



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 1792222 B

(45) 授权公告日 2012.02.29

(21) 申请号 200510134033.6

(56) 对比文件

(22) 申请日 2005.12.21

US 6755914 B2, 2004.06.29, 全文.

(30) 优先权数据

审查员 高雁

0413660 2004.12.21 FR

(73) 专利权人 罗盖特公司

地址 法国莱斯特瑞姆

(72) 发明人 皮耶里克·迪弗洛 周六明

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

代理人 楼仙英

(51) Int. Cl.

C08B 30/00 (2006.01)

A23L 1/09 (2006.01)

权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

制备包含吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末的方法

(57) 摘要

本发明涉及制备包含吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末的方法,其包括连续混合具有至少80%重量含量的干物质的吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和基于干物质为至少95%重量含量,优选至少98%重量的吡喃葡萄糖-糖醇,混合通过同时在包含基于(吡喃葡萄糖-糖醇)颗粒的开放旋转容器中分散吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子来进行,借此吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子在包含于容器内的基于(吡喃葡萄糖-糖醇)的颗粒表面进行混合,从容器中回收基于(吡喃葡萄糖-糖醇)的颗粒并结晶包含在所述颗粒中的吡喃葡萄糖-糖醇,容器中的基于(吡喃葡萄糖-糖醇)的颗粒通过旋转容器而保持运动。

1. 制备基于吡喃葡萄糖-糖醇颗粒的方法,所述吡喃葡萄糖-糖醇由 1-0- α -D-吡喃葡萄糖-D-甘露醇(1,1GPM)、6-0- α -D-吡喃葡萄糖-D-山梨醇(1,6GPS)和 1-0- α -D-吡喃葡萄糖-D-山梨醇(1,1GPS)组成,该方法包含:

- 将吡喃葡萄糖-糖醇糖浆带入到至少 90°C 温度的条件下,以重量计,该糖浆的干物质含量至少为 80%,吡喃葡萄糖-糖醇含量至少为干物质重量的 95%,

- 与含有吡喃葡萄糖-糖醇的种子连续混合,所述混合通过在包含基于吡喃葡萄糖-糖醇颗粒的开放旋转容器中同时分散吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子来进行,借此吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子在包含于容器内的基于吡喃葡萄糖-糖醇的颗粒表面进行混合,

- 从容器中回收基于吡喃葡萄糖-糖醇的颗粒,

- 并结晶包含在所述颗粒中的吡喃葡萄糖-糖醇,容器中的基于吡喃葡萄糖-糖醇的颗粒通过旋转容器而保持运动。

2. 根据权利要求 1 所述的方法,结晶包含在所述颗粒中的吡喃葡萄糖-糖醇后,将基于吡喃葡萄糖-糖醇的颗粒转入到干燥器中以减少残余的水份,然后转入到研磨和筛分工具中,从而得到含有吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末。

3. 根据权利要求 2 的方法,其中吡喃葡萄糖-糖醇糖浆以液滴的形式被加入到容器中。

4. 根据权利要求 2 的方法,其中吡喃葡萄糖-糖醇糖浆以喷射物的形式被加入到容器中。

5. 根据权利要求 1 至 4 任一所述的方法,其中容器的旋转轴相对于水平面是倾斜的。

6. 根据权利要求 1 至 4 任一所述的方法,其中基于吡喃葡萄糖-糖醇的颗粒通过充溢在容器出口处而被回收。

7. 根据权利要求 1 至 4 任一所述的方法,其中回收的是具有 100 μ m 到 50,000 μ m 直径的颗粒。

8. 根据权利要求 1 至 4 任一所述的方法,其中种子/糖浆的比例不大于 4/1。

9. 根据权利要求 1 至 4 任一所述的方法,其中容器是具有坚实平底的槽或开放贮槽的形式。

10. 根据权利要求 9 的方法,其中容器的旋转轴形成了相对于水平面为 25° 到 45° 的角度。

11. 根据权利要求 1 至 4 任一所述的方法,其中回收的吡喃葡萄糖-糖醇颗粒是成熟的,以便提高其结晶性,通过将颗粒保持在 50°C 到 90°C 下 20 分钟到 2 小时,同时保持颗粒在空气流中运动。

12. 根据权利要求 11 的方法,其中研磨并干燥吡喃葡萄糖-糖醇的成熟回收颗粒以便获得在 2% 到 10% 之间的残留水分。

13. 根据权利要求 1-4 任一项所述的方法,以干物质的重量计,吡喃葡萄糖-糖醇的含量至少为 98%。

14. 粉末,包含通过根据权利要求 1 至 4 任一所述的方法得到的吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒。

15. 根据权利要求 14 的粉末,

- 其通过在低于颗粒熔点的温度下使吡喃葡萄糖-糖醇颗粒成熟、干燥以使残余水分

含量在 2-10%之间、然后再研磨并通过筛分方式来分级的方式获得，

- 根据试验 A, 其压缩值大于 220N。

16. 根据权利要求 15 所述的粉末, 其中吡喃葡萄糖 - 糖醇结晶颗粒的压缩值在 250 到 400N 之间。

17. 粉末, 包含根据权利要求 16 的吡喃葡萄糖 - 糖醇结晶颗粒, 其具有, 根据 HOSOKAWA 法, 在 0.700 到 0.750g/ml 之间的充气密度和在 0.700 到 0.750g/ml 之间的填充密度。

18. 制备片剂的方法, 通过使用包含根据权利要求 14 所述的或通过权利要求 1 至 4 任一所述的方法获得的吡喃葡萄糖 - 糖醇结晶颗粒的粉末。

19. 制备糖果的方法, 通过使用包含根据权利要求 14 所述的或通过权利要求 1 至 4 任一所述的方法获得的吡喃葡萄糖 - 糖醇结晶颗粒的粉末。

制备包含吡喃葡萄糖 - 糖醇结晶颗粒的粉末的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及连续制备包含吡喃葡萄糖糖醇结晶颗粒的粉末的方法。

背景技术

[0002] 本发明意义下的“吡喃葡萄糖 - 糖醇”指的是选自 1-0- α -D- 吡喃葡萄糖 -D- 甘露醇 (1, 1GPM)、6-0- α -D- 吡喃葡萄糖 -D- 山梨醇 (1, 1GPS) 和 1-0- α -D- 吡喃葡萄糖 -D- 山梨醇 (1, 1GPS) 的化合物。

[0003] 这些吡喃葡萄糖 - 糖醇是异麦芽酮糖和海藻糖氢化的结果, 它们本身经蔗糖的异构化而产生, 所述蔗糖通过特殊微生物的酶活性分离出来。

[0004] 这些微生物中最公知的是经肮杆菌属 (例如 *P. rubrum* CBS 547.77)、欧文菌属 (例如 *E. rhapsodici* NCPPB 1578)、灵杆菌属 (例如 *S. marcescens* NCIB 8285 或 *S. plymouthica* ATCC 15982)、白联珠菌属 (例如 *L. mesenteroides* NRRL B-521f 或 ATCC 10830a)、假单胞菌属 (例如 *P. mesoacidophila* MX-45)、土壤杆菌属 (例如 *A. radiobacter* MX-232)、克雷伯氏菌属或肠杆菌属 *sp.*

[0005] 异麦芽酮糖和海藻糖可以被作为混合物而氢化或分别氢化 (异麦芽酮糖从海藻糖中的分离尤其通过结晶或色谱技术来实现)。

[0006] 尽管单独氢化异麦芽酮糖理论上应该产生 1, 6GPS 和 1, 1GPM 的等摩尔数混合物, 但是显示的却是每个异构体的比例实际上在 43% 到 57% 之间。

[0007] 1, 6GPS 和 1, 1GPM 的这些混合物一般以其结晶形式上市, 商品名为 ISOMALT[®] 或 ALATINIT[®]。

[0008] 同样, 单独氢化海藻糖也会得到 1, 6GPM 和 1, 1GPS 的混合物。

[0009] 吡喃葡萄糖 - 糖醇, 单独或是作为混合物, 或甚至是各种相对比例, 都能用作低卡路里甜味剂。例如 ISOMALT[®] 就用在糖果中, 面包产品中, 甜点中, 果酱中, 巧克力中, 口腔糖中和许多饮食项目中。

[0010] 结晶三个吡喃葡萄糖 - 糖醇混合物的常规方法通常要求具体的装置并结合真空蒸发、实际的结晶和干燥 (Carbohydrates in Industrial Synthesis, M. A. CLARKE 编, Verlag Dr Alber Bartens KG, Berlin, 1992, 第 48 页)。

[0011] 然而, 这些方法都有缺点, 那就是很难使用简单的装置, 并且还难于连续操作因为获得结晶混合物需要较长的持续时间。

[0012] 事实上, 这些结晶方法不能允许全部吡喃葡萄糖 - 糖醇母液在一个步骤中纯化。为了优化结晶产量, 因此需要进行两或三个连续的结晶步骤。

[0013] 目前已知的是, 很难结晶 1, 1GPS 本身, 而且 1, 1GPS 也扰乱了 1, 6GPS 和 1, 1GPM 的结晶。这样在连续的结晶步骤期间母液在 1, 1GPS 中的浓缩就使两个异构体的结晶方法复杂化并且降低了其效率。

[0014] 为了寻找对这个缺陷的补救方法, EP 专利 1173453 描述了结晶吡喃葡萄糖 - 糖醇

的方法,其包括将包含一个或多个溶解的吡喃葡萄糖-糖醇的液体与包含了一个或多个所述的吡喃葡萄糖-糖醇的良好的固体颗粒在气体中于混悬液内进行接触。

[0015] 然而,这个方法产生了额外的步骤,要强制性地基本上除去混合物中的溶剂成分,由此通过引入加热到可以达到 250°C 温度的空气来实现,并且在沉淀中处理得到的吡喃葡萄糖-糖醇物质以回收主要的固体物质组合物,其中组合物含有来自所述吡喃葡萄糖-糖醇的大量结晶。

[0016] 这仍然需要继续对所述吡喃葡萄糖-糖醇结晶组合物进行额外的干燥,然后研磨并筛分以便最终得到具有吡喃葡萄糖-糖醇颗粒的产品,其中颗粒包含彼此随机聚集成块的大量微晶体。

[0017] EP 专利 1172370 记载了用于获得吡喃葡萄糖-糖醇结晶固体混合物的其它溶液。

[0018] 这个专利记载的方法,根据其可以获得固体结晶混合物,其中组合物含有 20% 到 70% 的 1, 1GPM、23% 到 70% 的 1, 1GPS 和 2% 到 25% 的 1, 1GPS, 包括在提供了细长冷却区域的挤压机中连续加入带有吡喃葡萄糖-糖醇晶种的异麦芽酮糖和海藻糖的氢化混合物(由蔗糖制备)。

[0019] 更具体的是,该方法包括:

[0020] - 在具有 2% 到 10% 重量水份的吡喃葡萄糖-糖醇水溶液中,在低于所述吡喃葡萄糖-糖醇晶种熔点的温度下加入吡喃葡萄糖-糖醇晶种,以及

[0021] - 在存在晶种的情况下冷却并捏合所述的吡喃葡萄糖-糖醇水溶液,以便生成从喷嘴中连续挤出的吡喃葡萄糖-糖醇的糊。

[0022] 在生成最终的粉末产品的范围内,还提到了接下来的强力分散、成熟、干燥等步骤。

[0023] 然而,在这个方法中,冷却用于通过提高溶液的过饱和水平来进行结晶。因此需要通过在高温下加热具有高浓度吡喃葡萄糖-糖醇的溶液来降低粘度,以便在短时间内均匀分散晶种。

[0024] 这个方法具有吸收大量能量的缺点,因为其要求形成糖膏,例如过饱和的物质,其包含晶种和在高温(等于 140°C)和高压下通过加热而降低的粘度。

[0025] 也需要使用这个特别的加热装置以便防止由低温导致的粘度增加而引起的可混合性和可分散性的劣化,而且重要的是要保持低粘度以便在有限的时间内分散并混合晶种。

[0026] 另一方面,该方法还要求精密监控种子 1, 1GPM/1, 6GPS/1, 1GPS 的比例以便使加入到挤压机中的吡喃葡萄糖-糖醇溶液是相同的。

[0027] 结果是,现有技术的结晶方法具有昂贵、复杂和费时的缺点。

发明内容

[0028] 本发明的主要目的是提供一种制备包含吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末的方法,其对上述缺点的敏感性低,根据该方法可以有效地获得包含吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末,其具有希望的性质。

[0029] 根据本发明的制备吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的方法不要求非常高浓度的吡喃葡萄糖-糖醇,也不需要制粒/结晶步骤期间为监控或准确测定温度而进行任何特别的

努力。

[0030] 此外,本发明的方法不包括形成任何糖膏,也不使用剪切力和捏合力,但是通过在低于吡喃葡萄糖-糖醇熔点的温度下使结块的混合物成熟,确实在同时发生的包衣、结晶结块和成块的基础上简化了,以便形成固体颗粒。

[0031] 根据本发明,提供了用于制备包含吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末的方法,其包含连续混合具有至少 80%重量含量的干物质的吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和基于干物质为至少 95%重量含量,优选至少 98%重量的吡喃葡萄糖-糖醇,混合通过同时在包含基于(吡喃葡萄糖-糖醇)颗粒的开放旋转容器中分散吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子来进行,借此吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子在包含于容器内的基于(吡喃葡萄糖-糖醇)的颗粒表面进行混合,从容器中回收基于(吡喃葡萄糖-糖醇)的颗粒并结晶包含在所述颗粒中的吡喃葡萄糖-糖醇,容器中的基于(吡喃葡萄糖-糖醇)的颗粒通过旋转容器而保持运动。

[0032] 当进行本发明的方法时,吡喃葡萄糖-糖醇糖浆优选以细分的形式加入到容器中,例如以液滴或水珠、喷射物或喷射束的形式加入。

[0033] 根据上述方法的优选实施方案,吡喃葡萄糖-糖醇糖浆,其具有至少 80%重量含量的干物质,被加热到至少 90°C 的温度,并在包含有吡喃葡萄糖-糖醇种子的容器中连续混合,其中要选择种子/糖浆的比例、尺寸、旋转轴的方向和容器的旋转速度,以便使从容器中回收的产品呈现具有约为 100 到 50,000 μm 平均直径的颗粒形式。

[0034] 本发明的方法可以在以下装置中进行,其中装置包括:

[0035] - 开放的旋转容器,其具有可以水平倾斜的旋转轴,

[0036] - 用于将一部分吡喃葡萄糖-糖醇糖浆带入到容器内部区域的工具,其部分地填充在物质之上,并在其中将其分散,优选分割成以上提到的形式和少许包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子,以及

[0037] - 用于在部分填充到容器中的移动物表面将吡喃葡萄糖-糖醇糖浆和包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子混合的工具。

[0038] 基于(吡喃葡萄糖-糖醇)的颗粒优选通过充溢在容器出口处而被回收,并可以是成熟的以便提高其通过将颗粒转入到具有尺寸特征的旋转筒中的结晶性,这样,容器中颗粒的停留时间是足够提供吡喃葡萄糖-糖醇结晶的。

[0039] 然后颗粒可以转入到干燥器中以便减少残留的水分,然后转入到研磨和筛分工具中。

[0040] 在进行根据本发明的方法时,吡喃葡萄糖-糖醇糖浆,商业上可得到的类型,其干燥物的含量至少为 70%,具有基于干物质为至少 95%重量含量的吡喃葡萄糖-糖醇,优选至少 98%重量,在具有坚实平底的槽或开放贮槽的开放旋转容器内部约 80°C 的温度下分散,其旋转轴可以水平面上倾斜 25 到 45° 角。

[0041] 有利地,在中试规模的制粒机中使用空气喷嘴在包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子的旋转床上喷雾含水糖浆。

[0042] 就包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子转入到上述混合物中以及其成分颗粒被用作包含结晶的吡喃葡萄糖-糖醇的种子来说,约 100 μm 的粒径是优选的。

[0043] 含有包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子和吡喃葡萄糖-糖醇糖浆的混合物中的重量比

为约 4/1,但是可以降到 2/1,或甚至为 1/1,根据所需要的性能。

[0044] 混合在部分填充到容器中的移动物表面进行。适当的运动在制丸机内部回收了药丸物质,据观察,形成了逐渐变大的颗粒,最大的颗粒易于来到移动物的表面。

[0045] 然后使由此得到的吡喃葡萄糖-糖醇颗粒成熟以便提高其结晶性。

[0046] 这个成熟的步骤可以通过保持移动颗粒在低于颗粒熔点的温度下在空气流中进行 20 分钟到 2 小时而完成,优选在 50°C 到 90°C 的温度下。

[0047] 然后干燥此颗粒产品以便获得在 2% 到 10% 之间的残留水分。

[0048] 然后颗粒可以被研磨成需要的粒径,然后通过筛分分类;然后通过筛分除去的颗粒可以被有利地在上述容器中重复使用以使用作包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子。

[0049] 得到的包含根据本发明吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末的特征在于,其具有大于 220N 的加压值,根据试验 A,优选在 250 到 400N 之间,甚至更加优选在 280 到 350N 之间。

[0050] 根据以下试验 A,其被记载于 EP 专利 220103 中,Applicant 公司所有,测定包含吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的所述粉末的压缩性。这个试验 A 包含对力的测定,以牛顿表示,这是包含,在研磨和筛分后,粒径在 250 到 1250 μm 之间的吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒粉末的典型的压缩性。使用的测定装置是硬度计 ERWEKA TBH 30GMD。

[0051] 因此这个力在此表示了片剂的抗压性,其中片剂是圆柱形的,具有凸面(曲率半径 13mm),具有 13mm 的直径,6mm 的厚度和 0.845g 的重量例如表观密度为 1.48g/ml。

[0052] 结果显示,包含根据本发明吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末具有较高的加压值,就 Applicant 公司的认识来说,这是还没有被记载的。

[0053] 通过 HOSOKAWA 公司上市的商标为 POWDER TESTER 的装置使用制造商推荐的方法来测定充气密度(aerated density)、压缩密度(packed density)和倾斜角。

[0054] 在这些条件下,包含吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末,其具有 250 μm 到 1250 μm 的粒径,具有在 0.700g/ml 到 0.750g/ml 之间的充气密度,压缩密度也在 0.700g/ml 到 0.750g/ml 之间,倾斜角在 42° 到 45° 之间。

具体实施方式

[0055] 以下实施例说明了通过使用根据本发明的方法制备包含吡喃葡萄糖-糖醇的结晶颗粒粉末。

[0056] 实施例

[0057] 制备吡喃葡萄糖-糖醇(化合物 A)的 70% 干燥物混悬液,并置于蒸发容器中以便获得具有约 85% 干燥物含量的吡喃葡萄糖-糖醇糖浆(化合物 A 的吡喃葡萄糖-糖醇含量显示在下表 1 中,以混合物成分总数的干重表示)。

[0058] 将这个吡喃葡萄糖-糖醇糖浆置于约 135°C 的贮存槽中,从中通过泵连续取样,其中泵通过喷嘴提供了其作为水珠的分散物。

[0059] 分散所述吡喃葡萄糖-糖醇糖浆的同时,向中试规模的制粒机中连续加入额外的种子物质以便达到约 4 份种子对 1 份吡喃葡萄糖-糖醇糖浆的种子/糖浆重量比。

[0060] 通过连续重复利用所产生的凝结物质部分来获得种子。

[0061] 任何固态吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒都可以用于为最初制粒提供的种子。

[0062] 没有为控制颗粒机的温度而进行特别的努力(其保持 90°C 的命令)。

[0063] 制粒机以约每分钟 6.5 转数的速度旋转,其倾斜 30°,这样就能获得具有约为 100 μm 到 50,000 μm 平均直径的颗粒。

[0064] 在这个制粒步骤后,通过在成熟装置(延长旋转槽)中完成结晶化来使所述的颗粒成熟。

[0065] 将由此获得的成熟颗粒进行强力研磨然后在流化床中通过使用 60°C 的空气干燥 30 分钟。

[0066] 干燥后,它们就呈现了包含约 6% 残留水分的粉末形式(水分值根据 KARL FISHER 法测定)。

[0067] 在流化床滚转式传送器的出口,将干燥粉末加入到常规的研磨设备中。然后筛分干燥的粉末,并在制粒机中再次利用其中的一部分作为包含吡喃葡萄糖-糖醇的种子。

[0068] 剩下的粉末是包含根据本发明吡喃葡萄糖-糖醇结晶颗粒的粉末(化合物 B)。

[0069] 下表 1 显示了化合物 A 和 B 的吡喃葡萄糖-糖醇组合物,以及 DSC 参数(熔点和焓)的测定结果。

[0070]

表 1

	化合物 A	化合物 B
1, 1GPS(干重%)	0.3	0.3
1, 1GPM(干重%)	48.3	48.1
1, 6GPS(干重%)	50.7	50.2
DSC 分析		
1 st 吸热峰		
- 熔化温度(°C)	95.39	99.25
- 焓(J/g)	34.28	81.26
2 nd 吸热峰		
- 熔化温度(°C)	146.24	125.23
- 焓(J/g)	116.20	54.10
残留水分	2.5	6.0

[0071] 通过根据本发明方法粒化的化合物 A 在吡喃葡萄糖-糖醇化学组合物中没有变化。

[0072] 然而,这导致了化合物 B 熔化热曲线的变化,这通过化合物 B 第二吸热峰的熔点和焓的显著下降来表示,也伴随着所述化合物 B 第一吸热峰的焓略微下降。

[0073] 下表 2 显示了化合物 A 和 B 的压缩性、充气密度和填充密度、倾斜角以及流动性测定的结果。

[0074]

表 2

	化合物 A	化合物 B
根据试验 A 的压缩性 (牛顿)	26	317
充气密度 (g/ml)	0.936	0.729
填充密度 (g/ml)	0.936	0.729
倾斜角 (°)	41	44

[0075] 因此根据本发明的方法得到了包含比起始产物密度低的吡喃葡萄糖 - 糖醇结晶颗粒粉末,尤其是显著的压缩性。