



(19) **UA** (11) **45 335** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **A 23L 1/236 A**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 96103877, 10.10.1996
(24) Дата начала действия патента: 15.04.2002
(30) Приоритет: 11.10.1995 BE 09500836
(46) Дата публикации: 15.04.2002

(72) Изобретатель:
Фрю Йохн Чарльз, NL,
Ван Соолинген Якоб, NL
(73) Патентовладелец:
ХОЛЛАНД СВИТЕНЕР КОМПАНИ В.О.Ф., NL

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ В ЖИДКОЙ СРЕДЕ ПОДСЛАЩИВАЮЩИХ СОЛЕЙ, КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ
МОДИФИКАЦИЯ ПОДСЛАЩИВАЮЩЕЙ СОЛИ И ПОДСЛАЩИВАЮЩАЯ СОЛЬ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения подслащивающих солей, состоящих из подсластителя - производного аспарагиновой кислоты, и сильного подсластителя, который не является производным аспарагиновой кислоты, путем добавления в жидкую среду в любом порядке, (а) подсластителя, источником которого является аспарагиновая кислота; (b) соли подслащивающей кислоты, которая не является производным аспарагиновой кислоты; (с) сильной кислоты, после чего компоненты, присутствующие в системе, реагируют по крайней мере в течение одной минуты и образовавшуюся соль выделяют. Изобретение также относится к новым

подслащивающим солям, обладающим хорошей термической стабильностью и имеющим низкое содержание влаги, а также к новой кристаллической модификации подслащивающей соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты. Кроме того, изобретение относится к применению этих подслащивающих солей и содержащим их композициям.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2002, N 4, 15.04.2002. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 4 5 3 3 5 C 2

U A 4 5 3 3 5 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **45 335** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 23L 1/236 A**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 96103877, 10.10.1996

(24) Effective date for property rights: 15.04.2002

(30) Priority: 11.10.1995 BE 09500836

(46) Publication date: 15.04.2002

(72) Inventor:

Fru Iohan Charles, NL,
Van Soolingen Yakob, NL

(73) Proprietor:

HOLLAND SWEETENER COMPANY W.O.F., NL

(54) **METHOD OF OBTAINING SWEETENING SALTS IN LIQUID MEDIUM, CRYSTAL MODIFICATION OF A SWEETENING SALT AND A SWEETENING SALT**

(57) Abstract:

The invention is referred to the method of obtaining sweetening salts, which consist of a sweetener, an aspartic acid derivative, and a strong sweetener, which is not an aspartic acid derivative, by means of adding to the liquid medium in any order, (a) the sweetener which source is the aspartic acid; (b) salts of sweetening acid which is not an aspartic acid derivative; (c) a strong acid, whereupon the components available in the system react at least for one minute and the salt obtained is isolated. The invention is also referred to new sweetening

salts, which have good thermal stability and low moisture content, and also to new crystal modification of the sweetening salt of aspartam and acesulfamic acid. In addition, the invention is referred to the use of the sweetening salts and to the compositions containing them.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2002, N 4, 15.04.2002. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 4 5 3 3 5 C 2

U A 4 5 3 3 5 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **45 335** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 23L 1/236 A**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
96103877, 10.10.1996

(24) Дата набуття чинності: 15.04.2002

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 11.10.1995 BE 09500836

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.04.2002

(72) Винахідник(и):

Фрю Йохн Чарльз, NL,
Ван Соолінген Якоб , NL

(73) Власник(и):

ХОЛЛАНД СВИТЕНЕР КОМПАНІ В.О.Ф., NL

(54) СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ В РІДКОМУ СЕРЕДОВИЩІ ПІДСОЛОДЖУЮЧИХ СОЛЕЙ, КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ ПІДСОЛОДЖУЮЧОЇ СОЛІ ТА ПІДСОЛОДЖУЮЧА СІЛЬ

(57) Реферат:

Винахід відноситься до засобу одержання підсолоджуючих солей, що складаються з підсолоджувача - похідного аспарагінової кислоти, і сильного підсолоджувача, що не є похідним аспарагінової кислоти, шляхом додавання в рідке середовище в будь-якому порядку, (а) підсолоджувача, джерелом якого є аспарагінова кислота; (b) солі підсолоджуючої кислоти, що не є похідним аспарагінової кислоти; (c) сильної

кислоти, після чого компоненти, що присутні у системі, реагують принаймні протягом однієї хвилини і сіль, що утворилася, виділяють. Винахід також відноситься до нових підсолоджуючих солей, що мають добру термічну стабільність і низький вміст вологи, а також до кристалічної модифікації підсолоджуючої солі аспартама, і ацесульфамінової кислоти. Крім того, винахід відноситься до застосування цих підсолоджуючих солей, і композицій, що їх містять.

U A 4 5 3 3 5 C 2

U A 4 5 3 3 5 C 2

Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к способам получения подслащающих солей, состоящих из двух подслащающих компонентов. В частности, изобретение относится к получению в жидкой среде подслащающих солей, состоящих из двух компонентов-подсластителей, которое предусматривает использование в качестве исходных продуктов а) подсластителя, источником которого является аспарагиновая кислота, и б) производного органической подслащающей кислоты, соответствующего сильному подсластителю, который не является производным аспарагиновой кислоты. Изобретение относится также к новым солям подсластителей, которые обладают хорошей термической стабильностью и имеют низкое содержание влаги, и в особенности, к новой кристаллической модификации подслащающей соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты. Кроме того, изобретение относится к применению этих подслащающих солей в пищевых композициях, кондитерских изделиях, сладостях, жевательной резинке и т.д. Изобретение также относится и к способам получения таких подслащающих солей.

ES-A-8604766 раскрывает способы получения солей подсластителя аспартама, являющихся производными аспарагиновой кислоты (в частности, α -L-аспартил-L-фенилаланинметилового эфира; здесь и далее он будет указан как АРМ), а также сахариновой кислоты (3-оксо-2,3-дигидро-1,2-бензотиазол-1,1-диоксида). В ES-A-8604766 упоминаются также в качестве исходных продуктов ацесульфаминовая и глицирризиновая кислоты. Согласно этой публикации органическую подслащающую кислоту (очевидно, на практике ее производное взято только для сахариновой кислоты) растворяют в метаноле, затем добавляют эквимолярное количество аспартама и смесь нагревают до температуры 40 - 50°C до получения раствора. Раствор испаряют на ротационном испарителе до получения твердого остатка заданной концентрации. Образовавшуюся соль извлекают необязательно путем добавления смешивающегося с метанолом органического растворителя, что может быть сделано либо в виде нерастворимого продукта, либо в добавленном растворителе, либо в полученной системе растворителей.

Основной недостаток этого способа состоит в том, что он предусматривает использование органической кислоты. В результате его применимость по существу ограничена получением сахаринатов, поскольку другие подходящие органические подслащающие кислоты (за исключением сахариновой кислоты) неустойчивы и поэтому трудно поддаются синтезу. Заявителем установлено, что плохие результаты получают в том случае, когда способ, описанный в ES-A-8604766 и проводимый аналогично методу получения этих продуктов из сахариновой кислоты, осуществляют на основе органической кислоты-подсластителя, отличной от сахариновой. До сих пор не было известно о подходящих способах получения таких солей. Кроме того, как будет показано в экспериментальной части данной заявки, заявителем было установлено, что соли, получаемые при использовании способа, описанного в ES-A-8604766, и ограниченные с точки зрения их применимости, имеют относительно высокое содержание влаги и обладают ограниченной термической стабильностью. Это имеет место, в частности, для соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты, получаемых способом, аналогичным описанному в заявке ES-A-8604766. В настоящее время известно огромное количество сильных подсластителей. Значительное число их получают из аспарагиновой кислоты. Аспартам α -L-аспартил-L-фенилаланинметиловый эфир, АРМ), например, является одним из наиболее важных сильных подсластителей. Подслащающая способность солей аспартама примерно в 200 раз выше, чем у сахара. К другим подсластителям, получаемым из аспарагиновой кислоты, относятся такие соединения, как соответствующие низшие алкиловые эфиры АРМ, сложные эфиры L-аспартил-D-серина и L-аспартил-D-треонина (Aryoshi et al., Bull. Chem. Soc. Jap., 47, 326, 1974), сложные эфиры L-аспартил-D-аланинола и L-аспартил-D-серинола (US-A-3,971,822), 3-L-аспартил-D-аланиламицо-2,2,4,4-тетраметилтиетаниламин (алитам, описанный в заявке EP-A-0034876 и обладающий подслащающей способностью, приблизительно в 2000 раз превышающей сахар) и многие другие.

Кроме того, в настоящее время известно множество других сильных синтетических подсластителей, которые получают не из аспарагиновой, а из других органических кислот. В настоящей заявке их называют органическими подслащающими кислотами. Примерами таких соединений являются такие давно известные подсластители, как ацесульфам-К (6-метил-1,2,3-оксатиазин-4(3К)-он-2,2-диоксид, который далее будет указан как АсеК; он обладает 200-кратной подслащающей способностью, по сравнению с сахаром, описан в US-A-3,689, 486), сахарин-Na (натрий 2,3-дигидро-3-оксабензизо-сульфоназол, обладающий 300-кратной подслащающей способностью, по сравнению с сахаром) и цикламат-Na (циклогексилсульфамат натрия с 30-кратной подслащающей способностью, по сравнению с сахаром). Подходящими подслащающими способностями, как оказалось, обладают в особенности натриевые, кальциевые и калиевые соли соответствующих кислот. Эти подсластители, точно также, как и АРМ, применяются в большом количестве в производстве пищевых продуктов, таких как мягкие напитки, диетическое питание, жевательная резинка, кондитерские изделия, сладости и другие. Органические подслащающие кислоты, о которых идет речь, сами по себе менее пригодны для применения в качестве подсластителей, поскольку они либо неустойчивы, либо проявляют не совсем подходящие вкусовые качества. Более того, органические подслащающие кислоты лишь незначительно растворимы в воде.

Следует отметить, что возможности применения сильных подсластителей в различных продуктах может быть ограничено рядом показателей, связанных с их химической и/или термической нестабильностью в процессе получения и/или хранения конечных продуктов, содержащих такие подсластители. Термическая устойчивость подсластителей, например, является важным критерием при выборе подходящего подсластителя

для их использования в кондитерских изделиях. Применение, в частности, аспартама или его производных для этой цели ограничено его сравнительно невысокой термостабильностью. В этом контексте в заявке US-A-4,439,460 (колонка 1, строка 30) отмечено, что недостатком солей аспартама, известных в настоящее время, является именно их недостаточная термическая стабильность, и что по этой причине они повсеместно не применяются. Отсюда можно сделать вывод, что только сульфатные (SO₄) и органические сульфатные (RSO₃) соли аспартама имеют достаточную термическую стабильность.

В заявке ES-A-8604766 в действительности показано, что соли на основе двух сильных подсластителей (в твердом состоянии или в растворе) могут обладать синергическими свойствами при отсутствии горького вкуса, присущего кислоте, а также преимуществами в способности к растворению, однако, такие соли, очевидно, до сих пор едва находят применение из-за своей ограниченной доступности и термостойкости.

Поэтому постоянно ощущалась потребность в создании более, универсального и более простого способа получения подслащающих солей, состоящих из двух компонентов-подсластителей, образующихся из подсластителя - производного аспарагиновой кислоты, и органической кислоты, соответствующей сильному подсластителю, который не является производным аспарагиновой кислоты. При этом становится возможным получить подслащающие соли в термически стабильной форме с низким содержанием влаги и без описанных выше недостатков, в частности, в отсутствие ограничения, что методика получения должна быть основана на рассматриваемой органической кислоте.

Неожиданно было установлено, что подслащающие соли, состоящие из двух компонентов-подсластителей, можно получить очень удобным способом в термически стабильной форме, с низким содержанием влаги и в жидкой среде, используя в качестве исходного сырья подсластитель, полученный из аспарагиновой кислоты, и производное органической подслащающей кислоты, которое соответствует сильному подсластителю, не являющемуся производным аспарагиновой кислоты. Способ предусматривает проведение в жидкой среде в любом порядке стадий а), б) и с):

(а) добавление в качестве компонента i) подсластителя, полученного из аспарагиновой кислоты;

(б) добавление в качестве компонента ii) соли органической подслащающей кислоты, соответствующей сильному подсластителю, который не является производным аспарагиновой кислоты;

(с) добавление в качестве компонента iii) сильной кислоты;

(д) взаимодействие компонентов, присутствующих в системе, необязательно при перемешивании в течение по крайней мере одной минуты с тем, чтобы произошло образование подслащающей соли, и

(е) выделение подслащающей соли из реакционной смеси.

Такой путь обеспечивает универсальный и простой метод получения подслащающих солей при отсутствии недостатков из-за нестабильности большинства органических подслащающих кислот, которые могли быть использованы в качестве исходного продукта.

В одном из первых разделов настоящей заявки уже был дан далеко неисчерпывающий перечень подсластителей, получаемых из аспарагиновой кислоты, которые могут быть использованы в качестве исходного продукта в рамках предлагаемого изобретения. Эти вещества для удобства будут названы компонент (i) или исходный продукт (i); из этой группы соединений в качестве исходного продукта (i) предпочтительно использовать аспартам и элитам, так как получаемые из них продукты согласно настоящему изобретению обладают хорошими вкусовыми качествами, термически стабильны и имеют низкое содержание влаги.

Приведенные выше примеры также содержат далеко неисчерпывающий перечень солей органических подслащающих кислот, соответствующих сильным подсластителям, не получаемым из аспарагиновой кислоты и которые могут быть использованы в качестве исходного продукта в рамках предлагаемого изобретения. Эти вещества удобно называть как компонент (ii) или исходный продукт (ii); соли органической подслащающей кислоты, используемые в процессе, предпочтительно выбирают из группы, состоящей из солей калия, натрия, кальция и аммония, а также из солей вторичных или третичных аминов. Особенно подходящими для этой цели исходными продуктами являются соответствующие соли органических кислот, выбираемые из группы, состоящей из ацесульфаминовой, сахариновой или цикламинной кислоты.

В предложенном способе исходные продукты (i) и (ii) не должны быть использованы обязательно в сухом или абсолютно сухом виде. Поэтому можно, в частности, для примера использовать влажную кристаллическую массу, образующуюся в процессах получения подсластителя - производного аспарагиновой кислоты, например, суспензию АРМ (2 - 6%вес.) в воде, или кристаллический осадок с содержанием влаги порядка 30 - 70%вес., который получают на дополнительной стадии после разделения твердой и жидкой массы с использованием центрифуги или другой методики разделения. Кроме того, в качестве исходного продукта можно использовать и водные суспензии, содержащие диспергирующий агент, например, суспензии АРМ (10 - 70%вес.) в воде, выпускаемые промышленностью под торговым названием NutraSweet Cusrom Liquid^R.

В основном заявленный способ осуществляют в любой жидкой среде. Любому специалисту будет ясно, что в данных условиях реакции среда является инертной (то есть необратимо неакционноспособной) по отношению к используемым исходным соединениям и получаемым продуктам. Поэтому жидкая среда в настоящей заявке должна рассматриваться как любая среда, которая инертна по отношению к реагентам (компонентам (i) и (ii)), используемым в процессе в качестве исходных соединений, конечному продукту и сильной кислоте, и которая представляет собой жидкость в выбранном интервале температур. Если во время одной или более стадий процесса в зависимости от выбранной жидкой среды в ней присутствует твердое вещество, которое состоит из одного или более исходных соединений (i) и (ii) и/или желаемой подслащающей соли, либо неорганической соли, образующейся при осуществлении заявленного способа, то тогда может быть использован термин "суспензия". Во многих случаях именно суспензия и будет иметь место. Это, однако, не

является помехой для проводимой реакции, а наоборот - преимуществом, в том случае, когда в реакционной смеси после проведения стадии (d) присутствует по крайней мере 1,0%вес. твердого вещества. Поэтому, как правило такая суспензия содержит твердые вещества в количестве по крайней мере 1,0%вес. от общей массы жидкой среды, применяемых исходных соединений и сильной кислоты. Однако, более высокое содержание твердых веществ также возможно; суспензия может содержать их в количестве до 50 или даже до 60%вес., по отношению к общей массе жидкой среды, применяемых исходных соединений и сильной кислоты, но при этом исключается перемешивание смеси, которое становится невозможным. Поэтому точный верхний предел интервала содержаний твердых веществ едва ли может быть указан. Его определяют конкретно на практике в зависимости от способности смеси к перемешиванию и вязкости системы в конце процесса, что может быть легко установлено специалистом. Способность системы к перемешиванию необязательно можно улучшить путем добавления в нее диспергирующего агента, например, гексаэтилцеллюлозы (ГЭЦ). В зависимости от выбранных жидкой среды и условий реакции процесс можно также проводить полностью или почти полностью в растворе в отсутствие твердых веществ.

Однако, с точки зрения достижения большего выхода и чистоты получаемого конечного продукта процесс предпочтительно проводить в таких условиях, чтобы в реакционной системе присутствовало по крайней мере 1,0%вес. твердого вещества, при этом необязательно это может иметь место уже до стадии (c), но непременно в конце стадии (d). Твердое вещество не должно обязательно представлять собой соль-подсластитель, однако может быть, в зависимости от выбранной жидкой среды, неорганической солью. Более подробно эта мысль получит объяснение ниже.

С практической и экономической точки зрения жидкую среду выбирают, в частности, из группы, состоящей из воды, более или менее полярных органических растворителей, таких как низшие спирты, содержащие 1 - 8 атомов углерода, или кетоны, такие как ацетон или метилизобутилкетон (МИБК), или галогенированные углеводороды, содержащие 1-6 атомов углерода, или сложные эфиры (этилацетат), или простые эфиры, такие как метил-трет-бутиловый эфир (МТБЭ), дибутиловый эфир, диэтиловый эфир и тетрагидрофуран; и неполярных органических растворителей, таких как алканы (например, пентан, гексан, циклогексан, петролейный эфир), ароматические углеводороды (толуол или бензол), а также смешивающиеся или несмешивающиеся с водой растворители, такие как, например, растворы, смешанные в подходящих соотношениях из метанола и метилэтилкетона (МЭК), МИБК или МТБЭ, или другие смеси с компонентами из вышеупомянутых жидкостей, включая водные среды. Если жидкая среда содержит значительное количество воды, например, по крайней мере 50%вес. от общей массы жидкой среды, это и называется жидкой средой в рамках настоящего изобретения. Жидкая среда уже может необязательно содержать некоторое количество сильной кислоты, т.е. компонент (iii).

Применение водной среды считается предпочтительным. С одной стороны это потому, что тогда (в случае, если используют соли щелочных или щелочноземельных металлов органической подслащивающей кислоты) неорганическая соль, присутствующая в конце процесса, остается в растворе, в то время как желаемую соль-подсластитель можно извлечь непосредственно из водной среды. Когда же заявленный способ осуществляют в водной среде, суспензию как правило получают уже после добавления компонента (i), причем твердые вещества большей частью также будут присутствовать в конце процесса, и поэтому процесс в водной среде обычно называют способом превращения суспензии ("slurry conversion process"). Для более общего определения, а также для того, чтобы отдать должное тем процессам, которые описываются в настоящем изобретении, в их зависимости от таких факторов, как выбранная жидкая среда, которая полностью или большей частью свободна от твердых веществ, и в которой желаемая подслащивающая соль остается в растворе, этот способ называют также способом "трансосолеобразования". В тех случаях, когда конверсию проводят, например, в метаноле или этаноле, неорганические осадки и образующаяся соль-подсластитель остаются в растворе. В этом случае этот способ также можно назвать способом превращения суспензии ("slurry conversion process").

Выделение на стадии (e) желаемой подслащивающей соли из реакционной смеси осуществляют путем разделения твердой и жидкой фаз. Если соль-подсластитель сама по себе присутствует в виде твердого вещества в конце стадии (d), проводят непосредственное разделение двух фаз и даже необязательно после того, как реакционная смесь будет до определенной степени концентрирована путем частичного испарения жидкой фазы, предпочтительно при пониженном давлении. Если же подслащивающая соль (например, в случае проведения реакции в метаноле или этаноле) находится в растворе в конце стадии (d), а неорганическая соль присутствует в виде твердого вещества, то неорганическую соль сначала удаляют методом разделения твердой и жидкой фаз, а затем подслащивающую соль кристаллизуют из фильтрата путем охлаждения или добавления второй жидкой среды. Это осуществляют необязательно в сочетании с полным удалением жидкой фазы (например, методом распылительной сушки) или со стадией концентрирования, когда раствор частично испаряют до образования осадка. Затем осажденную подслащивающую соль последовательно извлекают методом разделения твердой и жидкой фаз и полученную соль необязательно подвергают сушке. Во всех случаях, поэтому, имеет место в основном селективная кристаллизация подслащивающей соли.

Удаление полностью или частично неорганической соли, образующейся в описанном выше "способе превращения суспензии", не является обязательным для настоящего изобретения. Путем подходящего выбора жидкой среды, а именно, такой, чтобы в этой среде как растворимость образующейся подслащивающей соли, так и растворимость образующейся неорганической соли были сравнительно высокими даже при температуре от 20 до 40°C, полученную реакционную смесь можно (и более того, целесообразно) подвергнуть, например, распылительной сушке. Сравнительно высокой величины растворимости как образующейся подслащивающей

соли, так и образующейся неорганической соли можно достигнуть путем использования комбинации смешанных растворителей, таких, например, как системы вода/(метанол или этанол) при высоком содержании метанола или этанола, например, в количестве 60 - 95%об. Любой специалист может легко определить условия, в которых удобно проводить распылительную сушку без предварительного или промежуточного удаления неорганической соли.

С другой стороны, применение водной среды должно быть предпочтительным в качестве жидкой фазы, поскольку, как было установлено, полученные подслащивающие соли в этом случае имеют наилучшие показатели качества, в особенности относящиеся к низкому содержанию влаги и термостабильности. Наиболее предпочтительной водной средой является сама вода также и потому, что в воде образуются большие кристаллы, наличие которых является благоприятным и выгодным фактором применяемого двухфазного разделения. Как будет показано ниже, когда заявленный способ осуществляют в воде, подслащивающие соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты получают в новой, весьма подходящей кристаллической модификации. Кроме того, вода в особенности пригодна для использования в качестве жидкой среды, поскольку, за исключением мельчайших количеств жидкости, конечный продукт не содержит остатков органического растворителя. Способ, заявленный в настоящем изобретении, можно легко осуществить как в водной среде, так и в среде, содержащей большее количество веществ органической природы, когда в качестве исходных продуктов используют аминные и аммонийные соли органической кислоты.

Концентрации компонентов (i) и (ii), применяемых в жидкой среде, не являются критическими параметрами в очень широком интервале значений. Очевидно, высокие концентрации будут предпочтительны, во-первых, для достижения экономичности способа, а также в том случае, если в системе присутствует твердый продукт в количестве более 10%вес., более предпочтительно 30 - 50%вес., или даже в более высоких концентрациях, например, 60%вес. Кроме того, очевидно, что наиболее высокие возможные концентрации предпочтительны не только для так называемого "способа превращения суспензии", но также и в том случае, если способ при выбранной жидкой среде и выбранной температуре полностью или почти полностью осуществляют в растворе.

Соотношение между исходными соединениями (i) и (ii) в процессе в основном может изменяться в широких пределах. Как правило, молярное соотношение веществ (i) и (ii) выбирают в интервале от 0,2:1 до 5:1, более предпочтительно в интервале от 0,5:1 до 2:1. В пределах указанных интервалов, как было показано, при подходящем выборе комбинации исходных соединений (i) и (ii), сильной кислоты, жидкой среды и условий проведения процесса можно в конце концов получить подслащивающую соль в твердом виде, которая фактически состоит из подсластителя - производного аспарагиновой кислоты и органической подслащивающей кислоты в соотношении 1:1. Несмотря на молярные соотношения компонентов (i) и (ii), которые отклоняются от величины 1:1, все же большей частью получают соль именно с таким соотношением, если жидкую среду выбрать так, чтобы либо а) компонент (i) или (ii), остающийся в конце процесса, который был исходным продуктом и находился в избытке, оставался в растворе, а подслащивающая соль присутствовала в виде осадка; либо б) подслащивающая соль оставалась в растворе, в то время как компонент (i) или (ii), который присутствует в избытке, находился в виде твердого вещества. Вариант а) имеет место, например, в водной среде, вариант б) - в метаноле или этаноле.

Предпочтительно количества компонентов (i), (ii) и (iii) выбирают таким образом, чтобы полученный конечный продукт (подслащивающая соль) состоял в основном (т.е. включал по крайней мере 90%вес, в особенности 95%вес. в пересчете на сухое вещество) из желаемой соли-подсластителя. Следует отметить, что присутствие неорганической соли, даже в количестве до 15%вес., по отношению к подслащивающей соли, не мешает процессу.

Из-за стехиометрии солеобразования, а также из экономических соображений молярное соотношение между исходными соединениями (i) и (ii) составляет 1:1. Необязательно путем подходящего выбора исходных количеств соединений (i) и (ii) и соотношения между ними, а также сильной кислоты (что будет объяснено ниже) специалист может поставить своей целью получить в конце процесса в виде целевого продукта подслащивающую соль в твердом виде, и при этом в ней также будет присутствовать некоторое количество одного из компонентов (i) или (ii) в твердой форме для придания специфического вкуса или для достижения стабильности продукта.

Эффекты, достигаемые благодаря попыткам обеспечить присутствие избытка исходного соединения в конечном продукте, не идентичны (но возможно могут быть противопоставлены) эффектам, достигаемым путем комбинации в определенных количествах различных подсластителей. Применение комбинаций (смесей) сильных подсластителей между собой, что способно привести, например, к взаимному усилению подслащивающей способности (т.е. возникновению синергического эффекта), или их комбинаций с другими компонентами для улучшения вкусовых качеств, устранения постэффекта горечи или других нежелательных явлений, само по себе известно на практике. Такие комбинации подсластителей обычно получают путем смешения индивидуальных компонентов. Основной недостаток этих смесей (находящихся в твердой форме) состоит в том, что в них может наблюдаться процесс расслаивания.

Когда рассматривается режим, соответствующий такому состоянию, когда система по крайней мере частично находится в движении, например, при перемешивании или встряхивании, так что достигается относительно равномерное распределение различных компонентов, присутствующих в системе, то предупреждаются локально даже слишком высокие нежелательные концентрации сильной кислоты. Они способны вызывать нежелательные побочные реакции, в частности гидролиз. Однако, нет необходимости в очень сильном перемешивании; его интенсивность определяется по густоте суспензии и ее способности к перемешиванию в любой момент в течение процесса. Как правило, требуется лишь незначительное

перемешивание, и даже в его отсутствие все же возможно достижение хороших результатов, вероятно, из-за кристаллизации, происходящей в процессе во время "транс-солеобразования". При этом, в частности, когда процесс осуществляют в водной среде, кристаллизация протекает даже лучше в отсутствие перемешивания. В
5
особых случаях, когда сильную кислоту дозируют постепенно, едва ли имеется необходимость в перемешивании. Более того, в случае суспензии установлено, что происходит внезапное ее загустение при быстром добавлении сильной кислоты, что также затрудняет перемешивание.

"Транс-солеобразование" в предлагаемом способе обычно протекает относительно быстро. В основном достаточно дать прореагировать компонентам на стадии (d) даже при комнатной температуре в течение по
10
крайней мере одной минуты, чтобы достигнуть полной конверсии также и тогда, когда процесс идет по пути "реакции превращения суспензии".

Подходящими сильными кислотами, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, в основном являются органические или неорганические кислоты с величиной pK_a , более низкой, чем pK_a подсластителя - производного аспарагиновой кислоты. Однако, их предпочтительно выбирают из группы,
15
состоящей из соляной, серной или фосфорной кислоты. Сильную кислоту, используемую на стадии (c), т.е. компонент (iii), можно применять в виде раствора (от разбавленного до сильно концентрированного) в жидкой среде, используемой в рамках предлагаемого способа. В частности, сильную кислоту применяют в растворе той же самой жидкой среды, которая используется в процессе. При использовании для этой цели соляной кислоты добавление ее на стадии (c) можно осуществить посредством введения газообразного хлористого водорода.

По крайней мере часть сильной кислоты добавляют на стадии (c), однако может иметь место и
20
дополнительное ее введение, которое проводят постепенно в течение стадии (d).

Общее количество сильной кислоты, используемой на стадиях (a) - (c), когда и в жидкой среде, и на стадии (d) необязательно уже может присутствовать некоторое ее количество, и где добавление сильной кислоты предпочтительно носит постепенный характер, не является критическим параметром в широком интервале
25
значений и как правило составляет по крайней мере 25% (в эквивалентах H^+ -ионов) от количества компонента (i). Если общее количество используемой сильной кислоты менее эквивалента (по ионам H^+), по отношению к подсластителю, полученному из аспарагиновой кислоты, 100%-ая конверсия последнего вещества в желаемую подслащивающую соль будет невозможна, и таким образом часть этого вещества может остаться в конечном продукте в твердой форме, помимо получаемой твердой подслащивающей соли.

Нет возражений по количеству сильной кислоты, составляющему более 100% (в эквивалентах H^+) от количества компонента (i). Избыток сильной кислоты, который имеет место в этом случае, остается в растворе. Однако, доля сильной кислоты не выбирается настолько большой, чтобы pH реакционной системы уменьшилась до величины, когда становится возможным протекание нежелательных побочных реакций,
30
например, гидролиза. Если же общее количество используемой сильной кислоты более эквивалента (по ионам H^+), по отношению к подсластителю, полученному из аспарагиновой кислоты, то такая ситуация будет менее приемлема с экономической точки зрения из-за излишне высокого потребления сильной кислоты и, затрат на операции по нейтрализации и других реакций, необходимых при любых дополнительных стадиях процесса. Если же присутствие любого остаточного количества $AspK$ в полученном твердом продукте считается нежелательным, например, с позиции вкусовых качеств, что может иметь место в тех случаях, когда в при
35
получении аспартам-ацесульфамата используют избыток соли (например, ацесульфамата калия $AspK$), то тогда рекомендуется выбрать количество сильной кислоты (определяемое по ионам H^+), по крайней мере эквивалентное к количеству используемого $AspK$. Как уже объяснялось, это также частично зависит от выбранной жидкой среды.

Оказалось, что порядок, в котором подают каждый из компонентов (i), (ii) и сильную кислоту (iii), не
45
является критическим. При желании можно выбрать любой порядок их дозировки в жидкую среду без какого-либо существенного влияния на конечный продукт. Однако, рекомендуется добавлять один из трех компонентов, предпочтительно, сильную кислоту, к другим уже после того, как они были введены в жидкую среду. Необязательно два из этих трех могут быть добавлены в жидкую среду одновременно, например, при получении соли аспартам-ацесульфаминовой кислоты путем одновременного добавления аспартама и сильной кислоты, или в другом варианте - ацесульфамата калия и сильной кислоты. В последнем случае это может быть
50
сделано, как в отдельности, так и в смеси. Добавление компонента(тов), еще не присутствующих в смеси, предпочтительно осуществляют постепенно.

В тех случаях, когда изобретение предусматривает постепенное, добавление одного и более компонентов на одной и более стадиях (a), (b), (c) или (d), в особенности, если это касается добавления сильной кислоты,
55
то это означает, что этот компонент вводят в систему медленно, например, за период от 5 минут до 2 часов, непрерывно и малыми порциями, в зависимости от концентрации в системе и общего добавляемого количества веществ. В результате предотвращаются нежелательные слишком высокие локальные концентрации, в частности, сильной кислоты. Любой специалист может легко определить необходимые параметры методом обычной оптимизации.

В предпочтительном варианте заявленного способа компоненты (i) и (iii) не добавляются в отдельности, а
60
вместо этого вводят соль подсластителя, полученного из аспарагиновой кислоты, с сильной кислотой, например соль типа $APM.HCl$. Предпочтительно это делают в количестве, превышающем предел растворимости этой соли. Впоследствии добавляют компонент (i) и вслед за этим дают прореагировать всем компонентам, присутствующим в системе, по крайней мере в течение одной минуты, получая желаемую подслащивающую
65
соль. И наоборот, можно сначала добавить компонент (ii), а затем ввести соль подсластителя, полученного из

аспарагиновой кислоты, с сильной кислотой. Если этот, в особенности подходящий вариант процесса, осуществить в водной среде, то предпочтительно использование "способа превращения суспензии", означающее, что применяемые концентрации составляют по крайней мере более 3,5%вес., даже еще более предпочтительно, они составляют более 10%вес. и даже более 30%, например, 50%вес.

Следует отметить, что способ, описанный в СА-А-1027113, до сих пор проводимый в водной среде, обнаруживает некоторое сходство с описанным выше предпочтительным вариантом осуществления данного изобретения, однако может в определенной степени отличаться от него, так как в соответствии с этим канадским патентом способ, проводимый в водной среде, следует осуществлять при низких концентрациях, предположительно, до 2,5%вес., поскольку все реагенты должны находиться в растворе. Кроме того, наличие стадии удаления растворителя является экономически непривлекательной операцией, при этом способ приводит к конечному продукту, содержащему менее 90% желаемой подслащивающей соли. Этот способ, поэтому, является менее предпочтительным.

В другом предпочтительном примере осуществления изобретения соль органической подслащивающей кислоты, используемой на стадии (b), получают in situ путем взаимодействия органической подслащивающей кислоты с основанием. К подходящим основаниям относятся гидроокись аммония и/или гидроокись щелочных или щелочноземельных металлов, а также первичные, вторичные и третичные амины и аммиак.

Способ, заявленный в изобретении, можно в основном осуществить при любой подходящей температуре в интервале от -20°C до 90°C, при условии что система остается жидкой и способной к перемешиванию. В водной среде при слишком низких температурах существует опасность замораживания, в то время как при слишком высоких температурах может иметь место существенное разложение исходных материалов и продуктов, например, благодаря сложноэфирному гидролизу. Если процесс осуществляют полностью при температуре окружающей среды, получают хорошие результаты по показателям термической стабильности и низкого содержания влаги в твердом конечном продукте. Однако, стадию (d) способа предпочтительно проводят при повышенной температуре, в частности в интервале от 40 до 70°C, после чего полученную систему постепенно охлаждают до температуры 0 - 20°C, поскольку согласно этому варианту способа при проведении конверсии в водной среде получают конечную подслащивающую соль с превосходными фильтрующими и хорошими процессинговыми характеристиками.

При желании конечную подслащивающую соль после отделения последовательно промывают и высушивают по известным методикам. После этого также известными методами проводят дополнительную перекристаллизацию и/или дополнительную очистку. Одним из наиболее подходящих видов сушки для готового продукта, где в зависимости от выбора жидкой среды не требуется предварительного отделения неорганической соли, является сушка распылением.

Изобретение относится также к новым подслащивающим солям, состоящим из двух компонентов-подсластителей, а именно, подсластителя - производного аспарагиновой кислоты, и органической кислоты, которая соответствует сильному подсластителю, не являющемуся производным аспарагиновой кислоты. При этом новые подслащивающие соли обладают хорошими показателями (которые составляют менее 0,5%) по разложению при 60-минутном нагревании при 120°C, или показывают менее 0,5% разложения при 70-часовом нагревании при 70°C, термической стабильностью и содержанием влаги менее 0,5%вес., и даже менее 0,25%вес. Такие подслащивающие соли, получают, в частности, если заявленный способ осуществляют в воде или в жидкой среде. Было также установлено, что соли, полученные из воды, имеют хорошую термостойкость и низкое содержание влаги, которое, по сравнению с известными подсластителями, составляет менее 0,5%вес., в частности, менее 0,2%вес., и даже 0,15%вес. Под хорошей термостойкостью понимается такой показатель, когда полученный продукт не разлагается более, чем на 0,5%вес. при нагревании при 120°C в течение 1 часа (и, соответственно, при 70°C в течение 70 часов). Если показатель разложения в условиях нагревания при 140°C в течение часа не превышает 0,5%вес., можно назвать его очень хорошим.

Заявителем установлено, что лучший показатель термостойкости может быть достигнут при снижении влагосодержания у полученной подслащивающей соли. Это, в частности, является достижением при использовании рассматриваемых солей в производстве кондитерских изделий.

Изобретение относится, в частности, к новой кристаллической модификации подслащивающих солей аспартама и ацесульфаминовой кислоты. Рентгенграмма этой новой кристаллической модификации показана на Фиг. 1. Следует в данном случае отметить, что соотношения между интенсивностями линий дифракции могут различаться и без присутствия здесь другой кристаллической модификации. Для сравнения Фиг. 2 иллюстрирует рентгенграмму рассматриваемой соли, полученной по способу, описанному в заявке ES-A-8604766. Подробнее это сравнение будет прокомментировано в экспериментальной части описания к настоящему изобретению. Рентгенграмма новой кристаллической модификации особенно отличается по характеристическим линиям рентгеновской дифракции, при значениях D, равных 11,8, 6,04 и 5,02, в то время как при D в 13,5 и 6,76, измеренных методом рентгеновской дифракции с применением Cu-K α излучения кривых интенсивности не наблюдается.

Также следует отметить, что дифрактограммы на Фиг. 1 и 2 представлены в такой форме, когда, в частности, можно легко прочитать характеристические линии дифракции (угол 2 тета).

Величину D можно легко определить по углу 2 тета из уравнения Брэгга:

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

где $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ (Cu-K α - излучение).

Для линий дифракции, определяемых D-значениями, уместно отметить, что на Фиг. 1 и 2 они присутствуют и отсутствуют, соответственно, при следующих положениях угла 2 тета:

$$D = 11,8 \cdot 2 \text{ тета} = 7,48$$

6,04 14,65

5,02 17,65

13,5 6,54

6,76 13,08

5

10

Подслащивающие соли, получаемые заявленным способом, проводимом, в частности, в водной среде с достижением хороших показателей по термостабильности, высокой чистоте и низкому содержанию влаги, является новыми продуктами. Эти показатели и представляют собой важное и неожиданное преимущество в отношении, применимости полученных продуктов.

15

Настоящее изобретение предусматривает очень, хорошее потенциальное применение для некоторых подслащивающих солей, состоящих из подсластителя - производного аспарагиновой кислоты, и органической подслащивающей кислоты, соответствующей сильному подсластителю, источником которого не является аспарагиновая кислота. Поэтому, настоящее изобретение относится также и к применению подслащивающих солей, полученных заявленным способом, в пищевых композициях, кондитерских изделиях, сладостях, жевательной резинке и т.д., и в особенности, к применению новой кристаллической модификации подслащивающей соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты в таких продуктах. При желании подслащивающие соли применяют в виде композиций как смесь с другими компонентами или с гидрофобным покрытием, для того, чтобы оказывать влияние на так называемое "высвобождение сладости".

20

Подслащивающие соли прекрасно гранулируются, например, методом влажной грануляции после добавления 30 - 35% воды. Кроме того, они пригодны для прессования в таблетки, например, методом прямого прессования солей другими компонентами или методом прессования композиции, полученной распылительной сушкой. и содержащей подслащивающую соль и лактозу, с другими компонентами таблетки.

25

Полученные подслащивающие соли обладают несколькими преимуществами. При осуществлении способа, в соответствии с которым образующуюся неорганическую соль удаляют до извлечения соли-подсластителя, и кроме того, благодаря низкому содержанию влаги в полученном сухом продукте, а также синергическому эффекту, который, проявляется между подслащивающими компонентами этой соли, получают продукты, обладающие очень высокой подслащивающей способностью (в вес. отношении), по сравнению со смесями, приготовленными из индивидуальных подслащивающих компонентов, или с самими индивидуальными компонентами-подсластителями. В этой связи также важно, чтобы подслащивающие соли не содержали бы примеси щелочного или щелочноземельного металла, которая едва ли будет способствовать достижению высокой подслащивающей способности. Кроме того, следует отметить, что ввиду своих гигроскопических свойств, обычно едва ли возможно получить индивидуальные компоненты простым методом с таким низким остаточным содержанием влаги; сахарин-Na, например, содержит влагу в количестве до 15%, а цикламат-Ca - до 9%. Подслащивающие соли, полученные заявленным способом, негигроскопичны. Если в продукте больше не содержится неорганической соли, то подслащивающая способность на грамм полученного подсластителя является значительной, а именно, по крайней мере, на 10 - % выше, чем для эквивалентного количества продукта, приготовленного смешением индивидуальных компонентов. Кроме того, в сухой форме соли обладают хорошей термической стабильностью при температурах 70 - 80°C и выше, почти до 110 - 140°C, что очень важно при изготовлении выпечки, при этом стабильность этих солей (выражаемая в основном в виде более высокой степени удерживания подслащивающей способности) значительно выше, чем у подсластителя, полученного на 100% из аспарагиновой кислоты, как например, АРМ.

35

40

45

Показатель сладости для солей в растворе более сбалансирован, чем у экви-сладких растворов на основе подсластителя, полученного на 100% из аспарагиновой кислоты (как, например, АРМ), хотя более высокая скорость растворения солей обуславливает их преимущество при разнообразном применении (как в воде, так и в буферных системах). Это преимущество можно усилить путем использования различий в скорости растворения и т.д., в зависимости от гранулометрического состава выбранной соли. Кроме того, применение солей в твердой форме имеет дополнительное преимущество, по сравнению с применением смесей с действительным соотношением компонентов 1:1, которое состоит в том, что все индивидуальные частицы составляют один и тот же "вкусовой профиль" и что в этом случае не происходит сегрегации компонентов смеси, из-за которой в зависимости от случайно взятых проб будут иметь место колебания во вкусовом восприятии. Это очень важно в особенности при применении этих солей в таких продуктах, как жевательная резинка, сладости и порошкообразные смеси.

50

55

Так как плотность заявленных подслащивающих солей в основном такая же, как у подсластителя, полученного из аспарагиновой кислоты, используемой в качестве исходного продукта (при этом плотность их как правило значительно ниже, чем плотность солей органической кислоты, например, солей калия, также используемых в качестве исходных веществ), присутствие в остаточном твердом продукте избытка подсластителя, полученного из аспарагиновой кислоты, если он вообще присутствует, приводит к меньшей сегрегации частиц в этом твердом продукте. Кроме того, любые эффекты сегрегации можно снизить путем выбора, подходящего гранулометрического состава. Эти соли в основном пригодны для использования в порошковых смесях.

60

65

В частном примере осуществления изобретения на процесс высвобождения сладости при желании можно влиять путем создания у полученных солей (необязательно с предварительно определенным гранулометрическим составом) специального гидрофобного покрытия, посредством которого можно замедлить

диффузию воды в подсластитель. Примерами таких покрытий являются некоторые пищевые жиры животного или растительного происхождения, моно-, ди- и триглицериды, жирные кислоты и гидрогенизированные производные вышеупомянутых продуктов, липопротеины, а также натуральный или синтетический воск, например, пчелиный воск, парафин или полиэтиленовый воск.

Введение в экспериментальную часть

Изобретение иллюстрируется примерами (рабочими и сравнительными), которые, однако, не являются его ограничением. В описываемых ниже экспериментах были использованы следующие методики:

а) Химическую чистоту полученных подслащающих солей определяют методом жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД, ВЭЖХ) на колонке с обращенной фазой; приблизительно 0,002M растворы солей готовят в буфере с pH 4,0, который представляет собой 4% раствор гидроокиси тетрабутиламмония и фосфорной кислоты в воде; в качестве элюента используют смесь воды и ацетонитрила в соотношении 80/20 по объему; содержание АРМ определяют методом спектрофотометрии при длине волны 210нм, а сахарината или ацесульфамата - при длине волны 227нм. Точность метода составляет + 2%. Для дополнительной характеристики ряда продуктов снимают спектры протонного магнитного резонанса - ЯМР (спектрометр Брукер, 200МГц);

б) содержание влаги в полученных продуктах определяют методом Фишера;

в) скорость растворения определяют путем спектрофото-метрической оценки кривой растворения путем введением 0,1%вес. продукта (или его фракции после фракционирования) при 23°C в буфер с pH 5,0 (Титризол ф.Мерк, pH 5,0 в 1л воды Milli-Q) при непрерывном перемешивании;

г) эксперименты по определению термической стабильности проводят путем выдерживания проб исследуемого продукта в течение определенного времени на открытом блюде, помещенном в термостатированную печь при заданной температуре, и определения методом ВЭЖХ содержания возможных продуктов разложения. В случае анализа солей аспартама это могут быть, например, дикетопиперазин (ДКП) и аспартил-фенилаланин (АФ), определяемые в исходной и конечной пробе;

д) рентгенограммы (или спектры рентгеновской дифракции) снимают в лабораторных условиях (используя ступенчатое сканирование от 5° до 30° с углом 2 тета, размер ступени 0,05°C и время отсчета 1сек на точку) на гониометре Филипс (PW 1820) с геометрией по Брэггу-Брентано, смонтированном на генераторе Филипс (PW 1730). Используют Cu-K α - излучение (никелевый фильтр, 40кВ - 50МА, LFF) с графитовым монохроматором в дифрагированном пучке; расходимость и щелевое рассеивание каждое составляет 1°, приемная щель равна 2мм. Величины D определяют простым способом по углу, 2 тета из следующего уравнения, которое вытекает из закона Брэгга:

$$D = \lambda * (2\sin \text{тета})^{-1}$$

Где $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ (Cu-K α - излучение).

Следует отметить, что если величина D выше, чем 10А, точность определения величин D составляет 0,1Е; для D менее 10Е она составляет в пределах 0,01Е.

Принятые аббревиатуры

АРМ	аспартам
SacNa/Sack	сахаринат натрия/калия
SacH	сахариновая кислота
CycNa/CycH	цикламат натрия/цикламиновая кислота
AcеK	ацесульфамат калия
MTBE	метилтретбутилрвый эфир (МТБЭ)

Примеры 1а – 1b

Включают получение солей аспартама, сахариновой и цикламиновой кислоты, соответственно.

Пример 1а

В химический стакан на 500мл, снабженный мешалкой, последовательно загружают при комнатной температуре 250мл воды, 30,4г АРМ (0,10моль; 3%вес. H₂O) и 21,0г SacNa (0,10моль). В течение 2 минут при перемешивании к полученной суспензии добавляют 10г 37%-го раствора HCl в воде (0,10моль), первоначально получая прозрачный раствор. Непрерывное 30-минутное перемешивание приводит к образованию объемистого осадка белого цвета. Осадок фильтруют на воронке Бюхнера, промывают небольшим количеством холодной воды при температуре 5°C и сушат в вакуумной печи при 40°C в течение ночи, получая 40,1г белого продукта, который однозначно идентифицируют методом ¹H-ЯМР спектроскопии как соль АРМ и SacH в соотношении 1:1. Содержание влаги составляет 0,03%; содержание АРМ и сахарината составляют, соответственно, 60 и 39% (теоретические значения - 63 и 38%). Количество полученного продукта соответствует 0,084моль, что указывает на то, что выход выделенного соединения составляет 84%. Рентгеновская дифрактометрия соединения давала ту же дифракционную картину, что и для продуктов из сравнительных примеров 1А и 1В и рабочего примера 4b, соответственно.

Пример 1b

По методике примера 1а к 200мл воды последовательно прибавляют 30,4г АРМ, 21,0г CycNa и в 2 минуты добавляют 10г 37%-го раствора HCl в воде с последующим 30-минутным перемешиванием. Объемистую взвесь получают только после охлаждения до 0°C. Взвесь отфильтровывают при 0°C и промывают небольшим количеством ледяной воды и сушат в вакуумной печи при 40°C в течение ночи, получая 25,0г сухого продукта с содержанием влаги 0,16%, который однозначно идентифицируют методом ¹H-ЯМР спектроскопии как соль АРМ

и CусН в соотношении 1:1, что соответствует 53%-ому выходу выделенного продукта. Эта величина является сравнительно низкой из-за высокой растворимости подслащающей соли.

Пример 2

Получение соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты

Примеры 2а – q

Порядок добавления реагентов

Пример 2а

Аналогично методике примера 1а в химический стакан на 500мл, снабженный мешалкой, последовательно загружают при комнатной температуре 250мл воды, 30,4г АРМ (0,10моль) и 21,0г АсеК (0,10моль). В течение 2 минут при перемешивании к полученной суспензии добавляют 10г 37%-го раствора НСІ в воде (0,10моль), получая первоначально прозрачный раствор. Непрерывное 30-минутное перемешивание приводит к образованию объемистого осадка белого цвета. Осадок фильтруют на воронке Бюхнера, промывают небольшим количеством холодной воды при температуре 5°С и сушат в вакуумной печи при 40°С в течение

ночи, получая 40,2г белого продукта, который однозначно идентифицируют методом ¹Н-ЯМР спектроскопии как соль АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1. Содержание влаги составляет 0,11%; содержание АРМ и ацесульфамата составляют, соответственно, 62 и 35% (теоретические значения - 64 и 36%). Количество полученного продукта соответствует 0,088моль, что указывает на то, что выход выделенного соединения составляет 88%.

Примеры 2b - 2q

Пример 2а повторяют несколько раз, хотя порядок, в котором добавляют реагенты изменяют, в частности, следующим образом:

1b - вода, АсеК, АРМ, НСІ; 1с - вода, НСІ, АРМ, АсеК; 2d - вода, АРМ, НСІ, АсеК; 2е - вода, АсеК, НСІ, АРМ; 2f - вода, смесь АРМ + АсеК, НСІ. Во всех примерах соляную кислоту в виде 37%-ого раствора добавляют в течение 2 минут. Во всех случаях были достигнуты идентичные результаты. То же самое имеет место, когда вместо твердого АРМ используют так называемую влажную лепешку с содержанием влаги 65%, образующуюся после центрифугирования влажной кристаллической массы во время процесса получения аспартама (2q). Пример 2е также повторяют при более высокой концентрации шлама (см. пример 21).

Примеры 2h – j

Концентрация сильной кислоты

Пример 2а повторяют несколько раз, используя различные концентрации водного раствора соляной кислоты, а именно, 73г 5%-го раствора НСІ (2h), 37г 10%-го раствора НСІ (2i), 18г 20%-го раствора НСІ (2j), т.е. каждый раз с 0,10моля соляной кислоты. Во всех случаях были достигнуты идентичные результаты.

Пример 2к

Природа сильной кислоты

Способ примера 2а повторяют с использованием фосфорной кислоты (11,6г 85%-го раствора) вместо соляной, причем добавление фосфорной кислоты проводят в течение 10 минут с последующим 10-минутным перемешиванием до того, как полученную взвесь фильтруют, промывают и высушивают. Взвесь во время перемешивания присутствует в смеси постоянно. Получают 38,9г (0,085моля) белого кристаллического продукта, который идентифицирован методом ¹Н-ЯМР спектроскопии как соль в соотношении 1:1; выход составляет 85%, чистота - более 98%, содержание влаги - 0,10%.

Пример 2l

Концентрация взвеси

Пример 2е осуществляют частично при несколько повышенной температуре при содержании твердых веществ в конце реакции около 40%. Количества используемых реагентов (в порядке добавления) были следующими: 5 г воды, 1 г 37%-го водного раствора НСІ, 21,0г АсеК и 30,4г АРМ. Аспартам добавляют 5-ю порциями по 2г каждая при комнатной температуре (в течение 5 минут), а затем при постепенном повышении температуры смеси до 50°С дополнительно порциями по 2г (в течение 15 минут) до тех пор, пока не будет добавлено все количество аспартама. После 30-минутного перемешивания, 30-минутного охлаждения до комнатной температуры и последующей обработки с целью повышения качества продукта получают 43,0г (94%, содержание влаги 0,07%) желаемой соли в соотношении 1:1.

Пример 3 (3а - d и 3а'): использование различных жидких сред

Пример 3а

Методику примера 2а повторяют в 250мл метанола, используемого вместо 250мл воды. После добавления 37%-го водного раствора НСІ образуется прозрачный раствор, который перемешивают в течение 30 минут, после чего получают белый осадок хлористого калия. Осадок отфильтровывают, маточный раствор выпаривают досуха на тепловатой водяной бане с применением ротационного испарителя, а затем помещают на ночь в вакуумную печь при температуре 40°С. В конце получают 45,2г белого твердого вещества, которое идентифицировано методом ¹Н-ЯМР спектроскопии как соль АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1; выход составляет 99%, содержание влаги - 2,5%, содержание АРМ и ацесульфамата составляет 62 и 33%, соответственно (теоретические значения: 64 и 36%).

Пример 3а

Проводят, кроме того, без промежуточного удаления белого осадка КСІ (пример 3а'). В этом эксперименте сушка в вакуумной печи дает выход в 53% по твердому веществу белого цвета с содержанием влаги 0,5%; содержание АРМ и ацесульфамата составляет 54 и 31%, соответственно (теоретические значения: 55 и 31%).

Пример 3b

37,0г сахарината три-(н-бутил)аммония растворяют при комнатной температуре в 500мл смеси МТБЭ и метанола в соотношении 80/20 по объему. Добавляют последовательно 30,4г АРМ до получения взвеси, а затем в течение 2 минут - 9,5г 40%-го метанольного раствора НСl (0,10моля), после чего полученную суспензию перемешивают в течение часа. Образовавшийся твердый продукт отделяют фильтрацией, промывают с помощью МТБЭ и сушат в вакууме при 40°C, получая 35,8г (с 75%-ым выходом) соли АРМ и сахарината (1:1), имеющей чистоту более 95%. Методом ЯМР на протонах ¹Н не зарегистрировано остатков соли три-(н-бутил)аммония или растворителя. Содержание влаги составляет 0,27%.

Пример 3с

При комнатной температуре к 100мл этанола последовательно прибавляют 2,35г алитама (7ммоль), 0,65г 40%-го раствора НСl в метаноле (7ммоль за 2 минуты) и 1,65г SacK (7ммоль) с образованием взвеси. Суспензию перемешивают в течение часа, после чего КСl выпадает в осадок, а другие компоненты переходят в раствор. Маточный раствор после фильтрации досуха выпаривают на ротационном испарителе, и твердый остаток оставляют на ночь для дополнительной сушки в печи при 40°C, получая 3,20г (6,21ммоль, выход 88%) твердого вещества, которое идентифицировано методом ¹Н-ЯМР спектроскопии как соль алитама и сахарина в соотношении 1:1.

Пример 3д

При комнатной температуре к 50мл этанола последовательно прибавляют 1,67г алитама (5ммоль), 1,05г AceK (5ммоль) и 0,48г 40%-го раствора НСl в метаноле (5ммоль за 2 минуты) с образованием взвеси. Суспензию перемешивают в течение часа, после чего КСl выпадает в осадок, а другие компоненты переходят в раствор. Маточный раствор после фильтрации полностью выпаривают на ротационном испарителе, твердый остаток оставляют на ночь для дополнительной сушки в печи при 40°C, получая 2,30г (4,65ммоль, выход 93%) твердого вещества, которое идентифицировано методом ¹Н-ЯМР спектроскопии как соль алитама и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1.

Пример 4 (4а - с)

Постепенное добавление сильной кислоты

Пример 4а

К 2л воды последовательно добавляют 608г АРМ и 410г AceK (по 2моля каждого), поднимают температуру полученной суспензии до 50°C и затем в течение 30 минут при перемешивании добавляют 370г 20%-го водного раствора соляной кислоты. При этом происходит переход образовавшейся первоначально взвеси из более объемистой в менее объемистую. В конце прибавления соляной кислоты полученную суспензию охлаждают до 10°C в течение 10 минут путем косвенной теплопередачи с помощью охлаждающей среды при температуре 0°C и фильтруют. Фильтрат в виде кристаллической массы промывают минимальным количеством ледяной воды и сушат в вакууме при 40°C, получая 820г (с 90%-ым выходом) белого продукта, который согласно данным ¹Н-ЯМР спектроскопии полностью состоит из соли АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1, имеющей чистоту более 99%. Содержание влаги составляет 0,12%. Продукт дополнительно характеризуют методом рентгеновской дифракции как показано на Фиг. 1. Данная кристаллическая модификация аспартам-ацесульфаминовой кислоты является новой и сильно отличается от модификации, установленной для продукта, полученного способом, описанном в сравнительных примерах 1С и 1D (см. также Фиг. 2). Продукты, полученные в примерах 2а - l, имеют ту же самую кристаллическую модификацию, которая проиллюстрирована на Фиг. 1. Рентгеновская дифрактометрия во всех случаях доказывает, что исследуемые продукты имеют линии дифракции при значениях D, равных 11,8, 6,04 и 5,02, но не при 13,5 и 6,76.

Пример 4б

30,4г АРМ и 21,0г SacNa (0,10моля каждого) последовательно добавляют к 200мл воды, поднимают температуру полученной суспензии до 60°C и затем в течение 30 минут при перемешивании добавляют 19г 20%-го водного раствора соляной кислоты (0,10моля). При этом происходит переход образовавшегося первоначально шлама из довольно объемистого в разжиженный. В конце прибавления соляной кислоты полученную суспензию охлаждают до 10°C в течение 10 минут путем косвенной теплопередачи с помощью охлаждающей среды при температуре 0°C и фильтруют. Фильтрат в виде кристаллической массы промывают минимальным количеством ледяной воды и сушат в вакууме при 50°C, получая 39,1г (с 82%-ым выходом и содержанием влаги 0,4%) белого кристаллического продукта, который согласно данным ¹Н-ЯМР спектроскопии полностью состоит из соли АРМ и сахарина в соотношении 1:1, имеющей чистоту более 98%. Содержание влаги ¹ составляет 0,05%. Продукт дополнительно анализируют методом рентгеновской дифракции; однако, дифракционная картина не отличается от той, что была получена известным способом, описанным в сравнительных примерах 1А и 1В.

Пример 4с

Пример 2h повторяют, но на этот раз добавление 73г 5%-ого водного раствора соляной кислоты осуществляют постепенно в течение фильтрующими свойствами, из которого после описанной выше обработки получают 38,0г (с 83%-ым выходом) белого продукта, однозначно характеризуемого методом ПМР-спектроскопии (¹Н-ЯМР) как соль АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1. Содержание влаги составляет 0,04%; содержание АРМ и ацесульфамата составляет 63 и 35%, соответственно (теоретические значения: 64 и 36%). Рентгеновская дифрактометрия показывает, что исследуемый продукт обнаруживает линии дифракции при значениях D, равных 11,8, 6,04 и 5,02, но не при 13,5 и 6,76.

Пример 5 (5а - б)

Соотношение исходных материалов

Пример 5a

Аналогично приему, описанному в примере 2a, в химический стакан, снабженный мешалкой, последовательно загружают при комнатной температуре 250мл воды, 15,2г АРМ (0,05моля) и 21,0г АсеК (0,10моля). В течение 2 минут при перемешивании к полученной суспензии добавляют 5г 37%-го раствора HCl в воде (0,05моля). Далее поступают в соответствии с методикой примера 2a, получая 19,0г белого продукта (с 83%-ым выходом и с содержанием влаги 0,09%), который идентифицируют методом ¹H-ЯМР спектроскопии как соль АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1. Избыток АсеК остается в фильтрате.

Пример 5b

Эксперимент осуществляют по той же методике, но с использованием других количеств исходных материалов, а именно, 30,4г АРМ (0,10моля), 10,5г АсеК (0,05моля) и 10г 37%-го раствора HCl в воде (0,10моля), получая 18,3г (с 80%-ым выходом) соли АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1.

Пример 6

Способ на основе двух солей

34,0г АРМxHCl добавляют при комнатной температуре к 200мл воды с получением суспензии. Далее при перемешивании в течение 10 минут добавляют 21,0г АсеК, осуществляя это 10-ю порциями по 2,1г каждая, и непрерывно перемешивают еще один час. Фильтрация, промывка и сушка полученного твердого вещества дает 38,4г (с 84%-ым выходом) соли АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1 (¹H-ЯМР) с чистотой более 98% и содержанием влаги 0,15%.

Пример 7

Продукт с избытком АРМ

Повторяют методику примера 2a, но на этот раз с двукратным количеством аспартама, а именно, с 60,8г АРМ; остальные компоненты были взяты в тех же количествах. В этом примере взвесь присутствовала в течение всего периода перемешивания. После фильтрации и обычной обработки получают 76,3г твердого вещества, которое по данным ¹H-ЯМР-спектроскопии содержит в два раза больше АРМ, чем ацесульфамата.

Сравнительные примеры 1A – D

В соответствии с ES-A-8604766

Повторяют примеры 1 и 2 из заявки ES-A-8604766 (1A и 1B, соответственно), используя указанные в ней в с-молях количества SacH и АРМ, но с аналогичным применением вместо SacH (примеры 1C и 1D, соответственно), хотя и не описанной в заявке ES-A-8604766, ацесульфаминовой кислоты, полученной посредством быстрого облагораживания суспензии АсеК с HCl в метаноле сначала* путем фильтрования образовавшегося KCl, а затем выпаривания фильтрата на ротационном испарителе. Ацесульфаминовую кислоту используют вместо SacH (примеры 1C и 1D, соответственно).

Сравнительный пример 1A

В 200мл метанола растворяют 9,15г SacH (5с-молей), куда добавляют 15,2г АРМ (5с-молей), с образованием суспензии, которую необходимо нагреть до 45°C (а не до 40 - 41°C, как описано), и получением прозрачного раствора. Ротационное испарение при 36 - 37°C в течение 35 минут дает 24,3г белого вещества, которое однозначно подтверждено методом ¹H-ЯМР-спектроскопии как соль АРМ и SacH в соотношении 1:1 с т.пл. 203°C. Количество полученного продукта грубо соответствует 5с-молям вещества, что свидетельствует о почти 100%-ом выходе выделенного соединения. Рентгеновская дифрактометрия этого продукта давала аналогичную дифракционную картину, по отношению к установленной для веществ, например, из примеров 1a и 4b.

Сравнительный пример 1B

18,3г SacH (10с-молей) растворяют в 450мл метанола при температуре 25°C и затем прибавляют 30,4г АРМ (10с-молей) с последующей промывкой с помощью 50мл метанола, после чего получают белую взвесь. После 15-минутного перемешивания суспензию нагревают до 45°C в течение 6 минут до полного растворения. Полученный раствор охлаждают до 26°C в течение 6 минут и выпаривают на ротационном испарителе при 36°C в течение 40 минут, получая 38,6г твердого вещества белого цвета, однозначно характеризуемого методом-ПМР-спектроскопии (¹H-ЯМР) как соль АРМ и SacH в соотношении 1:1 с т.пл. 203°C. Количество полученного продукта грубо соответствует 10с-молям вещества, что свидетельствует о почти 100%-ом выходе выделенного соединения. Рентгеновская дифрактометрия этого продукта давала аналогичную дифракционную картину, по отношению к установленной для вещества из сравнительного примера 1a. Следует отметить, что в сравнительных примерах 1A и 1B, поставленных заявителем, не было обнаружено различий в конечном продукте, хотя в заявке ES-A-8604677 делается предположение об их наличии.

Сравнительный пример 1C

Используют методику, аналогичную приведенной в сравнительном примере 1A, однако эксперимент осуществляют с применением 16,4г ацесульфаминовой кислоты (10с-молей) вместо SacH, получая 46,4г твердого вещества белого цвета, однозначно характеризуемого методом ПМР-спектроскопии (¹H-ЯМР) как соль АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1 с содержанием влаги 0,89%. Содержание АРМ и ацесульфамата составляет 63 и 34%, соответственно (теоретические значения: 64 и 36%). Количество полученного продукта грубо соответствует 10с-молям вещества, что свидетельствует о почти 100%-ом выходе выделенного соединения. Рентгеновская дифрактометрия этого продукта давала дифракционную картину, показанную на Фиг. 2. Она ясно свидетельствует о наличии другой кристаллической модификации, чем у продуктов, полученных в примерах 4a и 2a - 2к.

Сравнительный пример 1D

Используют методику, аналогичную приведенной в сравнительном примере 1B, однако эксперимент

осуществляют с применением 8,2г ацесульфаминовой кислоты (5с-молей) вместо SacH, получая 23,1г твердого вещества белого цвета, однозначно характеризуемого методом ПМР-спектроскопии (¹H-ЯМР) как соль АРМ и ацесульфаминовой кислоты в соотношении 1:1 с содержанием влаги 0,76%. Содержание АРМ и ацесульфамата составляет 62 и 35%, соответственно (теоретические значения: 64 и 36%). Количество полученного продукта грубо соответствует 5с-молям вещества, что свидетельствует о почти 100%-ом выходе выделенного соединения. Рентгеновская дифрактометрия этого продукта давала дифракционную картину, которая сравнима с той, что показана на Фиг. 2.

Результаты других экспериментов

Для продуктов, полученных в описанных выше рабочих и сравнительных примерах, были определены а) термическая стабильность при 70°C и/или при 120°C и б) скорость растворения. Те же опыты были поставлены и для веществ взятых для сравнения. В отношении показателей термостабильности веществ, содержащих аспартам (АРМ), обращено внимание на увеличение разложения дикетопиперазина (ДКП) в% вес., по отношению к сухому продукту. Результаты суммированы в Таблице 1. Кроме того, было установлено, что соли, включенные в таблицу, являются негигроскопичными. Приведенные данные ясно свидетельствуют о том, что продукты, полученные способом, заявленным в настоящем изобретении, а также новая кристаллическая модификация соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты обладают отличными свойствами.

Раб. пример/ сравнительный пример или эталонное вещество	Содержание влаги %вес.	Сод. ДКП в %вес.	Увеличение сод. ДКП %вес. 70ч., 70°C	Увеличение сод. ДКП %вес. 1ч, 120°C	Скорость растворения (мин)
Пример 1a (АРМ-Sac)	0,03	0,01	0	0	1
Пример 1b (АРМ-Суc)	0,16	0,18	*	0,14 i)	*
Пример 2a (АРМ-Асе)	0,11	0,01	0	0	1
Пример 4a (АРМ-Асе)	0,12	0,01	*	0 ii)	1
Пример 4с (АРМ-Асе)	0,04	0,01	0	0 ii)	1
Сравн. прим. 1A (АРМ-Sac)	*	0,53	0	≈ 0	*
Сравн. прим. 1B (АРМ-Sac)	*	0,21	0	≈ 0	*
Сравн. прим. 1C (АРМ- Асе)	0,76	0,35	1,27 iii)	2,04 iv)	*
Сравн. прим. 1D (АРМ-АСе)	0,89	0,32	0,52 iii)	2,18 iv)	*
АРМ гранулят	2,30	0,18	0,75	2,09	4**)
АРМ порошок (эталон)	2,60	0,04	0,20	2,34	2 - 3
АсеН (эталон)	*	*	*	разложение v)	*
SacH (эталон)	*	*	*	стабильный	*

Примечания к таблице:

* не определено;

i) обесцвечивание до бледно-желтого цвета; незначительное разложение цикламатного компонента;

ii) полностью стабильный продукт белого цвета;

iii) бледно-желтый; отмечено некоторое разложение Асе-компонента методом ВЭЖХ;

iv) желтое/желто-коричневое окрашивание с некоторым разложением Асе-компонента;

v) желто-оранжевое окрашивание; сильное разложение с запахом сероводорода;

**) фракция с размером частиц менее 200мкм (NB: фракция с размером частиц 200 - 700мкм: 7 минут).

Объяснения к рисункам

Фиг. 1 Картина рентгеновской дифракции новой кристаллической модификации соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты. Получена для продукта из примера 4a. Методика описана в п. "е" введения в экспериментальную часть.

Фиг. 2 Картина рентгеновской дифракции кристаллической модификации соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты для продукта, как бы полученного способом, описанном в ES-A-8604766. Получена для продукта из сравнительного примера 1C. Методика описана в п. "е" введения в экспериментальную часть.

Формула винаходу

1. Способ получения в жидкой среде подслащающих солей, состоящих из двух компонентов-подсластителей, предусматривающий использование в качестве исходных продуктов подсластителя, источником которого является аспарагиновая кислота, и производного органической подслащающей кислоты, которое соответствует сильному подсластителю, не являющемуся производным

аспарагиновой кислоты, отличающийся тем, что включает проведение в жидкой среде в любом порядке стадий (a), (b) и (c):

(a) добавление в качестве компонента (i) подсластителя, источником которого является аспарагиновая кислота;

(b) добавление в качестве компонента (ii) соли органической подслащивающей кислоты, которая соответствует сильному подсластителю, не являющемуся производным аспарагиновой кислоты;

(c) добавление в качестве компонента (iii) сильной кислоты;

(d) взаимодействие компонентов, присутствующих в системе, путем статической кристаллизации в течение по крайней мере одной минуты с тем, чтобы произошло образование подслащивающей соли и по меньшей мере в конце стадии (d) в реакционной смеси присутствовало по меньшей мере 1,0% вес. твердого вещества; и

(e) выделение подслащивающей соли из получившейся реакционной смеси, причем данная подслащивающая соль претерпевает разложение менее 0,5% при нагревании в течение 60 минут при 120°C или разложение менее 0,5% при нагревании в течение 70 часов при 70°C, и содержит влагу менее 0,5%.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что подсластитель, источником которого является аспарагиновая кислота, и соль органической подслащивающей кислоты, которая соответствует сильному подсластителю, не являющемуся производным аспарагиновой кислоты, применяют в молярном соотношении в интервале от 0,2:1 до 5:1, предпочтительно в интервале от 0,5:1 до 2:1.

3. Способ по любому из пп. 1-2, отличающийся тем, что подсластитель, источником которого является аспарагиновая кислота, и соль органической подслащивающей кислоты, которая соответствует сильному подсластителю, не являющемуся производным аспарагиновой кислоты, применяют в молярном соотношении 1:1.

4. Способ по любому из пп. 1-3, отличающийся тем, что жидкую среду выбирают из группы, включающей воду, менее или более полярные органические растворители, аполярные органические растворители, а также смеси растворителей, смешивающиеся или несмешивающиеся с водой, и смеси с компонентами из числа вышеупомянутых жидкостей, включая водную среду.

5. Способ по п. 4, отличающийся тем, что жидкая среда представляет собой водную среду, в частности воду.

6. Способ по любому из пп. 1-5, отличающийся тем, что сильную кислоту выбирают из группы, включающей соляную, серную или фосфорную кислоту, при этом кислоту, используемую на стадии (c), применяют либо в виде концентрированного или неконцентрированного раствора сильной кислоты, либо, если она представляет собой соляную кислоту - в виде газообразного хлористого водорода.

7. Способ по любому из пп. 1-6, отличающийся тем, что общее молярное количество иона H^+ сильной кислоты составляет по крайней мере 25% от общего молярного количества подсластителя, источником которого является аспарагиновая кислота, и, предпочтительно, находится с ним в эквимольном соотношении.

8. Способ по любому из пп. 1-7, отличающийся тем, что взаимодействие компонентов на стадии (d) осуществляют при перемешивании.

9. Способ по любому из пп. 1-8, отличающийся тем, что в жидкую среду добавляют один или два из трех компонентов (i), (ii) и (iii), куда впоследствии вводят отсутствующий(е) компонент(ы).

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что введение отсутствующего (их) компонента(ов) осуществляют постепенно.

11. Способ по пп. 9 или 10, отличающийся тем, что при добавлении компонентов (i) и (iii) в водную среду используют соль компонента (i) с сильной кислотой.

12. Способ по пп. 9 или 10, отличающийся тем, что соль органической подслащивающей кислоты, используемой на стадии (b), готовят *in situ* путем взаимодействия органической подслащивающей кислоты с основанием.

13. Способ по любому из пп. 1-10, отличающийся тем, что по крайней мере часть сильной кислоты добавляют на стадии (c), а продолжают ее введение во время осуществления стадии (d).

14. Способ по любому из пп. 1-13, отличающийся тем, что взаимодействие компонентов на стадии (d) осуществляют при повышенной температуре, в частности, в интервале 40-70°C, и полученную смесь впоследствии постепенно охлаждают до температуры 0-20°C.

15. Способ по любому из пп. 1-14, отличающийся тем, что подслащивающую соль выделяют на стадии (e) либо путем удаления подслащивающей соли в виде продукта, осажденного в жидкой среде, либо путем кристаллизации и выделения подслащивающей соли известным методом из жидкой среды после отделения любого осадка образующейся неорганической соли, при этом выбор метода зависит от выбранной жидкой среды.

16. Способ по любому из пп. 1-15, отличающийся тем, что подслащивающую соль, выделенную на стадии (e), впоследствии промывают и сушат по известной методике и необязательно перекристаллизовывают и/или дополнительно очищают известным методом.

17. Способ по - любому из пп. 1-16, отличающийся тем, что соль органической кислоты, которая соответствует сильному подсластителю, не являющемуся производным аспарагиновой кислоты, выбирают из группы, включающей соли калия, натрия, кальция, аммония и вторичного или третичного амина.

18. Способ по любому из пп. 1-17, отличающийся тем, что подсластитель, источником которого является аспарагиновая кислота, представляет собой аспартам или алитам.

19. Способ по любому из пп. 1-18, отличающийся тем, что органическую кислоту, соответствующую сильному подсластителю, который не является производным аспарагиновой кислоты, выбирают из группы,

включающей ацесульфаминовую, сахариновую или цикламиновою кислоту.

5 20. Кристаллическая модификация подслащивающей соли аспартама и ацесульфаминовой кислоты, отличающаяся тем, что она получена способом по п. 1 и на её рентгенограмме присутствуют характеристические линии рентгеновской дифракции при значениях D, равных 11,8, 6,04 и 5,02, и отсутствуют линии интенсивности при значениях D, равных 13,5 и 6,76, измеренных методом рентгеновской дифрактометрии с использованием $Cu-K\alpha$ -излучения.

10 21. Кристаллическая модификация подслащивающей соли по п. 20, отличающаяся тем, что она предназначена для использования в пищевых композициях, кондитерских изделиях, сладостях или жевательной резинке.

22. Подслащивающая соль аспартама и ацесульфаминовой кислоты, отличающаяся тем, что она получена способом по любому из пп. 1-19 предназначена для использования в пищевых композициях, кондитерских изделиях, сладостях или жевательной резинке.

15 23. Подслащивающая соль по п. 22, отличающаяся тем, что предназначена для использования в композициях в виде смесей с другими компонентами или гидрофобным покрытием.

20

25

30

35

40

45

50

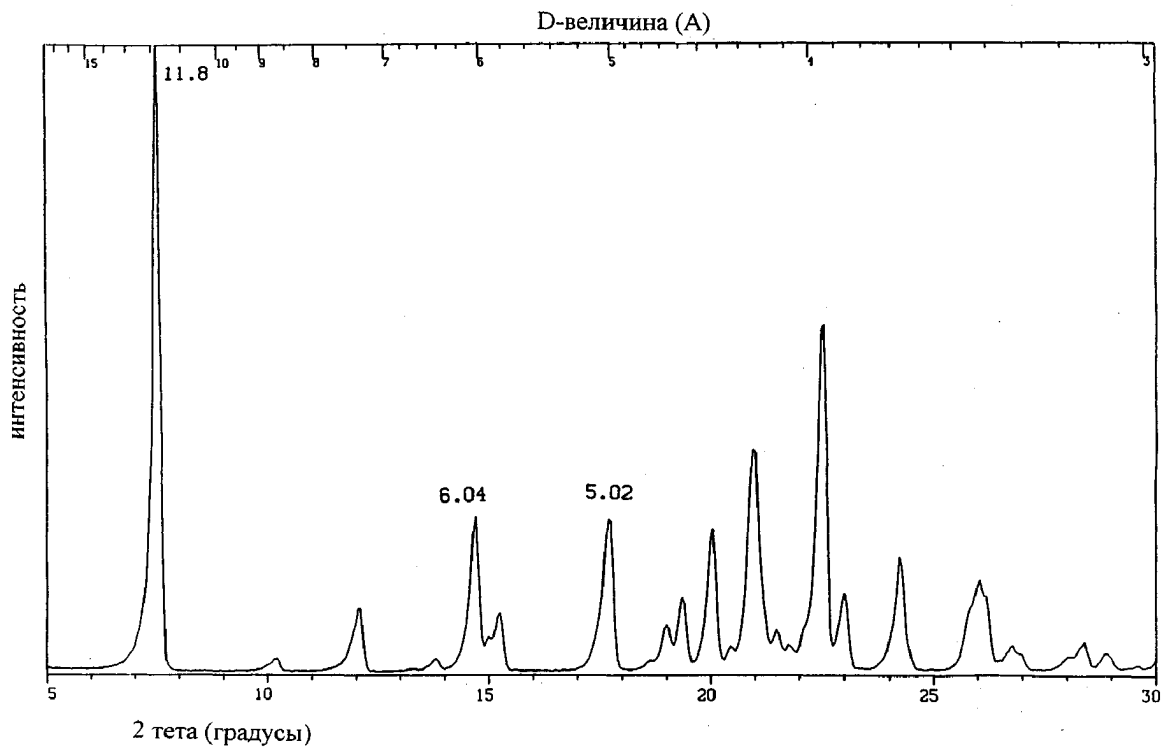
55

60

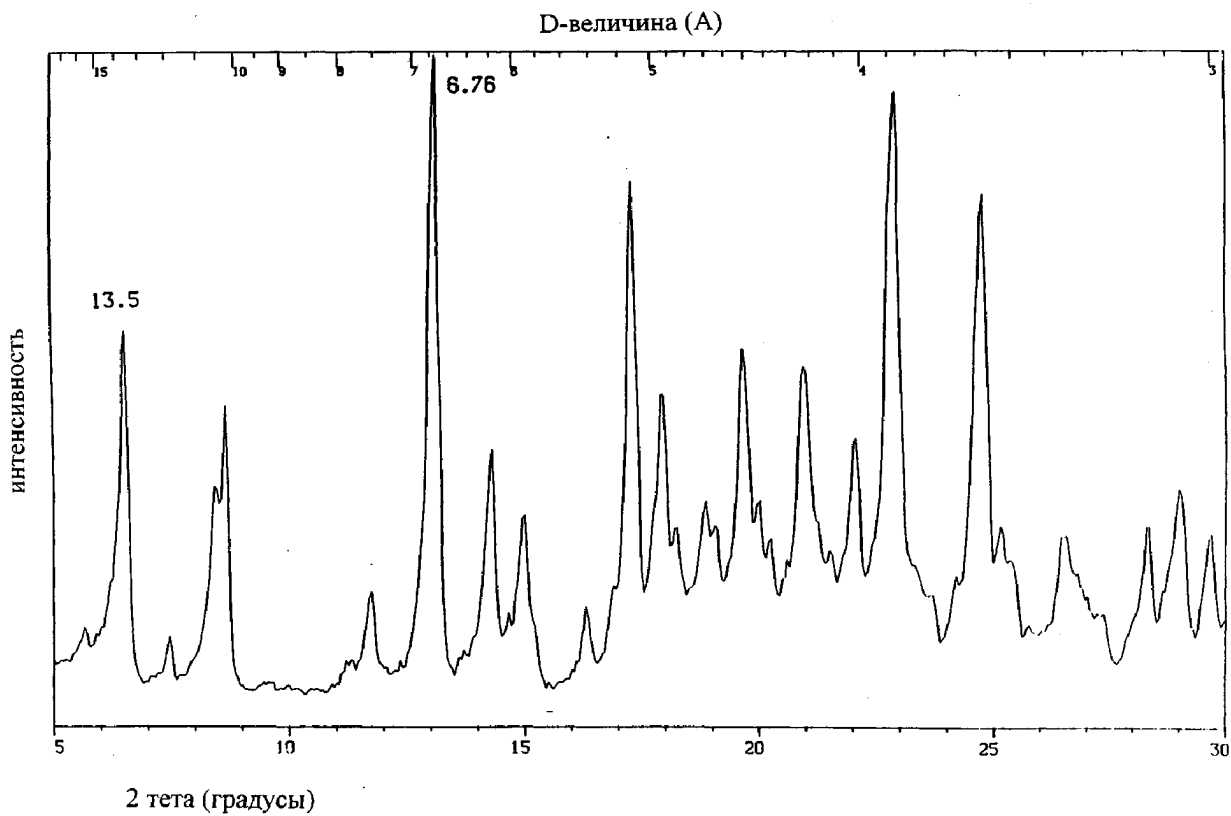
65

U A
4 5 3 3 5
C 2

U A
4 5 3 3 5
C 2



Фиг. 1



Фиг. 2

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2002, N 4, 15.04.2002. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.