項 22】

アスパルテームとアセスルファミン酸からなる請求項 21 に記載の製造方法により得られる甘味料塩の結晶が、Cu - K α の X 線回折により測定した D 値が 11.8 オングストローム、6.04 オングストローム及び 5.02 オングストロームの位置に X 線ピークが存在し、D 値、13.5 オングストローム及び 6.76 オングストロームの位置に X 線ピークが存在しないことを特徴とする甘味料塩の結晶。

【請求項 23】

請求項 1 ～ 21 のいずれかの請求項に記載の製造方法により得られる甘味料塩に記載の甘味料塩の食料品の成分、菓子、甘菓子又はチューインガムへの使用。

30

【請求項 24】

請求項 22 に記載の甘味料塩の結晶の食料品の成分、菓子、甘菓子又はチューインガムへの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、二つの甘味料成分から成る甘味料塩を製造する方法に関する。特にアスパラギン酸由来の甘味料及びアスパラギン酸に由来しない強化甘味料に相当する有機酸甘味料から出発する二つの甘味料成分から成る甘味料塩を液体媒体中で製造する方法に関する。特に、本発明はアスパルテーム及びアセスルファミン酸から成る甘味料塩の新規な結晶改良と同様に良好な熱安定性を示し、含水量が低い新規な甘味料塩に関する。付け加えて、この甘味料塩の食料品の成分、菓子、甘菓子、チューインガム等への適用にも関する。更に、その様な甘味料塩の製造法にも関する。

40

【0002】

【従来の技術】

ES - A - 8604766 には、例えば、アスパラギン酸由来のアスパルテーム甘味料 (α - L - アスパルチル - L - フェニルアラニンメチルエステル；以降、“APM”と略記する) と糖酸 (3 - オキソ - 2, 3 - ジハイドロ - 1, 2 - ベンジイソチアゾール - 1,

50

1 - ジオキシド) とからなる塩の製造方法が記載されている。この出願には、アセスルファミン酸とグリシジック酸を出発原料として記載している。この特許によれば有機酸甘味料の誘導体(実際は、糖酸の場合しか実施されていない)として、その酸に等量のアスパルテームを加え、その混合物の溶液が出来るまで、40 ~ 50 で加温した後で、その有機酸甘味料はメタノールに溶解する。その溶液は回転式蒸発器で、固体が生成する迄、又は設定濃度になるまで蒸発させ、場合によっては、メタノールに混和する有機溶媒の添加により、生成した塩を、不溶性生成物、又はその有機溶媒中に、又は得られる溶媒系中で回収することが出来る。この製造法の主な欠点は、有機酸を使用することである。結果として、他の有機酸、即ち、糖酸以外の有機酸は通常は不安定であり、塩が得られにくいいため、この方法は糖酸塩の製造に限定される。本発明者等は、E S - A - 8 6 0 4 7 6 6 の製造方法で、糖酸塩と同様に、糖酸以外の有機酸甘味料の塩を製造すると良い結果が得られないことを確認した。現在迄に、その様な塩を製造する適切な方法が知られていない。付け加えて、本出願の実施例で説明するが、発明者等はE S - A - 8 6 0 4 7 6 6 の製造法により得られる塩は、比較的高い含水量を有し、熱安定性が劣っていたことを明らかにした。このことは、E S - A - 8 6 0 4 7 6 6 の製造法によりアスパルテームとアセスルファミン酸の塩を製造する場合に顕著である。

10

【0003】

現在、非常に多くの強化甘味料は知られている。これらの多くはアスパラギン酸に由来している。例えば、アスパルテーム(α -L-アスパルチル-L-フェニルアラニンメチルエステル;以降、“APM”と略記する)は、現在最も重要な強化甘味料の一つである。APMの甘味度は砂糖の約200倍である。アスパラギン酸由来の他の甘味料の例は、APMの他のアルキルエステル化合物、L-アスパルチル-D-セリン及びL-アスパルチル-D-スレオニンのエステル(有吉等、Bull. Chem. Soc. Jap., 47, p. 326 (1974))、L-アスパルチル-D-アラニノール及びL-アスパルチル-D-セリノールのエステル(US-A-3, 971, 822)、3-L- α -アスパルチル-D-アラニルアミド-2, 2, 4, 4-テトラメチルシエタニルアミン(アリテーム; EP-A-0034876; 砂糖の約2000倍の甘味度)及びその他の甘味料である。

20

【0004】

付け加えて、アスパラギン酸ではなく、他の有機酸由来の種々の他の合成強化糖が知られている。本出願において、これらの甘味料を有機酸甘味料と記載する。その例は、以前から知られている甘味料アセスルフェーム-K(6-メチル-1, 2, 3-オキサチアジン-4(3K)-1-2, 2-ジオキシド;以降、AceKと略記する; 砂糖の200倍の甘味度; US-A-3, 689, 486)、サッカリン-Na(2, 3-ジハイドロ-3-オキソベンジイソスルフォナゾールNa; 砂糖の300倍の甘味度)及びシクラメート(シクロヘキサスルファメート; 砂糖の30倍の甘味度)である。特に、それらの酸のNa, Ca及びK塩は好ましい甘味性を有することが実証された。これらの甘味料もまた、アスパルテームと同様に、ソフトドリンク、ダイエット食品、チューインガム、菓子及び甘菓子の様な食料品の甘味剤として大量に使用されている。それらの有機酸甘味料は、それらが不安定であり、好適な呈味性を有しないために、甘味料としては好ましくない。さらに、有機酸甘味料は僅かしか水に溶解しない。強化甘味料の使用の可能性は、その様な甘味料を含有する製品の製造及び/又は貯蔵の間に化学的不安定性及び/又は熱的不安定性の結果により、制限されたものとなる。例えば、甘味料の熱的安定性は菓子製品に使用する甘味料の選択に対する判断材料となる。例えば、アスパルテーム又はその誘導体をその様な用途に使用する場合は、比較的熱に対して不安定であることにより限定されてしまう。このことは、US-A-4, 439, 460の第1欄30行に、アスパルテーム塩は一般的に熱安定性が十分でないという欠点を有していることが認知されている。その後で、アスパルテームの硫酸塩及び有機硫酸塩のみが十分な熱的安定性を有していると結論付けられている。

30

40

【0005】

50

ES - A - 8 6 0 4 7 6 6 には、この二つの強化甘味料成分は、大きな溶解速度等の長所と同様に、固体でも溶解させても、酸では知覚される苦みがなく相乗的な甘味性を有しているが、適用が限定されており、熱安定性で制限されているために、その様な塩は現在のところ実際の使用は見出だすのは困難であったことが記載されている。

【 0 0 0 6 】

【発明が解決しようとする課題】

従って、アスパラギン酸由来の甘味料とアスパラギン酸由来ではない強化甘味料に相当する有機酸から構成された二つの甘味料成分から成る甘味料塩であり、熱的に安定な形で含水量が低く、前述の欠点、特に有機酸の原因により製造方法が限定されることなしに、その甘味料塩が得られるより一般的で簡単な方法が求められていた。

10

【 0 0 0 7 】

【課題を解決するための手段】

驚くことに、二つの甘味料成分からなる甘味料塩が、アスパラギン酸に由来する甘味料及びアスパラギン酸に由来しない強化甘味料に相当する有機酸甘味料の塩を液体溶媒に以下の工程で、(但し、(a)、(b)及び(c)はどの様な順番でもよい)非常に好ましい方法で、熱的に安定な形で、しかも含水量が低い状態で液体溶媒中で製造でき、

(a) アスパラギン酸由来の甘味料の成分(i)の添加

(b) アスパラギン酸に由来しない強化甘味料に相当する有機酸甘味料の成分(ii)の添加

(c) 強酸の成分(iii)の添加、

20

その後、以下の工程を経て、二つの甘味料成分から成る甘味料塩が製造できることが見出だされた。

【 0 0 0 8 】

(d) 少なくとも1分間反応して甘味料塩を生成するためにその系に存在することが出来る成分(i)~(iii)を添加し、工程の最後に少なくとも1.0重量の固体物質が反応混合物中に存在する

(e) 反応混合物からの甘味料塩の単離

この様にして、一般的に適用可能で簡単な方法が、出発原料に使用できる有機酸甘味料の多くが有している不安定という欠点を有さずに甘味料塩の製造に適用できるようになった。

30

【 0 0 0 9 】

本明細書の第1節において、本発明の範囲内で出発原料として使用できるアスパラギン酸由来の甘味料の何種類かのリストは既に挙げてある。これらの物質は本出願において、便宜的に成分(i)又は出発原料(i)として表現される。これらの化合物の中で、アスパルテム及びアリテムが呈味性、含水量及び熱安定性において良好な性質を有している為に出発原料(i)として使用されることが好ましい。

【 0 0 1 0 】

アスパラギン酸に由来しない強化甘味料に相当する有機酸甘味料及びその塩の例も既に記載されている。以降、これらの物質は便宜的に成分(ii)又は出発原料(ii)として表現される。本発明のプロセスに使用される有機酸甘味料の塩はカリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩及び二級又は三級アミン塩の中から選択されるのが好ましい。好ましい出発原料は、アセスルファミン酸、糖酸又はシクラミン酸の有機酸の塩である。

40

【 0 0 1 1 】

本願発明の製造法において、出発物質(i)及び出発物質(ii)は乾燥状態は見たため乾燥状態で使用しなくてもよい。即ち、例えば、2~6重量%のAPMスラリー、又は遠心分離又は他の方法で固液分離により得られる30~70重量%の含水量のAPM結晶ケーキの様な、アスパラギン酸由来の甘味料を製造する製造法において得られる湿った結晶塊を使用することも可能である。また、分散剤を有する懸濁水溶液、例えば、市販されているNutraSweet Custom Liquid(商標)の様な10~70重量%の

50

A P M懸濁水溶液を出発原料として使用することも可能である。

【 0 0 1 2 】

本発明の製造法においては、原則的にどんな液体媒体中で実施することができる。当業者にとっては、使用する反応条件下で、その媒体が出発原料及び得られ製造物に対して不活性であり、即ち、不可逆的にそれらと反応しないことは明らかである。従って、本発明においての液体媒体は、反応物、即ち、出発原料として使用される成分 (i) 及び (i i) 及び最終製品や強酸に対して不活性であり、選択された温度で液体である全ての溶媒を意味する。製造方法の一つ又はそれ以上の工程の間に、選択された液体溶媒により、出発物質 (i) 及び (i i) 及び / 又はプロセスの間に生成する所望の甘味料塩又は無機塩とから構成される固体が液体溶媒中に存在する場合、本発明の範囲において、スラリーという用語もまた使用する。本発明の製造法においては、多くの場合でスラリーが存在する。このスラリーは製造法に対して障害とはならない。工程 (d) の後に、反応混合物中に少なくとも 1 . 0 重量 % の固形物質が存在していても問題ない。従って、通常、その様なスラリーは、液体溶媒、使用する出発物質及び強酸の全重量の少なくとも 1 . 0 重量 % の固形分を有している。しかしながら、さらに高い固体含有量でも良く、系の振動が不可能にならないければ、例えば、液体溶媒、使用する出発物質及び強酸の全重量の 5 0 または 6 0 重量 % の固体含有量を有するスラリーでも構わない。従って、固体含有量の上限を決めるのは困難である。それは、プロセスの間及び終了時点での系の攪拌性及び粘度に関する実務上の考慮により決定される。この決定は当業者により容易に成し得ることである。系の攪拌性は、例えば、ヘキサエチルセルロース (H E C) の様な分散剤を添加すれば改良することが場合によっては可能である。

【 0 0 1 3 】

高容積収率を達成すること及び高純度の最終製品を得ることの観点から、場合によっては工程 (c) の前、少なくとも工程 (d) の終了時には少なくとも 1 . 0 重量 % の固形物質が存在する様な条件下で実施する。その固体は必ずしも所望の甘味料塩それ自身である必要はなく、選択した液体溶媒により、無機塩であってもよい。このことは以下に詳しく説明する。実施上及び経済的理由から、液体溶媒は、特に水、炭素数 1 ~ 8 の低級アルコール弱極性有機溶媒又は極性有機溶媒、アセトン又はメチルイソブチルケトン (M I B K) の様なケトン、炭素数 1 ~ 6 のハロゲン化炭化水素、エチル酢酸の様なエステル、メチル - 3 級ブチルエ - テル (M T B E) 、ジブチルエーテル、ジエチルエーテル及びテトラヒドロフランの様なエーテル、アルカン、例えばペンタン、ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテルの様な極性有機溶媒及びトルエンやベンゼンの様な芳香族の群から選択され、また、水混和性溶媒、又は水非混和性溶媒、例えば、メタノールとメチルエチルケトン (M E K) 、 M I B K 、 M T B E 又は水溶性媒体を含む上記の液体溶媒を好ましい比率で混合した溶媒でも構わない。液体溶媒に実際に水を含まれる場合、例えば、液体溶媒の全重量の少なくとも 5 0 % が水である場合、本発明においては、水溶性溶媒と表現する。液体溶媒には、成分 (i i i) として強酸を含有してもよい。

【 0 0 1 4 】

液体溶媒として、水溶性溶媒を使用するのが好ましい。水溶性溶媒の使用は、有機酸甘味料のアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩を使用する場合、所望の甘味料塩が固体として直接水溶性溶媒から回収する間に、無機塩はプロセスの最後に水溶性溶媒に残存することから好ましい。本発明のプロセスを水溶性溶媒中で実施する時には、一般に、スラリーは成分 (i) を添加した後に既に得られ、プロセスの最後に殆どの固形分は存在し、従って、水溶性溶媒でプロセスを実施する場合は、通常 “ スラリー転化プロセス ” と呼ばれる。選択された液体溶媒の様な要因により、全プロセス又はプロセスの大部分において、固形分が存在せずに、所望の甘味料塩が溶液中に残存するような本発明のプロセスをより一般的な用語において、そのプロセスを “ 移動塩化プロセス ” と表現される。本発明の転化は例えばメタノール又はエタノール中で実施される場合は、プロセス終了時には無機酸が沈殿し、生成した甘味料塩は一般には溶液中に残存する。その場合、そのプロセスも “ スラリー転化プロセス ” と呼ぶことができる。

【 0 0 1 5 】

反応混合物から所望の甘味料塩を単離する工程 (e) は固液分離で実施される。工程 (d) の終了時に、甘味料塩がそれ自身、固体として存在する場合は、固液分離を直接実施するか、場合によっては、液体溶媒の一部を蒸発させて、反応混合物をある程度濃縮してから固液分離を実施し、この蒸発は減圧下で実施することが好ましい。例えば、プロセスをメタノール又はエタノール中で実施し、甘味料塩が工程 (d) の終了時に溶液中に存在し、無機塩が固体として存在する場合には、最初に無機塩を固液分離により取り除き、濾液を冷却するか、または別の液体溶媒を濾液に添加して甘味料塩を晶析し、場合によっては、例えば、スプレードライヤーにより完全に液体溶媒を除去するか、又は沈殿が生成するまで溶媒の一部を蒸発して濃縮しても構わない。沈殿した甘味料塩は固液分離により得られる。その得られる甘味料塩は時には乾燥してもよい。従って、全ての場合、甘味料塩の選択的晶析は実際に実行していると言える。

10

【 0 0 1 6 】

スラリー転化プロセスにおいて生成する無機塩の全部又は一部の除去は、本発明の製造法に対して必要でない。溶媒中での生成した甘味料塩および無機塩の両方の溶解度が 20 ~ 40 でも比較的高い様な液体溶媒を選択することにより、得られる反応混合物は最も便宜的に例えばスプレードライヤープロセスに直接使用することができる。生成する甘味料塩及び無機塩の比較的高い溶解度は、例えば、メタノール又はエタノールの含有量を例えば 60 ~ 95 容量 % と高い水 / メタノール又はエタノールの混合溶媒を使用すれば達成することが可能である。当業者は、スプレードライヤープロセスが無機塩を除去することなく好ましく実施できる条件を容易に決定することができる。

20

【 0 0 1 7 】

一方、水溶性溶媒を使用する場合、得られる甘味料塩は最良の性質、特に低い含水量及び良好な熱安定性を有する為に、水溶性溶媒が液体溶媒として好ましい。水の中では固液分離に好適である大きな結晶が得られ為に、最適な水溶性溶媒は水である。以下に説明する様に、液体溶媒として水を使用して、本発明のプロセスを実施する場合、特に、アスパルテームとアセスルファミン酸との甘味料塩は新規で非常に好ましい結晶形状で得られる。付け加えて、微量の液体が残ることとは別に、最終生成物中に有機溶媒が残らないという理由で、水は液体溶媒として特に好適である。有機酸のアミン塩又はアンモニウム塩を出発物質として使用される場合、本発明のプロセスは水溶性溶媒でも、より有機性を有する溶媒中でも実施できる。

30

【 0 0 1 8 】

液体溶媒中で使用される成分 (i) 及び成分 (i i) の濃度は広い範囲で適用可能である。固体物質が系に存在する場合、例えば、10 重量 % 以上存在する場合でも、製造コストの理由から、高濃度の成分 (i) 及び成分 (i i) を使用することが好ましいのは明白であり、30 ~ 50 重量 % がより好ましく、さらに高濃度、例えば、60 重量 % でもよい。さらに、可能な最高濃度は、いわゆる“スラリー転化プロセス”でも選択された液体溶媒及び温度でプロセスの全体または大部分が溶液中で実施される場合でも好ましい。

【 0 0 1 9 】

本発明のプロセスにおける出発物質 (i) 及び (i i) の比は、広範囲に変化することができる。一般的には、出発物質 (i) 及び (i i) の比は 0 . 2 : 1 ~ 5 : 1 の範囲で選択することができ、0 . 5 : 1 ~ 2 : 1 の範囲が好ましい。当該範囲で、出発物質 (i) 及び (i i) 、強酸、液体溶媒及びその他のプロセス条件を好適に選択することにより、アスパラギン酸由来の甘味料及び有機酸甘味料が 1 : 1 の構成からなる実際に純粋な甘味料塩を固体の形で最終的に得ることが可能であることが実証された。a) 出発物質であり、過剰に存在し、プロセスの最後に残存する成分 (i) 又は成分 (i i) が溶液中に存在し、甘味料塩が沈殿として存在するか、又は b) 甘味料塩が溶液中に残存し、成分 (i) 及び (i i) が固体として存在する様に液体溶媒を選択すると、出発物質 (i) 及び (i i) の比が 1 : 1 からずれたにも拘らず、依然として 1 : 1 の甘味料塩は主として得られる。a) の場合は、水溶性環境下で実施され、b) の場合はメタノール又はエタノール中

40

50

で実施される。

【0020】

成分(i)、(ii)及び(iii)の量は、実際に得られる生成物が所望の甘味料塩の乾燥重量の少なくとも90重量%、好ましくは95重量%から成る様に選択される。無機塩は、甘味料塩に対して約15重量%まで存在しても何等影響しないことは注目すべきことである。

【0021】

甘味料塩の化学量論比と製造コストの理由により、出発物質(i)及び(ii)の比は1:1モル比が好ましい。当業者は、以下に説明する様に、強酸の量と同様に成分(i)及び(ii)の使用量及び比を好ましく選択することにより、特別な味及び安定性を創出させるために、成分(i)又は(ii)を固体として残す様にして、甘味料塩をプロセスの終了時に好ましい生成物として残存している固体として得ることを慎重に任意に目指すことが可能である。

10

【0022】

過剰の出発物質を最終生成物に存在させ様とする試みを通して達成される効果は、一番好ましい比較ではあるが、種々の甘味料をある量で混ぜ合わせるにより得られる効果とは同じではない。強化甘味料の組み合わせ、例えば、甘味度の相乗効果に結び付くかもしれない組み合わせ、又は味を改良するか、苦い後味又は他の好ましくない現象を取り除くために他の成分を組み合わせることは実際に実施されている。その様な甘味料の混合は、個々の成分を混合することにより一般的に実施される。その様な甘味料の混合の主な欠点は、固体の形で不均一化が起こることである。

20

【0023】

この出願での攪拌とは、系の少なくとも一部が例えば攪拌又は振動により、存在する種々の成分の比較的均一な分布が達成され、場所により強酸が高過ぎて好ましくない濃度にならない様に防止できるようにすることを意味する。この強酸が高濃度になると加水分解の様な好ましくない副反応を引き起こすかもしれない。しかしながら、非常に強い攪拌は必要なく、その攪拌強度は反応の間に存在するスラリーの厚さ及び攪拌性により決定される。一般には、弱い攪拌のみ必要であり、移動塩化プロセスの間に晶析が起こっており、特に、水溶性溶媒中で進行する反応が攪拌の無い方が進行し易い場合は攪拌の無くても良い結果がむしろ得られる。特に、強酸を序々に加える場合は、攪拌の必要がないか、または殆どない。さらに、スラリーが存在する場合、一般的に、強酸を急激に添加するとスラリーが厚くなり、このことがスラリーの攪拌を困難にする。

30

【0024】

本発明の移動塩化プロセスは一般的に比較的速く進行する。原則的に、この速度では、成分が室温でも工程(d)で反応し、プロセスが“スラリー転化反応”として進行する場合、少なくとも1分間で全転化が終了する。

【0025】

本発明の範囲において、使用可能な好ましい強酸とは、一般的に、アスパラギン酸由来の甘味料の pK_a よりも低い pK_a を有する有機酸又は無機酸である。しかしながら、この強酸は塩酸、硫酸又は燐酸の群から選択されるのが好ましい。工程(c)で使用される強酸、成分(iii)は、希薄濃度から濃厚濃度の溶液の形で、本発明で使用され得る様な液体溶媒に適用することができる。特に、プロセスで使用される液体溶媒と同じ溶媒中の溶液として使用される。塩酸を強酸として使用される場合、工程(c)での添加は、ガス状塩化水素ガスを導入しても可能である。

40

【0026】

強酸の少なくとも一部を工程(c)に添加し、さらに工程(d)に、好ましくはゆっくりと添加する。

【0027】

工程(a)~(c)に使用される強酸で、場合によっては、強酸の一部は、液体溶媒中に既に存在している強酸の量及び好ましくは強酸の添加がゆっくりしている工程(d)に使

50

用される強酸の量は、広い範囲内で特に限定されるものではないが、一般的には、成分 (i) の H^+ 当量で少なくとも 25 % である。使用される強酸の全量がアスパラギン酸由来の甘味料の H^+ 当量よりも少ない場合は、その甘味料の所望の甘味料塩への 100 % の転化が不可能であり、その甘味料の一部が、生成する甘味料塩の他に固体として最終生成物中に残存する。

【 0028 】

強酸の量が成分 (i) の量 (H^+ 当量) の 100 % を超えても別に構わない。過剰な強酸は一般的に溶液中に存在する。しかしながら、強酸の量は、加水分解の様な副反応が起こるような pH まで落ちない様な量に抑えなければならない。使用される強酸の全量がアスパラギン酸由来の甘味料に相当する H^+ 当量よりも大きい場合は、強酸の不必要の消費し、中和しなければならない理由により更に工程が必要となり、経済的観点から受入れ難い。例えば、アスパルテームとアセスルファミン酸との塩 (即ち AceK) の製造において、APM に対して過剰のアセスルファミン酸を使用する場合に、得られる固体生成物中に残存している AceK の存在が味覚の面で好ましくないと思われる時には、少なくとも使用する AceK 量に相当する量の強酸を使用することを勧める。既に説明した様に、このことは、選択した溶媒により左右される。

10

【 0029 】

成分 (i) , (ii) 及び強酸 (iii) を添加する順序はどの順番でも構わない。液体溶媒に添加する順番をどのようにしても得られる生成物には何等実質的な効果はない。しかしながら、三つの成分の内一つの成分、好ましくは強酸を、他の二成分を液体溶媒に添加した後、その二つの成分に添加することが好ましい。場合によっては、例えば、アスパルテーム - アセスルファミン酸塩の製造において、アスパルテームと強酸を同時に添加するか、又はアセスルファミン酸 - K と強酸とを同時に添加する様に、三成分の内、二つの成分を同時に液体溶媒に添加してもよい。後者のアセスルファミン酸 - K と強酸とを同時に添加する場合、別々でも、混合物としてでも添加することが可能である。系内に存在していない成分の添加は序々に行うのが好ましい。

20

【 0030 】

本発明において、工程 (a) , (b) , (c) 又は (d) の一つ以上の工程において、一つ以上の成分を序々に添加すること、特に、強酸を序々に添加することとは、系の濃度及び添加する全量に応じて、場所により高濃度、特に強酸が場所により高濃度にならない様に、この成分を系に連続的または少量づつ 5 分間から 2 時間の間にゆっくりと添加することを意味する。この添加は当業者により簡単に最適化される。

30

【 0031 】

本発明における特に好ましい実施方法においては、成分 (i) と成分 (iii) は別々には添加せず、アスパラギン酸由来の甘味料及び強酸、例えば APM 塩酸塩を添加する。この添加は、その塩の溶解度以上に添加することが好ましい。その後、成分 (ii) を添加し、系内に存在する成分が少なくとも 1 分間反応し、所望の甘味料塩を生成させる。逆に、最初に成分 (ii) を添加してから、アスパラギン酸由来の甘味料塩に強酸を添加することも可能である。この特に好ましい実施方法を水溶液中で実施する場合、APM 塩の濃度が少なくとも 3 . 5 重量 % 以上、好ましくは、それよりも高濃度、例えば、10 重量 % 以上、さらに高濃度、30 重量 % 以上、例えば 50 重量 % である “スラリー転化プロセス” の採用が好ましい。

40

【 0032 】

CA - A - 1027113 に開示されているプロセスは、水溶性中で実施する場合に関しては、明細書及び特に好ましい実施態様において、本発明に類似しているが、この特許の明細書によれば、水溶性中で実施されるプロセスは、すべての反応物が溶液中に存在するために、最高 2 . 5 重量 % までの低濃度で実施しなければならない。さらに、溶媒を除去するために、最終生成物は所望の甘味料塩を 90 % 以下しか含有せず、経済的に魅力がない。従って、このプロセスは好適ではない。

【 0033 】

50

他の好ましい実施方法において、工程（b）に使用される有機酸甘味料の塩が、有機酸甘味料と塩基とを反応させて製造される。好適な塩基は、一級、二級及び三級アミンやアンモニアと同様にアンモニウム水酸化物及び／又はアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物である。

【0034】

本発明の方法は、系が液体のままであるか又は攪拌が可能であれば、-20～90の範囲であれば何度で実施しても構わない。水溶液中では、温度が低過ぎると氷結の恐れがあり、温度が高過ぎると、出発物質及び生成物の分解、例えばエステルの加水分解が重大な程度で起こる恐れがある。プロセスを全て室温で実施すれば、熱安定性が良く、含水量が低い固体生成物が得られると言う良い結果が得られる。しかしながら、水溶性溶媒中で反応を実施する場合、非常に良い濾過性及び良好な取扱い性を有する甘味料塩が最終的に得られるため、工程（d）を高温、特に、40～70で実施した後、0～20の温度迄徐々に冷却するのが好ましい。

【0035】

所望なら、本発明の製造法により最終的に得られる甘味料塩を濾過の後、公知の方法により、洗浄して乾燥することが可能である。その後で、さらに再結晶及び／又は洗浄することも可能である。液体溶媒の選択により、無機塩の分離が必要でなく、甘味料塩の乾燥で非常に好ましい方法はスプレードライイングである。本発明は、アスパラギン酸由来の甘味料及びアスパラギン酸由来ではない強化甘味料の二つの甘味料成分から成り、耐熱性が120で60分間での劣化率が0.5%以下であるか又は70で70時間での劣化率0.5%以下であり、含水率が0.5重量%未満であり、特に0.25重量%未満である良好な特徴を有する新規な甘味料塩にも関する。その様な甘味料塩は、本発明のプロセスを液体溶媒としての水の中で実施する場合に得られる。驚くことに、水から得られるその様な甘味料塩は、他の甘味料と比較して良好な耐熱性を示し、含水率が0.5重量%未満、特に0.2重量%未満、さらに0.15重量%未満である甘味料塩が簡単に得られることが明らかとなった。従って、良好な耐熱性とは、得られた生成物が120で1時間加熱した場合又は70で70時間加熱した場合の劣化率が0.5%以上を示さないことを意味している。140で1時間加熱した時に起こる分解が0.5重量%を超えない場合、耐熱性が非常に良好であるということになる。

【0036】

出願人は、得られた甘味料塩の含水率を減少させると、熱安定性が良くなることを見出している。この様な甘味料塩を菓子製品に適用すると好適である。

【0037】

本発明は特にアスパルテームとアセスルファミン酸との甘味料塩の新規な結晶形にも関する。この新規な結晶形のX線回折パターンを図1に示す。付け加えて、その回折ピークの強度比は、他の結晶形が含有していなくても変化する。比較をのために、図2はES-A-8604766のプロセスを適用して得られた甘味料塩のX線回折パターンを示す。この比較は、本明細書の実施例において詳細に説明する。新規な結晶形のX線回折パターンは、D値が11.8オングストローム、6.04オングストローム及び5.02オングストロームである場所に特徴的なX線回折ピークが存在し、13.5オングストローム及び6.76オングストローム付近には、X線回折ピークが存在しない（Cu-K α 線を使用するX線回折により測定）ことを特徴とする。

【0038】

図1及び図2においては、X線回折ピークが2 θ 値で容易に読み取ることが可能である。D値はブラッグ式を基にして以下の式により2 θ 値から簡単に導き出せる。

【0039】

$$D = \lambda (2 \sin \theta)^{-1}$$

ここで $\lambda = 1.5418$ オングストローム（Cu-K α 線）

以下のD値と2 θ 値の換算表から、図1及び図2において、それぞれのD値に対応するX線回折ピークが存在するかどうか明らかとなる。

【 0 0 4 0 】

D=11.8A	2θ= 7.48°
6.04A	14.65°
5.02A	17.65°
13.5A	6.54°
6.76A	13.08°

本発明のプロセスにより得られる甘味料塩、特に水溶液環境内でこのプロセスを実施すると、良い耐熱性、高純度及び含水率が低い甘味料塩は新規である。この良い耐熱性、高純度及び含水率が低いことは、得られる生成物を広範に使用することに関し、重要でありまた予期し得ない利点であることが立証される。

10

【 0 0 4 1 】

アスパラギン酸由来の甘味料及びアスパラギン酸に由来しない甘味料に相当する有機酸甘味料から成る数種類の甘味料塩に対して、本発明は非常に可能性の高い用途を提供する。従って、本発明は、本発明により製造される甘味料塩を、食品材料、菓子製品、甘菓子及びチューインガム等を使用することにも関し、特にアスパルテームとアセスルファミン酸との甘味料塩の新規な結晶形をその様な用途に使用することに関する。所望なら、その甘味料塩を製造した形、他の成分との混合物、又は甘味の発生効率を上げる為に、親水性被覆を施して使用してもよい。

20

【 0 0 4 2 】

本発明の甘味料塩は容易に顆粒化でき、例えば、30～35%の水を添加後、湿式顆粒化により顆粒ができる。それらの甘味料塩は、圧縮により錠剤にすることに非常に適しており、例えば、甘味料塩と錠剤の他の成分と、又は、スプレードライイングにより得られる乳糖との甘味料塩と錠剤の他の成分とを直接圧縮して錠剤を得ることができる。

【 0 0 4 3 】

本発明により得られる甘味料塩はいく種類かの利点を有している。甘味成分同士が非常に溶け合うという利点と同様に、得られる乾燥生成物の残存含水量が少ないために、特に、生成する無機塩を甘味料塩の回収の前に除去する場合、個々の甘味成分の混合物よりも、又は個々の甘味成分よりも非常に高い甘味度を有する生成物が得られる。この点において、本発明による甘味料塩は甘味力に貢献しないか、殆ど貢献しないアルカリ金属及びアルカリ土類金属を含有していないことも重要である。また、吸湿性の為、通常の方法では、その様に低い含水率では、個々の甘味料成分を得ることは非常に困難であることも注目される。例えば、サッカリンのNa塩は15%迄の水分を有し、シクラメートのCa塩は9%迄の水分を有する。本発明の製造法で得られる甘味料塩は吸湿性でない。従って、過剰の無機塩が存在しないなら、本発明の甘味料塩1g当りの甘味度は高く、例えば個々の甘味料を混ぜて製造される生成物の等量に対して10～15%甘味度が高くなる。乾燥状態では、その甘味料塩は70～80の温度、それ以上の、例えば、パンを焼く用途に重要な110～140の温度で耐熱性がよく、甘味度の高い維持率で表現される安定性はアスパラギン酸由来の甘味料、例えばAPMの耐熱性よりも優れている。その甘味料塩の溶液中での甘味の質は、例えばAPMの様な、100%アスパラギン酸由来の甘味料の甘味溶液の甘味の質よりもバランスが取れており、溶解速度が速いという利点は種々の用途、水及び緩衝溶液でも発揮される。この効果は、甘味料塩の粒子分布を選択することにより、溶解速度を変化させることにより、より顕著になる。さらに、甘味感覚における変動はサンプルの任意採取において測定されるために、その甘味料塩の固体としての使用は、成分を1:1で混合して使用する場合と比較すると、個々の粒子が同じ甘味を与え、構成成分の分離が起こらない。このことは、チューインガム、甘菓子及び混合粉の様な物に使用する場合に重要である。

30

40

【 0 0 4 4 】

50

本発明の甘味料塩の密度は、出発物質として使用されている有機酸の塩、例えばカリウム塩の密度よりも通常は低いアスパラギン酸由来の甘味料塩の密度と見た目は同じなので、過剰のアスパラギン酸由来の甘味料が残留固体生成物中に存在しても、その固体生成物中での分離は多くならない。さらに、この分離の影響は、粒径分布を選択することにより軽減することができる。甘味料塩は通常、特に混合粉体への使用に適している。

【0045】

甘味の発生は、場合によっては前もって製造する粒子分布を決定して、疎水性被覆により、水の甘味料への拡散を遅くすることにより非常に好ましい様にすることが可能である。その様な被覆の例は、植物性又は動物性の可食性脂肪、モノ、ジ及びトリグリセリド、脂肪酸及びそれらのハロゲン化物誘導体、リポ蛋白は、蜜ロウ、パラフィン又はポリエチレンロウの様な自然のロウ及び合成ロウと同様に使用可能である。

10

【0046】

以下に、本発明は実施例及び比較例によりさらに説明するが、本発明はこれらの実施例により何等制限されるものでない。

【0047】

以下の実施例において、使用できる限り以下の技術を使用した。

【0048】

a. 得られた甘味料塩の化学的純度は、いわゆる逆相カラムを使用する高圧液体クロマトグラフィーにより定量した。4%テトラブチルアンモニウムのpH = 4の緩衝水溶液中で0.002モルの甘味料塩を調製し、溶出液として80容量/20容量の水-アセトリル混合液を使用した。APM含有量は210nmでの分光光度法で定量し、サッカリン塩又はアセスルファミン酸塩は227nmの分光光度法で定量した。この方法の精度は±2%である。

20

【0049】

いくつかの生成物は¹H-NMR装置(200MHz: Bruker社製)を使用して、更なる物性分析を目的として記録した。

【0050】

b. 得られた生成物の水分量はカールフィッシャー水分分析により定量した。
c. 溶解速度は、0.1重量%の生成物を23で1リットルのpH = 5のメルク滴定緩衝液に連続的に攪拌しながら滴下したときに溶解曲線を通して得られた。

30

【0051】

d. 耐熱性試験は、サンプルを或る温度に熱制御された炉に設置された皿に或る一定時間保持し、例えばAPM塩の場合は、ジケトピペラジン(DKP)及びアスパルチル-フェニルアラニン(AP)の様な考えられる分解生成物の濃度を最初と最後に測定して実施した。

【0052】

e. X線回折パターンはある測定条件(回折角: $2\theta = 5 \sim 30^\circ$, 速度 = 0.05°/分、測定頻度: 1秒/ポイント)で、フィリップスX線発生器(型式: PW1730)を設置し、Bragg-Brentano幾何を使用するフィリップス社製ゴニオメーターを使用して記録した。回折線中でのグラフアイトモノクロメーターを有するCu-K_α放射線源(Niフィルター、40kV-50mA, LFF)を使用し、みぞ間及び分散が1°、受像みぞが0.2mmであった。D値はブラッグの原理に基づく以下の式から容易に導くことが可能である。

40

【0053】

$$D = \lambda (2 \sin \theta)^{-1}$$

(ここで $\lambda = 1.5418$ オングストローム(Cu-K_α線))

Dが10オングストロームを超えると、D値の精度が0.1オングストロームであることに注意すべきである。10オングストローム未満のD値の精度は、0.01オングストロームである。

【0054】

50

以下に使用する略字は以下のことを意味する。

【 0 0 5 5 】

A P M : アスパルテーム
S a c N a / S a c K : サッカリン酸の N a 塩 / K 塩
S a c H : サッカリン酸
C y c N a / C y c H : シクラメート N a 塩 / シクラミン酸
A c e K : アセスルファミン酸の K 塩
M T B E : メチル - 三級 - ブチルエーテル

【 0 0 5 6 】

【実施例】

以下の実施例 1 ~ 2 において、A P M と S a c H 及び C y c H との塩の製造を示す。

【 0 0 5 7 】

実施例 1

250 ミリリットルの水、30.4 g の A P M (0.10 モル、3.0 重量 % の水を含む) 及び 21.0 g の S a c N a (0.10 モル) を攪拌機付の 500 ミリリットルのビーカーに順番に供給してスラリーが得られた。2 分間で、10 g の 37 % 塩酸水溶液を上記スラリーに添加し、暫くの間攪拌した。最初は、透明な溶液が得られた。攪拌を 30 分間続けると、嵩の大きな白い沈殿が生成した。プフナー濾過器を使用してその沈殿を濾別し、5 の少量の冷水で洗浄し、40 で真空炉で 1 晩乾燥した。40.1 g の白い生成物が得られ、A P M と S a c H との 1 : 1 塩の ^1H - N M R のパターンと一致した。含水量は 0.03 % であり、A P M 及びサッカリン酸塩は各々 60 % 及び 39 % であった (理論値は 62 % 及び 37 %)。得られた生成物の量は 0.084 モルであり、84 % の収率を意味する。X 線回折により、比較例 1、比較例 2 及び実施例 15 の生成物と同じ X 線パターンとなった。

【 0 0 5 8 】

実施例 2

実施例 1 と同様に、30.4 g の A P M (0.10 モル、3.0 重量 % の水を含む)、21.0 g の C y c N a (0.10 モル) 及び 10 g の 37 % 塩酸水溶液 (2 分間) を 200 ミリリットルに連続的に添加してから 30 分間攪拌した。0 まで冷却するだけで、かさ張ったスラリーが得られた。このスラリーを 0 で濾過し、得られた沈殿を少量の氷水で洗浄し、40 で真空炉で 1 晩乾燥した。25.0 g の乾燥生成物 (含水量 = 0.16 %) が得られ、A P M と C y c H との 1 : 1 塩の ^1H - N M R のパターンとは一致した。得られた生成物の量は 53 % の収率に相当する。この低い値は、その甘味料塩の高い溶解度と関連している。

【 0 0 5 9 】

実施例 3

実施例 1 と同様に、250 ミリリットルの水、30.4 g の A P M (0.10 モル及び 21.0 g の A c e K (0.10 モル) を攪拌機付の 500 ミリリットルのビーカーに室温で順番に供給してスラリーが得られた。2 分間で、10 g の 37 % 塩酸水溶液を上記スラリーに添加し、暫くの間攪拌した。最初は、透明な溶液が得られた。攪拌を 30 分間続けると、嵩の大きな白い沈殿が生成した。プフナー濾過器を使用してその沈殿を濾別し、5 の少量の冷水で洗浄し、40 で真空炉で 1 晩乾燥した。40.2 g の白い生成物が得られ、A P M と A c e K との 1 : 1 塩の ^1H - N M R のパターンと一致した。含水量は 0.11 % であり、A P M 及びアセスルファミン酸塩は各々 62 % 及び 35 % であった (理論値は 64 % 及び 36 %)。得られた生成物の量は 0.088 モルであり、88 % の収率を意味する。

【 0 0 6 0 】

実施例 4

実施例 3 の添加の順序を変えて実施した。

【 0 0 6 1 】

1. 水, A c e K, A P M, H C l
2. 水, H C l, A P M, A c e K
3. 水, A P M, H C l, A c e K
4. 水, A c e K, H C l, A P M
5. 水, A P M + A c e K, H C l

どの場合でも、37%塩酸水溶液を2分間で添加した。どの場合でも見た目は同じ結果が得られた。

【0062】

実施例5

固体のA P Mの代わりに、A P Mの製造においてA P M湿結晶を遠心分離して得られる65%の含水量を有するいわゆる湿ケーキを使用しても同じ結果となった。

10

【0063】

実施例6（強酸の濃度）

塩酸水溶液の濃度を以下の様に変えて、実施例3と同様に実施した。

【0064】

1. 5%の塩酸水溶液 73 g
2. 10%の塩酸水溶液 37 g
3. 20%の塩酸水溶液 18.5 g

どの場合も塩酸の添加量は0.10モルであり、見た目は同じ結果が得られた。

【0065】

20

実施例7（強酸の性質）

塩酸の代わりに燐酸（85%水溶液 11.6 g）を使用し、10分間で添加し、スラリーを濾過、洗浄及び乾燥する前に10分間攪拌して、実施例3と同様に実施した。その攪拌の間、スラリーは常に存在していた。38.9 gの白い結晶性生成物が得られ（0.085モル）、1:1塩の ^1H -NMRパターンと一致した。収率は85%であった。純度は98%以上で含水量は0.10%であった。

【0066】

実施例8（スラリー濃度）

実施例4の3. 水、A P M, H C l, A c e Kに順序に添加する場合、少々高い温度で、反応終了時の固体含有量が約40%で実施した。使用量は、50 gの水、37%の塩酸 10 g、21.0 gのA c e Kおよび30.4 gのA P Mであった。室温、5分間で、2 gを五回A P Mを添加し、混合物の温度が徐々に50 になるまで上昇する間に、A P Mの全量が添加するまで2 gずつ15分間に添加した。その後、30分間攪拌をしてから30分間室温迄冷却し、通常の精製処理をして、43 gの所望の1:1塩（純度：97%、含水量：0.07%）が得られた。

30

【0067】

実施例9

250ミリリットルの水の代りに250ミリリットルのメタノールを使用すること以外は、実施例3と同様に実施した。30分間攪拌した透明溶液において、37%塩酸水溶液した後、白いK C lの沈殿が生成した。この沈殿を濾過してから、母液を回転蒸発器を使用し、むるま湯中で蒸発して乾燥し、40 で真空炉で1晩乾燥した。45.2 gの白い固体が得られ、A P Mとアセスルファミン酸との1:1塩であることが ^1H -NMRにより同定された（収率=99%）。含水量は2.5%であり、A P M及びアセスルファミン酸塩は各々62%及び33%であった（理論値は64%及び36%）。

40

【0068】

実施例10

白いK C l沈殿の濾過を実施しない以外は、実施例9と同じに実施した。この実施例において、40 で真空炉で1晩乾燥すると53.3 gの含水量が0.5%である白い固体が得られた。A P M及びアセスルファミン酸塩は各々54%及び31%であった（理論値は55%及び31%）。

50

【 0 0 6 9 】

実施例 1 1

トリ - (n - ブチル) サッカリン酸アンモニウム塩を 3 7 . 0 g (0 . 1 0 モル) を 8 0 / 2 0 (容量比) の M I B K / メタノール混合溶媒 5 0 0 ミリリットルに室温で溶解した。その後、スラリーを得るために 3 0 . 4 g の A P M を添加し、 4 0 % H C l のメタノール溶液の 9 . 5 g (0 . 1 0 モル) を 2 分間で添加した。その後、存在するスラリー系を 1 時間攪拌した。得られた固体生成物は濾過により分離し、 M T B E により洗浄し、 4 0 で真空乾燥して 3 5 . 8 g の A P M とサッカリン酸塩との 1 : 1 塩 (収率 = 7 5 %) が得られ、純度は 9 5 % を超えた。 ¹ H - N M R により、トリ - (n - ブチル) アンモニウム塩又は溶媒が残存していないことが判明した。含水量は 0 . 2 7 % であった。

10

【 0 0 7 0 】

実施例 1 2

室温で、 2 . 3 5 g のアリテーム (7 ミリモル) 、 4 0 % H C l のメタノール溶液の 0 . 6 5 g (7 ミリモル) 及び 1 . 6 5 g の S a c K (7 ミリモル) を 1 0 0 ミリリットルのエタノールに連続的に添加し、スラリーが生成した。このスラリーを 1 時間攪拌して、沈殿として生成した K C l 及び他の成分が溶液に移動した。固体の K C l を濾別してから、母液を回転蒸発器を使用して完全に蒸発させ、残った固体物質を一晩 4 0 で真空炉で乾燥した。残存した固体物質の 3 . 2 0 g (6 . 2 1 ミリモル ; 収率 = 8 8 %) は ¹ H - N M R によりアリテームとサッカリンの 1 : 1 塩であることが特定された。

20

【 0 0 7 1 】

実施例 1 3

室温で、 1 . 6 7 g のアリテーム (5 ミリモル) 、 1 . 0 5 g の A c e K (5 ミリモル) 及び 4 0 % H C l のメタノール溶液の 0 . 4 8 g (5 ミリモル : 2 分間) を 5 0 ミリリットルのエタノールに連続的に添加し、スラリーが生成した。このスラリーを 1 時間攪拌して、沈殿として生成した K C l 及び他の成分が溶液に移動した。固体の K C l を濾別してから、母液を回転蒸発器を使用して完全に蒸発させ、残った固体物質を一晩 4 0 で真空炉で乾燥した。残存した固体物質の 2 . 3 0 g (4 . 6 5 ミリモル ; 収率 = 9 3 %) は ¹ H - N M R によりアリテームとアセスルファミン酸の 1 : 1 塩であることが特定された。

【 0 0 7 2 】

実施例 1 4

6 0 8 g の A P M と 4 1 0 g の A c e K (各々 2 モル) を 2 リットルの水に連続的に添加し、得られたスラリーの温度を 5 0 に調整し、 3 7 0 g の 2 0 % 塩酸水溶液をスラリーを攪拌しながら 2 0 分間で添加した。最初はむしろかさ張っていたスラリーは、後ではかさ張らなくなった。H C l 添加の最後に、得られたスラリーは、 0 の冷媒を使用する間接冷却により約 3 0 分間で 1 0 にまで冷却し、濾過した。得られた結晶性塊を再少量の氷水で洗浄し、真空下、 4 0 で乾燥した。この様にして、全量 8 2 0 g の白い生成物 (収率 = 9 0 %) が得られ、¹ H - N M R によれば、完全に A P M とアセスルファミン酸の 1 : 1 塩で構成されており、純度が 9 9 % を超えた。含水量は 0 . 1 2 % であった。生成物は図 1 で示される様な X 線回折パターンにより特徴付けられた。A P M - アセスルファミン酸塩の結晶形は新規であり、図 2 で示される比較例 3 及び比較例 4 で得られた生成物の X 線回折パターンとは非常に異なっている。実施例 3 でえられた様な生成物は、D 値で約 1 1 . 8 オングストローム、6 . 0 4 オングストローム及び 5 . 0 2 オングストロームに X 線ピークが存在し、1 3 . 5 オングストローム及び 6 . 7 6 オングストロームに X 線ピークが存在しない図 1 の X 線回折パターンを示す結晶形を有する。

30

40

【 0 0 7 3 】

実施例 1 5

3 0 . 4 g の A P M と 2 1 . 0 g の S a c N a (各々 0 . 1 モル) を 2 0 0 ミリリットルの水に連続的に添加し、得られたスラリーの温度を 6 0 に上げて、1 9 g の 2 0 % 塩酸水溶液 (0 . 1 モル) を攪拌しながら 3 0 分間で添加した。最初はむしろかさ張っていたスラリーは、後では稀薄になった。H C l 添加の最後に、得られたスラリーは、 0 の冷

50

媒を使用する間接冷却により約30分間で10℃にまで冷却し、濾過した。得られた結晶性塊を再少量の水で洗浄し、真空下、50℃で乾燥した。この様にして、全量39.1gの白い結晶性生成物(収率=82%、含水量=0.04%)が得られ、¹H-NMRによれば、完全にAPMとアセスルファミン酸の1:1塩で構成されており、純度が98%を超えた。含水量は0.05%であった。生成物をX線回折でしたが、比較例1及び比較例2で得られた生成物と違わなかった。

【0074】

実施例16

73gの5%塩酸水溶液を2分間ではなく1時間かけてゆっくりと添加すること以外は実施例6と同様に実施した。濾過性のよいスラリーが得られ、上述の処理により、38.0gの白い結晶性生成物(収率=83%が得られ、¹H-NMRによれば、明らかにAPMとアセスルファミン酸の1:1塩であった。含水量は0.04%であった。APM含有量とアセスルファミン酸塩含有量は各々63%と35%であった(理論値:64%及び36%)。X線回折は、生成物が、D値で約11.8オングストローム、6.04オングストローム及び5.02オングストロームにX線ピークが存在し、13.5オングストローム及び6.76オングストロームにX線ピークが存在しないことを示した。

【0075】

実施例17

実施例3のプロセスと同様にして、250ミリリットルの水、15.2gのAPM(0.05モル)及び21.0gのAcEK(0.10モル)を室温で順番にビーカーに添加した。この様にして得られたスラリーに、2分間で5gの37%塩酸水溶液(0.05モル)を添加し、暫くの間攪拌した。その後、実施例3の様に実験を進行し、含水量が0.09%である19.0gの白い生成物(収率=83%)が得られ、¹H-NMRによれば、明らかにAPMとアセスルファミン酸の1:1塩であった。過剰のAcEKは炉液中に残存した。

【0076】

実施例18

30.4gのAPM(0.10モル)、10.5gのAcEK(0.05モル)及び10gの37%塩酸水溶液(0.10モル)と出発原料の量を変えて、実施例3と同様に実施した。18.3gの白い生成物(収率=80%)のAPMとアセスルファミン酸の1:1塩が得られた。

【0077】

実施例19(2つの塩を基にしたプロセス)

34.0gのAPM・HClを室温で200ミリリットルの水に添加して、スラリーが生成した。次に、21.0gのAcEKを攪拌しながら、2.1gずつ10回に分けて10分間添加した。攪拌をその後、1時間続けた。得られた固体生成物の濾過、洗浄及び乾燥後、38.4gの白い生成物(収率=84%)のAPMとアセスルファミン酸の1:1塩が得られ(¹H-NMR; 純度>98%)、含水量は0.15%であった。

【0078】

実施例20(過剰APM生成物)

APM量を2倍、60.8gを使用する以外は、実施例3と同様に実施した。この実施例においては、攪拌の間はずっとスラリーが存在していた。濾過及び通例の処理をした後、¹H-NMRによれば、APMがアセスルファミン酸塩の2倍存在している76.3gの固体物質が得られた。

【0079】

センチモル(0.01×モル)で表されるSacH及びAPMを使用して、ES-A-8604766の実施例1及び実施例2(各々比較例1及び比較例2)を実施し、この特許には記載されていないが、AcEKをメタノール中でHClで精製し、生成したKClを濾別し、回転蒸発器を使用して濾液を蒸発して得られたAcEKを使用して比較例3及び比較例4を実施した。

【 0 0 8 0 】

比較例 1

9 . 1 5 g の S a c H (5 センチモル) を 2 0 0 ミリリットルのメタノールに添加し、 1 5 . 2 g の A P M (5 センチモル) を添加すると、スラリーが生成し、このスラリーを透明にするには、記載している様な 4 0 ~ 4 1 よりはむしろ 4 5 に加熱しなければならない。 3 5 分間、 3 6 ~ 3 7 で回転蒸発をすると 2 4 . 3 g の白い物質が得られ、¹H - N M R によれば、 A P M と S a c H の 1 : 1 塩であることが確認された。融解温度は 2 0 3 であつた。得られた生成物の量はおおまかに 5 センチモルであり、この値は収率が 1 0 0 % であることを意味する。生成物の X 線回折によれば、 X 線回折パターンは、例えば実施例 1 及び実施例 1 5 で得られた生成物の X 線回折パターンと同じであつた。

10

【 0 0 8 1 】

比較例 2

1 8 . 3 g の S a c H (1 0 センチモル) を、 2 5 の 4 5 0 ミリリットルのメタノールに添加し、 3 0 . 4 g の A P M (1 0 センチモル) を添加し、 5 0 ミリリットルのメタノールで洗浄し、白いスラリーが得られ、このスラリーを 4 5 で 6 分間加熱すると透明な溶液が得られた。この溶液を 6 分間で 2 6 迄冷却し、 4 0 分間、 3 6 で回転蒸発した。 3 8 . 6 g の白い物質が得られ、¹H - N M R によれば、 A P M と S a c H の 1 : 1 塩であることが確認された。融解温度は 2 0 3 であつた。得られた生成物の量はおおまかに 1 0 センチモルであり、この値は収率がほぼ 1 0 0 % であることを意味する。生成物の X 線回折によれば、 X 線回折パターンは、実施例 1 で得られた生成物の X 線回折パターンと同じであつた。 E S - A - 8 6 0 4 6 7 7 にも記載されているが、比較例 1 及び比較例 2 では生成して最終生成物において全く違いが認められなかつた。

20

【 0 0 8 2 】

比較例 3

S a c H の代りに、 8 . 2 g のアセスルファミン酸 (5 センチモル) を使用する以外は比較例 1 と同様に実施した。白い固体生成物は 2 3 . 1 g 得られ、¹H - N M R によれば、 A P M とアセスルファミン酸の 1 : 1 塩であることが確認された。含水量は 0 . 7 6 % であり、 A P M 含有量とアセスルファミン酸塩含有量は各々 6 2 % と 3 5 % であつた (理論値 : 6 4 % 及び 3 6 %) 。約 5 センチモルに相当する得られた生成物量は、収率が約 1 0 0 % であることを意味する。得られた生成物の X 線回折パターンは図 2 に示されている様な X 線回折パターンであつた。この生成物の結晶形は実施例 1 6 、実施例 3 ~ 6 で得られた生成物の結晶形とは明らかに異なる。

30

【 0 0 8 3 】

比較例 4

S a c H の代りに、 1 6 . 4 g のアセスルファミン酸 (1 0 センチモル) を使用する以外は比較例 2 と同様に実施した。白い固体生成物は 4 6 . 4 g 得られ、¹H - N M R によれば、 A P M とアセスルファミン酸の 1 : 1 塩であることが確認された。含水量は 0 . 8 9 % であり、 A P M 含有量とアセスルファミン酸塩含有量は各々 6 3 % と 3 4 % であつた (理論値 : 6 4 % 及び 3 6 %) 。約 1 0 センチモルに相当する得られた生成物量は、収率が約 1 0 0 % であることを意味する。得られた生成物の X 線回折パターンは図 2 に示されている様な X 線回折パターンであつた。

40

【 0 0 8 4 】

上記の実施例及び比較例で得られた生成物を使用して (a) 耐熱性 (7 0 及び / 又は 1 2 0) 及び (b) 溶解速度を測定した。比較の為に、参考物質も同じ測定を実施した。 A P M の耐熱性に関しては、ジケトピペラジン分解生成物 (D K P) の重量 % における増大に注意をはらつた。それらの結果を以下の表 1 及び表 2 に示す。

【 0 0 8 5 】

【表 1】

実施例 ／比較例	含水量 (w t %)	D K P 含有量 (w t %)	D K P 増加量 (w t %) 7 0 ° C、7 0 時間	D K P 増加量 (w t %) 1 2 0 ° C、1 時間	溶解速度 (分)
実施例 1	0. 0 3	0. 0 1	0	0	1
実施例 2	0. 1 6	0. 1 8	*	0. 1 4 ⁱ⁾	*
実施例 3	0. 1 1	0. 0 1	0	0	1
実施例 1 4	0. 1 2	0. 0 1	*	0 ⁱⁱ⁾	1
実施例 1 6	0. 0 4	0. 0 1	0	0 ⁱⁱ⁾	1
比較例 1	*	0. 5 3	0	0	*
比較例 2	*	0. 2 1	0	0	*
比較例 3	0. 7 6	0. 3 5	1. 2 7 ⁱⁱⁱ⁾	2. 0 4 ^{iv)}	*
比較例 4	0. 8 9	0. 3 2	0. 5 2 ⁱⁱⁱ⁾	2. 1 8 ^{iv)}	*
A P M 顆粒	2. 3 0	0. 1 8	0. 7 5	2. 0 9	4 ^{**)}
A P M 粉末	2. 6 0	0. 0 4	0. 2 0	2. 3 4	2 - 3
A c e H	*	*	*	崩壊 ^{v)}	*
S a c H	*	*	*	安定	*

* : 未測定、i) : 淡黄色 ; シクラメートの分解なし、ii) : 十分に安定、
 iii) 淡黄色 ; A c e H 部分の劣化あり、iv) 黄色 / 黄色 - 褐色 ; A c e H 部分の劣化あり、
 v) : 黄色 / オレンジ色 ; 激しい劣化あり、硫化水素臭あり、
 ** : 2 0 0 μ m 以上、2 0 0 ~ 7 0 0 μ m 部分、7 分間

【 0 0 8 6 】

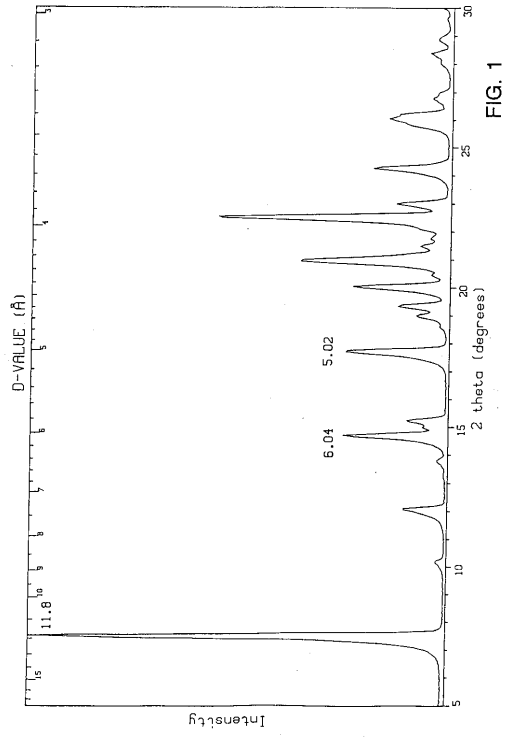
この表中の甘味料塩は吸湿性ではないことも明らかとなった。これらの結果は、本発明のプロセスにより得られる生成物及び A P M とアセスルファミン酸との塩の結晶形は特に良い性質を有することを明らかに証明している。

【 図面の簡単な説明 】

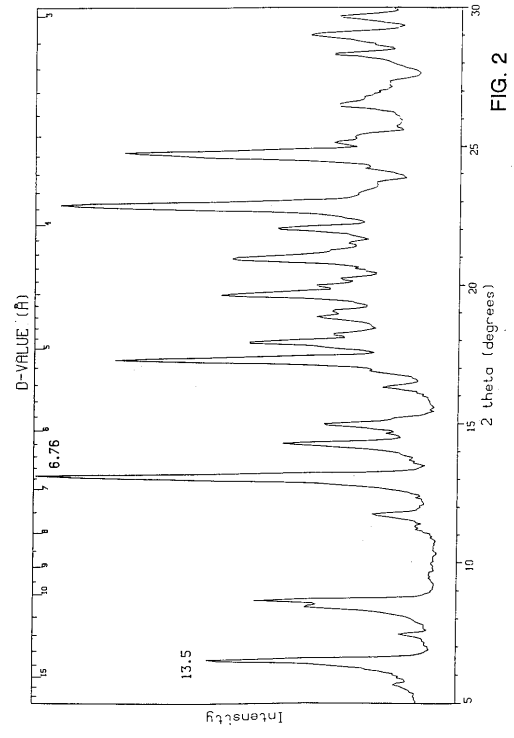
【 図 1 】 実施例 1 6 で得られた A P M とアセスルファミン酸との塩の新規な結晶形の X 線回折パターンを示す。

【 図 2 】 比較例 3 で得られた A P M とアセスルファミン酸との塩の結晶の X 線回折パターンを示す。

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(72)発明者 ヤコブ ファン ゴーリンゲン
オランダ国、 プルンソム、 イー シー 6 4 4 3、ハースベルグ 1 2

審査官 飯室 里美

(56)参考文献 カナダ国特許出願公開第 1 0 2 7 1 1 3 (C A , A 1)
特開平 0 5 - 3 1 6 9 9 3 (J P , A)
スペイン発明特許 8 6 0 4 7 6 6 号

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A23L 1/236
WPIDS(STN)