



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200946686 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：098110885

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : C13D3/16 (2006.01) B01D11/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/03 美國 61/042,068

(71)申請人：泰特利樂公司 (英國) TATE & LYLE TECHNOLOGY LTD. (GB)
英國

(72)發明人：真森 羅伯特 JANSEN, ROBERT (US)；渥克 葛登 WALKER, GORDON (GB)；
凱爾 約翰 KERR, JOHN (GB)；貝艾達 安東尼 BAIADA, ANTHONY (GB)

(74)代理人：詹銘文；蕭錫清

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：1 共 37 頁

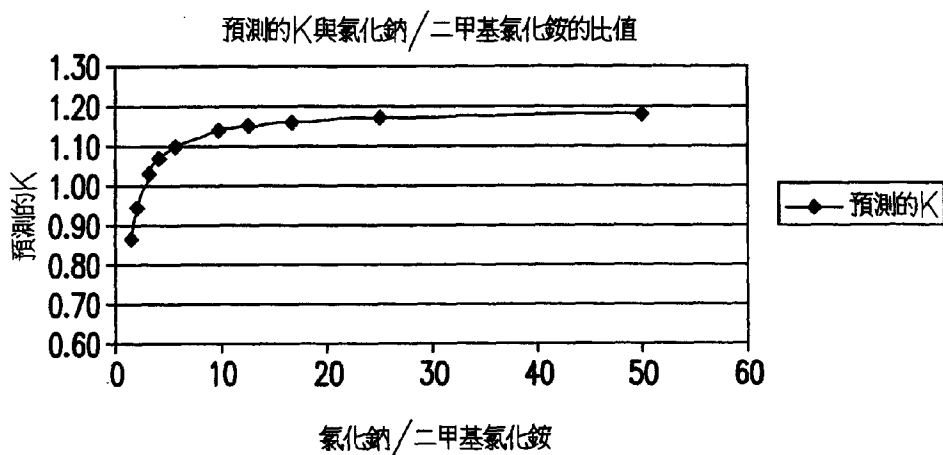
(54)名稱

改良式蔗糖純化程序

IMPROVED SUCRALOSE PURIFICATION PROCESS

(57)摘要

一種程序，用以將蔗糖素由水溶液萃取至有機溶劑中，其中水溶液至少包括蔗糖素、其他氯化糖類、氯化鈉以及二甲基氯化銨，所述程序是藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素萃取至有機溶劑中。在水溶液中之氯化鈉與二甲基氯化銨之間的比例在進行接觸之前或進行接觸期間增加，因而增加蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數。





(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 200946686 A1

(43)公開日：中華民國 98 (2009) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：098110885

(22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : C13D3/16 (2006.01) B01D11/04 (2006.01)

(30)優先權：2008/04/03 美國 61/042,068

(71)申請人：泰特利樂公司 (英國) TATE & LYLE TECHNOLOGY LTD. (GB)
英國

(72)發明人：真森 羅伯特 JANSEN, ROBERT (US)；渥克 葛登 WALKER, GORDON (GB)；
凱爾 約翰 KERR, JOHN (GB)；貝艾達 安東尼 BAIADA, ANTHONY (GB)

(74)代理人：詹銘文；蕭錫清

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：17 項 圖式數：1 共 37 頁

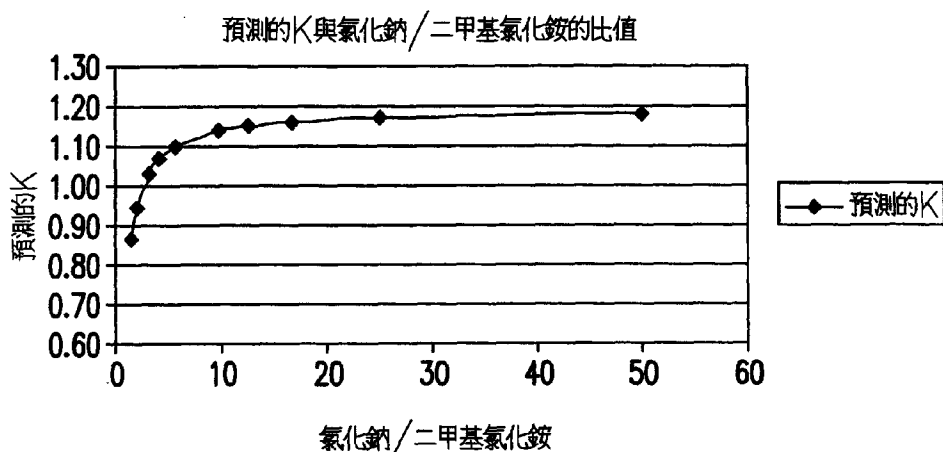
(54)名稱

改良式蔗糖純化程序

IMPROVED SUCRALOSE PURIFICATION PROCESS

(57)摘要

一種程序，用以將蔗糖素由水溶液萃取至有機溶劑中，其中水溶液至少包括蔗糖素、其他氯化糖類、氯化鈉以及二甲基氯化銨，所述程序是藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素萃取至有機溶劑中。在水溶液中之氯化鈉與二甲基氯化銨之間的比例在進行接觸之前或進行接觸期間增加，因而增加蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明是有關於一種蔗糖素純化程序的改良，且特別是有關於一種蔗糖素純化程序之一階段的改良以及以所述方法進行純化所得到的蔗糖素。

【先前技術】

蔗糖素(Sucralose)(4,1',6'-三氯-4,1',6'-三去氧半乳蔗糖)為一種甜度為蔗糖的好幾百倍的甜味劑，其是藉由以氯取代蔗糖之4、1'以及6'-位置上的氫氧基而由蔗糖衍生來的。由於合成蔗糖素必須使用氯原子選擇性地取代特定的氫氧基且保留包括高反應性之原始氫氧基的其他氫氧基，因此合成蔗糖素為一技術考驗。已發展出許多進行此合成的方法，可參照諸如美國專利第4,362,869號、第4,826,962號、第4,980,463號以及第5,141,860號，其以引用方式併入本文中。然而，通常這些方法所提供的產物除了蔗糖素以外，還包括不同程度的其他氯化糖化合物。因此，有越來越多的研究著重於由此種與氯化物質相關的化合混合物中分離出高純度形式的蔗糖素。早期所報導的成果通常與直接由合成混合物中結晶化蔗糖素有關，其中結晶化為能產生高純度物質的步驟。有時也會藉由矽凝膠層析法(silica gel chromatography)由合成混合物中純化蔗糖素。可參照諸如美國專利第5,128,248號，其以引用方式併入本文中。由於此流程是使用矽凝膠，因此此流程可能不適合用來大量工業製造高純度的蔗糖素。此外，幾乎沒有研究著重在以

其他方法由蔗糖素移除氯化糖雜質。然而，由於這些雜質即使在相當低的濃度下也會對蔗糖素的甜度、味道以及調味等特性產生不好的影響，因此有效地移除這些雜質是相當重要的。

在製造過程中，合成蔗糖素通常會伴隨各種氯化蔗糖物的合成，且這些氯化蔗糖物必須由目標分子(蔗糖素)中分離並移除。一般來說，在純化之後，會對含蔗糖素給料流(feed stream)進行多個純化步驟，其中溶劑萃取步驟為一種通常用來移除比蔗糖素本身親水或厭水的物質的純化程序。

已有人提出多種用來合成蔗糖素與相關化合物的方法。舉例來說，以引用方式併入本文中的美國專利第 4,405,654 號介紹一種用來合成相關化合物(1',4',6'-三氯-1',4',6'-三去氧蔗糖)的程序。在對五乙酸酯(pentaacetate)前驅物進行去乙醯化後，可以藉由在矽凝膠上所進行的管柱層析法來純化反應混合物。產物可以由具有乙酸乙酯的矽凝膠中溶析(elution)出來。

以引用方式併入本文中的美國專利第 4,980,463 號介紹一種程序，其藉由使用氫氧化鉀處理蔗糖素-6-苯甲酸酯的甲醇溶液來製造蔗糖素。以蒸發移除甲醇，且將殘餘物溶解在水中。對水溶液進行三次萃取，且每一次都以水溶液之 1/4 體積的乙酸乙酯來進行萃取。對結合的有機萃取液進行濃縮且接著以水反萃取有機萃取液，以回收乙酸乙酯中的蔗糖素。對結合的水性部份進行濃縮且以脫色劑處

理之。過高的濃度會使蔗糖素結晶。所回收的晶體的純度為 99.6%。此程度的純化主要是透過結晶化來達到，而不是藉由溶劑萃取程序來達到。值得注意的是，此方法僅涉及以乙酸乙酯來萃取原始水溶液，且蔗糖素不會由水溶液再萃取(reextract)至有機相中，以藉此達到進一步的純化。

以引用方式併入本文中的美國專利第 5,034,551 號介紹一種相似的程序，其使用鹼來水解在甲醇中的蔗糖素-6-苯甲酸酯溶液。以蒸發移除甲醇，且將包含蔗糖素的殘餘物溶解在水中。對此溶液進行三次萃取，且每一次都以溶液之 1/4 體積的乙酸乙酯來萃取之。以碳對剩餘的水層進行脫色且濃縮之，使蔗糖素可以結晶。

以引用方式併入本文中的美國專利第 5,498,709 號介紹一種可用以由鹽水(aqueous brine)萃取蔗糖素的溶劑，其中鹽水是由 6-醯基酯(6-acyl ester)前驅化合物的鹼水解產生。可能的溶劑包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、甲基異戊基酮、二氯甲烷、氯仿、二乙醚以及甲基第三丁基醚。由於乙酸乙酯具有萃取選擇性、回收便利性以及毒理學上安全性等特性，因此乙酸乙酯為適合的溶劑。

美國專利第 5,498,709 號亦介紹一種程序，其中在對蔗糖素前驅物進行酯水解之後，濃縮剩餘的水溶液且接著以乙酸乙酯或其他適合的溶劑對其進行三次萃取以離析蔗糖素。接著可以結合萃取物，且在藉由濃縮與結晶步驟回收蔗糖素之前，可選地以水清洗萃取物以移除任何剩餘的

二甲基甲醯胺。此專利也介紹一種程序，其將包含在進行鹼性去酯化後所得的鹽水中的蔗糖素萃取至不會與鹽相溶的溶劑中，此溶劑例如是二氯甲烷、氯仿、2-丁酮、環己酮或乙酸乙酯。可以接著以水對有機萃取物進行反萃取，以將蔗糖素送回至水相。接著可以對水溶液進行脫色與濃縮，以及藉由結晶法來回收所產生的純化蔗糖素。此方法產生相當不純的物質。

在美國專利第 5,498,709 號中所討論的另一方法是有關於在去酯化後以甲苯萃取剩餘的鹼性溶液。詳言之，以甲苯萃取溶液兩次，以移除非極性雜質。接著以 2-丁酮重複萃取水溶液。結合 2-丁酮萃取物，且蒸發溶劑以產生包括蔗糖素的紅色漿液(syrup)。

以引用方式併入本文中的美國專利第 5,530,106 號介紹一種用於原始蔗糖素溶液的萃取程序，其中原始蔗糖素溶液是在對蔗糖素-6-乙酸酯進行鹼性水解以及接著進行中和作用後所獲得的。以飽和水乙酸乙酯(water saturated ethyl acetate)萃取蔗糖素水溶液。此萃取步驟可以將一些雜質選擇性地分隔至有機相。接著，以水回洗乙酸乙酯相，以回收已被分隔至有機相的部分蔗糖素。可以將水溶液與水性回洗物結合、濃縮以及脫色，且以結晶法由水相回收蔗糖素。

以引用方式併入本文中的美國專利第 7,049,435 號介紹一種由組成物中移除雜質的方法，其中組成物包括在第一溶劑中的蔗糖素與雜質，所述方法包括下列步驟：以不

相容的第二溶劑對組成物進行液態萃取，以有效地將雜質移除至第二溶劑中，以及以不相容的第三溶劑對組成物進行第二萃取，以有效地將蔗糖素移至第三溶劑中且使雜質留在第一溶劑中。

【發明內容】

本發明提供一種蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物的溶劑萃取的改良，其由包含蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物的水溶液進行所述萃取。在執行溶劑萃取中，發明人觀察到蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物在水溶液與萃取溶劑兩者之間的分配係數相當不適當，並發現此現象起因於二甲基氯化銨(dimethylammonium chloride, DMAHCl)的存在且可以藉由增加氯化鈉(NaCl)與二甲基氯化銨之間的比例(即氯化鈉比上二甲基氯化銨的比例)來改善二甲基氯化銨所造成的影響。

因此，藉由控制氯化鈉與二甲基氯化銨的量以及他們之間的比例可能影響蔗糖素(以及其他氯化物)分配至有機相中的分配係數。此外，已知道分配係數(K)的實際值為氯化鈉之重量百分比、二甲基氯化銨之重量百分比以及他們的相對量的函數。因此，根據此一事實，可以藉由改變溶於水相中的這些鹽類的量來控制k值。特定言之，藉由增加氯化鈉與二甲基氯化銨之間的比例可以增加萃取至有機相中的蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物的量。

因此，本發明之一實施例是有關於一種程序，其用以將蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物由水溶液萃取至有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，所述程序是藉由使所述有機溶劑接觸所述水溶液，以將所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物萃取至所述有機溶劑中，其中在所述水溶液中之所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，因而增加所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物分配至所述有機溶劑中的分配係數。

本發明之另一實施例是有關於一種程序，其用以由合成蔗糖素的給料流(feed stream)中純化蔗糖素，其中對所述給料流進行一系列的純化步驟，至少一所述純化步驟包括：藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素由所述水溶液萃取至所述有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括蔗糖素、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，且在所述水溶液中之所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，且因而增加蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數。

在本發明之又一實施例中，提供一種程序，其用以由合成蔗糖素-6-醯化物的給料流中生產蔗糖素，其中對所述給料流進行一系列的純化步驟以及接著對已純化的蔗糖素

-6-醴化物進行去醴化以獲得蔗糖素，至少一所述純化步驟包括：藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素-6-醴化物由所述水溶液萃取至所述有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括蔗糖素-6-醴化物、其他氯化醴類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，且在所述水溶液中所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，且因而增加蔗糖素-6-醴化物分配至所述有機溶劑中的分配係數。

在本發明之再一實施例中，本發明提供一種程序，其用以將蔗糖素或蔗糖素-6-醴化物由水溶液萃取至有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醴化物、其他氯化醴類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，所述程序包括下列步驟：由所述水溶液中移除二甲基氯化銨，以增加所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例且因而增加蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數；以及使所述有機溶劑接觸所產生的溶液，以將所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醴化物萃取至所述有機溶劑中。

根據下文中的詳細敘述，可以清楚地了解本發明之其他目的、特徵以及優點。詳細的敘述與特定實例僅用於說明本發明，而非用以限制本發明。因此，經由本文的詳細敘述，所屬領域具有通常知識者能清楚地了解本發明亦包括那些在本發明之精神與範疇中的各種變更與潤飾。

為讓本發明之上述特徵和優點能更明顯易懂，下文特舉實施例，並配合所附圖式作詳細說明如下。

【實施方式】

可以理解的是本發明不限制於此處所敘述的特定方法學、步驟、pH 值以及試劑等，也就是上述這些條件都可以變更。亦可以理解的是此處所使用的辭彙只是用來敘述特定的實施例，而非用以限制本發明的範疇。且必須注意的是，除非文中有清楚地敘述，否則此處或後附之申請專利範圍中所用的單數形式“一個”與“所述”包括複數的意義。因此，舉例來說，“溶劑”表示一種或多種溶劑，且可能包括溶劑的適當組合，以及包括所屬領域具有通常知識者所知的那些等同涵義。

除非加以定義，否則在本發明中所用的所有技術性與科學性名詞的意義與所屬領域具有通常知識者普遍理解的意義相同。雖然此處敘述較佳的方法、儀器以及材料，但為了實行或驗證本發明，可以使用相似或等同於此處所述的方法與材料的任何方法與材料。此處所引用的所有參考資料都以引用方式併入本文中。

定義

“原子的”：如此處所用，包括包含環狀結構與共振共軛雙鍵的化合物，諸如苯、甲苯或二甲苯。

“回洗”：如此處所用，包括萃取步驟，其中在使用第二溶劑萃取第一溶劑後，使用一小部分的第一溶劑對剩餘

的第二溶劑相進行再萃取。此為用以回收已部分分層至第二溶劑中之諸如蔗糖素或其他物質等有用物質的方法，且此方法可以用來半選擇性地移除雜質。回洗溶液可以與第一溶劑結合，如此一來可以最大化在第一溶劑中之諸如蔗糖素或其他物質等有用產物的回收。可選地，在將回洗溶液加入第一溶劑之前，可以濃縮回洗溶液。

“結晶”：如此處所用，包括由溶液得到晶體的程序。晶體形成的起始可以自然發生或是需要添加種晶。如此處所用，“結晶化”亦描述一種情況，也就是將固態材料或液態材料溶解在溶劑中，而產生一種而後會飽和或過飽和的溶液，如此一來可得到晶體。此外，名詞“結晶化”也包括其他相關程序，諸如過濾與離心晶體、將晶體脫水、以一種或多種溶劑清洗晶體、乾燥晶體以及取得以此獲得的最終產物。

“物料混合物(feed mixture)”：如此處所用，包括由任何蔗糖素的合成程序中所得的化合物的任何混合物。其包括蔗糖素與任何及所有其他雜質的混合物。

“雜質”：如此處所用，包括蔗糖素以外的化合物且包括用來合成蔗糖素的多個程序所產生之非蔗糖素的產物。“雜質”包括任何蔗糖的單氯、二氯、四氯以及五氯衍生物、以及任何其他由蔗糖、蔗糖素或由上述兩者所組成的單醣所衍生的雙醣或三醣，以及除了蔗糖素本身以外的任何三氯衍生物，其中上述雜質可以游離形式或羧酸酯形式存在。“雜質”包括任何鹵化糖衍生物，諸如二氯蔗糖乙酸酯

(dichlorosucrose acetate)、6,1',6'-三氯蔗糖、4,6,6'-三氯蔗糖、4,1',4',6'-四氯半乳塔格糖(galactotagatose)、4,1',6'-三氯半乳蔗糖-6-乙酸酯、4,6,1',6'-四氯半乳蔗糖、4,1'-二氯半乳蔗糖、3',6'-二氯縮水蔗糖(anhydrosucrose)、4,6'-二氯半乳蔗糖、1',6'-二氯蔗糖、6,6'-二氯蔗糖、4,1',6'-三氯蔗糖、4,6,6'-三氯半乳蔗糖、4,1',5'-三氯半乳蔗糖-6-乙酸酯以及4,6,6'-三氯半乳蔗糖。“雜質”包括任何有機或無機鹽、醣或蔗糖素-6-醣化物以外的醣化醣。

“溶劑”：如此處所用，包括可以溶解或實質上分散其他物質的液體。

程序

歐洲專利第 0409549 號揭露一種在三級醣胺反應劑 (reaction vehicle) 中對蔗糖-6-醣化物進行氯化以產生蔗糖素-6-醣化物的程序，其中蔗糖素-6-醣化物例如是蔗糖素-6-乙酸酯。在此程序中使用過量的氯化劑，諸如光氣 (phosgene)。在氯化反應後，使用適合的鹼來移除過量的氯化劑，且藉此形成鹼的氯化物鹽。在此階段，當反應溶劑(通常)為二甲基甲醣胺時，一些其他的溶劑也可以用來與鹼反應以產生二甲基氯化銨。因此，所產生的產物流包括蔗糖素-6-醣化物、三級醣胺反應劑、水以及鹽。接著對蔗糖素-6-醣化物進行去醣化，以得到蔗糖素。在某階段，在進行此去醣化之前或之後，純化此反應混合物以降低鹽與二甲基氯化銨的含量。當例如是在二甲基甲醣胺中進行去醣化時，此去醣化步驟也可能生成二甲基氯化銨。

一般來說，所使用的鹼通常為氫氧化鈉，因此所形成的鹽為氯化鈉。然而，也可以使用其他鹼，諸如其他鹼金屬氫氧化物、鹼土金屬氫氧化物或氫氧化銨，因此鹽為鹼金屬氯化物、鹼土金屬氯化物或氯化銨。

物料水溶液為用於本發明之程序中的起始材料，因此物料水溶液除了包括蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物以外，更包括由副反應、鈉或其他氯化物所衍生的各種雜質以及二甲基氯化銨。根據已對物料溶液進行的流程而定，可能需要對氯化鈉比上二甲基氯化銨的比例進行較大程度或較小程度的調整。若必須增加此比例，則可以藉由添加較多的鈉或其他氯化物或藉由移除二甲基氯化銨來達成。由於最後需要移除所添加的所有添加物，因此較佳的方法是移除二甲基氯化銨。可以使用所屬領域具有通常知識者所周知的多種方法來達到上述目的。

舉例來說，一種用來移除二甲基氯化銨的有用方法為先調整 pH 值、(若需要)形成游離二甲基銨(DMA)以及接著在真空下蒸發此二甲基銨。已發現最方便的方式是將 pH 值提升至至少為 10，且更適合為約 11，以由二甲基氯化銨形成游離的二甲基銨。接著對反應介質(medium)施加真空以移除二甲基銨，其中藉由提升使二甲基銨揮發的溫度可以增加二甲基銨的移除。

移除二甲基氯化銨的另一方法為使用樹脂。舉例來說，由下列方式來進行：

以 10%的氯化鈉或 5%的氫氧化鈉沖洗諸如 DOW HCRS 或 Purolite C120E 等樹脂，以製備陽離子交換樹脂 (strong cation resin)。在低離子水中填充樹脂床。例如是藉由美國專利第 5,498,709 號所揭露的方法來製備蔗糖素的原始產物水溶液以及以蒸發方式移除氯化鈉。其中，減少較多的鹽能夠增加對於二甲基銨的樹脂交換容量。因此，至少必須移除一半的鹽。另，可以將部分去鹽的濾液稀釋成具有較低的黏性且增加其可流動性。將相當量的濾液注入經沖洗以再生的樹脂管柱中，以提供 1 至 3 價的二甲基銨。接著進行低離子沖洗，以置換想要的醣。可以使用稀釋的鹼(caustic)或 8-12%的氯化鈉來再生樹脂。

不論是以何種方法移除二甲基氯化銨，較佳為移除相當量的二甲基氯化銨以使其在物料溶液中的濃度降低至不大於 20,000 ppm(在樣本中)，更佳不大於 1,000 ppm。在任何實例中，不論以何種方式改變氯化鈉比上二甲基氯化銨的比例，較佳使比例增加至 10:1 至 100:1 之間，更佳至 10:1 至 25:1 之間。

在萃取步驟之前，較佳是必須蒸發水溶液或是對其進行其他處理，以使乾燥固體含量增加至諸如 15%至 65%的程度，更佳為 30%至 55%。

溶劑的選擇是根據蔗糖素與主要雜質在有機溶劑中與在水性給料流中的相對溶解度、以及諸如可燃性、在程序中回收的簡易度、環境考量、毒性以及成本等其他因素來決定。在萃取步驟中使用有機溶劑之前，可以刻意使有

機溶劑與水飽和。可以使用有機溶劑的混合物。用作有機溶劑的溶劑包括那些與水不相容而諸如蔗糖素等鹵化蔗糖衍生物易溶解於其中的溶劑。亦包括一些溶劑，這些溶劑部分溶解於第一溶劑中，但當第二溶劑與第一溶劑在適當比例與適當條件下混合時，其又會在第二溶劑中形成分離相，其中第一溶劑例如是水、水溶液或鹵化蔗糖衍生物易溶於其中的其他溶劑。代表性的有機溶劑包括但不限制於乙酸甲酯、乙酸乙酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、甲基異戊基酮、二氯甲烷、氯仿、二乙醚、甲基第三丁基醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、異辛烷、1,1,1-三氯乙烷、正十二烷、揮發油(white spirit)、松節油、環己烷、乙酸丙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯、四氯化碳、二甲苯、甲苯、苯、三氯乙烯、2-丁氧基乙醇乙酸酯(丁基賽路蘇乙酸酯，2-butoxyethanol acetate、butyl CELLOSOLVE® acetate)、二氯化乙烯、丁醇、嗎啉以及上述之組合。第一有機溶劑較佳包括乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、乙酸戊酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、甲基異戊基酮、二氯甲烷、氯仿或正丁醇，其可以是單一溶劑或這些溶劑的混合溶劑或與由第一列表所選的其他溶劑的混合溶劑。第一溶劑更佳包括乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、甲基異丁基酮或正丁醇，其可以是單一溶劑或這些溶劑的混合溶劑或與由第一列表或第二列表所選的其他溶劑的混合溶劑。乙酸乙酯為最佳溶劑。二乙醚、甲基第三丁基醚、正戊烷、正己烷、正庚烷、

正辛烷、異辛烷、1,1,1-三氯乙烷、正十二烷、揮發油、松節油、環己烷、四氯化碳、二甲苯、甲苯、苯、三氯乙烯、2-丁氧基乙醇乙酸酯(丁基賽路蘇乙酸酯)、二氯化乙烯以及嗎啉通常不會用作單一溶劑，但可以所述的混合溶劑方式使用。

在萃取步驟中，為了有效地進行萃取，有機溶劑與物料水溶液的體積比通常為 2:1 至 5:1，更通常為 3:1 至 4:1。可以使用任何所屬領域所知的液體-液體萃取的方法來進行萃取。

舉例來說，這些方法包括在標準容器中進行攪拌、接著進行沉澱與換瓶(decanting)、連續管柱萃取器以及/或連續混合與換瓶。在本發明中可以使用一組連續的逆流設備(countercurrent equipment)。此設備例如是(但不限制於)任何卡爾往復板管柱(Karr reciprocating plate column(Koch Inc., Kansas City, Mo.))、任何夏以博管柱(Scheibel Column, Koch Inc., Kansas City, Mo.)、任何填充管柱、任何脈衝填充柱、任何混合器-沉降器組合、任何混合器與離心分離器組合以及任何離心式逆流萃取器(諸如由 Robatel Inc., Pittsfield Mass.所製造的萃取器)。

確實，可以在本發明中有利地應用多種萃取方法，因此並未意圖將本發明的範疇限制成特定結構的設備。此外，此處所述之不同的程序步驟(第一萃取、第一萃取的回洗以及第二萃取)可以在不同的容器中或設備之不同的部

分中進行。可選地，所有這些步驟也可以在相同的容器、或在特定的時間、以任何次序或同時來進行。

本發明所提供的材料為蔗糖素-6-醯化物，醯化物族群可以是在氯化反應期間適合用來保護蔗糖的6-位置的任何此類族群；然而，較佳為乙酸酯與苯甲酸酯。

當本發明之程序是應用於蔗糖素-6-醯化物時，必須對化合物進行去醯化以提供蔗糖素。進行去醯化的方法為所屬領域所周知。舉例來說，可以使用美國專利第 6,890,581 號所揭露的方法，其以引用方式併入本文中。

若需要，可以進一步純化根據本發明之方法所純化的蔗糖素。合適的方法包括液體/液體萃取與結晶化。美國專利第 7,049,435 號與美國專利第 6,998,480 號揭露合適的方法，其以引用方式併入本文中。

製備蔗糖-6-酯

蔗糖的 6-氫氧基的選擇性保護可以藉由使蔗糖與羧酸酐反應而達成，其中羧酸酐例如是醋酸酐或苯甲酸酐，且上述反應是在無水極性非質子溶劑以及在基於有機錫化物的醯化啟動子的存在下、在一溫度下以及足以產生蔗糖-6-酯的一段時間下進行。6-乙酯基團遮蔽在 6-位置上的氫氧基以避免其進行氯化反應。因此，可以使用在氯化反應條件下穩定且可在不影響所產生的蔗糖素的條件下移除的任何乙酯基團。當製備蔗糖-6-乙酸酯時，例如是以 1,3-二(乙醯基氧基)-1,1,3,3-四丁基二錫氧烷(1,3-diacetoxy-1,1,3,3-tetrabutyl-distannoxane)為基於有機錫

化物的醯化啟動子以及以醋酸酐為羧酸酐。蔗糖-6-酯的製備例如是被揭露在 O'Brien, 美國專利第 4,783,526 號、Navia, 美國專利第 4,950,746 號、Simpson, 美國專利第 4,889,928 號、Neiditch, 美國專利第 5,023,329 號、Walkup, 美國專利第 5,089,608 號、Vernon, 美國專利第 5,034,551 號、Sankey, 美國專利第 5,470,969 號、Kahn, 美國專利第 5,440,026 號、Clark, 美國專利第 6,939,962 號以及 Li, 美國專利公開號 2007/0227897 A1, 此處所引用的所有揭露案都以引用方式併入本文中。

製備含蔗糖素-6-酯給料流

為了使蔗糖-6-酯轉化成蔗糖素-6-酯，將蔗糖-6-酯的 4、1'以及 6'-位置的氫氧基轉化成氯基團，以及反轉 4-位置的立體化學構形。將乙酯的 4、1'以及 6'-位置的氫氧基轉化成氯基團以及反轉 4-位置的立體化學構形的方法揭露在 Walkup, 美國專利第 4,980,463 號、Jai, 美國專利公開號 2006/0205936 A1 以及 Fry, 美國專利公開號 2007/0100139 A1, 此處所引用的所有揭露案都以引用方式併入本文中。

氯化程序包括下列步驟。製備反應混合物，其包括蔗糖-6-酯、三級醯胺以及至少 7 莫耳當量的氯化劑。舉例來說，在一程序中，可以將蔗糖-6-酯加入給料流中，其中給料流包括約 20 重量百分比至約 40 重量百分比的蔗糖-6-酯。在反應混合物中，三級醯胺與所有糖的重量比可以是約 5:1 至約 12:1。可選地，可使用預先形成的氯化亞

胺鹽(chloroformiminium salt)，諸如(氯化亞甲基)二甲基氯化銨(Arnold's 試劑)。例如是藉由使光氣與 N,N-二甲基甲醯胺反應來製備(氯化亞甲基)二甲基氯化銨。一般來說，(氯化亞甲基)二甲基銨鹽與蔗糖-6-酯的莫耳比為約 7:1 至約 11:1。

接著，將在蔗糖-6-酯的 2、3、4、1'、3'、4'以及 6'-位置上的氫氧基團轉化成氧-烷基亞胺基團(O-alkylformiminium groups)。在一溫度或多個溫度下加熱所產生的反應混合物一段時間或足以產生相當量的產物的時間，其中產物包括剩餘的氫氧基團仍為氧-烷基亞胺基團的蔗糖素-6-酯的衍生物。舉例來說，以引用方式併入本文中的 Walkup, 美國專利第 4,980,463 號以及 Fry, 美國專利公開號 2007/0100139 揭露此程序。

由於氯化亞胺鹽或 Vilsmeier 試劑的形成對於氯化反應並不是必要的，因此氯化劑是指能夠用來形成氯化亞胺鹽或 Vilsmeier 試劑的任何化合物或可以用來將蔗糖-6-酯的氫氧基團轉化成氯基團的化合物。可以使用的一些氯化劑包括光氣、氧氯化磷、五氯化磷、亞硫醯氯、氯化亞硫酸、草酸醯氯、氯甲酸三氯甲酯(“雙光氣”)、二(三氯甲基)碳酸酯(“三光氣”)以及甲磺醯氯。可用的三級醯胺包括 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲醯吡啶、N-甲醯嗎啉以及 N,N-二甲基甲醯胺。當 N,N-二甲基甲醯胺用作三級醯胺時，其也可以用作反應溶劑。最多可以使用佔反應介質的液體相的約 80 體積%或更多的共溶劑。可用的共溶劑

具有化學鈍性且提供能夠使反應在單氯化階段實質上為均質之足夠的溶劑能力，諸如甲苯、鄰二甲苯、1,1,2-三氯乙烷、1,2-二乙氧基乙烷、二乙二醇甲醚。

終止反應混合物能夠保留在 2、3、3' 以及 4'-位置處的氫氧基團以及形成蔗糖素-6-酯。反應混合物的終止可以藉由添加相較於在反應中所使用的氯化劑為約 0.5 至約 2.0 莫耳當量、通常為 1.0 至約 1.5 莫耳當量的鹼來達成。可以使用鹼金屬氫氧化物的水溶液，諸如氫氧化鈉或氫氧化鉀；鹼土金屬氫氧化物的水漿體，諸如氫氧化鈣；或氫氧化銨水溶液來終止反應。舉例來說，可以使用包括約 5 重量百分比至約 35 重量百分比、通常約 8 重量百分比至約 20 重量百分比以及較佳約 10 重量百分比至約 12 重量百分比的鹼金屬氫氧化物的水溶液，諸如氫氧化鈉水溶液。

如下文所述，可以藉由雙流(dual stream)程序或藉由循環程序(circulated process)將鹼添加至反應混合物中以進行終止。在每一實例中，在添加鹼的期間需控制 pH 值與溫度。通常在約 8.5 至約 10.5 的 pH 值以及約 0°C 至約 60°C 下進行終止。較佳地，在終止反應的步驟中，必須使 pH 值不會升到高於約 10.5。

在雙流程序中，終止是藉由緩慢加入鹼水溶液以及同時將氯化反應材料緩慢加入反應容器來達成。將氯化反應混合物與鹼水溶液同時緩慢地加入，直到已加入想要的量的氯化反應混合物。進一步添加鹼水溶液直到已達到想

要的 pH 值。在接下來的反應中，將溫度與 pH 值維持在想要的程度下。此程序可以是一組程序或連續程序。

在循環程序中，藉由將氯化反應混合物由容器帶入循環迴圈中循環來進行終止。將氯反應混合物與鹼水溶液緩慢地加入此循環迴圈中。加入相當量的鹼水溶液直到已達到想要的 pH 值。在接下來的反應中，將溫度與 pH 值維持在想要的程度下。此程序可以是一組程序或連續程序。

在終止之後，可以藉由添加酸水溶液來中和反應混合物，例如是添加氯化氫水溶液。所產生的混合物包括在水性溶劑中的蔗糖素 6-乙酯、包括氯化醣類雜質的其他醣、未反應的三級醯胺以及鹽，其中主要的溶劑為水。

蔗糖素-6-酯至蔗糖素的轉化

含蔗糖素-6-酯水性給料流通常包括蔗糖素與蔗糖素-6-酯。水解蔗糖素-6-酯的方法例如是揭露在 Catani, 美國專利第 5,977,349 號、第 6,943,248 號、第 6,998,480 號以及第 7,049,435 號; Vernon, 美國專利第 6,890,581 號; El Kabbani, 美國專利第 6,809,198 號與第 6,646,121 號; Navia, 美國專利第 5,298,611 號與第 5,498,709 號以及美國專利公開號 2004/0030124; Liesen, 美國專利公開號 2006/0188629 A1; Fry, 美國專利公開號 2006/0276639 A1; El Kabbani, 美國專利公開號 2007/0015916 A1; Deshpande, 美國專利公開號 2007/0160732 A1; 以及 Ratnam, 美國專利公開號 2007/0270583 A1; 此處所引用的所有揭露案都以引用方式併入本文中。

例如，(a) 例如是藉由將反應混合物的 pH 值提升約 11 ± 1 、在一溫度下以及足以影響保護基團的移除的相當時間，以將蔗糖素-6-酯水解成蔗糖素以及(b)例如是藉由蒸氣剝離(steam stripping)來移除三級醯胺。可以先執行步驟(a)或步驟(b)。可選地，可以在包括甲氧基鈉的甲醇中進行蔗糖素-6-酯至蔗糖素的轉化。反-乙酯化反應的發生可以形成蔗糖素與酸性甲基酯，舉例來說，當蔗糖素-6-酯為蔗糖素-6-乙酸酯時，酸性甲基酯例如是乙酸甲酯。可以藉由蒸餾來移除酸性甲基酯，以及包含產物之所產生蔗糖素溶解於水中。

工業可應用性

本發明的程序可用以製備蔗糖素。本發明提升由不純的蔗糖素水溶液的給料中產生結晶蔗糖素的產量，例如是藉由對 6-氧-醯基(6-O-acyl)前驅物進行鹼性去醯化以及中和作用來得到的蔗糖素。

蔗糖素為可用在許多食物與飲料應用以及在其他應用中的高甜度甜味劑。此應用包括飲料、甜味劑組合(combination sweeteners)、消費品、甜味劑產品、藥核(tablet cores)(Luber, 美國專利第號 6,277,409)、醫藥組成(Luber, 美國專利第 6,258,381 號; Roche, 美國專利第 5,817,340 號; 以及 McNally, 美國專利第 5,593,696 號)、迅速吸收的液體組成(Gelotte, 美國專利第 6,211,246 號)、泡沫組合(foam composition)(Gowan, Jr., 美國專利第 6,090,401 號)、牙線(Ochs, 美國專利第 6,080,481 號)、迅速崩解式藥物劑型

(rapidly disintegrating pharmaceutical dosage forms)(Gowan, Jr., 美國專利第 5,876,759 號)、用於醫藥目的的飲用濃縮液(beverage concentrates for medicinal purposes)(Shah, 美國專利第 5,674,522 號)、藥物懸浮液(Ratnaraj, 美國專利第 5,658,919 號; Gowan, Jr. 美國專利第 5,621,005 號與第 5,374,659 號; 以及 Blase, 美國專利第 5,409,907 號與第 5,272,137 號)、果醬(Antenucci, 美國專利第 5,397,588 號; 與 Sharp, 第 5,270,071 號)、液體濃縮組成(Antenucci, 美國專利第 5,384,311 號)以及穩定的山梨酸溶液(Merciadez, 美國專利第 5,354,902 號)。可接受甜度的確定可以經由所屬領域具有通常知識者所周知的多種標準"品嚐測試"流程來完成，諸如在 Merkel, 美國專利第 6,998,144 號以及 Shamil, 美國專利第 6,265,012 號所參考的流程。

藉由參照以下的實例進一步敘述本發明，但必須理解的是任何變化都是有可能的且所屬領域具有通常知識者可以使用之。

實例 1

二甲基氯化銨的移除

如前述，藉由用以合成蔗糖素的多個前述程序可以得到包含多種雜質的蔗糖素溶液。參見諸如美國專利第 5,498,709 號。在本發明之一實施例中，對 6-氧-醯基蔗糖素衍生物進行去醯化以及蒸氣剝離以移除在氯化反應中所剩餘的二甲基甲醯胺。此產生水溶液具有相近於下述的組成：

5%的總醣，其中 25%為二氯醣類、5%為四氯醣類、5%為其他三氯醣類以及 65%為蔗糖素

<1000 ppm二甲基甲醯胺

13%的氯化鈉

2%的包括二甲基氯化銨的有機鹽以及

80%的水。

藉由在真空下蒸發以移除約 70%的重量，以將此溶液濃縮至約為 34%的醣。過濾在合成流(resultant stream)中所產生的鹽，並分析出其包括以重量計為 15%的二甲基銨以及 2.3%的鈉。接著以水將其稀釋 4 倍以得到適當的黏度。將此流注入已使用 10%的氯化鈉或 5%的 NaOH 清洗的 DOW HCRS 樹脂管柱中以轉移電荷。當每公升的樹脂帶有 3 價的二甲基銨時，約 78%的帶電二甲基銨會保留在樹脂上。當每公升的填充樹脂僅帶有 1 價的二甲基銨時，則可保留 100%的帶電二甲基銨。當每公升的填充樹脂帶有 2 價的二甲基銨時，則可保留 92%的帶電二甲基銨。在進行樹脂更新之前，在取代剩餘的蔗糖素時，可能進行一些稀釋步驟。

實例 2

氯化鈉與二甲基氯化銨對於分配係數的影響的實驗驗證

如表 1 所示，在水中組成一系列包含二甲基氯化銨、氯化鈉以及蔗糖素的水溶液。在室溫下，這些溶液皆為透明且無色。

表 1

| | Gms 重量 | | | | | |
|----|-----------|------|-------|------|------|-------|
| 實驗 | 二甲基氯 氯化蔗糖 | | | | DS/g | 總重量 |
| | 化鉍 | 鈉 | 素 | 水 | | |
| #3 | 0.030 | 0.82 | 2.300 | 8.34 | 3.15 | 11.49 |
| #4 | 0.034 | 0.18 | 2.257 | 8.34 | 2.47 | 10.81 |
| #5 | 0.390 | 0.75 | 2.100 | 7.69 | 3.24 | 10.93 |
| #8 | 0.416 | 0.17 | 2.250 | 8.33 | 2.84 | 11.17 |
| #9 | 0.213 | 0.43 | 1.167 | 8.35 | 1.81 | 10.16 |

每一樣品與約 37 g 的乙酸乙酯(EA)一起震盪。使混合物沉澱，以形成重相(水的)與輕相(基於乙酸乙酯)。分別紀錄這些相的重量，以及分析每一相的蔗糖素含量。也藉由蒸發至乾燥(水分天平(moisture balance))來測量每一相的乾燥固體含量。結果紀錄於下表 2 中。

表 2： 下層(“重”)相的重量與分析

| 重相 | | | | | | |
|----|------------|-------|----------|----------------------------|-----------------|-------------------|
| | 總 重 量/g | DS | 乾 固 體 | 重 量 % (蔗 糖 素 , HPLC) | 蔗 糖 素 重 量 /g | 重 量 % (重 相) |
| #3 | 9.56 | 13.31 | 1.27 | 29.88 | 0.380 | 3.98% |
| #4 | 9.1 | 7.94 | 0.72 | 67.59 | 0.488 | 5.37% |
| #5 | 9.41 | 17.26 | 1.62 | 25.49 | 0.414 | 4.40% |
| #8 | 9.7 | 12.04 | 1.17 | 47.68 | 0.557 | 5.74% |
| #9 | 9.7513 | 10.45 | 1.02 | 33.73 | 0.344 | 3.52% |

表 3： 上層(“輕”)相的重量與分析

| 輕相 | | | | | | |
|-----|----------------|------|-------------|----------------------------|-----------------|-------------------|
| 實 驗 | 重 量 /g (輕相) | DS | 乾 固 體 /g | 重 量 % (蔗 糖 素 , HPLC) | 蔗 糖 素 重 量 /g | 重 量 % (輕 相) |
| #3 | 40.780 | 5.59 | 2.28 | 98.2 | 2.238 | 5.49% |
| #4 | 37.970 | 5.30 | 2.01 | 94.23 | 1.896 | 4.99% |
| #5 | 38.370 | 5.03 | 1.93 | 95.59 | 1.843 | 4.80% |
| #8 | 39.010 | 4.77 | 1.86 | 99.47 | 1.853 | 4.75% |
| #9 | 34.677 | 3.12 | 1.08 | 85.33 | 0.923 | 2.66% |

由上述數據可知，有可能計算出每一實驗的分配係數 K，其中 K 定義為：

$$K = (\text{蔗糖素在輕相中的重量百分比}) / (\text{蔗糖素在重相中的重量百分比})$$

表 4

| 實驗 | 所計算的 K |
|----|--------|
| #3 | 1.38 |
| #4 | 0.93 |
| #5 | 1.09 |
| #8 | 0.83 |
| #9 | 0.76 |

統計分析

上述實驗數據可以整合於表 5 中，其中二甲基氯化銨、氯化鈉以及蔗糖素的重量以在實驗之起始物料的水中的重量百分比表示：

表 5

| 實驗 | 二 甲 基 氯 化 銨 | 氯 化 鈉 | 蔗 糖 素 | 實 際 的 K |
|----|-------------------|----------|--------|------------|
| #3 | 0.36% | 9.87% | 27.58% | 1.38 |
| #4 | 0.41% | 2.10% | 27.06% | 0.93 |
| #5 | 5.07% | 9.75% | 27.31% | 1.09 |
| #8 | 4.99% | 2.04% | 27.01% | 0.83 |
| #9 | 2.55% | 5.15% | 13.98% | 0.76 |

使用多元迴歸工具所得的這些統計分析數據顯示所有這些組成份的濃度影響所觀察到的 K 值：

表 6：由多元迴歸分析所得到的迴歸係數

| | 係數 |
|---------|----------|
| 截距 | 0.337406 |
| 二甲基氯化銨% | -4.07637 |
| 氯化鈉% | 4.516977 |
| 蔗糖素% | 2.063842 |

表 6 顯示氯化鈉與蔗糖素的濃度的重量%對 K 有正向影響(例如：在物料中的這些組成份越多，則 K 值會越大)，然而驚訝的是，二甲基氯化銨的重量%對 K 有負向影響，也就是當二甲基氯化銨的重量%越大時，會得到越小的 K 值。若將這些迴歸係數用來預測 K 值，則可以看到高度關聯性，如表 7 所示：

表 7：實際的 K 與預測的 K (預測 K)

| 實驗 | 實際 K | 預測 K |
|----|------|------|
| #3 | 1.38 | 1.34 |
| #4 | 0.93 | 0.97 |
| #5 | 1.09 | 1.13 |
| #8 | 0.83 | 0.78 |
| #9 | 0.76 | 0.75 |

討論

由此數據可以清楚地知道氯化鈉展現典型的“鹽析”效應。此效應通常可用水相中的氯化鈉的溶解產生高度極性介質(由於離子對)來解釋。在此介質中，基於電中性的醣的物質(諸如蔗糖素)的溶劑合能將會相當小且因此蔗糖素將會優先分層至乙酸乙酯相中(由於相當高的K)。

二甲基氯化銨也是鹽且其可能被認為與氯化鈉具有相似的效果。然而，令人驚訝的是其顯示反效果。此原因仍未明。

結論：對於程序的結果

圖 1 顯示氯化鈉與二甲基氯化銨的比例(將所有其他參數維持為定值)對於預測的分配係數(預測 K)的影響。

雖然本發明已以實施例揭露如上，然其並非用以限定本發明，任何所屬技術領域中具有通常知識者，在不脫離本發明之精神和範圍內，當可作些許之更動與潤飾，故本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

【圖式簡單說明】

圖 1 顯示氯化鈉與二甲基氯化銨的比例(將所有其他參數維持為定值)對於預測的分配係數(預測 K)的影響。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：98110885

※申請日：98.4.1

※IPC 分類：

C13D3/16

(2006.01)

一、發明名稱：

改良式蔗糖純化程序

B01D11/04

(2006.01)

IMPROVED SUCRALOSE PURIFICATION PROCESS

二、中文發明摘要：

一種程序，用以將蔗糖素由水溶液萃取至有機溶劑中，其中水溶液至少包括蔗糖素、其他氯化醣類、氯化鈉以及二甲基氯化銨，所述程序是藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素萃取至有機溶劑中。在水溶液中之氯化鈉與二甲基氯化銨之間的比例在進行接觸之前或進行接觸期間增加，因而增加蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數。

三、英文發明摘要：

A process for the extraction of sucralose from an aqueous solution containing at least sucralose, other chlorinated saccharides, sodium chloride and dimethylammonium chloride into an organic solvent for sucralose by contacting said organic solvent with said solution to extract sucralose into the organic solvent. The ratio of sodium chloride to dimethylammonium chloride in the aqueous solution is increased prior to or during contact so as to increase the partition coefficient of sucralose into said organic solvent.

七、申請專利範圍：

1. 一種程序，用以將蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物由水溶液萃取至有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，所述程序是藉由使所述有機溶劑接觸所述水溶液，以將所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物萃取至所述有機溶劑中，其中在所述水溶液中之所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，因而增加所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物分配至所述有機溶劑中的分配係數。

2. 一種程序，用以將蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物由水溶液萃取至有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，所述程序包括下列步驟：

由所述水溶液中移除二甲基氯化銨，以增加所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例，且因而增加所述蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數；以及

使所述有機溶劑接觸所產生的溶液，以將所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物萃取至所述有機溶劑中。

3. 一種程序，用以由合成蔗糖素的給料流中純化蔗糖素，其中對所述給料流進行一系列的純化步驟，至少一所述純化步驟包括：

藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素由所述水溶液萃取至所述有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括所述蔗糖素、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，且在所述水溶液中所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，且因而增加所述蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數。

4. 一種程序，用以由合成蔗糖素-6-醴化物的給料流中生產蔗糖素，其中對所述給料流進行一系列的純化步驟以及接著對已純化的蔗糖素-6-醴化物進行去醴化以獲得所述蔗糖素，至少一所述純化步驟包括：

藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素-6-醴化物由所述水溶液萃取至所述有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括蔗糖素-6-醴化物、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，且在所述水溶液中所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，且因而增加所述蔗糖素-6-醴化物分配至所述有機溶劑中的分配係數。

5. 如申請專利範圍第 1、3 或 4 項所述之程序，其中在進行所述萃取之前，將二甲基氯化銨由所述水溶液中移除，以增加所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例。

6. 如申請專利範圍第 2 或 5 項所述之程序，其中藉

由 pH 值的調整來移除二甲基氯化銨以形成游離的二甲基銨，以及藉由加熱、真空或加熱及真空來蒸發二甲基銨。

7. 如申請專利範圍第 2 或 5 項所述之程序，其中移除相當量的二甲基氯化銨，使二甲基氯化銨在所述水溶液中的濃度降低至不大於 20,000 ppm。

8. 如申請專利範圍第 7 項所述之程序，其中移除相當量的二甲基氯化銨，使二甲基氯化銨在所述水溶液中的濃度降低至不大於 1,000 ppm。

9. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中在所述水溶液中之所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例增加至 10:1 至 100:1。

10. 如申請專利範圍第 9 項所述之程序，其中在所述水溶液中之所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例增加至 10:1 至 25:1。

11. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中在進行所述萃取之前，蒸發所述水溶液以將乾燥固體含量增加至 15%至 65%的程度。

12. 如申請專利範圍第 11 項所述之程序，其中將所述乾燥固體含量增加至 30%至 55%的程度。

13. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中所述其他氯化物為氯化鈉。

14. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中所述有機溶劑包括選自由乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、乙酸戊酯、甲基乙基

酮、甲基異丁基酮、甲基異戊基酮、二氯甲烷、氯仿、正丁醇以及上述之組合所構成之族群的溶劑；較佳包括選自由乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、甲基異丁基酮、正丁醇以及上述之組合所構成之族群的溶劑，以及更佳包括乙酸乙酯。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之程序，其中所述溶劑為乙酸乙酯。

16. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中所述有機溶劑與所述水溶液的體積比例為 2：1 至 5：1。

17. 如申請專利範圍第 16 項所述之程序，其中所述有機溶劑與所述水溶液的體積比例為 3：1 至 4：1。

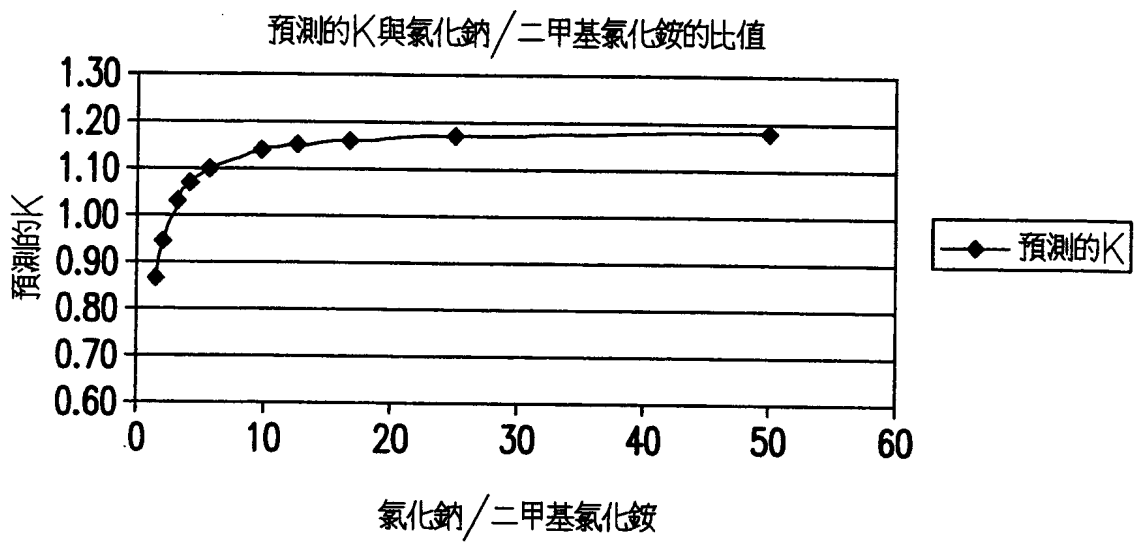


圖 1

四、指定代表圖：

(一) 本案之指定代表圖：圖 1

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：

無。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無。

發明專利說明書

| | | | | |
|----|---|---|---|---|
| 修正 | 本 | 年 | 月 | 日 |
| 補充 | | | | |

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號: 98110885

※ 申請日:

※ IPC 分類:

C13D 3/16 (2006.01)

一、發明名稱:

B01D 11/04 (2006.01)

改良式蔗糖素純化程序

IMPROVED SUCRALOSE PURIFICATION PROCESS

二、中文發明摘要:

一種程序，用以將蔗糖素由水溶液萃取至有機溶劑中，其中水溶液至少包括蔗糖素、其他氯化醣類、氯化鈉以及二甲基氯化銨，所述程序是藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素萃取至有機溶劑中。在水溶液中之氯化鈉與二甲基氯化銨之間的比例在進行接觸之前或進行接觸期間增加，因而增加蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數。

發明專利說明書

| | | | | |
|----|---|---|---|---|
| 修正 | 本 | 年 | 月 | 日 |
| 補充 | | | | |

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號: 98110885

※ 申請日:

※ IPC 分類:

C13D 3/16 (2006.01)

一、發明名稱:

B01D 11/04 (2006.01)

改良式蔗糖素純化程序

IMPROVED SUCRALOSE PURIFICATION PROCESS

二、中文發明摘要:

一種程序，用以將蔗糖素由水溶液萃取至有機溶劑中，其中水溶液至少包括蔗糖素、其他氯化醣類、氯化鈉以及二甲基氯化銨，所述程序是藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素萃取至有機溶劑中。在水溶液中之氯化鈉與二甲基氯化銨之間的比例在進行接觸之前或進行接觸期間增加，因而增加蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數。

三、英文發明摘要：

A process for the extraction of sucralose from an aqueous solution containing at least sucralose, other chlorinated saccharides, sodium chloride and dimethylammonium chloride into an organic solvent for sucralose by contacting said organic solvent with said solution to extract sucralose into the organic solvent. The ratio of sodium chloride to dimethylammonium chloride in the aqueous solution is increased prior to or during contact so as to increase the partition coefficient of sucralose into said organic solvent.

七、申請專利範圍：

1. 一種程序，用以將蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物由水溶液萃取至有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，所述程序是藉由使所述有機溶劑接觸所述水溶液，以將所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物萃取至所述有機溶劑中，其中在所述水溶液中之所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，因而增加所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物分配至所述有機溶劑中的分配係數。

2. 一種程序，用以將蔗糖素或蔗糖素-6-醯化物由水溶液萃取至有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，所述程序包括下列步驟：

由所述水溶液中移除二甲基氯化銨，以增加所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例，且因而增加所述蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數；以及

使所述有機溶劑接觸所產生的溶液，以將所述蔗糖素或所述蔗糖素-6-醯化物萃取至所述有機溶劑中。

3. 一種程序，用以由合成蔗糖素的給料流中純化蔗糖素，其中對所述給料流進行一系列的純化步驟，至少一所述純化步驟包括：

藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素由所述水溶液萃取至所述有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括所述蔗糖素、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，且在所述水溶液中所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，且因而增加所述蔗糖素分配至所述有機溶劑中的分配係數。

4. 一種程序，用以由合成蔗糖素-6-醴化物的給料流中生產蔗糖素，其中對所述給料流進行一系列的純化步驟以及接著對已純化的蔗糖素-6-醴化物進行去醴化以獲得所述蔗糖素，至少一所述純化步驟包括：

藉由使有機溶劑接觸水溶液，以將蔗糖素-6-醴化物由所述水溶液萃取至所述有機溶劑中，其中所述水溶液至少包括蔗糖素-6-醴化物、其他氯化醣類、二甲基氯化銨以及選自由鹼金屬氯化物、氯化銨以及鹼土金屬氯化物所構成之族群的其他氯化物，且在所述水溶液中所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例在進行所述接觸之前或進行所述接觸期間增加，且因而增加所述蔗糖素-6-醴化物分配至所述有機溶劑中的分配係數。

5. 如申請專利範圍第 1、3 或 4 項所述之程序，其中在進行所述萃取之前，將二甲基氯化銨由所述水溶液中移除，以增加所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例。

6. 如申請專利範圍第 2 項所述之程序，其中藉由 pH

值的調整來移除二甲基氯化銨以形成游離的二甲基銨，以及藉由加熱、真空或加熱及真空來蒸發二甲基銨。

7. 如申請專利範圍第 5 項所述之程序，其中藉由 pH 值的調整來移除二甲基氯化銨以形成游離的二甲基銨，以及藉由加熱、真空或加熱及真空來蒸發二甲基銨。

8. 如申請專利範圍第 2 項所述之程序，其中移除相當量的二甲基氯化銨，使二甲基氯化銨在所述水溶液中的濃度降低至不大於 20,000 ppm。

9. 如申請專利範圍第 8 項所述之程序，其中移除相當量的二甲基氯化銨，使二甲基氯化銨在所述水溶液中的濃度降低至不大於 1,000 ppm。

10. 如申請專利範圍第 5 項所述之程序，其中移除相當量的二甲基氯化銨，使二甲基氯化銨在所述水溶液中的濃度降低至不大於 20,000 ppm。

11. 如申請專利範圍第 10 項所述之程序，其中移除相當量的二甲基氯化銨，使二甲基氯化銨在所述水溶液中的濃度降低至不大於 1,000 ppm。

12. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中在所述水溶液中之所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例增加至 10 : 1 至 100 : 1。

13. 如申請專利範圍第 12 項所述之程序，其中在所述水溶液中之所述其他氯化物與二甲基氯化銨之間的比例增加至 10 : 1 至 25 : 1。

14. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，

其中在進行所述萃取之前，蒸發所述水溶液以將乾燥固體含量增加至 15%至 65%的程度。

15. 如申請專利範圍第 14 項所述之程序，其中將所述乾燥固體含量增加至 30%至 55%的程度。

16. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中所述其他氯化物為氯化鈉。

17. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中所述有機溶劑包括選自由乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、乙酸戊酯、甲基乙基酮、甲基異丁基酮、甲基異戊基酮、二氯甲烷、氯仿、正丁醇以及上述之組合所構成之族群的溶劑。

18. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中所述有機溶劑包括選自由乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、甲基異丁基酮、正丁醇以及上述之組合所構成之族群的溶劑。

19. 如申請專利範圍第 17 項所述之程序，其中所述溶劑為乙酸乙酯。

20. 如申請專利範圍第 1、2、3 或 4 項所述之程序，其中所述有機溶劑與所述水溶液的體積比例為 2：1 至 5：1。

21. 如申請專利範圍第 20 項所述之程序，其中所述有機溶劑與所述水溶液的體積比例為 3：1 至 4：1。