

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 4 月 7 日 (07.04.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/067621 A1

(51) 国际专利分类号:
C07H 1/06 (2006.01) *C07H 5/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/119233

(22) 国际申请日: 2020 年 9 月 30 日 (30.09.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 安徽金禾实业股份有限公司
(ANHUI JINHE INDUSTRIAL CO., LTD.) [CN/CN];
中国安徽省滁州市来安县城东大街 127 号, Anhui 239200 (CN)。

(72) 发明人: 周睿 (ZHOU, Rui); 中国安徽省滁州市来安县城东大街 127 号, Anhui 239200 (CN)。 赵金刚 (ZHAO, Jingang); 中国安徽省滁州市来安县城东大街 127 号, Anhui 239200 (CN)。 郑学连 (ZHENG, Xuelian); 中国安徽省滁州市来安

县城东大街 127 号, Anhui 239200 (CN)。 卜永峰 (BU, Yongfeng); 中国安徽省滁州市来安县城东大街 127 号, Anhui 239200 (CN)。 陈朝晖 (CHEN, Chaohui); 中国安徽省滁州市来安县城东大街 127 号, Anhui 239200 (CN)。

(74) 代理人: 北京市隆安律师事务所 (BEIJING LONGAN LAW FIRM); 中国北京市朝阳区建国门外大街 21 号北京国际俱乐部大厦八层, Beijing 100020 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,

(54) Title: SUCRALOSE PURIFICATION METHOD

(54) 发明名称: 三氯蔗糖的纯化方法

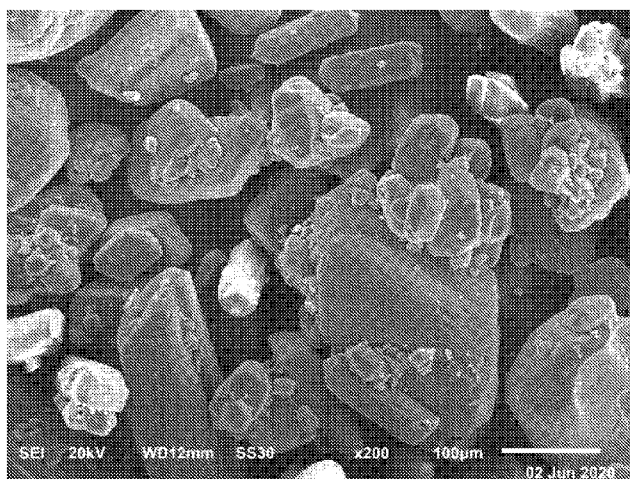


图 1

(57) Abstract: A sucralose purification method, sequentially comprising: putting sucralose in ultrapure water, heating for dissolving and then filtering, and extracting with an extraction solvent to remove non-polar impurities; evaporating an extracted recrystallization solution to concentrate same to a preset concentration; leaving the solution to stand at a preset temperature for a preset time to form sucralose crystal nuclei; carrying out programmed cooling on the recrystallization solution containing crystal nuclei to obtain a recrystallization solution containing a large amount of sucralose crystals; and centrifuging the recrystallization solution containing a large amount of sucralose crystals, washing with water, and drying to obtain sucralose crystals. Extraction and impurity removal are carried out at first, next, the formation of crystal nuclei is promoted, and then, the growth of crystals is accelerated by means of a secondary nucleation process to ensure full crystallization, such that the obtained sucralose crystals have a single crystal form, are completely crystallized, have a regular shape, extremely high purity, nice color, high accumulation density, and long storage time, and can meet the requirements of high-end products for sugar substitutes.

MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(57) 摘要: 三氯蔗糖的纯化方法, 依次序包括: 将三氯蔗糖放入超纯水中加热溶解过滤, 然后用萃取溶剂萃取, 以脱除非极性杂质; 将萃取后的重结晶溶液蒸发浓缩至预设浓度; 然后在预设温度下静置预设时间, 以形成三氯蔗糖晶核; 将含有晶核的重结晶溶液进行程序降温, 获得含有大量三氯蔗糖晶体的重结晶溶液; 以及, 将所述含有大量三氯蔗糖结晶的重结晶溶液离心、水洗、干燥, 获得三氯蔗糖晶体。通过先萃取除杂、再促进晶核形成, 然后利用二次成核过程促进结晶的快速生长, 保证充分结晶, 得到的三氯蔗糖晶体晶型单一、结晶完全、晶体规则、纯度极高、颜色好、堆积密度大、保存时间长, 能够满足高端产品对代糖品的要求。

三氯蔗糖的纯化方法

技术领域

本申请属于精细化工制造领域，具体涉及三氯蔗糖的纯化方法。

发明背景

三氯蔗糖是一种人工甜味剂，具有甜度高、口感好、安全性高的特点，已被广泛使用；三氯蔗糖不参与人体代谢，特别令人感兴趣的是其具较低的卡路里，几乎无任何热量，可提供给肥胖病人、糖尿病患者、心血管疾病患者及老年人使用；三氯蔗糖的化学稳定性好，不易发生热解或水解反应，特别在酸性溶液中具有很好的稳定性，不会引起龋变，有助于牙齿健康，可以用作牙膏、漱口水等口腔护理用品的甜味剂。

在三氯蔗糖的生产过程中，产品纯化是一个重要操作单元，即使少量的杂质也会极大的影响三氯蔗糖产品的品质。产品纯化的主要目的是分离出三氯蔗糖产品中的杂质和中间副产物，如：单糖、二氯蔗糖、三氯蔗糖异构体、四氯蔗糖及酯化物等，此外还有少量或微量催化剂和重金属残留。目前，关于三氯蔗糖纯化方法多有报道。

如专利 US 7049435 的纯化方法是首先用一种不溶于水的非芳香族有机溶剂萃取三氯蔗糖与杂质的水溶液，使部分杂质转移至萃取相中，然后采用另一种有机溶剂萃取水相，使三氯蔗糖转移至有机相中，杂质保留在水相中，得到纯净三氯蔗糖。

如专利 US5498709 采用乙酸乙酯溶剂萃取三氯蔗糖水溶液，再通过水洗除去残留的二甲基甲酰胺，最后浓缩结晶得到三氯蔗糖。

如专利 US4980463 是将经脱酯化后的三氯蔗糖混合液通过萃取进入到另一种溶剂中，有机溶剂萃取后再经水萃取使得三氯蔗糖回到水相中，将水相进行脱色、浓缩，再通过结晶得到纯净的三氯蔗糖。

如专利 CN 101260126 将三氯蔗糖原料或其浓缩物加入至醇类溶剂与其它溶剂组成的混合溶剂中，加热至完全溶解，在缓慢降温结晶，静置，分液制得三氯蔗糖晶体。

如专利 CN1639179 采用非结晶方法如萃取、色谱法或蒸馏法纯化三氯蔗糖原液，再通过三次或更多步的连续结晶，每次结晶的母液循环至上一步结晶，最终得

到纯净的三氯蔗糖。

如 CN 1012110034 采用混合溶剂提纯三氯蔗糖,此混合溶剂包含两种沸点差异较大的溶剂,其中高沸点溶剂对三氯蔗糖的溶解度小,低沸点溶剂对三氯蔗糖的溶解度大。在一定温度及真空条件下,将溶液浓缩,使得低沸点溶剂挥发,使得三氯蔗糖保留在高沸点溶液中,加入少量纯净的三氯蔗糖,静置,结晶完毕后,经过滤、干燥可得到高纯度的三氯蔗糖。

上述这些报道中的三氯蔗糖纯化技术主要是针对生产过程中的粗品物料进行纯化,由于受生产原料、循环物料、原料纯度、过程控制以及质量要求等因素的影响,普遍生产的三氯蔗糖产品纯度都不高,纯度基本上都在 90wt%~98wt%的范围,只有经过多次连续结晶的方式,纯度才能够提高到 98.0wt%以上,其中灰分(灼烧残渣)含量在 0.70 wt%~0.10wt%范围,乙酸钠含量在 50ppm~1000ppm 范围。这些常规三氯蔗糖产品虽然符合产品国家标准《GB 25531-2010 食品添加剂 三氯蔗糖》,但仍不能满足一些高端的食品、饮料和药品的要求(纯度 99.5wt%以上,灼烧残渣含量低于在 0.10wt%,乙酸钠含量在 20ppm 范围以下)。这一点从产品的晶体数据上也可以看到,这些纯度不够的三氯蔗糖产品一般都存在结晶不完全(谱峰强度弱)、晶型复杂多样(谱峰杂而多)的问题,会导致产品诸如在堆积密度、流动速度和保存时间等性能上达不到特别理想的效果。因此,亟待一种能快速有效的高纯的三氯蔗糖产品的纯化方法,以解决上述问题。

发明内容

鉴于上述问题,提出了本申请以便提供一种克服上述问题或者至少部分地解决上述问题的三氯蔗糖的纯化方法。

根据本申请的一方面,提供了一种三氯蔗糖的纯化方法,依次序包括:

溶解步骤: 将三氯蔗糖放入超纯水中加热溶解过滤,得到重结晶溶液;

萃取步骤: 将重结晶溶液用萃取溶剂萃取,以脱除非极性杂质;

晶核形成步骤: 将萃取后的所述重结晶溶液蒸发浓缩至预设浓度,然后在预设温度下静置预设时间,以形成三氯蔗糖晶核;

结晶形成步骤: 将含有三氯蔗糖晶核的重结晶溶液进行梯度降温,获得含有大量三氯蔗糖晶体的溶液; 以及,

收集步骤: 将所述含有大量三氯蔗糖结晶的溶液离心、水洗、干燥,获得三氯

蔗糖晶体。

根据本申请的另一方，提供了一种三氯蔗糖晶体，其是采用上述的纯化方法制得的，制得的三氯蔗糖晶体纯度高于 99.8%，灼烧残渣杂质含量低于 0.20wt%，水分含量低于 0.3wt%。

本申请的有益效果在于：本申请提供的高纯度三氯蔗糖的纯化方法，通过先萃取去除非极性杂质，再促进晶核形成，然后利用二次成核过程促进结晶的快速生长，保证充分结晶，得到的三氯蔗糖晶体收率高、晶型单一、结晶完全、晶体规则、晶体大小均匀、纯度极高、颜色好、堆积密度大、流动性提高、长时间保存的稳定性提高，能够满足高端产品对代糖品的要求；且结晶工艺所需时间短，有效缩短了产品的生产周期并降低了生产成本，工艺可控，条件温和，对设备要求低，非常适合工业化生产；另外，由于晶体大小均匀，溶解性好，产品在使用时，无需额外的预处理工序，简化了工艺流程。

上述说明仅是本申请技术方案的概述，为了能够更清楚了解本申请的技术手段，而可依照说明书的内容予以实施，并且为了让本申请的上述和其它目的、特征和优点能够更明显易懂，以下特举本申请的具体实施方式。

附图简要说明

通过阅读下文优选实施方式的详细描述，各种其他的优点和益处对于本领域普通技术人员将变得清楚明了。附图仅用于示出优选实施方式的目的，而并不认为是对本申请的限制。而且在整个附图中，用相同的参考符号表示相同的部件。在附图中：

图 1 示出了实施例 1 制备的三氯蔗糖产品的晶体 SEM 照片；

图 2 示出了对比例 1 制备的三氯蔗糖产品的晶体 SEM 照片；

图 3 示出了实施例 1 和对比例 1 制备的三氯蔗糖产品的晶体 XRD 谱图。

实施本发明的方式

下面将参照附图更详细地描述本申请的示例性实施例。虽然附图中显示了本申请的示例性实施例，然而应当理解，可以以各种形式实现本申请而不应被这里阐述的实施例所限制。相反，提供这些实施例是为了能够更透彻地理解本申请，并且能够将本申请的范围完整的传达给本领域的技术人员。

本申请的构思在于，针对现有纯化技术方法提纯的三氯蔗糖产品具有纯度不高、结晶不完全、晶型复杂、产品晶形不规则、保存时间有限等缺陷，提供一种先萃取，再采用两步结晶法的、且条件温和、工艺简单的纯化三氯蔗糖方法，以有效避免上述问题。

本申请提供的三氯蔗糖的纯化方法，依次序包括：溶解步骤：将三氯蔗糖放入去离子水中加热溶解过滤，得到重结晶溶液。

本申请提供的三氯蔗糖的纯化方法，是将三氯蔗糖萃取提纯，并在此基础上进行重结晶，以此来除去三氯蔗糖晶体中的各种杂质。首先，将三氯蔗糖进行溶解，具体的，将三氯蔗糖放入去离子水中加热溶解过滤，得到重结晶溶液，其中，过滤可采用现有技术中的任意一种，推荐使用滤网目数高于 800 目的精密管道过滤器过滤。

萃取步骤：将所述重结晶溶液用萃取溶剂萃取，以脱除非极性杂质。

考虑到三氯蔗糖的极性较大，在水中的溶解度远大于在一些萃取溶剂中的溶解度，而在三氯蔗糖的形成过程中，很多杂质会被带到三氯蔗糖的终产品中，这些杂质多为极性较小的物种，因此，使用萃取溶剂对三氯蔗糖溶液进行处理，可选择性地除去多种杂质，取得很好的提纯效果。

晶核形成步骤：将萃取后的重结晶溶液蒸发浓缩至预设浓度，然后在预设温度下静置预设时间，以形成三氯蔗糖晶核。

结晶形成步骤：将含有三氯蔗糖晶核的重结晶溶液进行梯度降温，获得含有大量三氯蔗糖晶体重结晶溶液。

本申请提供的三氯蔗糖的纯化方法最重要的步骤为晶核形成步骤以及结晶形成步骤，现有技术中往往通过一个步骤直接形成结晶，这样形成的结晶存在很多缺陷，如晶型复杂、结晶不完全、产品晶形不规则、纯度不好、甚至颜色差等，而本申请通过将现有结晶步骤分成两步，通过条件的控制先促进三氯蔗糖晶核形成，在已有晶核的基础上，再通过梯度降温手段，促进大量三氯蔗糖结晶的快速形成。

以及收集步骤：将含有大量三氯蔗糖结晶的重结晶溶液离心、水洗、干燥，获得三氯蔗糖晶体产品。

在大量的三氯蔗糖结晶生成后，重结晶溶液是含有大量三氯蔗糖结晶的悬浮液，最后，通过收集步骤，具体可以包括但不限于离心、水洗、干燥的技术手段，获得三氯蔗糖晶体产品。

本申请提供的三氯蔗糖的纯化方法需依次序进行溶解步骤、萃取步骤、晶核形成步骤、结晶形成步骤以及收集步骤，例如萃取步骤需在晶核形成步骤之前完成，这样能够避免三氯蔗糖重结晶母液中的有机杂质被带入到最终产品中。若在晶核形成步骤之后进行，则会有一部分有机杂质已经进入了晶核中，这部分杂质会进入到最终产品中，从而影响最终产品的纯度。又如晶核形成步骤需在结晶形成步骤之前进行，以便直接为三氯蔗糖的大量结晶提供晶种，还能够缩短结晶工艺所需时间。

可见，本申请提供的三氯蔗糖的纯化方法，在三氯蔗糖结晶过程中，通过先萃取去除非极性杂质，再通过促进晶核形成，然后利用二次成核过程促进结晶的快速生长，以保证充分结晶，得到的三氯蔗糖晶体收率高、晶型单一、结晶完全、晶体规则、晶体大小均匀、纯度极高、颜色好、堆积密度大、流动性提高、长时间保存的稳定性提高，能够满足高端产品对代糖品的要求；且结晶工艺所需时间短，有效缩短了产品的生产周期并降低了生产成本，工艺可控，条件温和，对设备要求低，非常适合工业化生产；另外，由于晶体大小均匀，溶解性好，产品在使用时，无需额外的预处理工序，简化了工艺流程。

三氯蔗糖粗产品的来源和性能

在本申请的一些实施例中，三氯蔗糖粗产品可来自市售成品或通过现有技术中的任意一种方法进行生产，包括但不限于单基因保护法、多基因保护法、酶催化法等，在每次实施本发明前均对三氯蔗糖粗产品的性能进行测试，以确定三氯蔗糖粗产品的性能，便于后续纯化的实施，进一步的，可优选出性能处于下述范围内的三氯蔗糖粗产品，以期获得更好的纯化效果。

在本申请的一些实施例中，三氯蔗糖的原始纯度为 98.0~99.6%，在另一些实施例中为 99.0~99.5%；灼烧残渣杂质含量为 0.70~0.10wt%，在另一些实施例中为 0.20~0.10wt%。

重结晶方法将晶体溶于溶剂或熔融以后，又重新从溶液或熔体中结晶的过程，重结晶可以使不纯净的物质获得纯化。本申请提供的纯化方法是针对三氯蔗糖粗产品进行提纯的一个过程，为了获得优良性能的重结晶蔗糖晶体，其粗产品最好有一个较高的原始纯度，在一些实施例中，三氯蔗糖的原始纯度为 99.0~99.6%，在另一些实施例中为 99.3~99.5%；灼烧残渣杂质含量为 0.70~0.10wt%，在另一些实施例中为 0.20~0.10wt%。

超纯水的性能和用量

在本申请的一些实施例中，在溶解步骤中，溶解用水最好使用超纯水；在一些实施例中，推荐使用超纯水作为溶剂，超纯水的电阻率大于 $18.0\text{M}\Omega \cdot \text{cm}$ ，越接近 $18.3\text{M}\Omega \cdot \text{cm}$ 效果越佳。

在本申请的一些实施例中，对超纯水的用量不做限定，以三氯蔗糖的质量为基准，超纯水的体积用量与三氯蔗糖的质量用量的比可为 $0.5\sim 4.0\text{mL/g}$ ，在一些实施例中为 $1.0\sim 3.0\text{mL/g}$ 。若超纯水的体积用量小于三氯蔗糖的质量用量的 0.5 倍，则用量过少，不能够完全溶解三氯蔗糖粗产品及其杂质；若超纯水的体积用量大于三氯蔗糖的质量用量的 4.0 倍，则用量过多，造成不必要的浪费，而且增加了后续蒸发浓缩的工作量，延长了整体工艺的时间。

溶解以及过滤条件

在本申请的一些实施例中，在溶解步骤中，加热溶解的加热温度为 $25\sim 50^\circ\text{C}$ ，加热时间为 $10\text{min}\sim 8\text{h}$ ；在另一些实施例中加热温度为 $35\sim 45^\circ\text{C}$ ，加热时间为 $20\text{min}\sim 4\text{h}$ ；过滤采用滤网目数高于 800 目的精密管道过滤器过滤，在又一些实施中，过滤采用滤网目数高于 2000 目的精密管道过滤器过滤。

在本申请的一些实施例中，对溶解加热的条件不做限制，加热温度可为 $25\sim 50^\circ\text{C}$ ，加热时间可为 $10\text{min}\sim 8\text{h}$ ，加热时间和加热温度可视三氯蔗糖粗产品的溶解情况而定，一方面即要保障三氯蔗糖粗产品的溶解完全，一方面也不要造成不必要的浪费，在另一些实施例中，加热温度可为 $35\sim 45^\circ\text{C}$ ，加热时间可为 $20\text{min}\sim 4\text{h}$ 。

在三氯蔗糖溶解后仍然会有一些固体杂质不能完全溶解，这会对后续晶体的生长造成不良影响，因此，在本申请的一些实施例中采用滤网目数高于 800 目的精密管道过滤器对三氯蔗糖溶解后的溶液进行过滤，在又一些实施中，过滤采用滤网目数高于 2000 目的精密管道过滤器过滤。

萃取的条件以及萃取浓缩的程度

在本申请的一些实施例中，在萃取步骤中，萃取溶剂包括乙酸乙酯或乙酸异丙酯。萃取溶剂的体积用量与重结晶溶液的体积的比为 $0.2\sim 8.0$ ，优选 $1.0\sim 4.0$ 。若萃取溶剂的体积用量小于重结晶溶液体积的 0.2 倍，则用量过少，不能够完全去除三氯蔗糖溶液中的极性小的杂质；若萃取溶剂的用量大于重结晶溶液体积的 8.0 倍，则用量过多，对于造成不必要的浪费，而且增加了后续溶剂蒸馏回收的工作量，延长了整体工艺的时间。

对于萃取的方式方法，本申请推荐采用连续逆流萃取技术或其他高效萃取技

术，如强制萃取技术和逆流离心萃取技术，相当于少量多次（相当于10次以上）萃取的效果；萃取后较长时间静置或离心分离，达到高的萃取分离效果。在本申请的一些实施例中，采用离心逆流萃取装置，有很好的萃取和分离效果。

浓缩的条件以及浓缩的程度

在本申请的一些实施例中，在晶核形成步骤中，蒸发浓缩的条件为：浓缩温度为45~60℃，浓缩压力为-95kPa~-101kPa，浓缩时间为10min~12h；所述预设浓度为60wt%~80wt%。

对于浓缩的方式方法，本申请不做限制，在本申请的一些实施例中，可采用减压蒸馏浓缩也可采用旋转蒸馏浓缩的方式，浓缩温度可为45~60℃，浓缩压力可为-95kPa~-101kPa，浓缩时间可为10min~12h。如果浓缩温度低于45℃，则温度过低，会导致溶剂蒸发效率过低，浓缩时间过长；若浓缩温度高于60℃，则温度过高，会导致溶剂蒸发速度过快，在邻近浓缩终点时，不容易控制。如果浓缩压力低于-101kPa，则减压压力过低，会导致溶剂蒸发速度过快，且对设备要求高，增加设备成本；若浓缩压力高于-95kPa，则减压压力过高，浓缩效果差，溶剂蒸发时间长，增加时间成本。

在将重结晶溶液浓缩至一定程度时即停止蒸馏，浓缩终点指将重结晶溶液浓缩到预设浓度，该浓度指溶液中的溶质质量占溶液总质量的质量浓度，在本申请的一些实施例中，对预设浓度不做限制，预设浓度推荐为60wt%~80wt%，换句话说，此时水分的含量占溶液总质量的20wt%~40wt%。若重结晶溶液的浓缩浓度低于60wt%，则溶剂过多，导致在后续的晶核形成步骤中，很难形成晶核；若重结晶溶液的浓缩浓度高于80wt%，则溶剂过少，导致在后续的晶核形成步骤的保温过程中，溶剂快速蒸发完全，晶核和结晶的形成不能有效分离，导致形成大量的不规则结晶，甚至导致整个提纯工艺失败。

晶核形成步骤的工艺参数

在本申请的一些实施例中，在晶核形成步骤中，预设温度为50~60℃，预设时间为0.5h~3h；在另一些实施例中，预设温度为52~58℃；预设时间为0.5h~2h。

在晶核形成的步骤中，保温温度和保温时间是促进晶核形成的重要参数，如果控制不当，晶核就不能有效形成。在一些实施例中，预设温度为50~60℃，预设时间为0.5h~3h；在另一些实施例中，预设温度为52~58℃，预设时间为0.5h~2h。若预设温度小于50℃，则温度过低，会造成晶核生长过快，变成晶体析出；若预设

温度大于 60℃，则温度过高，会造成晶核生长过慢，太少的晶核对后续晶体生长不利。保温时间的设定也需要大量的考察，若该时间短于 0.5h，则晶核形成的时间过短，会造成晶核生长少，太少的晶核对后续晶体生长不利；若该时间长与 2h，则晶核形成的时间过长，会造成晶核生长太多，后续的晶体生长不是太充分，导致晶体粒径小。

结晶形成步骤的工艺参数

在本申请的一些实施例中，在结晶形成步骤中，梯度降温为：从 52℃~58℃以 1℃/10~60min 的速度降温到 43℃~47℃保温 0.5h~3h；然后继续以 1℃/10~60min 的速度降温到 18-22℃。在另一些实施例中，梯度降温为：从 52℃~58℃以 1℃/10~60min 的速度降温到 45℃保温 0.5h~3h；然后继续以 1℃/10~60min 的速度降温到 20℃。

结晶形成步骤是本申请提供的重结晶方法的一个重要环节，本申请在晶核的基础上，通过梯度降温使得三氯蔗糖从溶液中析出，在晶核上生长，快速的形成大量的晶型规则并单一的结晶。在一些实施例中，梯度降温为：从 52℃~58℃以 1℃/10~60min 的速度降温到 43℃~47℃保温 0.5h~3h；然后继续以 1℃/10~60min 的速度降温到 18-22℃。在另一些实施例中，梯度降温为：从 52℃~58℃以 1℃/10~60min 的速度降温到 45℃保温 0.5h~3h；然后继续以 1℃/10~60min 的速度降温到 20℃。

梯度降温是从 52℃~58℃开始的，也就是说在晶核形成步骤结束时要把溶液整体的温度控制在 52℃~58℃的范围内，以便结晶形成步骤的顺利进行。

以 1℃/10~60min 的速度降温到 43℃~47℃保温 0.5h~3h，这时已经有小部分结晶开始生长析出，晶核具有促进结晶生长的作用，并未结晶的生长提供晶种。在保温结束后，继续以 1℃/10~60min 的速度降温到 18~22℃，在降温的过程中，晶体会快速大量的生长，在降温结束时，即梯度降温达到终点时，晶体生长完成，此时，溶液中的三氯蔗糖已绝大部分结晶析出。

后续采用常规的离心、水洗、干燥，即将上述的含有大量三氯蔗糖结晶的溶液固液分离，并用少量的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，然后将其干燥，即可获得高纯度、晶体单一的三氯蔗糖晶体。

采用本申请上述提供的任意一种三氯蔗糖的纯化方法制备的三氯蔗糖晶体纯度高于 99.8%，灼烧（残渣杂质）含量低于 0.10wt%，水分含量低于 0.3wt%，其中，三氯蔗糖晶体的晶型为三斜晶系（ $C_{2/c}$ 晶系），在 X-射线衍射谱图上，最强的几组谱峰位置分为 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.5 \pm 0.2^\circ$

和 $40.6 \pm 0.2^\circ$ 。

本申请中涉及的测试方法

本申请中各实施例和对比例中采用的测试手段如下所述，在各个实施例中不再赘述。

本申请中涉及的三氯蔗糖纯度分析测试方法可参考《食品添加剂国家标准 GB 25531-2010 食品添加剂 三氯蔗糖》。

三氯蔗糖纯度的分析和测定条件：日本岛津高效液相色谱仪，配 RID-10A 示差折光检测，LC-10ADVP 高压泵，CTO-10ASVP 恒温箱；色谱柱：Agilent XDB C18 柱(250mm × 4.6mm, 5 μm)；流动相：甲醇-0.125% 磷酸氢二钾水溶液(4:6)；柱温：30℃；流量：1.0mL/min。其中，需要甲醇(色谱纯)、磷酸氢二钾(分析纯)、超纯水、三氯蔗糖标准(纯度 99.9%)，外标法测量含量。

乙酸含量的测定分析方法同三氯蔗糖，不再赘述。

杂质含量(灼烧残渣)的测定方法或条件：参考《国家标准 GB/T 7531-1987 有机化工产品灰分的测定》。

X-射线衍射图谱(XRD)的测定条件：X-射线衍射仪，型号 Bruker B8 Advance，采用 Cu 靶的 $K\alpha 1$ 射线，波长 1.5418nm。

扫描电镜(SEM)的测定条件：日本电子 JSM-65-10 型扫描电子显微镜。

水分含量的测试方法和条件：参考《国家标准 GB/T 6283-2008 化工产品中水分含量的测定 卡尔·费休法(通用方法)》。

堆积密度数据的测定方法：取 50mL 量筒加入实施例样品，然后在高度 5cm 条件下不断自由落体撞击密实后称量样品质量，得到堆积密度数据。

实施例 1

取三氯蔗糖粗产品(纯度 99.48%，杂质(灼烧残渣)0.21wt%，乙酸钠 500ppm) 100 g，用超纯水 100mL 加热到 50℃ 搅拌溶解，时间 30 分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器(2000 目)过滤纯化后用 200mL 乙酸异丙酯逆流萃取 1 小时，静置分液后水相减压浓缩，浓缩温度 60℃，浓缩压力为 -100kPa，时间 30 分钟，浓缩至固体含量约为 60wt%，即水分含量约 40wt%，得到浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液在 60℃ 保持温度保温 1 小时，形成有效晶

核。以 1°C/20min 的速度降温到 45°C，再保温 2 小时；然后以 1°C/20min 的速度降温到 20°C，得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体 70 g，测定其纯度 99.98%，杂质含量（灼烧残渣）0.08wt%，乙酸钠的含量 10ppm，水分含量 0.2wt%。

将得到的三氯蔗糖晶体拍摄电镜照片列于图 1；并测试 X-射线衍射图谱(XRD) 列于图 3。从图 1 可以看出，采用本实施例的方法得到的三氯蔗糖晶体是典型的三斜晶系结构，对应 $C_{2/c}$ 晶系，且大小变化范围较小，均匀性较好，晶型简单。

实施例 2

取三氯蔗糖粗产品（纯度 99.48%，杂质（灼烧残渣）0.21wt%，乙酸钠 500ppm）100 g，用超纯水 100mL 加热到 35°C 搅拌溶解，时间 60 分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器（800 目）过滤纯化后用 200mL 乙酸乙酯逆流萃取 0.5 小时，静置分液后水相减压浓缩，浓缩温度 55°C，浓缩压力为 -95kPa，时间 2 小时，浓缩至固体含量为 70wt%，即水分含量 30wt%，得到浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液在 55°C 保持温度保温 1 小时，形成有效晶核。以 1°C/20min 的速度降温到 45°C，再保温 2 小时；然后以 1°C/20min 的速度降温到 20°C，得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体 75 g，测定其纯度 99.69%，杂质含量（灼烧残渣）0.09wt%，乙酸钠的含量 18ppm，水分含量 0.2wt%。

实施例 3

取三氯蔗糖粗产品（纯度 99.48%，杂质（灼烧残渣）0.21wt%，乙酸钠 500ppm）100 g，用超纯水 60mL 加热到 50°C 搅拌溶解，时间 30 分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器（800 目）过滤纯化后用 100mL 乙酸乙酯逆流萃取 0.5 小时，静置分液后水相减压浓缩，浓缩温度 60°C，浓缩压力为 -95kPa，时间 2 小时，浓缩至固体含量为 70wt%，即水分含量 30wt%，得到浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液在 55°C 保持温度保温 0.5 小时，形成有效晶核。以 1°C/20min 的速度降温到 46°C，再保温 1 小时；然后以 1°C/20min 的速度降温到 19°C，得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体 68 g，纯度 99.68%，杂质含量（灼烧残

渣) 0.10wt%，乙酸钠的含量 20ppm，水分含量 0.2wt%。

实施例 4

取三氯蔗糖粗产品(纯度 99.48%，杂质(灼烧残渣)0.11wt%，乙酸钠 500ppm) 100 g，用超纯水 200mL 加热到 40℃ 搅拌溶解，时间 30 分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器(800 目)过滤纯化后用 200mL 乙酸乙酯逆流萃取 0.5 小时，静置分液后水相减压浓缩，浓缩温度 55℃，浓缩压力为-101kPa，时间 30 分钟，浓缩至固体含量为 60wt%，即水分含量 40wt%，得到浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液在 55℃ 保持温度保温 1 小时，形成有效晶核。以 1℃/30min 的速度降温到 44℃，再保温 2 小时；然后以 1℃/30min 的速度降温到 21℃，得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体 72 g，纯度 99.99%，杂质含量(灼烧残渣) 0.07wt%，乙酸钠的含量 8ppm，水分含量 0.2wt%。

实施例 5

取三氯蔗糖粗产品(纯度 99.48%，杂质(灼烧残渣)0.11wt%，乙酸钠 500ppm) 100 g，用超纯水 200mL 加热到 40℃ 搅拌溶解，时间 30 分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器(800 目)过滤纯化后用 200mL 乙酸异丙酯逆流萃取 0.5 小时，静置分液后水相减压浓缩，浓缩温度 55℃，浓缩压力为-95kPa，时间 2 小时，浓缩至固体含量为 60wt%。即水分含量 40wt%，得到浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液在 55℃ 保持温度保温 1 小时，形成有效晶核。以 1℃/30min 的速度降温到 44℃，再保温 2 小时；然后以 1℃/30min 的速度降温到 21℃，得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体 73 g，纯度 99.87%，杂质含量(灼烧残渣) 0.09wt%，乙酸钠的含量 12ppm，水分含量 0.2wt%。

实施例 6

分别取三氯蔗糖粗产品(纯度 99.48%，杂质(灼烧残渣) 0.11wt%，乙酸钠 500ppm) 100 g，用超纯水 200mL 加热到 40℃ 搅拌溶解，时间 30 分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器(800 目)过滤纯化后用 100mL 乙酸异丙酯逆流萃取

0.5 小时，静置分液后水相减压浓缩，浓缩温度 55℃，浓缩压力为-95kPa，时间 2 小时，浓缩至固体含量为 60wt%，即水分含量 40wt%，得到浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液在 55℃保持温度保温 1 小时，形成有效晶核。以 1℃/30min 的速度降温到 44℃，再保温 2 小时；然后以 1℃/30min 的速度降温到 21℃，得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体 76 g，纯度 99.78%，杂质含量（灼烧残渣）0.09wt%，乙酸钠的含量 13ppm，水分含量 0.2wt%。

对比例 1

取三氯蔗糖粗产品（纯度 99.48%，杂质（灼烧残渣）0.21wt%，乙酸钠 500ppm）100 g，用超纯水 100mL 加热到 50℃搅拌溶解，时间 30 分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器（2000 目）过滤纯化后减压浓缩，浓缩温度 60℃，浓缩压力为-100kPa，时间 30 分钟，浓缩至固体含量约为 60wt%，即水分含量约 40wt%，得到浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液以 1℃/20min 的速度降温到 20℃，得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体 72 g，测定其纯度 99.66%，杂质含量（灼烧残渣）0.15wt%，乙酸钠的含量 25ppm，水分含量 0.2wt%。

将对比例 1 得到的三氯蔗糖晶体拍摄电镜照片列于图 2；并测试 X-射线衍射图谱（XRD）列于图 3。同时参考图 1 和图 2，从图 1 和图 2 中可以看出实施例 1 和对比例 1 制备出的三氯蔗糖晶体的晶型和结构存在着显著差异，图 2 是对比例 1 制备的三氯蔗糖晶体 SEM 照片，图 1 是实施例 1 制备的三氯蔗糖晶体 SEM 照片。比较这两张图发现，图 2 中的对比例 1 制备出的三氯蔗糖晶体是典型的正交晶系结构，对应文献报道的 $P_{1/2}$ 晶系；而图 1 示出的实施例 1 的三氯蔗糖晶体是典型的三斜晶系结构，对应文献报道的 $C_{2/c}$ 晶系。另外，图 2 中的三氯蔗糖晶体大小差别较大，均匀性较差；还含有少量三斜晶系晶体，晶型复杂；而图 1 示出的三氯蔗糖晶体大小变化范围较小，均匀性较好，晶型简单。

图 3 示出的是对比例 1 和实施例 1 制备的三氯蔗糖晶体的 XRD 谱图，从图 3 中可以看出：第一，实施例 1 制备的三氯蔗糖晶体的 XRD 谱峰强度是对比例 1 制

备的三氯蔗糖晶体对应的峰强度的4~5倍,说明实施例1制备的三氯蔗糖晶体晶型更完整,晶型更简单;第二,实施例1制备的三氯蔗糖晶体的XRD谱图与对比例1制备的三氯蔗糖晶体有较大的不同,与上述的晶体SEM照片结论一致,并且最强的几组谱峰也与对比例1的有明显不同,最强的几组谱峰位置分为 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $40.6 \pm 0.2^\circ$,而对比例1中的最强的几组谱峰位置分为 $8.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $15.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $16.6 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $31.5 \pm 0.2^\circ$ 。其中,有共同最强谱峰位置的是 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $24.9 \pm 0.2^\circ$,说明了对比例1的晶体结构中也有与实施例1中相同的晶型,但对比例1中还有其他的最强谱峰 $8.8 \pm 0.2^\circ$ 、 $9.0 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.8 \pm 0.2^\circ$ 和 $31.5 \pm 0.2^\circ$,说明了对比例1的晶体结构中还有其他晶型,也就是说对比例1中制备的三氯蔗糖为混杂晶型。

对比例2

取三氯蔗糖粗产品(纯度99.48%,杂质(灼烧残渣)0.21wt%,乙酸钠500ppm)100g,用超纯水100mL加热到50℃搅拌溶解,时间30分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器(2000目)过滤纯化后减压浓缩,浓缩温度60℃,浓缩压力为-100kPa,时间30分钟,浓缩至固体含量约为60wt%,即水分含量约40wt%,得到浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液在60℃保持温度保温1小时,形成有效晶核。以1℃/20min的速度降温到45℃,再保温2小时;然后以1℃/20min的速度降温到20℃,得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖,干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体73g,测定其纯度99.76%,杂质含量(灼烧残渣)0.15wt%,乙酸钠的含量15ppm,水分含量0.2wt%。

对比例3

取三氯蔗糖粗产品(纯度99.48%,杂质(灼烧残渣)0.21wt%,乙酸钠500ppm)100g,用超纯水100mL加热到50℃搅拌溶解,时间30分钟。将三氯蔗糖溶液经过精密管道过滤器(2000目)过滤纯化后用200mL乙酸异丙酯逆流萃取1小时,静置分液后水相减压浓缩,浓缩温度60℃,浓缩压力为-100kPa,时间30分钟,浓缩至固体含量约为60wt%,即水分含量约40wt%,得到浓缩后的三氯蔗糖的重结

晶溶液。

将浓缩后的三氯蔗糖的重结晶溶液在 60℃以 1℃/20min 的速度降温到 20℃，得到大量三氯蔗糖结晶。离心并用少量冷的超纯水洗涤得到湿的三氯蔗糖，干燥后得到高纯度的三氯蔗糖晶体 71 g，测定其纯度 99.68%，杂质含量（灼烧残渣）0.11wt%，乙酸钠的含量 27ppm，水分含量 0.2wt%。

为了更加直观的比较实施例 1~6 和对比例 1~3 的技术效果，现将实施例 1~6 和对比例 1~3 纯化后的三氯蔗糖的性能列于表 1。

实施例 7

实施例 1~6 和对比例 1~3 中的加速稳定性试验

按照 ICH 三方协调指导原则“新药物原料和制剂的稳定性试验”，对于本发明的结晶产品和原料产品所进行的稳定性试验显示它们通过了稳定性试验。详细试验数据在下表 1 中给出。

表 1: 实施例 1~6 和对比例 1~3 中的加速稳定性试验

样品	原料	实施例 1	实施例 2	实施例 3	实施例 4	实施例 5	实施例 6	对比例 1	对比例 2	对比例 3
纯度, %	99.48	99.98	99.69	99.68	99.99	99.87	99.78	99.66	99.76	99.68
灼烧残渣, %	0.21	0.08	0.09	0.10	0.07	0.09	0.09	0.15	0.15	0.11
乙酸钠, ppm	500	10	18	20	8	12	13	25	15	27
水分, %	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
堆积密度 g/mL	0.978	1.109	1.056	1.067	1.110	1.103	10.085	0.981	1.021	0.979
产量 (g)	/	70	75	68	72	73	76	72	73	71
产率 (%)	/	0.70	0.75	0.68	0.72	0.73	0.76	0.72	0.73	0.71
一月 (%)	99.36	99.95	99.65	99.63	99.94	99.85	99.74	99.61	99.73	99.63
三月 (%)	99.12	99.92	99.59	99.56	99.91	99.79	99.70	99.57	99.69	99.58
六月 (%)	99.05	99.87	99.50	99.47	99.85	99.73	99.63	99.51	99.63	99.50
十二月 (%)	98.78	99.79	99.33	99.26	99.73	99.60	99.51	99.38	99.47	99.35
二十四月 (%)	98.42	99.56	98.98	98.87	99.69	99.35	99.23	99.12	99.20	99.04

注：存储条件为：温度为：40℃±2℃，相对湿度为：60%RH±5%RH。

从表 1 中可以看出，实施例 1~6 中的杂质含量（灼烧残渣）均低于 0.10wt%，

而对比例 1~3 中的杂质含量（灼烧残渣）在 0.11 wt%~0.15 wt% 中；且实施例 1~6 中乙酸钠含量均在 20ppm 以内，而对比例 1 和对比例 3 均中乙酸钠含量均大于 20ppm，在对比例 2 中，相对于实施例，只是省略了萃取步骤，萃取步骤对乙酸钠含量无影响，因此，对比例 2 中乙酸钠的含量也在 20ppm 以内。综上所述，采用本申请的纯化方法得到的三氯蔗糖能够满足高品质代糖品的严苛要求；而对比例 1~3 中得到的三氯蔗糖则不能满足要求。

对比例 1~3 中，三氯蔗糖的纯度在 99.66%~99.76% 之间，而在实施例 1 中可达到 99.98%，在实施例 4 中可达到 99.99%，因此采用本申请的纯化方法能够得到极高纯度的三氯蔗糖。

表 1 中的一个月到二十四个月的存储稳定性数据还可以看出：三氯蔗糖的存储稳定性不仅与纯度相关，还与其中的灼烧残渣和乙酸钠含量相关，纯度越高，灼烧残渣和乙酸钠含量越低，三氯蔗糖的存储稳定性越高。

另外，表 1 数据还有各实施例样品的堆积密度数据，可以看到堆积密度数据也与样品的纯度相关，说明随着样品纯度和结晶结构的优化，三氯蔗糖晶体体系由比较杂乱的正交晶系往更加单一的三斜晶系转变，由主要是杆棒状的晶体结构往主要是三斜结构转变，因而表现出堆积密度的提高，意味着相同体积的包装下，能够容纳有更多的样品，可以显著提高运输效率。同时，杆棒状的晶体结构和三斜式晶体结构相比，后者的流动性更高，对于管道输送和自动化生产会有一些的好处。

综上所述，本申请提供的高纯度三氯蔗糖的纯化方法，通过先萃取去除非极性杂质、再促进晶核形成，然后利用二次成核过程促进结晶的快速生长，保证充分结晶，得到的三氯蔗糖晶体收率高、晶型单一、结晶完全、晶体规则、晶体大小均匀、纯度极高、颜色好、堆积密度大、流动性提高、长时间保存的稳定性提高，能够满足高端产品对代糖品的要求；且结晶工艺所需时间短，有效缩短了产品的生产周期并降低了生产成本，工艺可控，条件温和，对设备要求低，非常适合工业化生产；另外，由于晶体大小均匀，溶解性好，产品在使用时，无需额外的预处理工序，简化了工艺流程。

以上所述，仅为本申请的具体实施方式，在本申请的上述教导下，本领域技术人员可以在上述实施例的基础上进行其他的改进或变形。本领域技术人员应该明白，上述的具体描述只是更好的解释本申请的目的，本申请的保护范围应以权利要求的保护范围为准。

此外，本领域的技术人员能够理解，尽管在此所述的一些实施例包括其它实施例中所包括的某些特征而不是其它特征，但是不同实施例的特征的组合意味着处于本申请的范围之内并且形成不同的实施例。例如，在下面的权利要求书中，所要求保护的实施例的任意之一都可以以任意的组合方式来使用。

权利要求书

1、一种三氯蔗糖的纯化方法，其特征在于，依次序包括：

溶解步骤：将三氯蔗糖放入超纯水中加热溶解过滤，得到重结晶溶液；

萃取步骤：将所述重结晶溶液用萃取溶剂萃取，以脱除非极性杂质；

晶核形成步骤：将萃取后的所述重结晶溶液蒸发浓缩至预设浓度，形成然后在预设温度下静置预设时间，以形成三氯蔗糖晶核；

结晶形成步骤：将含有三氯蔗糖晶核的重结晶溶液进行梯度降温，获得含有大量三氯蔗糖晶体的重结晶溶液；以及

收集步骤：将所述含有大量三氯蔗糖结晶的重结晶溶液离心、水洗、干燥，获得三氯蔗糖晶体。

2、根据权利要求1所述的方法，其特征在于：所述三氯蔗糖的原始纯度为98.0~99.6%，优选99.0~99.5%；灼烧残渣杂质含量为0.70~0.10wt%，优选0.20~0.10wt%；水分含量为2.0~0.30wt%，优选0.50~0.30wt%。

3、根据权利要求1所述的方法，其特征在于，在所述溶解步骤中，所述用水为超纯水，超纯水的电阻率大于18.0MΩ·cm，优选18.3MΩ·cm；以所述三氯蔗糖的质量为基准，所述超纯水的体积用量与三氯蔗糖的质量用量的比为0.5~4.0mL/g，优选1.0~3.0mL/g。

4、根据权利要求1所述的方法，其特征在于，在所述溶解步骤中，所述加热溶解的加热温度为25~50℃，优选35~45℃；加热时间为10min~8h，优选20min~4h；所述过滤采用滤网目数高于800目的精密管道过滤器过滤。

5、根据权利要求1所述的方法，其特征在于，在所述萃取步骤中，所述萃取溶剂包括乙酸乙酯或乙酸异丙酯中；所述萃取溶剂的体积用量与所述重结晶溶液的体积的比为0.5~8.0，优选1.0~4.0。

6、根据权利要求1所述的方法，其特征在于，在所述晶核形成步骤中，所述蒸发浓缩的浓缩温度为45~60℃，浓缩压力为-95kPa~-101kPa，浓缩时间为10min~12h；

所述预设浓度为60wt%~80wt%；

所述预设温度为50~60℃，优选52~58℃；所述预设时间为0.5h~3h，优选0.5h~2h。

7、根据权利要求1所述的方法，其特征在于，在所述结晶形成步骤中，所述

梯度降温为：从 52℃~58℃以 1℃/10~60min 的速度降温到 43℃~47℃保温 0.5h~3h；然后继续以 1℃/10~60min 的速度降温到 18~22℃。

8、根据权利要求 7 所述的方法，其特征在于，在所述结晶形成步骤中，所述梯度降温为：从 52℃~58℃以 1℃/10~60min 的速度降温到 45℃保温 0.5h~3h；然后继续以 1℃/10~60min 的速度降温到 20℃。

9、一种三氯蔗糖晶体，其特征在于，其是采用权利要求 1-8 中任意一项所述的方法制得的，制得的三氯蔗糖晶体纯度高于 99.8%；灼烧残渣杂质含量低于 0.10wt%；水分含量低于 0.2wt%；堆积密度高于 1.10g/mL。

10、根据权利要求 9 所述的三氯蔗糖晶体，其特征在于，所述三氯蔗糖晶体的晶型为三斜晶系，在 X-射线衍射谱图上的谱峰位置分为 $16.7 \pm 0.2^\circ$ 、 $21.1 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.5 \pm 0.2^\circ$ 、 $24.9 \pm 0.2^\circ$ 、 $29.5 \pm 0.2^\circ$ 和 $40.6 \pm 0.2^\circ$ 。

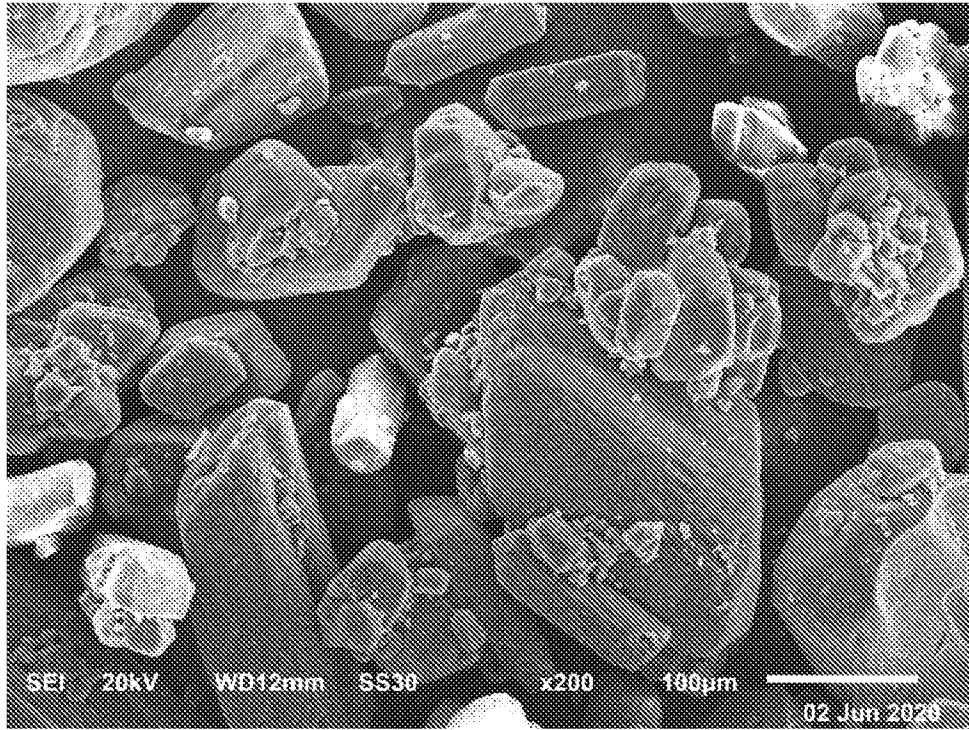


图 1

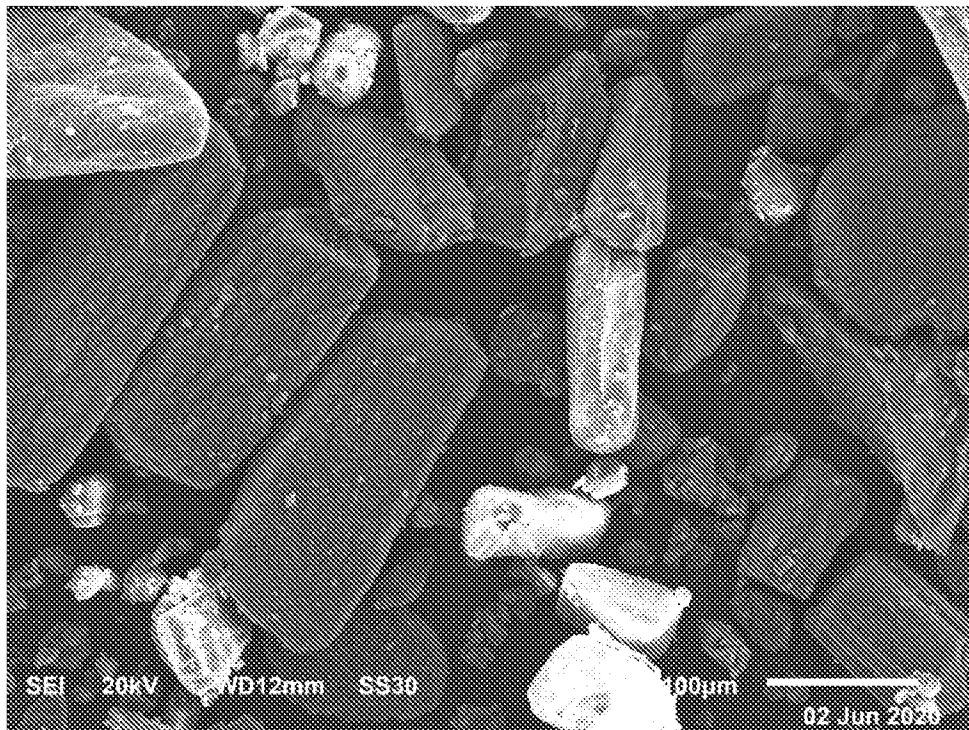


图 2

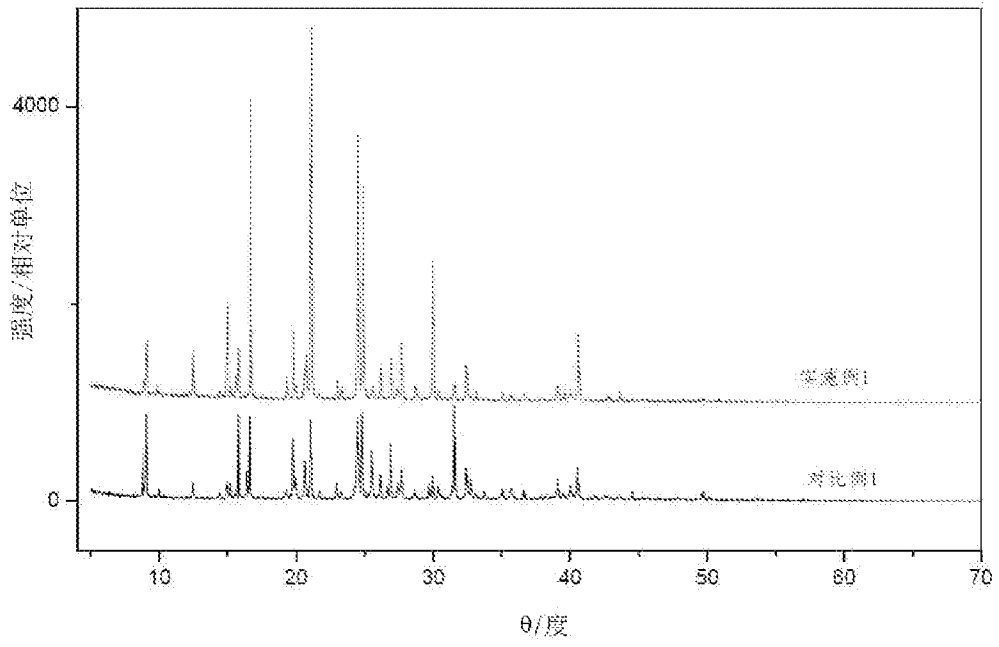


图 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/119233

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07H 1/06(2006.01)i; C07H 5/02(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07H		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CNABS; CNTXT; SIPOABS; WPI; WOTXT; USTXT; EPTXT; Caplus; 百度学术; 三氯蔗糖, 三氯半乳糖, 蔗糖素, 溶解, 萃取, 晶核, 结晶, 梯度降温, sucralose, dissolve, extract+, crystal nucleus, crystal+, gradient cool+, 安徽金禾实业股份有限公司, 周睿, 赵金刚, 陈朝晖, 郑学连, 卜永峰		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 111138502 A (SUNVISION SWEET CO., LTD.) 12 May 2020 (2020-05-12) claim 1, description paragraph 29	1-10
Y	CN 102336786 A (ANHUI WANHE PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 01 February 2012 (2012-02-01) claim 1	1-10
A	CN 105037449 A (CHANGZHOU CHANGYU PRACTICAL GAS CO., LTD.) 11 November 2015 (2015-11-11) claim 1	1-10
A	CN 106083942 A (ANHUI GUANGXIN AGROCHEMICAL CO., LTD.) 09 November 2016 (2016-11-09) claim 1	1-10
A	WO 2008004246 A1 (ALEMBIC LIMITED) 10 January 2008 (2008-01-10) Claims 1-6	1-10
A	US 2006188629 A1 (LIESEN Grey et al.) 24 August 2006 (2006-08-24) claims 1-51	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
10 June 2021		24 June 2021
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 China		
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/119233

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	111138502	A	12 May 2020	None			
CN	102336786	A	01 February 2012	None			
CN	105037449	A	11 November 2015	None			
CN	106083942	A	09 November 2016	None			
WO	2008004246	A1	10 January 2008	ZA	200900282	B	27 January 2010
				AU	2006345862	A1	10 January 2008
				ZA	200900282	A	27 January 2010
				US	2009312538	A1	17 December 2009
				EP	2046805	A1	15 April 2009
				CA	2656797	A1	10 January 2008
				BR	PI0621844	A2	19 March 2013
				JP	2009542625	A	03 December 2009
US	2006188629	A1	24 August 2006	None			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/119233

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07H 1/06(2006.01)i; C07H 5/02(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07H</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNABS;CNTXT;SIPOABS;WPI;WOTXT;USTXT;EPTXT;Caplus;百度学术:三氯蔗糖, 三氯半乳糖, 蔗糖素, 溶解, 萃取, 晶核, 结晶, 梯度降温, sucralose, dissolve, extract+, crystal nucleus, crystal+, gradient cool+, 安徽金禾实业股份有限公司, 周睿, 赵金刚, 陈朝晖, 郑学连, 卜永峰</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 111138502 A (山东三和维信生物科技有限公司) 2020年 5月 12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1, 说明书第29段</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102336786 A (安徽万和制药有限公司) 2012年 2月 1日 (2012 - 02 - 01) 权利要求1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105037449 A (常州市长宇实用气体有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 权利要求1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106083942 A (安徽广信农化股份有限公司) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求1</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2008004246 A1 (ALEMBIC LIMITED) 2008年 1月 10日 (2008 - 01 - 10) 权利要求1-6</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2006188629 A1 (LIESEN Grey等) 2006年 8月 24日 (2006 - 08 - 24) 权利要求1-51</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 111138502 A (山东三和维信生物科技有限公司) 2020年 5月 12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1, 说明书第29段	1-10	Y	CN 102336786 A (安徽万和制药有限公司) 2012年 2月 1日 (2012 - 02 - 01) 权利要求1	1-10	A	CN 105037449 A (常州市长宇实用气体有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 权利要求1	1-10	A	CN 106083942 A (安徽广信农化股份有限公司) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求1	1-10	A	WO 2008004246 A1 (ALEMBIC LIMITED) 2008年 1月 10日 (2008 - 01 - 10) 权利要求1-6	1-10	A	US 2006188629 A1 (LIESEN Grey等) 2006年 8月 24日 (2006 - 08 - 24) 权利要求1-51	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
Y	CN 111138502 A (山东三和维信生物科技有限公司) 2020年 5月 12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1, 说明书第29段	1-10																					
Y	CN 102336786 A (安徽万和制药有限公司) 2012年 2月 1日 (2012 - 02 - 01) 权利要求1	1-10																					
A	CN 105037449 A (常州市长宇实用气体有限公司) 2015年 11月 11日 (2015 - 11 - 11) 权利要求1	1-10																					
A	CN 106083942 A (安徽广信农化股份有限公司) 2016年 11月 9日 (2016 - 11 - 09) 权利要求1	1-10																					
A	WO 2008004246 A1 (ALEMBIC LIMITED) 2008年 1月 10日 (2008 - 01 - 10) 权利要求1-6	1-10																					
A	US 2006188629 A1 (LIESEN Grey等) 2006年 8月 24日 (2006 - 08 - 24) 权利要求1-51	1-10																					
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 6月 10日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 6月 24日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>齐丹丹</p> <p>电话号码 (86-10)53961871</p>																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/119233

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	111138502	A	2020年 5月 12日	无			
CN	102336786	A	2012年 2月 1日	无			
CN	105037449	A	2015年 11月 11日	无			
CN	106083942	A	2016年 11月 9日	无			
WO	2008004246	A1	2008年 1月 10日	ZA	200900282	B	2010年 1月 27日
				AU	2006345862	A1	2008年 1月 10日
				ZA	200900282	A	2010年 1月 27日
				US	2009312538	A1	2009年 12月 17日
				EP	2046805	A1	2009年 4月 15日
				CA	2656797	A1	2008年 1月 10日
				BR	PI0621844	A2	2013年 3月 19日
				JP	2009542625	A	2009年 12月 3日
US	2006188629	A1	2006年 8月 24日	无			