



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103492403 A

(43) 申请公布日 2014. 01. 01

(21) 申请号 201280013713. 0

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 03. 19

C07H 15/24 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07F 1/04 (2006. 01)

61/453, 642 2011. 03. 17 US

C07F 1/06 (2006. 01)

13/422, 170 2012. 03. 16 US

A23L 1/22 (2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013. 09. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/029613 2012. 03. 19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/125991 EN 2012. 09. 20

(71) 申请人 伊比西(北京)植物药物技术有限公司

地址 100176 北京市亦庄经济技术开发区宏
达北路12号创新大厦B座2区307室
100176

(72) 发明人 师锦刚 王汉生 邓铭明 丁继恩
吴燕燕

(74) 专利代理机构 北京永新同创知识产权代理
有限公司 11376

代理人 程大军 栾星明

权利要求书4页 说明书18页

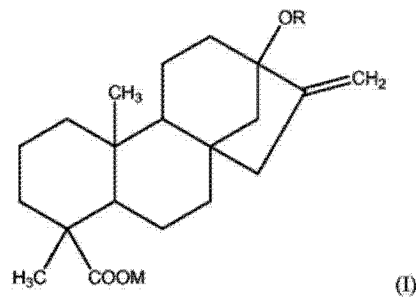
(54) 发明名称

莱鲍迪甙B及其衍生物

(57) 摘要

本发明描述了包括甜菊甜味剂和甜菊醇糖甙的盐的组合物,其中所述组分的浓度提供改善的口味特性,其中所述甜菊甜味剂的苦味、后味和后味持续被降低或消除。

1. 包含式 I 的经纯化的化合物：



其中 M 为能够代替氢原子的任何适合的阳离子，例如碱金属或碱土金属、氨基酸、铵离子等；且

R 为氢原子或糖。

2. 如权利要求 1 所述的经纯化的化合物，其中 M 为钠离子或钾离子。
3. 如权利要求 1 或 2 之一所述的经纯化的化合物，其中所述糖为单糖或寡糖。
4. 如权利要求 3 所述的经纯化的化合物，其中所述单糖为葡萄糖（右旋糖）、果糖（左旋糖）、半乳糖、鼠李糖、木糖和 / 或核糖。
5. 如权利要求 3 所述的经纯化的化合物，其中所述寡糖为蔗糖、麦芽糖、乳糖、- 葡萄糖 - 葡萄糖、- 葡萄糖 (- 葡萄糖) - 葡萄糖、- 葡萄糖 (- 鼠李糖) - 葡萄糖。
6. 如权利要求 5 所述的经纯化的化合物，其中 M 为钾离子且 R 为葡萄糖 (- 葡萄糖) - 葡萄糖。
7. 如权利要求 5 所述的经纯化的化合物，其中 M 为钠离子且 R 为葡萄糖 (- 葡萄糖) - 葡萄糖。
8. 制备甜菊醇或甜菊醇糖甙的羧酸盐的方法，包括以下步骤：
使甜菊醇或甜菊醇糖甙与碱反应，使得形成羧酸盐。
9. 如权利要求 8 所述的方法，其中碱与可能的羧酸含量的比例为 1:1。
10. 如权利要求 8 所述的方法，其中碱与可能的羧酸的含量的比例为至少 10 摩尔 %。
11. 如权利要求 8-10 之一所述的方法，其中所述碱为胺、氨基酸、金属碳酸盐、金属碳酸氢盐、金属氢氧化物或金属氧化物。
12. 如权利要求 8-11 之一所述的方法，其中所述方法在含水环境中进行。
13. 如权利要求 8-12 之一所述的方法，其中所述方法在至少约 30°C 至约回流温度下进行。
14. 如权利要求 8-13 之一所述的方法，其中分离所述羧酸盐。
15. 如权利要求 8-14 之一所述的方法，其中所述甜菊醇糖甙为莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、杜克甙 A 或其混合物。
16. 如权利要求 8-14 之一所述的方法，其中所述甜菊醇糖甙为莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 D 或其混合物。
17. 制备甜菊提取物的羧酸盐的方法，包括以下步骤：
使甜菊提取物与碱反应，使得甜菊提取物的一种或多种成分形成羧酸盐。
18. 如权利要求 17 所述的方法，其中所述甜菊提取物成分包含莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、

莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、杜克甙 A 或其混合物中的一种或多种。

19. 如权利要求 17 所述的方法,其中所述甜菊提取物成分包含莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 D 或其混合物中的一种或多种。

20. 如权利要求 17-19 之一所述的方法,其中碱与可能的羧酸含量的比例为 1:1。

21. 如权利要求 17-19 之一所述的方法,其中碱与可能的羧酸含量的比例为至少 10 摩尔 %。

22. 如权利要求 17-21 之一所述的方法,其中所述碱为胺、氨基酸、金属碳酸盐、金属碳酸氢盐、金属氢氧化物或金属氧化物。

23. 如权利要求 17-22 之一所述的方法,其中所述方法在含水环境中进行。

24. 如权利要求 17-23 之一所述的方法,其中所述方法在至少约 30°C 至约回流的温度下进行。

25. 如权利要求 17-24 之一所述的方法,其中分离所述羧酸盐。

26. 制备如权利要求 1-7 之一所述的式 I 的化合物的方法,包括以下步骤:

使一种或多种甜菊醇或甜菊醇糖甙与胺、氨基酸、M 的氢氧化物、M 的氧化物、M 的碳酸盐或 M 的碳酸氢盐反应。

27. 如权利要求 26 所述的方法,其中所述甜菊醇糖甙为莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、杜克甙 A 或其混合物。

28. 如权利要求 26 或 27 之一所述的方法,其中 M 为钾或钠。

29. 如权利要求 26、27 或 28 之一所述的方法,其中所述反应在含水环境中发生。

30. 如权利要求 26-29 之一所述的方法,还包括将所述反应混合物加热至至少约 30°C 至约回流温度。

31. 甜味剂组合物,其包含如权利要求 1-7 之一所述的化合物及甜味剂。

32. 如权利要求 31 所述的甜味剂组合物,其中所述甜味剂为甜菊的经纯化的提取物或罗汉果甙 V。

33. 如权利要求 32 所述的甜味剂组合物,其中所述甜菊的经纯化的提取物包含范围为约 50%-约 100% 的莱鲍迪甙 A。

34. 如权利要求 33 所述的甜味剂组合物,其中所述甜菊的经纯化的提取物包含范围为约 95%-约 100% 的莱鲍迪甙 A。

35. 如权利要求 32-34 之一所述的甜味剂组合物,其中所述甜菊的经纯化的提取物与如权利要求 1-7 中所述的化合物的比例为约 6:4-约 95:5。

36. 如权利要求 35 所述的甜味剂组合物,其中所述比例为约 7:3。

37. 基本上由 RB 组成的经纯化的莱鲍迪甙 B (RB) 甜味剂。

38. 如权利要求 37 所述的经纯化的莱鲍迪甙 B (RB) 甜味剂,其中所述 RB 的纯度为 99% 或更高。

39. 如权利要求 37 或 38 之一所述的经纯化的莱鲍迪甙 B (RB) 甜味剂,其中任何检测出的苦味低于莱鲍迪甙 A (RA)。

40. 莱鲍迪甙 B 羧酸盐和莱鲍迪甙 A 的混合物。

41. 如权利要求 40 所述的混合物,其中基于摩尔的比例为约 1:9-约 9:1。
42. 如权利要求 40 或 41 之一所述的混合物,其中所述盐为钠盐或钾盐。
43. 莱鲍迪甙 B 羧酸盐和甜菊提取物的混合物。
44. 如权利要求 43 所述的混合物,其中基于重量的比例为约 1:9-约 9:1。
45. 如权利要求 42 或 43 之一所述的混合物,其中所述盐为钠盐或钾盐。
46. 莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、杜克甙或其混合物中的一种或多种与莱鲍迪甙 B 羧酸盐的混合物。
47. 如权利要求 46 所述的混合物,其中基于摩尔的比例为约 1:9-约 9:1。
48. 如权利要求 46 或 47 之一所述的混合物,其中所述盐为钠盐或钾盐。
49. 基本上由莱鲍迪甙 A 和莱鲍迪甙 B 组成的混合物。
50. 如权利要求 49 所述的混合物,其中基于重量的比例为约 1:1。
51. 如权利要求 49 或 50 之一所述的混合物,其中所述 RA 的 HPLC 纯度为至少 95%,且 RB 的 HPLC 纯度为至少 95%。
52. 莱鲍迪甙 A 和莱鲍迪甙 B 的混合物,其中所述混合物中不存在莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、或杜克甙中的一种或多种。
53. 如权利要求 52 所述的混合物,其中所述 RA 的 HPLC 纯度为至少 95%,且 RB 的 HPLC 纯度为至少 95%。
54. 莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、或杜克甙之一与 RB 的混合物。
55. 如权利要求 54 所述的混合物,其中 RB 的 HPLC 纯度为至少 95%。
56. 包含 RB、RA 或 RD 中的一种或多种以及碱的甜味剂组合物。
57. 如权利要求 56 所述的组合物,其中所述碱为胺、金属氢氧化物、金属氧化物、氨基酸、金属碳酸盐、或金属碳酸氢盐。
58. 如权利要求 57 所述的组合物,其中所述碱为金属氢氧化物。
59. 如权利要求 58 所述的组合物,其中所述金属为碱金属或碱土金属。
60. 如权利要求 59 所述的组合物,其中所述碱金属为钠或钾。
61. 如权利要求 56-60 之一所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。
62. 基本上由甜菊提取物组成的混合物,其中所述混合物包含高于 1 重量% 莱鲍迪甙 B(RB)。
63. 如权利要求 62 所述的混合物,其中所述混合物包含约 1-30 重量%RB。
64. 如权利要求 62 或 63 所述的混合物,其中所述甜菊提取物具有高于 90% 的总甜菊醇糖甙纯度。
65. 如权利要求 64 所述的混合物,其中所述甜菊提取物具有高于 95% 的总甜菊醇糖甙纯度。
66. 如权利要求 64 或 65 所述的混合物,其中总甜菊醇糖甙包含莱鲍迪甙 A(RA) 和 / 或莱鲍迪甙 D(RD)。

67. 如权利要求 66 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 70:30-99:1。
68. 如权利要求 67 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 75:25-95:5。
69. 如权利要求 68 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 80:20-95:5。
70. 如权利要求 69 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 85:15-95:5。
71. 如权利要求 70 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为约 90:10。
72. 如权利要求 66-71 之一所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。

莱鲍迪甙 B 及其衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求 2012 年 3 月 16 日提交的发明名称为“莱鲍迪甙 B 及其衍生物”的美国实用专利申请第 13/422,170 号的权益,且还根据 35U.S.C. § 119(e) 要求 2011 年 3 月 17 日提交的发明名称为“莱鲍迪甙 B 及其衍生物”的美国临时申请序列号 61/453,642 的权益,将其全部援引加入本文。

技术领域

[0003] 本发明大体上涉及包括莱鲍迪甙 B 的盐形式的基于甜菊的甜味剂组合物。人们认为使用莱鲍迪甙 B 的盐形式有助于消除与甜菊甜味剂相关的苦的后味。

背景技术

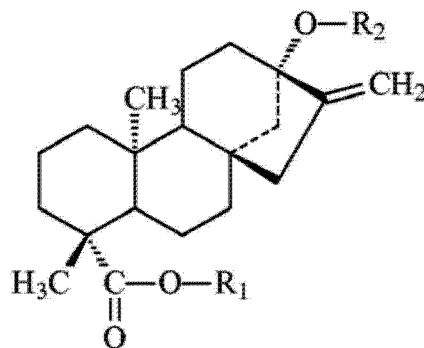
[0004] 甜菊是葵花科(菊科(Asteraceae))中的有约 240 个物种草本植物和灌木的属,产于亚热带和热带南美洲和中美洲。

[0005] 物种甜菊(*Stevia rebaudiana* Bertoni)通常被称为甜叶菊、糖叶、或简称甜菊,由于其具有甜的叶子而被广泛种植。传统上,已将所述叶子用作甜味剂。甜菊糖甙和莱鲍迪甙是甜菊植物的叶中发现的糖甙的主要成分。

[0006] 甜菊提取物通常包含高百分比的二萜甜菊醇的糖甙。甜菊(*Stevia rebaudiana*)的叶包含 10 种不同的甜菊醇糖甙。人们认为甜菊醇糖甙是高强度的甜味剂(约为蔗糖的 250-300 倍),并且已作为用于一系列食物产品的甜味剂,在多个国家中使用若干年。甜菊糖甙和莱鲍迪甙 A 是主要的甜味化合物,并且通常伴有较少量的其它甜菊醇糖甙。由于甜味较高且苦味较低,因此莱鲍迪甙 A 的味质优于甜菊糖甙(Phytochemistry68, 2007, 1855-1863)。

[0007] 甜菊醇及其糖甙(其为添加剂甜菊醇糖甙中的主要甜味剂)的结构和化学文摘注册号如下所示:

[0008]



[0009]

	化合物名称	C.A.S. 号	R ₁	R ₂
1	甜菊醇	471-80-7	H	H
2	甜菊双糖甙	41093-60-1	H	β -Glc- β -Glc(2→1)
3	甜菊糖甙	57817-89-7	β -Glc	β -Glc- β -Glc(2→1)
4	莱鲍迪甙 A	58543-16-1	β -Glc	β -Glc- β -Glc(2→1) β -Glc(3→1)
5	莱鲍迪甙 B	58543-17-2	H	β -Glc- β -Glc(2→1) β -Glc(3→1)
6	莱鲍迪甙 C	63550-99-2	β -Glc	β -Glc- β -Rha(2→1) β -Glc(3→1)
7	莱鲍迪甙 D	63279-13-0	β -Glc- β -Glc(2→1)	β -Glc- β -Glc(2→1) β -Glc(3→1)
8	莱鲍迪甙 E	63279-14-1	β -Glc- β -Glc(2→1)	β -Glc- β -Glc(2→1)
9	莱鲍迪甙 F	438045-89-7	β -Glc	β -Glc- β -Xyl(2→1) β -Glc(3→1)
10	悬钩子甙	63849-39-4	β -Glc	β -Glc
11	杜克甙 A	64432-06-0	β -Glc	β -Glc- α -Rha(2→1)

[0010] 甜菊醇糖甙配制物通常为易溶于水和乙醇的白色至淡黄色粉末。所述粉末可能是无味的或具有轻微的特征性气味。在相同的条件下,水溶液比蔗糖甜 200-300 倍。由于其提取物的甜度是糖甜度的多达 300 倍,因此随着对于低碳水化合物、低糖食品替代物的需求增加,甜菊受到关注。

[0011] 医学研究还已显示甜菊在治疗肥胖症和高血压中的可能的益处。由于甜菊对于血糖的作用可忽略,因此其作为天然甜味剂对于需要控制碳水化合物饮食摄入的人具有吸引力。

[0012] 甜菊甜味剂,例如甜菊醇糖甙之一的莱鲍迪甙 A(RA) 被认为是有前途的糖的替代物,但其仍然具有一些缺陷。当其溶于水溶液中时,具有与糖显著不同的口味特性,例如起甜慢、苦味和持续的后味。这些缺陷为导致客户对甜菊甜味剂例如 RA 不满意的一些原因。即使甜菊甜味剂已被 FDA 批准作为食品添加剂,但口味特征已成为其在食品或饮料应用中的关键障碍。通常认为甜菊甜味剂中的一些杂质与上述缺点有关。近年来,已大量关注于获得高纯 RA,由初始的 50%、80%、90% 至目前的 95%、97%、99%、直至 100%。然而,对于 100% 纯度,感官测试仍然显示 200ppm 水溶液不能带来与糖接近的完美的口味,且在较高的浓度下例如在 500ppm 浓度下强烈地出现苦味和后味问题。作为甜味剂且作为有前途的糖的替代物,必须进一步改善 RA 等的口味,以满足对于其在食品和饮料中的应用,特别是在高浓度下的应用的感官要求。

[0013] 因此,需要能够克服上述现有缺点中的一个或多个的改善的甜菊甜味剂。

发明内容

[0014] 本发明出人意料地发现莱鲍迪甙 B(RB) 提供了掩盖、降低或消除甜菊提取物组合中苦味的能力。具体而言,包含甜菊醇糖甙的组合物通常具有苦的后味。相对于给定的组合物,这样的对苦味的掩盖通过引入具体量的 RB 实现。通常,其为约 1- 约 30 重量 % 的 RB 比剩余重量的组合物。

[0015] 本发明描述了莱鲍迪甙 B(RB) 盐以及制备 RB 盐和能够包含高浓度的 RB 盐且在低 pH 值下保持稳定的 RB 盐的溶液的方法。RB 的盐自身可以用作甜味剂且与其他甜菊糖甙(不包括 RD) 例如 RA 相比较苦味较少。可选地,包括莱鲍迪甙的盐,以及一种或多种甜菊醇糖甙例如甜菊醇、甜菊双糖甙、甜菊糖甙、莱鲍迪甙 A(RA)、莱鲍迪甙 B(RB)、莱鲍迪甙 C(RC)、莱鲍迪甙 D(RD)、莱鲍迪甙 E(RE)、莱鲍迪甙 F(RF)、悬钩子甙和杜克甙 A(DA) 的组合物也是甜的,并且具有相对于不包含 RB 盐的这些组合物具有改善的口味特性。生成的包含或不包含其他甜菊醇糖甙的包含 RB 盐的组合物克服了甜菊甜味剂的上述缺点中的一个或多个。

[0016] 发明人出人意料地发现, RB 的含水盐改善了甜菊甜味剂组合物的口味。例如,不含任何额外的甜菊醇糖甙或甜菊提取物的 RB 的盐起甜味剂的作用。使用 RB 的盐及甜菊甜味剂的组合改善了所述组合的口味特征。

[0017] 还出人意料地发现,任选地包含甜菊醇糖甙例如 RA 的 RB 的盐在约 2.7 的 pH 下保持稳定。由于许多饮料例如苏打水具有酸性的 pH 特征,因此这是 RB 的应用的一个重要的方面。

[0018] 莱鲍迪甙 B(RB) 是甜菊的甜味组分之一,其可以通过水提取或水-醇提取而以澄清的液体的形式获自甜菊叶。RB 的纯度取决于提取的类型。甜菊的叶的质量可能不同,这取决于若干因素,例如气候条件、土壤类型、光、灌溉方法、种植、加工和储存系统。如果需要,可以通过提取方法提供纯度为 90% 或更高的 RB。与其他甜菊醇糖甙相比较, RB 具有较短的起甜特性。基于此特征,单独的 RB 和包含 RB 的混合物具有成为现有甜味剂的替代物的可能。例如, RA 为增甜食品或饮料的良好选择。如果客户要求较短的起甜特性,则当 RA 与 RB 一起使用时,食品或饮料可以提供更好的口味。通常,经纯化的 RB 可应用于其中期望甜度和短的起甜特性的许多情况。

[0019] 在另一个方面,已出人意料地发现,纯度为至少 95%(例如 96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、99.99%、100%) 的经纯化的 RB 具有适合的甜度,但苦味少于 RA。因此,例如 RB 与 RA 的组合提供了与单独的 RA 相比较苦味较少的甜味剂。出人意料地, RB 与其他甜味剂增效地作用。指出这一点是由于一些文献将 RB 描述为苦味物质。

[0020] 尽管公开了多个实施方案,但由以下的详细说明,本发明的其它实施方案对于本领域技术人员而言将是显而易见的。显而易见,可以在各个明显的方面对本发明进行修改而完全不偏离本发明的精神和范围。因此,应将所述详细说明理解为实质上的说明而不是限制。

具体实施方式

[0021] 在说明书和权利要求中,术语“包括”和“包含”是开放式的术语,并且应理解为是指“包括,但不限于……”。这些术语涵盖更具限定性的术语“实质上由……组成”和“由……

组成”。

[0022] 应注意,当用于本文和所附的权利要求中时,单数形式“一”包括复数引用,除非上下文明确另有所指。此外,本文中术语“一”、“一个或多个”和“至少一个”可以互换使用。还应注意的是,术语“包含”、“包括”、“其特征在于”和“具有”可以互换使用。

[0023] 除非以另外方式限定,否则在这里使用的所有技术术语和科学术语都具有与本发明所述领域的普通技术人员的普遍理解相同的含义。将在这里明确提到的所有出版物和专利,出于全部目的,援引加入本文,这些目的包括描述和公开在可能与本发明有联系的出版物中被报道的化学制品、仪器、统计分析和方法。本说明书中引用的所有参考文献都将被用作代表所述领域的技术水平。在这里没有任何内容被推论为承认本发明没有资格早于由在先发明公开的所述内容。

[0024] 本文中提及的短语“甜菊甜味剂”是指包括甜菊植物中发现的一种或多种甜菊醇糖甙的甜菊提取物,特别是包含 RA 和甜菊植物中发现的一种或多种甜菊醇糖甙的甜菊提取物。这些包括但不限于甜菊的组分例如甜菊醇、甜菊双糖甙、甜菊糖甙、莱鲍迪甙 A (RA)、莱鲍迪甙 B (RB)、莱鲍迪甙 C (RC)、莱鲍迪甙 D (RD)、莱鲍迪甙 E (RE)、莱鲍迪甙 F (RF)、悬钩子甙和杜克甙 A (DA)。

[0025] 通常,甜菊甜味剂包含莱鲍迪甙 A 和莱鲍迪甙 D、或莱鲍迪甙 A 和甜菊糖甙、或莱鲍迪甙 A 和莱鲍迪甙 B。

[0026] 已出人意料地发现,通过增加具有后味的包括莱鲍迪甙 A 和 / 或其他甜菊组分例如甜菊醇糖甙的组合物中存在的莱鲍迪甙 B 的量,增加约 1-30 重量%的莱鲍迪甙 B 克服了、降低了、消除了、或掩盖了莱鲍迪甙 A (和 / 或导致后味的给定的组合物的组分) 的后味。直至本公开之时,仍未了解莱鲍迪甙 B 能够弱化甜菊醇糖甙例如莱鲍迪甙 A 的后味作用。莱鲍迪甙 A 是甜菊提取物的主要组分。

[0027] 在一个方面,包含或不包含甜菊醇糖甙例如 RA 的 RB 的盐在低 pH 下保持稳定。术语“稳定”指 RB 的盐形式在 pH 低于 7,具体而言低于约 6,特别是低于约 3 时保持其口味特性的益处。似乎当与 RB 的盐组合时或当以其自身的盐形式(例如 RA 的盐形式、RD 的盐形式等)存在时,还会使甜菊醇糖甙例如 RA 具备此稳定性。

[0028] 额外地,通过包含 RB 的盐,包含或不包含一种或多种表面活性剂,甜菊甜味剂的后味持续的特性被降低或消除。

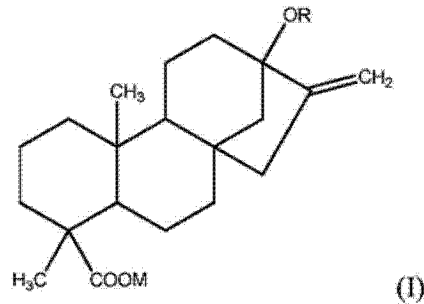
[0029] 甜菊甜味剂例如莱鲍迪甙 A (RA) 是糖的适合的替代物。然而,RA 的实际应用是成问题的。当将 RA 添加至食品或饮料(“食品产品”)中时且当在所述食品产品中使用高于约 500ppm RA 时,没有可察觉到的甜味增加。

[0030] 在水溶液中,约 250ppm RA 提供最大的甜味。如果 RA 的浓度升高至高于约 250ppm,则甜度和浓度之间没有线性关系。

[0031] 一些像苏打水的食品应用例如可乐要求非常高的甜度特性,特别是在低 pH 值下。例如,200ppm 和 500ppm 的水溶液之间的比较证明甜度未随 RA 的浓度增加而增加。因此,甜菊甜味剂要求新的方法,以在高的甜味剂浓度下获得增加的甜度。

[0032] 本发明所述的莱鲍迪甙 B (RB) 的盐可单独使用或与各种甜味剂组合使用以增加甜度,和 / 或降低或消除苦味,和 / 或降低或消除后味,和 / 或降低或消除持续的后味,和 / 或提供与糖的甜度特性相似的甜度特性。本发明所述的新羧酸盐具有通式 (I) :

[0033]



[0034] 其中 M 为能够代替氢原子的任何适合的阳离子例如碱金属或碱土金属、氨基酸、铵离子等,且 R 为氢或糖部分。

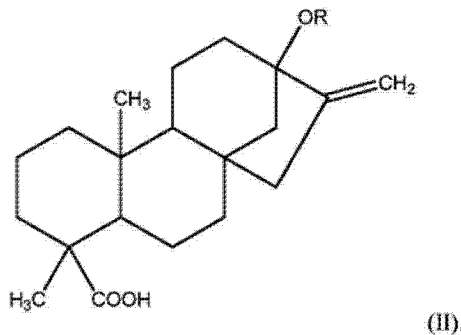
[0035] 在一个方面, M 为钠离子、铵、锂或钾离子。

[0036] 在另一个方面, M 为镁、钙、锶或钡离子。

[0037] 在一个方面, RB 部分的糖为单糖或寡糖。适合的单糖包括例如葡萄糖(右旋糖)、果糖(左旋糖)、半乳糖、鼠李糖、木糖和/或核糖。在另一个方面,糖可以任选地为葡萄糖、麦芽糖、乳糖、-葡萄糖-葡萄糖、-葡萄糖(-葡萄糖)-葡萄糖、-葡萄糖(-鼠李糖)-葡萄糖。

[0038] 甜菊包含甜菊醇的一些组分,例如由式(II)表示的那些:

[0039]



[0040] 其中 R 基团不同时,式 II 的化合物示于表 1 中。

R	式 II
氢	甜菊醇
β -Glc- β -Glc(2 \rightarrow 1)	甜菊双糖甙
β -Glc- β -Glc(2 \rightarrow 1)	莱鲍迪甙 B
β -Glc(3 \rightarrow 1)	

[0042] 作为甜菊提取物中的天然组分,甜菊醇及其衍生物例如莱鲍迪甙 B(RB) 由式 II 涵盖。

[0043] 表 1 列举了天然存在于甜菊提取物中的组分。R 也可以表示其他基团,从而相应的式 II 不限于天然存在于甜菊中的化合物。例如,当 R 为 β -Glc 时,式 II 指甜菊单糖甙,其

不天然存在于甜菊提取物中。

[0044] 参考式 II, R 可以为单糖或寡糖。

[0045] 适合的单糖包括葡萄糖 (右旋糖)、果糖 (左旋糖)、半乳糖、鼠李糖、木糖和 / 或核糖。

[0046] 适合的寡糖包括蔗糖、麦芽糖、乳糖、- 葡萄糖 - 葡萄糖、- 葡萄糖 (- 葡萄糖) - 葡萄糖、- 葡萄糖 (- 鼠李糖) - 葡萄糖。

[0047] 例如, 当 R 为 - 葡萄糖 (- 葡萄糖) - 葡萄糖且 M 为钾时, 式 I 指莱鲍迪甙 B 的钾盐。

[0048] 当 R 为 - 葡萄糖 (- 葡萄糖) - 葡萄糖且 M 为钠时, 式 I 提供了莱鲍迪甙 B 的钠盐。

[0049] 当 R 为 - 葡萄糖 (- 葡萄糖) - 葡萄糖且 M 为钾时, 式 I 提供了莱鲍迪甙 B 的钾盐。

[0050] 羧酸盐的制备

[0051] 本发明还公开了制备如式 I 所述的新化合物的方法。

[0052] 式 II 范围内的化合物提供了一组甜菊醇的衍生物, 并且包括羧酸。因此, 碱性物质例如胺、氨基酸、金属氢氧化物等可以与所述羧酸反应。当碱性物质为包括 M 的氢氧根离子、M 的氧化物、M 的碳酸盐、或 M 的碳酸氢盐的组之一时, 且随后制备式 I 的化合物。通常, 羧酸和碱之间的反应在含水环境中。

[0053] 适合的碱物质包括但不限于金属的氧化物、金属的碳酸盐和金属的碳酸氢盐。这样的物质包括例如 NaOH、KOH、Na₂O、K₂O、Na₂CO₃、K₂CO₃、NaHCO₃ 或 KHCO₃。

[0054] 在含水环境中, 包含羧酸的甜菊醇糖甙例如甜菊醇、甜菊双糖甙或莱鲍迪甙 B 可以与 M 的氢氧化物、M 的氧化物、M 的碳酸盐、或 M 的碳酸氢盐之一反应, 以提供式 I 的化合物。

[0055] 在合适的碱性条件下, RA 可以被转化为 RB, 其继而又可以被转化为 RB 的盐。同样地, 莱鲍迪甙 D 也可以被转化为 RB。

[0056] 考虑到对食品和饮料的不同加工, RA、RB 和 / 或 RD 与碱的简单共混物可以实现与式 I 的化合物相似的结果。例如, RA 与 KOH 的共混物 (摩尔比为 1:1) 经历加热过程例如高温烹饪, 并且可以具有在烹饪开始时使用 RebB 的钾盐相同的效果。

[0057] 同样地, 甜菊醇糖甙例如莱鲍迪甙 C、D、E、F、甜菊单糖甙、悬钩子甙和杜克甙 A 可以在碱性或酸性条件下在 C-19 位置被水解, 以提供羧酸或羧酸盐。

[0058] 当制备作为反应物的 M 的碳酸盐或 M 的碳酸氢盐时, 反应系统的温度通常在高于室温的温度下进行。

[0059] 可以通过已知的方法, 例如通过结晶、HPLC 制备、柱色谱等, 分离和 / 或纯化甜菊醇糖甙的盐形式。通常, 甜菊醇糖甙的盐形式的纯度为至少 80 重量%, 更特别地为 90 重量%, 甚至更特别地为高于 95 重量%。理想地, 甜菊醇糖甙的盐形式的纯度为 96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9% 或更高。

[0060] 在一个方面, RB 盐和 RA 的混合物可以通过对所使用的碱的百分比的合适的选择而实现。例如, 50mol% 碱将提供基于摩尔的 50%RB 盐和 50%RA 的混合物。作为实例, 可以按照下文的实施例 1 的步骤制备 RB 盐和 RA 的混合物。对于碱的量的选择可以实现混合物中 RB 盐的整体百分比, 并且可以自约 1mol% 碱 -100mol% 碱变化, 其中 100mol% 碱将会将所有的 RA 转化为 RB 盐。在一个实施方案中, 混合物将提供 50%RB 盐和 50%RA。当然, 此比例可以根据使用的碱的量变化。

[0061] 技术效果

[0062] 本发明描述的化合物（盐），特别是莱鲍迪甙 B (RB) 的盐为高强度甜味剂，其具有在较高的甜菊物质（其来自所述甜菊物质）浓度下提供增加的甜度的良好能力。因此，本发明解决了例如以下问题：其中具有约 500ppm-1000ppm 的高浓度莱鲍迪甙 A 的溶液与 300ppm RA 的溶液相比较没有可察觉的甜度增加。换言之，本发明描述的盐提供了具有较高浓度的甜菊甜味剂且其中可察觉的甜度也增加的溶液。

[0063] 也许更重要的是，本发明所述的盐自身为甜味剂。许多具有优于它们的非盐形式或未经纯化形式的改善的性质。因此，羧酸盐可以单独地使用或与食物组合使用。

[0064] 当本发明所述的化合物，特别是莱鲍迪甙 B 的盐，与其他甜菊甜味剂或其他甜味剂例如 RA 共混时，产生在低 pH 值下，例如在 pH2.7 下稳定的组合物。

[0065] 本发明所述的化合物，特别是莱鲍迪甙 B 的盐，也可以与其他甜味剂共混以形成新的甜味剂组合物。这样的组合物具有降低的或被消除的与典型的甜菊甜味剂或甜菊提取物相关的后味和 / 或苦味。

[0066] 为了避免破坏 RB 的盐的性质，例如食品安全、其天然质量、和零热量方面，表面活性剂的可能的候选物应具有相应的特性，例如天然存在、摄入安全、没有后味、和 / 或没有热量含量。

[0067] 作为甜味剂，甜的口味的认可决定其市场价值。由于与甜菊醇组分相关的苦味或后味，仍然需要自甜菊甜味剂消除这些缺点。

[0068] 本发明描述的组合物可以用于饮料、汤和饮料配制品，该饮料、汤和饮料配制品选自包含碳酸饮料、非碳酸饮料、冰冻饮料、半冰冻（“冰凌”）饮料、非冰冻饮料、方便饮料、浓缩饮料（粉末状的、冰冻的或者糖浆）、乳品、非乳品、草药饮料、非草药饮料、含咖啡因饮料、不含咖啡因饮料、含酒精饮料、不含酒精饮料、经调味的饮料、不经调味的饮料、基于蔬菜的饮料、基于果实的饮料、基于根 / 块茎 / 球茎的饮料、基于坚果的饮料、基于其它植物的饮料、基于可乐的饮料、基于巧克力的饮料、基于肉的饮料、基于海鲜的饮料、基于其它动物的饮料、基于藻类的饮料、高热量饮料、低热量饮料、和无热量饮料的组，任选地在开放容器、罐、瓶子或者其它的包装中配制。这些饮料和饮料配制品可以是即饮、即炊、即混、未加工或者成分形式，并且可以使用一种或多种 RB 盐作为仅有的甜味剂或作为助甜味剂。

[0069] 所述组合物可被用于源自基于乳品的产品、基于谷类食物的产品、烘焙产品、基于蔬菜的产品、基于果实的产品、基于根 / 块茎 / 球茎的产品、基于坚果的产品、基于其它植物的产品、基于蛋类的产品、基于肉类的产品、基于海鲜的产品、基于其它动物的产品、基于藻类的产品、经处理的（例如涂敷）产品、经保藏的（例如定量配给的即食食品）食品、和合成的（例如凝胶）产品的食品 and 食品配制品（例如甜味剂、汤、酱、调味品、香料、油、脂肪和调味品）中。这些食品和食品配制品可以是即食、即炊、即混、未加工或者成分形式，并可以使用一种或多种 RB 盐作为仅有的甜味剂或者助甜味剂。

[0070] 本发明的组合物可被用于选自包含源自基于乳品的产品、基于谷类食物的产品、烘焙产品、基于蔬菜的产品、基于果实的产品、基于根 / 块茎 / 球茎的产品、基于坚果的产品、基于树胶的产品、基于其它植物的产品、基于蛋类的产品、基于肉类的产品、基于海鲜的产品、基于其它动物的产品、基于藻类的产品、经处理的（例如涂敷）产品、经保藏的（例如定量配给的即食食品）食品、和合成的（例如凝胶）产品的组的糖果、甜食、甜点和快餐。这

些糖果、甜食、甜点和快餐可以是即食、即炊、即混、未加工或者成分形式，并可以使用所述组合物作为仅有的甜味剂或者助甜味剂。

[0071] 本发明的组合物可用于处方药和非处方药，分析、诊断试剂盒和治疗，其选自包含体重控制、营养增补剂、维生素、婴儿饮食、糖尿病患者饮食、运动员饮食、老年人饮食、低碳水化合物饮食、低脂饮食、低蛋白饮食、高碳水化合物饮食、高脂饮食、高蛋白饮食、低热量饮食、无热量饮食、口腔卫生产品（例如牙膏、漱口水、漱口液、牙线、牙刷、其它工具）、个人护理产品（例如肥皂、洗发水、染发剂、洗液、香膏、药膏、软膏、纸制品、香水、口红、其它化妆品）、其中味觉或者嗅觉是一个因素的专业牙科制品，（例如液体、可咀嚼、可吸入、可注射、药膏、树脂、染发剂、垫片、牙线、工具）；医疗产品、兽医产品和其中味觉或者嗅觉是一个条件的外科手术产品（例如液体、可咀嚼、可吸入、可注射、药膏、树脂、染发剂、垫片、牙线、工具），和药用复合填充物、糖浆、胶囊、凝胶和包衣产品的组中。

[0072] 本发明描述的组合物可用于选自包含以下的组中的消费品包装材料和容器中：塑料膜、热固性树脂和热塑性树脂、树胶、金属箔、纸、瓶、盒子、墨水、油漆、粘合剂和包装涂料产品。

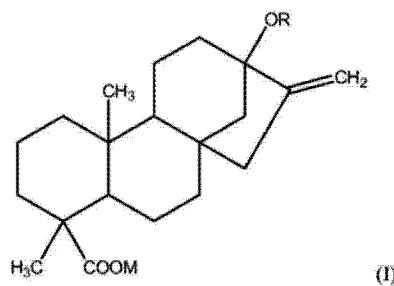
[0073] 本发明描述的组合物可用于多种产品中，包括：甜味剂、助甜味剂、包衣的甜味剂棒、棒冰、药匙（人用和兽医用）、牙科仪器、预增甜的一次性餐具和器皿、香囊、可食用香囊、百花香 (potpourri)、可食用百花香、人造花、可食用人造花、衣物、可食用衣物、按摩油、和可食用按摩油。

[0074] 本发明所述的组合物也可以与“人造甜味剂”一起使用。人造甜味剂是除蔗糖以外的那些，例如环己氨基磺酸盐及其盐、三氯蔗糖、阿斯巴甜、糖精及其盐、甜菊 (Truvia™)、莱鲍迪甙 A、木糖醇、安赛蜜等。

[0075] 基于本发明的原理，使用者可以根据温度、pH 值、浓度、粘度等的变化选择或调节表面活性剂的类型、种类、其他参数以获得期望的技术目的。

[0076] 以下连续地标号为 1 至 61 的段落提供了本发明的各方面。在一个实施方案中，在第一段落 (1) 中，本发明提供了具有式 I 的经纯化的化合物：

[0077]



[0078] 其中 M 为能够代替氢原子的任何适合的阳离子，例如碱金属或碱土金属、氨基酸、铵离子等；且

[0079] R 为氢原子或糖。

[0080] 2. 如段落 1 所述的经纯化的化合物，其中 M 为钠或钾离子。

[0081] 3. 如段落 1 或 2 之一所述的经纯化的化合物，其中所述糖为单糖或寡糖。

[0082] 4. 如段落 3 所述的经纯化的化合物，其中所述单糖为葡萄糖（右旋糖）、果糖（左旋糖）、半乳糖、鼠李糖、木糖和 / 或核糖。

[0083] 5. 如段落 3 所述的经纯化的化合物,其中所述寡糖为蔗糖、麦芽糖、乳糖、-葡萄糖-葡萄糖、-葡萄糖(-葡萄糖)-葡萄糖、-葡萄糖(-鼠李糖)-葡萄糖。

[0084] 6. 如段落 5 所述的经纯化的化合物,其中 M 为钾离子且 R 为 -葡萄糖(-葡萄糖)-葡萄糖。

[0085] 7. 如段落 5 所述的经纯化的化合物,其中 M 为钠离子且 R 为 -葡萄糖(-葡萄糖)-葡萄糖。

[0086] 8. 制备甜菊醇或甜菊醇糖甙的羧酸盐的方法,包括以下步骤:

[0087] 使甜菊醇或甜菊醇糖甙与碱反应,使得形成羧酸盐。

[0088] 9. 如段落 8 所述的方法,其中碱与可能的羧酸含量的比例为 1:1。

[0089] 10. 如段落 8 所述的方法,其中碱与可能的羧酸的含量的比例为至少 10 摩尔%。

[0090] 11. 如段落 8-10 之一所述的方法,其中所述碱为胺、氨基酸、金属碳酸盐、金属碳酸氢盐、金属氢氧化物或金属氧化物。

[0091] 12. 如段落 8-11 之一所述的方法,其中所述方法在含水环境中进行。

[0092] 13. 如段落 8-12 之一所述的方法,其中所述方法在至少约 30°C 至约回流的温度下进行。

[0093] 14. 如段落 8-13 之一所述的方法,其中分离所述羧酸盐。

[0094] 15. 如段落 8-14 之一所述的方法,其中所述甜菊醇糖甙为莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、杜克甙 A 或其混合物。

[0095] 16. 如段落 8-14 之一所述的方法,其中所述甜菊醇糖甙为莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 D 或其混合物。

[0096] 17. 制备甜菊提取物的羧酸盐的方法,包括以下步骤:

[0097] 使甜菊提取物与碱反应,使得与甜菊提取物的一种或多种成分形成羧酸盐。

[0098] 18. 如段落 17 所述的方法,其中所述甜菊提取物成分包含莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、杜克甙 A 或其混合物中的一种或多种。

[0099] 19. 如段落 17 所述的方法,其中所述甜菊提取物成分包含莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 D 或其混合物中的一种或多种。

[0100] 20. 如段落 17-19 之一所述的方法,其中碱与可能的羧酸含量的比例为 1:1。

[0101] 21. 如段落 17-19 之一所述的方法,其中碱与可能的羧酸含量的比例为至少 10 摩尔%。

[0102] 22. 如段落 17-21 之一所述的方法,其中所述碱为胺、氨基酸、金属碳酸盐、金属碳酸氢盐、金属氢氧化物或金属氧化物。

[0103] 23. 如段落 17-22 之一所述的方法,其中所述方法在含水环境中进行。

[0104] 24. 如段落 17-23 之一所述的方法,其中所述方法在至少约 30°C 至约回流的温度下进行。

[0105] 25. 如段落 17-24 之一所述的方法,其中分离所述羧酸盐。

[0106] 26. 制备如段落 1-7 之一所述的式 I 的化合物的方法,包括以下步骤:

[0107] 使一种或多种甜菊醇或甜菊醇糖甙与胺、氨基酸、M 的氢氧化物、M 的氧化物、M 的

碳酸盐或 M 的碳酸氢盐反应。

[0108] 27. 如段落 26 所述的方法,其中所述甜菊醇糖甙为莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、杜克甙 A 或其混合物。

[0109] 28. 如段落 26 或 27 之一所述的方法,其中 M 为钾或钠。

[0110] 29. 如段落 26、27 或 28 之一所述的方法,其中所述反应在含水环境中发生。

[0111] 30. 如段落 26-29 之一所述的方法,还包括将所述反应混合物加热至至少约 30°C 至约回流的温度。

[0112] 31. 甜味剂组合物,其包含如段落 1-7 之一所述的化合物及甜味剂。

[0113] 32. 如段落 31 所述的甜味剂组合物,其中所述甜味剂为甜菊的经纯化的提取物或罗汉果甙 V。

[0114] 33. 如段落 32 所述的甜味剂组合物,其中所述甜菊的经纯化的提取物包含范围为约 50%-约 100% 的莱鲍迪甙 A。

[0115] 34. 如段落 33 所述的甜味剂组合物,其中所述甜菊的经纯化的提取物包含范围为约 95%-约 100% 的莱鲍迪甙 A。

[0116] 35. 如段落 32-34 之一所述的甜味剂组合物,其中所述甜菊的经纯化的提取物与如段落 1-7 中所述的化合物的比例为约 6:4-约 95:5。

[0117] 36. 如段落 35 所述的甜味剂组合物,其中所述比例为约 7:3。

[0118] 37. 基本上由 RB 组成的经纯化的莱鲍迪甙 B (RB) 甜味剂。

[0119] 38. 如段落 37 所述的经纯化的莱鲍迪甙 B (RB) 甜味剂,其中所述 RB 的纯度为 99% 或更高。

[0120] 39. 如段落 37 或 38 之一所述的经纯化的莱鲍迪甙 B (RB) 甜味剂,其中任何检测出的苦味低于莱鲍迪甙 A (RA)。

[0121] 40. 莱鲍迪甙 B 羧酸盐和莱鲍迪甙 A 的混合物。

[0122] 41. 如段落 40 所述的混合物,其中基于摩尔的比例为约 1:9-约 9:1。

[0123] 42. 如段落 40 或 41 之一所述的混合物,其中所述盐为钠盐或钾盐。

[0124] 43. 莱鲍迪甙 B 羧酸盐和甜菊提取物的混合物。

[0125] 44. 如段落 43 所述的混合物,其中基于重量的比例为约 1:9-约 9:1。

[0126] 45. 如段落 42 或 43 之一所述的混合物,其中所述盐为钠盐或钾盐。

[0127] 46. 莱鲍迪甙 B 羧酸盐和莱鲍迪甙 A、莱鲍迪甙 B、莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、杜克甙或其混合物中的一种或多种的混合物。

[0128] 47. 如段落 46 所述的混合物,其中基于摩尔的比例为约 1:9-约 9:1。

[0129] 48. 如段落 46 或 47 之一所述的混合物,其中所述盐为钠盐或钾盐。

[0130] 49. 基本上由莱鲍迪甙 A 和莱鲍迪甙 B 组成的混合物。

[0131] 50. 如段落 49 所述的混合物,其中基于重量的比例为约 1:1。

[0132] 51. 如段落 49 或 50 之一所述的混合物,其中所述 RA 的 HPLC 纯度为至少 95%,且 RB 的 HPLC 纯度为至少 95%。

[0133] 52. 莱鲍迪甙 A 和莱鲍迪甙 B 的混合物,其中所述混合物中不存在莱鲍迪甙 C、莱

鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、或杜克甙中的一种或多种。

[0134] 53. 如段落 52 所述的混合物,其中所述 RA 的 HPLC 纯度为至少 95%,且 RB 的 HPLC 纯度为至少 95%。

[0135] 54. RB 和莱鲍迪甙 C、莱鲍迪甙 D、莱鲍迪甙 E、莱鲍迪甙 F、甜菊糖甙、甜菊单糖甙、甜菊双糖甙、悬钩子甙、或杜克甙之一的混合物。

[0136] 55. 如段落 54 所述的混合物,其中 RB 的 HPLC 纯度为至少 95%。

[0137] 56. 包含 RB、RA 或 RD 中的一种或多种以及碱的甜味剂组合物。

[0138] 57. 如段落 56 所述的组合物,其中所述碱为胺、金属氢氧化物、金属氧化物、氨基酸、金属碳酸盐、或金属碳酸氢盐。

[0139] 58. 如段落 57 所述的组合物,其中所述碱为金属氢氧化物。

[0140] 59. 如段落 58 所述的组合物,其中所述金属为碱金属或碱土金属。

[0141] 60. 如段落 59 所述的组合物,其中所述碱金属为钠或钾。

[0142] 61. 如段落 56-60 之一所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。

[0143] 以下连续地标号为 8 至 25 的段落提供了本发明的其他方面。在一个实施方案中,在段落 8 中,基本上由莱鲍迪甙 A (RA) 和莱鲍迪甙 B (RB) 组成的混合物。

[0144] 9. 如段落 8 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 70:30-99:1。

[0145] 10. 如段落 9 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 75:25-95:5。

[0146] 11. 如段落 10 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 80:20-95:5。

[0147] 12. 如段落 11 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 85:15-95:5。

[0148] 13. 如段落 12 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为约 90:10。

[0149] 14. 如段落 13 所述的混合物,其中所述混合物还包含莱鲍迪甙 D。

[0150] 15. 如段落 14 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。

[0151] 16. 包含 RB、RA 或 RD 中的一种或多种以及碱的甜味剂组合物。

[0152] 17. 如段落 16 所述的组合物,其中所述碱为胺、金属氢氧化物、金属氧化物、氨基酸、金属碳酸盐或金属碳酸氢盐。

[0153] 18. 如段落 17 所述的组合物,其中所述碱为金属氢氧化物。

[0154] 19. 如段落 18 所述的组合物,其中所述金属为碱金属或碱土金属。

[0155] 20. 如段落 19 所述的组合物,其中所述碱金属为钠或钾。

[0156] 21. 如段落 16 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。

[0157] 22. 如段落 17 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。

[0158] 22. 如段落 17 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。

[0159] 23. 如段落 18 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。

[0160] 24. 如段落 19 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约

10:1-1:10。

[0161] 25. 如段落 20 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。

[0162] 以下连续地标号为 8 至 17 的段落提供了本发明的更多方面。在一个实施方案中,在段落 8 中,基本上由甜菊提取物组成的混合物,其中所述混合物包含约 1-30 重量 % 莱鲍迪甙 B(RB)。

[0163] 9. 如段落 8 所述的混合物,其中所述甜菊提取物具有高于 90% 的总甜菊醇糖甙纯度。

[0164] 10. 如段落 8 所述的混合物,其中所述甜菊提取物具有高于 95% 的总甜菊醇糖甙纯度。

[0165] 11. 如段落 9 或 10 所述的混合物,其中总甜菊醇糖甙包含莱鲍迪甙 A(RA) 和 / 或莱鲍迪甙 D(RD)。

[0166] 12. 如段落 11 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 70:30-99:1。

[0167] 13. 如段落 12 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 75:25-95:5。

[0168] 14. 如段落 13 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 80:20-95:5。

[0169] 15. 如段落 14 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 85:15-95:5。

[0170] 16. 如段落 15 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为约 90:10。

[0171] 17. 如段落 11-16 之一所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。

[0172] 以下连续地标号为 8 至 44 的段落提供了本发明的更多方面。在一个实施方案中,在段落 8 中,基本上由甜菊提取物组成的混合物,其中所述混合物包含约 1-30 重量 % 莱鲍迪甙 B(RB)。

[0173] 9. 如段落 8 所述的混合物,其中所述甜菊提取物具有高于 90% 的总甜菊醇糖甙纯度。

[0174] 10. 如段落 8 所述的混合物,其中所述甜菊提取物具有高于 95% 的总甜菊醇糖甙纯度。

[0175] 11. 如段落 9 所述的混合物,其中总甜菊醇糖甙包含莱鲍迪甙 A(RA) 和 / 或莱鲍迪甙 D(RD)。

[0176] 12. 如段落 11 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 70:30-99:1。

[0177] 13. 如段落 12 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 75:25-95:5。

[0178] 14. 如段落 13 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 80:20-95:5。

[0179] 15. 如段落 14 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 85:15-95:5。

[0180] 16. 如段落 15 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为约 90:10。

[0181] 17. 如段落 10 所述的混合物,其中总甜菊醇糖甙包含莱鲍迪甙 A(RA) 和 / 或莱鲍迪甙 D(RD)。

[0182] 18. 如段落 17 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 70:30-99:1。

[0183] 19. 如段落 18 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 75:25-95:5。

[0184] 20. 如段落 19 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 80:20-95:5。

[0185] 21. 如段落 20 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 85:15-95:5。

[0186] 22. 如段落 21 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为约 90:10。

- [0187] 23. 如段落 11 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0188] 24. 如段落 12 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0189] 25. 如段落 13 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0190] 26. 如段落 14 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0191] 27. 如段落 15 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0192] 28. 如段落 16 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0193] 29. 如段落 17 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0194] 30. 如段落 18 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0195] 31. 如段落 19 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0196] 32. 如段落 20 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0197] 33. 如段落 21 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0198] 34. 如段落 22 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比例为 30:70-5:95。
- [0199] 35. 包含 RB、RA 或 RD 中的一种或多种以及碱的甜味剂组合物。
- [0200] 36. 如段落 35 所述的组合物,其中所述碱为胺、金属氢氧化物、金属氧化物、氨基酸、金属碳酸盐或金属碳酸氢盐。
- [0201] 37. 如段落 36 所述的组合物,其中所述碱为金属氢氧化物。
- [0202] 38. 如段落 37 所述的组合物,其中所述碱为碱金属或碱土金属。
- [0203] 39. 如段落 38 所述的组合物,其中所述碱金属为钠或钾。
- [0204] 40. 如段落 39 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。
- [0205] 41. 如段落 36 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。
- [0206] 42. 如段落 37 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。
- [0207] 43. 如段落 38 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。
- [0208] 44. 如段落 39 所述的组合物,其中所述莱鲍迪甙与碱基于摩尔的比例为约 10:1-1:10。
- [0209] 以下连续地标号为 1 至 11 的段落提供了本发明的更多的各方面。在一个实施方案中,在第一个段落 (1) 中,本发明提供了基本上由甜菊提取物组成的混合物,其中所述混合物包含高于 1 重量 % 的莱鲍迪甙 B(RB)。
- [0210] 2. 如段落 1 所述的混合物,其中所述混合物包含约 1-30 重量 %RB。
- [0211] 3. 如段落 1 或 2 所述的混合物,其中所述甜菊提取物具有高于 90% 的总甜菊醇糖甙纯度。
- [0212] 4. 如段落 3 所述的混合物,其中所述甜菊提取物具有高于 95% 的总甜菊醇糖甙纯度。
- [0213] 5. 如段落 3 或 4 所述的混合物,其中总甜菊醇糖甙包含莱鲍迪甙 A(RA) 和 / 或莱鲍迪甙 D(RD)。
- [0214] 6. 如段落 5 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 70:30-99:1。

[0215] 7. 如段落 6 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 75:25-95:5。

[0216] 8. 如段落 7 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 80:20-95:5。

[0217] 9. 如段落 8 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为 85:15-95:5。

[0218] 10. 如段落 9 所述的混合物,其中 RA 与 RB 的重量比例为约 90:10。

[0219] 11. 如段落 5-10 所述的混合物,其中 RD 与 RA 的重量比为 30:70-5:95。

[0220] 将参考以下非限定性的实施例进一步描述本发明。对于本领域技术人员将显而易见的是可以对所述实施方案进行多种改变而不脱离本发明的范围。因此不应将本发明的范围限于本发明中所述的实施方案,其仅受权利要求所述的实施方案和那些实施方案的等同实施方案的限制。除非另有指明,否则所有的百分比均为重量百分比。

[0221] 实施例

[0222] 实施例 1 (KOH+RB)

[0223] 将 10g 莱鲍迪甙 A、100mL 氢氧化钾和 100mL 甲醇共混,随后回流 1.5 小时。在反应混合物逐渐回到室温之后,使用 HCl 水溶液 (10%) 将混合物的 pH 调节至 2.5。随着 HCl 的添加,沉淀出白色固体。在回流和沉淀期间,同时进行持续搅拌。当没有另外的固体沉淀出时,将反应混合物过滤并且用蒸馏水洗涤滤饼。将固体干燥,获得 6.5g 白色粉末 (莱鲍迪甙 B)。HPLC-MS 谱图显示 804.88,符合 RB 的 MW。

[0224] 在室温下,在搅拌下将 5g 莱鲍迪甙 B 与 40ml 水混合以形成混悬液。将 3.5mL 含水 KOH (10%) 添加至所述混悬液,直至所述混悬液变为澄清。在搅拌下将所述澄清的溶液倒入 200mL 丙酮,逐渐地自溶液沉淀出白色固体。过滤之后,用冷水洗涤滤饼并干燥。以莱鲍迪甙 B 的钾盐的形式获得 4.0g 白色粉末。

[0225] 实施例 2 (NaOH+RB)

[0226] 将 10g 莱鲍迪甙 D、20mL 氢氧化钠和 100mL 乙醇混合,随后在 70-90°C 下加热 1.5 小时。在反应混合物逐渐回到室温之后,通过添加 HCl 溶液 (10%) 将混合物的 pH 调节至 3.0。随着添加 HCl,在将溶液连续搅拌的同时沉淀出白色固体。当没有另外的固体沉淀出时,将反应溶液过滤并用蒸馏水洗涤滤饼。将固体干燥,获得 6.7g 白色粉末 (莱鲍迪甙 B)。

[0227] 在室温下,在搅拌下将 5g 白色粉末 (RB) 与 40ml 水混合以形成混悬液。将 3.3mL 含水 NaOH (10%) 添加至所述混悬液,直至所述混悬液变为澄清。通过喷雾干燥将所述澄清的溶液干燥。获得约 4.0g 白色粉末 (莱鲍迪甙 B 的钠盐)。

[0228] 实施例 3

[0229] 以下实施例说明莱鲍迪甙 B 的盐可以以高浓度溶解于酸性水溶液中。

[0230] 样品制备:通过将合适量的实施例 1 的盐和 (任选存在的)RA 溶于 pH 为 2.7 的磷酸盐缓冲溶液而制备各样品。

样品 SN	实施例 1 的盐	莱鲍迪忒 A	pH (磷酸盐缓冲液)
[0231] 2	300 ppm	700 ppm	2.7
3	400 ppm	600 ppm	2.7
5	500 ppm	无	2.7

[0232] 在 3.5 - 4.0°C 下保持

[0233] 实施例 3 的样品的结果

[0234]

样品 SN	0-5 分钟内的状态	5 小时后的状态	22 小时后的状态
2	澄清	澄清	澄清
3	澄清	澄清	较少的白色沉淀
5	白色沉淀	白色沉淀	白色沉淀

[0235] 实施例 4 (K_2O+RB)

[0236] 将 0.1mol 莱鲍迪忒 B 和 0.1mol K_2O 添加至水,并随后在 50°C 下加热,直至水溶液变为澄清。干燥之后,通过喷雾干燥获得白色粉末 (莱鲍迪忒 B 的钾盐)。

[0237] 实施例 5 (K_2CO_3+RB)

[0238] 按照实施例 4 的步骤,用 K_2CO_3 代替 K_2O ,以提供莱鲍迪忒 B 的钾盐。

[0239] 实施例 6 ($KHCO_3+RB$)

[0240] 按照实施例 4 的步骤,用 $KHCO_3$ 代替 K_2O ,以提供莱鲍迪忒 B 的钾盐。

[0241] 实施例 7

[0242] RB (实施例 1 中制备,第 1 部分) 和 RA 之间的口味比较。RA 的 HPLC 纯度为 99.0%, RB 的 HPLC 纯度为 99.1%。

[0243] HPLC 条件

[0244] 仪器:Shimadzu SPD-20A

[0245] 流动相:乙腈-水 (将 25mg 乙酸铵和 25 μ L 乙酸溶于 200mL 水,通过 0.45 μ m 膜过滤)=80:20

[0246] 柱:Agilent Zorbax NH2 (5 μ m, 4.6mm x150mm)

[0247] 流速:1mL/分钟

[0248] 温度:环境温度

[0249] 波长:210nm

[0250] 样品制备:准确地将 10mg 样品称量加入 10mL 容量瓶,添加 5mL 流动相,搅拌直至固体溶解,随后添加流动相至刻度。

[0251] 进样体积:10 μ L

[0252] RB 样品:400ppm 水溶液

[0253] RA 样品 :400ppm 水溶液

[0254] 结果 :7/10 的专家发现 RB 的甜度低于 RA,但苦味也低于 RA。RA 有强的苦味特性。

[0255] 大体上,人们发现 RB 具有与 RA 相似的口味特性,特别是对于甜度而言。由于苦味较低,RB 的口味优于 RA。

[0256] 实施例 8

[0257] RA/RB 的混合物和 RA 之间的口味比较。RA 的 HPLC 纯度为 99.0%,RB 的 HPLC 纯度为 99.1%。

[0258] RA/RB 样品 :水溶液中,RA200ppm+RB200PPM

[0259] RA 样品 :水溶液中,RA400ppm

[0260] 结果 :所有的专家都发现 RA/RB 的甜度弱于单独的 RA,但差异不显著。然而,RA/RB 混合物的苦味比 RA 溶液低得多。结果显示苦味的降低对于口味特性的改善有更大的贡献。

[0261] 结论 :所有的专家都给出了相同的判断,说明样品之间具有差异。然而,与仅 RA 的溶液相比较,RA/RB 的共混物没有明显地改变甜度特性,但通过降低溶液的苦味而改善了苦味。

[0262] 实施例 9 :

[0263] 目的 :

[0264] 评价将莱鲍迪甙 B(Reb B) 添加至莱鲍迪甙 A(Reb A) 之后的口味特性。

[0265] 物质 :

[0266] Reb A,97.2%(HPLC),由 Ningbo Green-Health Pharmaceutical Co.,Ltd. 提供。

[0267] Reb B,99.3%(HPLC),由 EPC Natural Products Co.,Ltd. 提供。

[0268] 样品制备 :

[0269] 样品为 Reb A 和 Reb B 的水溶液,或单独的 Reb A 的水溶液。Reb A 和 Reb B 的总浓度设定为 400ppm。环境温度为 20℃。

[0270] 1) 细节如下所示 :

[0271]

样品 #	Reb A/Reb B(重量 / 重量)
1	100%Reb A
2	99:1
3	95:5
4	90:10
5	85:15
6	80:20
7	75:25

8	70:30
---	-------

[0272] 结果：

[0273] 9 个人被训练进行感官评价，随后经过多次感官评价。测试给出：

[0274] RB 能够显著地影响 RA 的口味特性。

[0275] 由样品 1 至样品 4，以下正面的感官特性变得更强。

[0276] 由样品 4 至样品 8，以下负面的感官特性变得更强。

[0277] 正面的感官特性：

[0278] 缩短 RA 起甜的持续时间

[0279] 缩短 RA 后味的持续时间

[0280] 减少苦味和后味

[0281] 负面的感官特性：

[0282] 随着降低苦味，RC 的添加增加带来了更令人不适的口味，例如金属口味或涩的口味。

[0283] Reb 的增加导致总甜度降低。

[0284] 结论：

[0285] Reb A 与 Reb B 的最佳重量比例为 90:10。

[0286] ReB A 与 Reb B 的比例 (99:1-70:30) 能够提供商业应用。

[0287] 优选的重量范围为约 75:25- 约 95:5。更优选的重量范围为约 80:20- 约 95:5。当使用 85:15-95:5 的重量范围时，结果更好。

[0288] 最后，专家确定 90:10 的比例最佳。

[0289] 实施例 10：

[0290] 当将莱鲍迪甙 D (Reb D) 添加至实施例 9 中的样品中并通过添加水将莱鲍迪甙的总浓度保持在 400ppm 时，专家发现在相同的条件下 Reb D 能够改善感官口味特性。

[0291] 发现 RD 与 RA 的重量比为 30:70-5:95，Reb A、B 和 D 的共混物能够提供令人愉悦的口味。

[0292] 添加 Reb D 提供了更好的口味。

[0293] 实施例 11

[0294] 根据实施例 9 和 10，通过调节莱鲍迪甙的总浓度以进行感官评价，本发明的研究者发现在水溶液中适合的莱鲍迪甙的浓度范围为 100ppm-1000ppm。（莱鲍迪甙总计为 100-1000ppm，包括 RA+RB 或 RA+RB+RD）（优选实施例 9 的样品 4）。在饮料中，发现 400-600ppm 是优选的。

[0295] 实施例 12

[0296] 根据实施例 9，使用 EPC Natural Products Co., Ltd. 提供的以下产品（样品 1-7）代替 Ningbo Green-health Pharmaceutical Co., Ltd. 提供的 RA (97.2%, HPLC)，以实现相同的感官结果。

[0297]

样品编号	产品 ID	产品细节
1	SG95(RA50)	总甜菊醇糖甙: 95.52%; RA: 53.60%.
2	SG95(RA60)	总甜菊醇糖甙: 95.58%; RA: 63.14%.
3	SG95(RA80)	总甜菊醇糖甙: 96.02%; RA: 85.86%.
4	RA95	RA : 95.54%.
5	RA97	RA : 98.00%.
6	RA97S	RA: 97.46%; RD: 1.50%.
7	RA99	RA: 99.48%.

[0298] 样品 1-7 具有不同的后味程度,但仅是轻微的。当在实施例 9 的条件下与 RB 共混时,通过感官评价注意到较短的起甜、较短的后味持续和较低的苦味。样品 1-7 具有可接受的特性。在此情况中,添加 RB 对于改善总体口味特性是正面的因素。

[0299] 尽管已参考优选的实施方案描述本发明,但本领域技术人员应认识到可以对形式和细节进行改变而不脱离本发明的精神和范围。在整个说明书中引用的全部参考文献,包括背景技术中引用的那些,都全文援引加入本发明。使用不超过常规的实验,本领域技术人员应认识到或能够确定本文中具体地描述的本发明的具体实施方案的许多等同实施方案。意图将这样的等同实施方案包括在权利要求的范围内。