



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 89101144.7

[51] Int.Cl<sup>4</sup>  
C07H 3/02

[43] 公开日 1989年9月13日

[22] 申请日 89.2.20

[30] 优先权

[32] 88.2.20 [33] JP [31] 38349 / 88

[71] 申请人 株式会社上野制药应用研究所

地址 日本大阪府大阪市

[72] 发明人 国见祐治 田畑昭彦 藤田八束

[74] 专利代理机构 中国专利代理有限公司  
代理人 杨 钢

C13F 3/00

说明书页数: 9 附图页数:

[54] 发明名称 固态山梨醇的制备方法

[57] 摘要

本发明提供一种制备固态山梨醇的改进方法, 所得的固态山梨醇在长时间贮藏下不易结块, 该方法包括在既不使熔融山梨醇固化, 又不使晶种熔化的温度下, 将晶种分散于熔融山梨醇中, 然后冷却到约 50 至 85℃, 在该温度维持一定时间后, 再进行冷却。

<20>

# 权 利 要 求 书

---

1.一种固态山梨醇的制备方法，其包括将熔融山梨醇的温度维持在熔融山梨醇不固化和晶种不熔化下，把晶种搅拌分散到熔融山梨醇中，加入晶种后使熔融山梨醇冷却到约50℃至约80℃，得到固体，该温度下维持固体一定时间，然后再被冷却至室温。

2.根据权利要求1的固态山梨醇制备方法，其中维持固体5分钟或以上。

3.根据权利要求1的固态山梨醇制备方法，其中晶种为晶体山梨醇或包括选自脂肪，油和/或表面活性剂的添加剂在内的晶体山梨醇。

4.根据权利要求1的固态山梨醇制备方法，其中加入晶种时的熔融山梨醇温度是由晶种加入来控制。

5.根据权利要求1的固态山梨醇制备方法，其中按熔融山梨醇重量计，晶种的加入量为1至50%(重量)。

6.根据权利要求1的固态山梨醇制备方法，其中快速将固体冷却至室温。

7.根据权利要求1的固态山梨醇的制备方法，其中熔融山梨醇为加入有选自脂肪，油和/或表面活性剂的添加剂的熔融山梨醇。

8.根据权利要求7的固态山梨醇的制备方法，其中按熔融山梨醇重量计，添加剂的加入量为0.5至30%(重量)。

9.根据权利要求7的固态山梨醇的制备方法，其中在加入晶种前，熔融山梨醇中先加入添加剂。

10.根据权利要求7的固态山梨醇的制备方法，其中脂肪或油选自植物油和动物油。

11.根据权利要求7的固态山梨醇的制备方法，其中表面活性剂是选自甘油脂肪酸酯，糖脂肪酸酯，脱水山梨醇脂肪酸酯，丙二醇脂肪酸

酯，聚氧乙烯脱水山梨醇脂肪酸酯，聚甘油脂肪酸酯和卵磷脂。

## 固态山梨醇的制备方法

本发明涉及固态山梨醇的制备方法。

一般来说，能由淀粉水解制得的葡萄糖经氢化来制备山梨醇。但这类方法所制得的山梨醇将含有大量水，因此在用于工业使用时需将其浓缩成浓度约70%(按固体重量计)或进一步干燥成粉状。鉴于在价格上浓山梨醇要比粉状山梨醇便宜得多，因此它在一般工业中被广泛地使用。然而，在某些场合中如药物，化妆品或限制使用水的食品中，或者在将会造成浓山梨醇呈太稠粘而难于称重，冻结或出现结晶的冷的场所下，就不能使用这类浓山梨醇。而不含有水份并易于称重(可采用常规自动称量)的粉状山梨醇便可方便地用于这些情况。但是，这种通过简便地对浓山梨醇溶液进行干燥和制粉而得到的山梨醇即使在干燥条件下贮藏，其随着时间仍趋向于形成块状，变得难以处理和失去其呈粉状的工业有效性。

基于上述情况，曾有人提出过多种制备不会形成块状山梨醇的方法，或预防山梨醇粉结块的方法。

生产不结块山梨醇粉的最简单方法之一是将晶体山梨醇(晶种)加到熔融干燥的山梨醇中，然后在长时间例如约24小时下，被渐渐冷却至30℃或更低得到粉状物。对于工业应用来说，这种方法费时太长。

日本专利申请号36206/1974提出了一种改进上述问题的方法，将浓的山梨醇水溶液与晶种一起连续地加到特效混合器中，然后混合，排出和室温维持。但是为了能得到具有不结块性质的山梨醇粉，该方法仍需要采用长的冷却时间。

在日本专利申请公开号133229/1981中，提出了一种防止山梨醇粉结块的方法，它是在50℃或更高温度，但低于熔点下混合山梨醇粉。该方法的原理是改变山梨醇的表面条件。但其存在这样一个问题，即需对已制成粉的山梨醇再进行处理。

本发明目的是提供一种生产稳定晶体山梨醇粉或颗粒的方法，所得山梨醇粉基本上不随时间趋向于形成块状。本方法既简便，又能在短时间内完成。本方法首先在不引起山梨醇固化和晶种出现熔化的温度下，在熔融的山梨醇中搅拌分散晶种，然后冷却至约50℃~约85℃，并在该温度下维持一定时间。

本发明涉及一种制备固态山梨醇的方法，其包括在不引起山梨醇固化和晶种出现熔化的温度下，将晶种搅拌分散到熔融山梨醇中，分散体冷却至约50℃~约85℃，并在该温度下维持一定时间，然后冷却至室温。

能用于本发明的熔融山梨醇可以包括：通过干燥浓的山梨醇水溶液并维持在山梨醇不固化的温度所制得的，或通过对于干燥并已固化的山梨醇如非晶形颗粒，块状或片状再进行熔化所获得的熔融山梨醇，还包括再熔化具不稳定晶体条件的山梨醇粉所得的熔融山梨醇。适用于本发明的熔融山梨醇可以含有少于10%(重量)的水，最好在1%(重量)或以下。

晶种可以于搅拌下加到熔融山梨醇中。如果熔融山梨醇的温度高于晶种的熔点，使得晶种熔化，那就不能达到本发明的发明目的。因此，熔融山梨醇的温度必须控制在略低于晶种的熔点温度。通常，经结晶的山梨醇(m.p. 约96℃)用作为晶种较优选，在该情况下，加入晶种的熔融山梨醇温度较好控制在例如约70-95℃，此时晶种不会出现熔化，而熔融山梨醇又能在没有完全固化下进行搅拌。可以用自然或外界冷却的方式控制温度，较好是通过加入晶种如晶体山梨醇粉来控制温度。

虽然采用经结晶的山梨醇粉作为晶种较好，但也可以其与脂肪，油和/或表面活性剂一起使用(这将在下文讨论)。本发明所用晶种并非

一定要求是纯山梨醇，可以包括有其它组分，例如经还原的糖类的粉如甘露糖醇，麦芽糖醇，木糖醇等。

按熔融山梨醇重量计，晶种的加入量可以为约1至50%(重量)，较好约5至50%(重量)，最好约5至30%(重量)。当晶种量低于5%(重量)时，对山梨醇结晶就往往需要用相对长的时间。

为了制备本发明的固态山梨醇粉，在搅拌下将晶种加到熔融山梨醇中进行分散，其中将熔融山梨醇的温度控制在70至95℃。在该条件下，山梨醇晶体是沉积在晶种的表面上。当混合物经自然或外界冷却至约50至85℃温度(第一冷却操作)，并且在约50至85℃，较好约60至约85℃，最好约65至约80℃下维持5分钟或以上，较好约10分钟或以上(老化操作)，从而形成结晶。在老化操作中，温度与老化期存在相当密切的关系，例如，在采用20%(重量)晶种的情况下，当采用80℃时，需处理4小时，75℃为2小时，65-70℃为1小时或60℃进行7小时，都能得到具有特别合适性质的晶体山梨醇。

这种处理(老化操作)可以通过维持半固化山梨醇来达到，其中在给定的温度下，晶种以合适的形状如颗粒，薄片和片状等于给定的时间里分散。

经上述处理过的山梨醇可以快速或渐渐地冷却至室温，或者交替地重复快速和渐渐冷却。能采用任何方式进行这种冷却操作(第二冷却操作)。为了能达到高效生产或生产率，快速冷却是值得推荐的，较佳的冷却速率为50-200℃/小时。

这样操作得到具有合适形状如颗粒，薄片和片状等的晶体山梨醇可视需要制成粉或制成粒状。得到的粉或粒状山梨醇在长时贮藏不易结块。因此，本发明的固态山梨醇不仅包括粉状或粒状山梨醇，还包括在成粉或成粒前的具合适形状的山梨醇如颗粒，薄片和片状等。

如果在晶种加入后未经处理(老化操作)，就直接冷却熔融的山梨醇，

那么山梨醇就会不完全结晶，从而在室温下或制粉或制粒后，冷却的山梨醇的温度会自然地或渐渐升高，然后随着时间所得的固态山梨醇出现结块。

在生产上述固态山梨醇中，熔融山梨醇温度的降低，部分是通过加入晶种来完成，并且由此造成山梨醇的部分固化。因此，晶种可能非均匀地分散于熔融山梨醇中。而且，由于随着温度降低，熔融山梨醇的粘度快速增加，使得当加入晶种和分散于熔融山梨醇时，很难控制熔融山梨醇的粘度。因此，需在搅拌条件，晶种加入速度和晶种量等方面精确控制下进行操作。

为了解决上面出现的问题，较好是在熔融山梨醇中加入脂肪，油和/或表面活性剂（为简便起见，在下文中将这些物质称为添加剂）。加入添加剂后，形成山梨醇和添加剂的乳液，直至在相对低的温度下，能维持熔融山梨醇的流动性。这样即使加入晶种后，在温度下降的情况下，也能容易地搅拌熔融山梨醇。从而避免了部分固化，并能容易地使晶种均匀分散。因此，同单独使用熔融山梨醇相比，即使在使用少量的晶种的情况下，加入添加剂能获得较佳的效果。此外，在使用添加剂时，仍能使用大量晶种。

本发明的脂肪或油的例子可包括，植物油，动物油，硬化油，矿物油，蜡（高级脂肪酸和高级脂肪醇的脂）等。其中较优选的为植物油，例如菜油，豆油，棉籽油，棕榈油，玉米油，米糠油，红花油，花生油，橄榄油，蓖麻油，希蒙得术豆油等。

对于本发明的表面活性剂来说没有严格限定，但较好是那些对食品，药物或化妆品能接受的添加物。这是因为固态山梨醇通常是用在这些领域。

表面活性剂的例子可包括脂肪酸甘油酯如单甘油酯，二甘油酯；糖脂肪酸酯；脱水山梨醇脂肪酸酯；丙二醇脂肪酸酯；季戊四醇脂肪酸酯；

聚甘油脂肪酸酯，聚氧乙烯山梨醇脂肪酸酯，聚氧乙烯烷基酯，卵磷脂，高级脂肪酸皂，皂草苷，酪蛋白等。当本发明的固态山梨醇是用于非食品，药物或化妆品领域时，几乎所有表面活性剂都能适用。这些表面活性剂的例子有聚氧亚烷基烷基醚，聚氧亚烷基烷基芳基醚，聚氧亚烷基烷基酰胺，聚氧乙烯/聚氧丙烯无规或嵌段共聚物，或聚氧亚烷基醚硫酸酯型非离子表面活性剂，聚氧亚烷基乙二醇脂肪酸酯，烷基链烷醇酰胺（脂肪酸和二乙醇胺的反应产物）等。

上述添加剂加入到熔融山梨醇的形式可按如下进行，可先加入到浓山梨醇中，然后再进行干燥，或在晶种加入前就被引入到熔融山梨醇中。也可以将含有已分散晶种的添加剂混合到熔融山梨醇中。

添加剂用量通常视添加剂类型而定，但按熔融山梨醇重量计其用量较好为0.5%或以上（重量），尤其1%或以上。但当添加剂用量超过30%（重量）时就变得毫无意义。考虑到固态山梨醇的纯度，添加剂的用量要尽可能的小，只要能起到其作用便可。然而，在生产用作于surimi（鱼肉糜）添加物的固态山梨醇时，由于添加物通常已含有大量添加剂，所以固态山梨醇可以含有更多的添加剂。

下列实施例进一步用于描述本发明。

#### 实施例1

在装有套管的小捏和机(21)中加入400g浓山梨醇（含水量 $\leq 1\%$ ）并维持在92℃，然后再加入40-120g作为晶种的山梨醇粉（按浓山梨醇重量计为10-30%）并继续混合。当晶种分散均匀后，从捏和机中取出混合物，在有护热套的不锈钢平板上压制成药片约3至约5毫米厚。将所得固态山梨醇薄片放置在温度控制在50-80℃的恒温箱内。用热分析系统SSC-5000 (Seiko Instruments Inc.)对经每给定时间取样的山梨醇样品进行热分析，测定得到山梨醇形成稳定晶体所必需的时间。当放热或吸热为零时，就认为已形成稳定的晶体了，但由熔化产生吸热峰的情况除外。

热分析系统

SSC5000

微分扫描量热计

型号:DSC200

测定池:P/N50-020 AL  $\Phi$ 5 PAN

扫描范围:10-130  $^{\circ}$ C

温度梯升率:4 $^{\circ}$ C / 分

所得结果列于表1。从表中可看到,当加入10%(重量)或以上量的晶种,尤其20%(重量)或以上量时,可观察到热处理对形成稳定晶体所起的显著作用。

表 1

处理温度 晶种量*	形成稳定晶体的时间				处理前混合物的状态
	50 $^{\circ}$ C	60 $^{\circ}$ C	70 $^{\circ}$ C	80 $^{\circ}$ C	
10%(重量)	48h	48h	4h	8h	类似软米块
20%(重量)	24h	7h	1h	4h	类似硬米块
30%(重量)	10h	3h	20m	2h	类似近硬米块

\* 所加晶种量是以占浓山梨醇量的百分数来表示。

h:小时,m:分钟。

### 实施例2

按实施例1的相同方法,在下列条件下处理(老化操作)固态山梨醇,晶种量为20%(重量),处理温度为70 $^{\circ}$ C和处理时间为1小时,然后制粒并放置在37 $^{\circ}$ C的密封玻璃容器中。这样即使三个月后,固态山梨醇颗粒仍不结块。

另一方面,除了省略老化操作处理外,其它按上述相同方式所制得的固化山梨醇却难以制粒,并且颗粒在按上面同样方式保存时,仅仅3天后便结块。

### 实施例3

将400g山梨醇粉在 110℃下熔化，接着搅拌下加入4.0g甘油脂肪酸酯（由棉籽油得到）。用均化器搅拌混合物10分钟，分散得10微米的颗粒。将所得分散物装入到配有套管的小捏和机(21)中，在90℃捏和，然后加入80g(按熔融山梨醇计为20%(重量))作为晶种的山梨醇粉，并混合3分钟。分别保持在5-85℃的给定温度下，将上面所得物在不锈钢平板上压制成3-5毫米厚度并使其固化。所得类似片状山梨醇放置于温度控制在5至85℃的恒温箱内，每隔一定时间取样，用热分析系统SSC5000分析测定山梨醇形成稳定晶体所必需的时间。

在不使用任何添加剂下，重复上面的操作，不同的是分别用菜油(21.1g),脱水山梨醇单油酸酯(44.4g)作为油状物质替代甘油脂肪酸酯。结果列于下表2中。

表 2

处理温度和稳定晶体形成时间					处理前山梨醇的状态	
5℃	40℃	50℃	60℃	65℃		
(1)	>48h	24h	4h	1h	30m	类似非常软的米块
(2)	>48h	48h	8h	2h	1h	类似软米块
(3)	>48h	36h	8h	1h	30m	类似软米块
(4)	>48h	>48h	24h	7h	1h	类似硬米块
处理温度和稳定晶体形成时间					处理前山梨醇的状态	
70℃	75℃	80℃	85℃			
(1)	15m	15m	1h	4h		类似非常软的米块
(2)	30m	30m	2h	6h		类似软米块
(3)	15m	30m	1h	4h		类似软米块
(4)	1h	2h	4h	10h		类似硬米块

所用的油状物：

- (1) 甘油酯肪酸酯(由棉籽油得到),
- (2) 菜油,
- (3) 脱水山梨醇单油酸酯,
- (4) 无

h:小时,m:分钟。

从表中可清楚地看到,添加剂的加入明显减少了形成稳定晶体所必需的时间,尤其是在60℃至80℃温度下进行,因为这时晶种的分散能力最佳。形成稳定晶体的固态山梨醇能容易制粉或制粒,所得的粉或颗粒不易结块,并且能长时间保持粉末状态。

#### 实施例4

将山梨醇粉400g于110℃熔化,接着搅拌下加入甘油酯肪酸酯(由棉籽油得到)4.0g,并用均化器分散10分钟给出10微米的颗粒。将所得混合物装到配有套管的小捏和机(21)中,90℃下连续混合。然后20至80g给定量的山梨醇粉(相应于熔融山梨醇的量为5至20%(重量))作为晶种被加入,捏和3分钟。从捏和机卸出捏和的山梨醇,在温度为50至80℃的不锈钢平板上压制厚度为约3至5毫米,并得到固化。将片状山梨醇放置于温度分别调节在50℃至80℃的恒温箱内,取样测定形成稳定晶体所必需的时间。这里用热分析系统SSC5000测定。结果列于表3。

表 3

处理温度 晶种量*	形成稳定晶体的时间				处理前混合物的状态
	50℃	60℃	70℃	80℃	
10%(重量)	24h	5h	2h	5h	类似非常软的米块
20%(重量)	8h	2h	15m	2h	类似非常软的米块
30%(重量)	4h	1h	15m	1h	类似非常软的米块

\* 按熔融山梨醇的百分比来表示。

h:小时,m:分钟。

从表3中可清楚看到,加入少量甘油脂肪酸酯(由棉籽油得到)能改进晶种于捏和机中的可加工性和分散能力。因此,同实施例1(无任何添加剂)相比较,当实施例4(使用添加剂)使用相同量晶种甚至在用量小的情况下,晶种所起的效果要来得好。