

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2012 年 12 月 13 日(13.12.2012)



(10) 国際公開番号  
**WO 2012/169661 A1**

- (51) 国際特許分類:  
C07D 209/20 (2006.01) A61P 1/02 (2006.01)  
A23L 1/22 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)  
A61K 9/14 (2006.01) A61P 3/04 (2006.01)  
A61K 31/405 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 47/26 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/065176
- (22) 国際出願日: 2012 年 6 月 7 日(07.06.2012)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2011-128660 2011 年 6 月 8 日(08.06.2011) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 味の素株式会社 (AJINOMOTO CO., INC.) [JP/JP]; 〒1048315 東京都中央区京橋一丁目 1 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 森 健一 (MORI, Kenichi) [JP/JP]; 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社内 Kanagawa (JP).
- (74) 代理人: 山城 章宏 (YAMASHIRO, Akihiro); 〒2108681 神奈川県川崎市川崎区鈴木町 1 - 1 味の素株式会社知的財産部内 Kanagawa (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: MONATIN POLYVALENT METAL SALT CRYSTAL

(54) 発明の名称: モナティン多価金属塩結晶

(57) Abstract: [Problem] To provide a novel monatin crystal capable of forming a sweet composition that resists decomposition even when exposed to heat and humidity together with a reducing salt. [Solution] It was found that a (2R,4R)-monatin polyvalent metal salt crystal solves said problem.

(57) 要約: [課題]還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い甘味組成物を形成しうる、新規モナティン結晶を提供することである。[解決手段] (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶によって、上記課題が解決されることを見出した。



WO 2012/169661 A1

## 明細書

## モナティン多価金属塩結晶

## 〔技術分野〕

## 〔0001〕

本発明は、新規（2R, 4R）モナティン多価金属塩結晶に関する。また、当該結晶を含有する甘味組成物に関する。更に還元糖を含有する甘味組成物に関する。

## 〔背景技術〕

## 〔0002〕

モナティンは、南アフリカの北部トランスバール（northern Transvaal）地方に自生する植物シュレロチトン イリシホリアス（*Schlerochiton ilicifolius*）の根皮から単離された天然由来のアミノ酸誘導体であり、R. Vleggaar等により、その構造に関し、(2S, 4S)-2-amino-4-carboxy-4-hydroxy-5-(3-indolyl)-pentanoic acid ((2S, 4S)-4-hydroxy-4-(3-indolylmethyl)-glutamic acid) と報告されている（非特許文献1）。また、この天然植物由来の（2S, 4S）体（天然型モナティン）の甘味強度は、同文献等によると、ショ糖の800倍～1400倍と報告されている。モナティンの合成法については、幾つかの方法が報告されているものの、それらの多くは立体異性体混合物の合成法に関するものであり、天然型モナティンと同一化学構造式を有する4種の立体異性体それぞれを純品として合成、単離し、それらの諸性質を詳細に調べ、報告した例は古くは殆ど無かった。（特許文献1～3、非特許文献2～3）

## 〔0003〕

近年、モナティンの製法について、いくつかの研究がなされ（特許文献4～5）、また、モナティン結晶については、いくつかの知見が報告されているが、多価金属塩結晶の実施例およびその効果に関する記載はなかった。（特許文献6～10）

〔特許文献1〕ZA 87/4288

〔特許文献2〕ZA 88/4220

〔特許文献 3〕 US 5, 994, 559

〔特許文献 4〕 W02003-056026

〔特許文献 5〕 W02003-059865

〔特許文献 6〕 W02003-045914

〔特許文献 7〕 US2005-272939

〔特許文献 8〕 特開2005-154291

〔特許文献 9〕 特開2006-052213

〔特許文献10〕 特開2010-155817

〔非特許文献 1〕 R. Vleggaar et. Al., J. Chem. Soc. Perkin Trans., 3095-3098, (1992)

〔非特許文献 2〕 Holzapfel et. al., Synthetic Communications, 24 (22), 3197-3211 (1994)

〔非特許文献 3〕 K. Nakamura et. al., Organic Letters, 2, 2967-2970 (2000)

〔発明の開示〕

〔発明が解決しようとする課題〕

〔0004〕

本発明の課題は、還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い甘味組成物を形成しうる、新規モナティン結晶を提供することである。

〔課題を解決するための手段〕

〔0005〕

本発明者等は鋭意検討を行った結果、(2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶によって、上記課題が解決されることを見出した。

〔0006〕

すなわち、本発明は、以下の態様を含む。

〔1〕 (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔2〕 多価金属塩が二価金属塩であることを特徴とする、〔1〕記載の(2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔3〕 多価金属塩がアルカリ土類金属塩であることを特徴とする、〔2〕記載の(

2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

〔4〕多価金属塩がカルシウム塩、マグネシウム塩から選ばれる少なくとも1種の塩であることを特徴とする、〔3〕記載の(2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

〔5〕回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )として、 $4.9^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $24.6^\circ$ に固有X線回折ピークを有する((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶であることを特徴とする、〔4〕記載の(2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

〔6〕回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )として、下記(1)～(3)のいずれかの固有X線回折ピークを有する((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶であることを特徴とする、〔4〕記載の(2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

(1)  $8.7^\circ$ 、 $10.5^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $25.6^\circ$

(2)  $8.9^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $22.5^\circ$

(3)  $4.9^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $24.6^\circ$

〔7〕回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )として、下記(1)～(4)のいずれかの固有X線回折ピークを有する((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶であることを特徴とする、〔4〕記載の(2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

(1)  $7.5^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $23.0^\circ$

(2)  $8.7^\circ$ 、 $10.5^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $25.6^\circ$

(3)  $8.9^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $22.5^\circ$

(4)  $4.9^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $24.6^\circ$

〔8〕回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )として、下記(1)または(2)のいずれかの固有X線回折ピークを有する((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶であることを特徴とする、〔4〕記載の(2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

(1)  $5.0^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $23.7^\circ$

(2)  $6.0^\circ$ 、 $9.8^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $22.3^\circ$

〔9〕回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ ) として、下記 (1) ~ (3) のいずれかの固有 X 線回折ピークを有する ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶であることを特徴とする、〔4〕記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

(1)  $5.1^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $19.7^\circ$ 、 $22.3^\circ$

(2)  $5.0^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $23.7^\circ$

(3)  $6.0^\circ$ 、 $9.8^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $22.3^\circ$

〔10〕鏡像体過剰率が 10 ~ 100 % e e であることを特徴とする、〔1〕 ~ 〔9〕のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔11〕ジアステレオマー過剰率が 10 ~ 100 % d e であることを特徴とする、〔1〕 ~ 〔10〕のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔12〕化学純度が 50 ~ 100 質量% であることを特徴とする、〔1〕 ~ 〔11〕のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔13〕5 % ショ糖水溶液に対して甘味倍率が 200 倍以上であることを特徴とする、〔1〕 ~ 〔12〕のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔14〕〔1〕 ~ 〔13〕のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶を含有することを特徴とする、甘味組成物。

〔15〕更に、還元糖を含有することを特徴とする、〔14〕記載の甘味組成物。

〔16〕還元糖がジヒドロキシアセトン、グリセルアルデヒド、エリトルロース、エリトロース、トレオース、リブロース、キシロース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、デオキシリボース、プシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、フコース、フクロース、ラムノース、セドヘプツロース、ラクトース、マルトース、ツラノース、セロビオース、マルトリオース、アカルボースであることを特徴とする、〔15〕の甘味組成物。

〔17〕粉体状であることを特徴とする、〔14〕～〔16〕のいずれか一項記載の甘味組成物。

〔18〕更に、還元糖産生物質を含有することを特徴とする、〔14〕記載の甘味組成物。

〔19〕〔1〕～〔13〕のいずれか一項に記載の（2R，4R）モナティン多価金属塩結晶を含有することを特徴とする、経口製品。

〔20〕〔14〕～〔18〕のいずれか一項に記載の甘味組成物を含有することを特徴とする、経口製品。

〔0007〕

〔発明の効果〕

（2R，4R）モナティン多価金属塩結晶によって、還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い甘味組成物を形成しうることを見出した。

これらの立体異性体の甘味剤としての実用性、諸物性を明らかにすることも可能になった。そして、汎用安定かつ安全なモナティン多価金属塩結晶を含有する、飲料、食品、医薬品、医薬部外品、飼料等の経口製品を提供することも可能になった。本発明は（2S，4S）モナティンにも当然ながら応用可能である。

〔発明を実施するための最良の形態〕

〔0008〕

本発明は、新規（2R，4R）モナティン多価金属塩結晶に関する。

〔0009〕

本発明において、天然型モナティンはその立体構造において（2S，4S）体を示すが、それと同一の化学構造式を有する化合物を全て「モナティン」と総称し、従って、モナティンの非天然型立体異性体を、「天然型モナティンの立体異性体」、「非天然型モナティン」、「（2S，4R）モナティン」、「（2R，4S）モナティン」、或いは「（2R，4R）モナティン」等と称する。また、これらの立体異性体に、モナティン（（2S，4S）体）を加えて、これらを「4種の立体異性体」と称したり、特に天然型モナティンを、「（2S，4S）モナティン」或いは「（2S，4S）モナティン」等と称したりする。

## 〔0010〕

本発明で使用される(2R, 4R)モナティンは、公知の方法により調製することができ、その製法は限定されない。例えば、トリプトファンから、インドールピルビン酸を経て、酵素法により得ることもできるし(特許文献4; W02003-056026号公報)、トリプトファンから、インドールピルビン酸を経て、オキシム体、還元により得ることもできる(特許文献5; W02003-059865号公報)。製造段階において、(2R, 4R)モナティンの他に、天然型モナティン(2S, 4S)体や、その非天然型立体異性体(2S, 4R)体、(2R, 4S)体は含まれていても構わない。

## 〔0011〕

このようにして得られた(2R, 4R)モナティンは、モナティンの4つの異性体を含む混合物を使用することもできるし、吸着樹脂、イオン交換樹脂、その他公知の方法を駆使して分離精製したものを使用してもよい。一端フリー体、アンモニウム塩、カリウム塩、塩基性アミノ酸塩等の公知の塩として取上げることできる。モナティン多価金属塩を得る方法としては、特に制限はないが、公知のモナティンのフリー体または1価塩に対して、中和または塩交換をすることにより多価金属塩としたものや、イオン交換樹脂により塩交換したものを使用することができる。

## 〔0012〕

本発明で使用される多価金属塩は、周期律表において2以上の価数を有する元素であって、人体摂取が許容されるものであって、モナティンと塩を形成するものでありさえすれば、特に制限されない。具体的に、二価金属塩としては、マグネシウム塩、カルシウム塩、ストロンチウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩；鉄塩、ニッケル塩、銅塩、亜鉛塩、等の遷移金属塩、等が挙げられ、三価金属としては、アルミニウム塩、等の金属塩、が挙げられる。これらは1種または、2種以上を併用しても構わない。中でも、二価金属塩が好ましく、アルカリ土類金属塩がより好ましく、マグネシウム塩、カルシウム塩、ストロンチウム塩、バリウム塩が更に好ましく、マグネシウム塩、カルシウム塩、バリウム塩が更に一層好ましく、

マグネシウム塩、カルシウム塩が特に好ましい。

〔0013〕

本発明で使用する多価金属塩を得る簡便な方法としては、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、等の無機多価金属化合物や、酢酸カルシウム、酢酸マグネシウム、シュウ酸カルシウム、ショウ酸マグネシウム、乳酸カルシウム、乳酸マグネシウム等の有機多価金属化合物により、中和、塩交換等各種方法により導入することができる。

〔0014〕

本発明の(2R, 4R)モナティン多価金属塩結晶の中でも、人体摂取を許容され、容易に調製しやすいという観点で、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>二価金属塩結晶が好ましく、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>アルカリ土類金属塩結晶がより好ましく、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>ストロンチウム塩結晶、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>バリウム塩結晶が更に好ましく、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>バリウム塩結晶が更に一層好ましく、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶、((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶が特に好ましい。

〔0015〕

本発明の(2R, 4R)モナティン多価金属塩結晶のうち((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶について詳述する。

〔0016〕

(2R, 4R)モナティンとカルシウム源を含有する水溶液又は有機溶媒含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶液中の(2R, 4R)モナティンカルシウム濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1wt%~60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%~50wt%がより好ましく、5wt%~45wt%が更に好ましく。結晶を析出させる温度は結晶が析



出しさえすれば特に制限はないが、15～100℃が好ましい。

〔0017〕

析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。

〔0018〕

こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用でき、減圧乾燥または気流乾燥、温風乾燥、等を使用できる。

〔0019〕

本発明の((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩は、結晶多形を有するものであって、晶析溶媒の種類や晶析方法によって、著しく異なる結晶形を形成するので、以下その点について詳述する。

〔0020〕

〔((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩4.6水和物0.67エタノール和物結晶〕

表題結晶の取得方法を以下に示す。

((2R, 4R) モナティンとカルシウム源とのエタノール含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の((2R, 4R) モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1wt%～60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%～50wt%がより好ましく、5wt%～45wt%が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、15～100℃が好ましい。エタノール含有水溶液中のエタノールの割合

は50%～99%、より好ましくは75%～99%である。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは10～60℃、製造時の品質安定性の観点から10℃～40℃がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥、温風乾燥、等を使用できる。

#### 〔0021〕

こうして得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩4.6水和物0.67エタノール和物結晶は、図6に示されるような、針状晶を呈し、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )として、 $5.4^\circ$ 、 $6.0^\circ$ 、 $16.4^\circ$ 、 $22.2^\circ$ 、 $27.3^\circ$ に固有X線回折ピークを有する。そして、((2R, 4R) モナティン)カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

#### 〔0022〕

〔((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩3.8水和物0.63イソプロパノール和物結晶〕

表題結晶の取得方法を以下に示す。

((2R, 4R) モナティンとカルシウム源とのイソプロパノール含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の((2R, 4R) モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1wt%～60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%～50wt%がより好ましく、5wt%～

45 wt %が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、15～100℃が好ましい。イソプロパノール含有水溶液中のイソプロパノールの割合は50%～99%、より好ましくは75%～99%である。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは10～60℃、製造時の品質安定性の観点から10℃～40℃がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥、温風乾燥、等を使用できる。こうして得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩3.8水和物0.63イソプロパノール和物結晶は、図12に示されるような、針状晶を呈し、回折角度(2θ±0.2°、CuKα)として、5.4°、15.9°、19.7°、22.3°に固有X線回折ピークを有する。そして、((2R, 4R) モナティン) カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

[0023]

[((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.9水和物0.72THF和物結晶]

表題結晶の取得方法を以下に示す。

((2R, 4R) モナティンとカルシウム源とのTHF含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の((2R, 4R) モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1wt%～60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%～50wt%がより好ましく、5wt%～45wt%が

更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、 $15 \sim 100^{\circ}\text{C}$ が好ましい。THF含有水溶液中のTHFの割合は $50\% \sim 99\%$ 、より好ましくは $75\% \sim 99\%$ である。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、*sec*-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、 $((2R, 4R)$  モナティン) $_2$ カルシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは $10 \sim 60^{\circ}\text{C}$ 、製造時の品質安定性の観点から $10^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥、温風乾燥、等を使用できる。

#### [0024]

こうして得られた $((2R, 4R)$  モナティン) $_2$ カルシウム塩 $5.9$ 水和物 $0.72$  THF和物結晶は、図10に示されるような、針状晶を呈し、回折角度 $(2\theta \pm 0.2^{\circ}, \text{CuK}\alpha)$ として、 $5.1^{\circ}$ 、 $15.9^{\circ}$ 、 $19.7^{\circ}$ 、 $22.3^{\circ}$ に固有X線回折ピークを有する。そして、 $((2R, 4R)$  モナティン)カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

#### [0025]

[ $((2R, 4R)$  モナティン) $_2$ カルシウム塩 $5.7$ 水和物結晶]

表題結晶の取得方法を以下に示す。

$(2R, 4R)$  モナティンとカルシウム源との水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができるが、特にアセトニトリル含有水溶液が好ましい。溶媒中の $(2R, 4R)$  モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっ

ており結晶が析出さえすれば特に制限は無いが1wt%～60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%～50wt%がより好ましく、5wt%～45wt%が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、15～100℃が好ましい。アセトニトリル含有水溶液を使用する場合には、アセトニトリルの割合は50%～99%、より好ましくは75%～99%である。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起こしさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは10～60℃、製造時の品質安定性の観点から10℃～40℃がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥、温風乾燥、等を使用できる。

#### {0026}

こうして得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.7水和物結晶は、図8に示されるような、針状晶を呈し、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )として、 $5.0^\circ$ 、 $12.8^\circ$ 、 $15.3^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $23.7^\circ$ に固有X線回折ピークを有する。そして、((2R, 4R) モナティン)カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

#### {0027}

{((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5水和物結晶}

表題結晶の取得方法を以下に示す。

(2R, 4R) モナティンとカルシウム源との有機溶媒含有水溶液を静置または

攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の（2 R, 4 R）モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1 w t % ~ 6 0 w t %が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2 w t % ~ 5 0 w t %がより好ましく、5 w t % ~ 4 5 w t %が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、1 5 ~ 1 0 0 °Cが好ましい。有機溶媒含有水溶液中の有機溶媒の種類は特に制限はないが、好ましくは沸点が1 0 0 °C以下の水溶性有機溶媒、更に沸点8 0 °C以下の水溶性有機溶媒が好ましい。有機溶媒の割合は5 0 % ~ 9 9 %、より好ましくは7 5 % ~ 9 9 %である。使用する有機溶媒としては、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、THF、等の水と混和しうる溶媒が挙げられる。好ましい溶媒としてはエタノールが挙げられる。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは1 0 ~ 6 0 °C、製造時の品質安定性の観点から1 0 °C ~ 4 0 °Cがより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥、温風乾燥、等を使用できる。さらに有機溶媒和物になっている場合は、高温高湿下で保存することにより、所望の結晶をえることができる。その時の温度としては2 5 °C ~ 1 0 0 °C、より好ましくは4 0 °C ~ 8 0 °Cの範囲で保存する。相対湿度の範囲としては2 0 % ~ 1 0 0 %、より好ましくは6 0 % ~ 1 0 0 %の範囲で保存する。保存時間としては2 4 時間 ~ 1 6 8 時間、より好ましくは4 8 時間 ~ 1 2 0 時間の範囲で保存する。

〔0028〕

こうして得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5水和物結晶は、図2に示されるような針状晶を呈し、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )として、 $6.0^\circ$ 、 $9.8^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $21.5^\circ$ 、 $22.3^\circ$ に固有X線回折ピークを有する。そして、((2R, 4R) モナティン)カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。更に((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩有機溶媒和物結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

〔0029〕

((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶の中でも、高温高湿下で還元糖と共存していても安定であるという観点で、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩4.6水和物0.67エタノール和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩3.8水和物0.63イソプロパノール和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.9水和物0.72THF和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.7水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5水和物結晶が好ましく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.9水和物0.72THF和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.7水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5水和物結晶がより好ましく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.7水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5水和物結晶が更に好ましく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5水和物結晶が特に好ましい。

〔0030〕

次に本発明の(2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶のうち((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶について詳述する。

〔0031〕

(2R, 4R) モナティンとマグネシウム源を含有する水溶液又は有機溶媒含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。

溶液中の(2R, 4R) モナティンマグネシウム濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出さえすれば特に制限は無いが1wt%~60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%~50wt%がより好ましく、5wt%~45wt%が更に好ましく。結晶を析出させる温度は結晶が析出さえすれば特に制限はないが、15~100℃が好ましい。

[0032]

析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。

[0033]

こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用でき、減圧乾燥または気流乾燥、温風乾燥、等を使用できる。

[0034]

本発明の((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩は、結晶多形を有するものであって、晶析溶媒の種類や晶析方法によって、著しく異なる結晶形を形成するので、以下その点について詳述する。

[0035]

[((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩 3.1水和物 2.4エタノール和物結晶]

表題結晶の取得方法を以下に示す。

(2R, 4R) モナティンとマグネシウム源とのエタノール含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の(2R, 4R) モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出さえす



れば特に制限は無いが1wt%~60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%~50wt%がより好ましく、5wt%~45wt%が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、15~100℃が好ましい。エタノール含有水溶液中のエタノールの割合は50%~99%、より好ましくは75%~99%である。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起こしさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは10~60℃、製造時の品質安定性の観点から10℃~40℃がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥等を使用できる。

#### [0036]

こうして得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩3.1水和物2.4エタノール和物結晶は、図18に示されるような、微細晶を呈し、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )として、 $7.2^\circ$ 、 $10.0^\circ$ 、 $10.6^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $14.8^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $25.3^\circ$ に固有X線回折ピークを有する。そして、((2R, 4R) モナティン) カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

#### [0037]

[((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩7.2水和物0.23メタノール和物結晶]

表題結晶の取得方法を以下に示す。

(2R, 4R) モナティンとマグネシウム源とのメタノール含有水溶液を静置ま

たは攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の（2 R， 4 R）モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1 w t %～6 0 w t %が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2 w t %～5 0 w t %がより好ましく、5 w t %～4 5 w t %が更に好ましい。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、1 5～1 0 0℃が好ましい。メタノール含有水溶液中のメタノールの割合は5 0 %～9 9 %、より好ましくは7 5 %～9 9 %である。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起こしさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、（（2 R， 4 R）モナティン）<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは1 0～6 0℃、製造時の品質安定性の観点から1 0℃～4 0℃がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥等を使用できる。

〔0 0 3 8〕

こうして得られた（（2 R， 4 R）モナティン）<sub>2</sub>マグネシウム塩7. 2水和物0. 23メタノール和物結晶は、図2 0に示されるような、微細晶を呈し、回折角度（ $2\theta \pm 0. 2^\circ$ 、CuK $\alpha$ ）として、8. 0°、1 0. 0°、1 0. 3°、1 1. 4°、1 6. 1°、1 9. 0°、2 3. 7°に固有X線回折ピークを有する。そして、（（2 R， 4 R）モナティン）カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

〔0 0 3 9〕

〔（（2 R， 4 R）モナティン）<sub>2</sub>マグネシウム塩8. 5水和物2. 5DMF和物結晶〕

表題結晶の取得方法を以下に示す。

(2 R, 4 R) モナティンとマグネシウム源とのDMF含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の(2 R, 4 R) モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1 w t % ~ 6 0 w t % が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2 w t % ~ 5 0 w t % がより好ましく、5 w t % ~ 4 5 w t % が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、1 5 ~ 1 0 0 ° C が好ましい。DMF含有水溶液中のDMFの割合は5 0 % ~ 9 9 %、より好ましくは7 5 % ~ 9 9 % である。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起こしさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは1 0 ~ 6 0 ° C、製造時の品質安定性の観点から1 0 ° C ~ 4 0 ° C がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥等を使用できる。

[0 0 4 0]

こうして得られた((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩8. 5水和物2. 5 DMF和物結晶は、図2 2に示されるような、微細晶を呈し、回折角度(2  $\theta$   $\pm$  0. 2°、CuK $\alpha$ )として、7. 5°、1 0. 3°、1 1. 2°、1 6. 0°、1 8. 1°、2 3. 0°に固有X線回折ピークを有する。そして、((2 R, 4 R) モナティン)カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

[0041]

[(2R, 4R) モナティン]<sub>2</sub> マグネシウム塩 9 水和物結晶]

表題結晶の取得方法を以下に示す。

(2R, 4R) モナティンとマグネシウム源を含有する水溶液又は有機溶媒含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の(2R, 4R) モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1wt%~60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%~50wt%がより好ましく、5wt%~45wt%が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、10~100℃が好ましい。結晶を析出させたスラリーの温度は10℃~100℃、より好ましくは10℃~65℃が望ましい。スラリー液の保持時間は65℃以上であれば24時間以内、65℃以下であれば特に制限はない。また、65℃以上で安定して目的とする結晶を取得する場合には、無機アニオン濃度としては、0.028N/kg以下が好ましく、0.0069N/kg以下がより好ましい。ただし、ここにいう無機アニオン濃度は、全重量(kg)に対する塩濃度の規定数(N)である。

析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。

こうして得られた湿結晶は、乾燥条件を制御することにより、乾燥結晶に導くことができる。(2R, 4R) モナティン]<sub>2</sub> マグネシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用でき、好ましくは10~60℃、製造時の品質安定性の観点から10℃~40℃がより好ましい。乾燥時間は過乾燥にならない限り任意の時間が選択でき、好ましくは6時間以内、水分含量の安定性の観点から4時間以内がより好ま

しく、減圧乾燥または気流乾燥等を使用できる。

〔0042〕

こうして得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 9 水和物結晶は、図 24 に示されるような、柱状晶を呈し、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )として、 $8.7^\circ$ 、 $10.5^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $25.6^\circ$  に固有 X 線回折ピークを有する。そして、((2R, 4R)<sub>2</sub> モナティン) カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。更に((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩有機溶媒和物結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

〔0043〕

〔((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 7.5 水和物結晶〕

表題結晶の取得方法を以下に示す。

((2R, 4R) モナティンとマグネシウム源を含有する水溶液又は有機溶媒含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の((2R, 4R) モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが 1 wt % ~ 60 wt % が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から 2 wt % ~ 50 wt % がより好ましく、5 wt % ~ 45 wt % が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、 $10 \sim 100^\circ\text{C}$  が好ましい。結晶を析出させたスラリーの温度は  $10^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ 、より好ましくは  $10^\circ\text{C} \sim 65^\circ\text{C}$  が望ましい。スラリーの保持時間は  $65^\circ\text{C}$  以上であれば 24 時間以内、 $65^\circ\text{C}$  以下であれば特に制限はない。また、 $65^\circ\text{C}$  以上で安定して目的とする結晶を取得する場合には、無機アニオン濃度としては、 $0.028\text{N/kg}$  以下が好ましく、 $0.0069\text{N/kg}$  以下がより好ましい。ただし、ここにいう無機アニオン濃度は、全重量(kg)に対する塩濃度の規定数(N)である。

析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特

に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起こしさえしなければ、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール、*sec*-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。

こうして得られた湿結晶は、乾燥条件を低温制御することにより、乾燥結晶に導くことができる。 $((2R, 4R)$  モナティン) $_2$  マグネシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用でき、好ましくは10～60℃、製造時の品質安定性の観点から10℃～40℃がより好ましく、乾燥時間は過乾燥にならない限り任意の時間が選択でき、減圧乾燥または気流乾燥等を使用できる。

#### [0044]

こうして得られた $((2R, 4R)$  モナティン) $_2$  マグネシウム塩7.5水和物結晶は、図14に示されるような、柱状晶を呈し、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )として、8.7°、10.5°、15.9°、17.4°、21.0°、25.6°に固有X線回折ピークを有する。そして、 $((2R, 4R)$  モナティン) カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。更に $((2R, 4R)$  モナティン) $_2$  マグネシウム塩有機溶媒和物結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

#### [0045]

##### [ $((2R, 4R)$ モナティン) $_2$ マグネシウム塩4水和物結晶]

表題結晶の取得方法を以下に示す。

$(2R, 4R)$  モナティンとマグネシウム源との有機溶媒含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の $(2R, 4R)$  モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1wt%～60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%～50wt%がより好ましく、5wt%～45wt%が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はな

いが、15～100℃が好ましい。有機溶媒含有水溶液中の有機溶媒の種類は特に制限はないが、好ましくは沸点が100℃以下の水溶性有機溶媒、更に沸点80℃以下の水溶性有機溶媒が好ましい。有機溶媒の割合は50%～99%、より好ましくは75%～99%である。析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。こうして得られた湿結晶は、乾燥条件を制御することにより、乾燥結晶に導くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用できるが、好ましくは25～120℃、製造時の品質安定性の観点から40℃～100℃がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥、温風乾燥、等を使用できる。さらに有機溶媒和物になっている場合は、高温高湿下で保存することにより、所望の結晶をえることができる。その時の温度としては25℃～100℃、より好ましくは40℃～80℃の範囲で保存する。相対湿度の範囲としては20%～100%、より好ましくは60%～100%の範囲で保存する。保存時間としては24時間～168時間、より好ましくは48時間～120時間の範囲で保存する。

[0046]

こうして得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩4水和物結晶は、図4に示されるような、微細晶を呈し、回折角度( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )として、8.9°、11.2°、15.0°、17.8°、22.5°に固有X線回折ピークを有する。そして、((2R, 4R) モナティン) カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。

[0047]

[(2R, 4R) モナティン]<sub>2</sub> マグネシウム塩 2 水和物結晶]

表題結晶の取得方法を以下に示す。

(2R, 4R) モナティンとマグネシウム源を含有する水溶液又は有機溶媒含有水溶液を静置または攪拌晶析に付することにより、結晶析出を得ることができる。溶媒中の(2R, 4R) モナティン結晶濃度としては、過飽和が掛かっており結晶が析出しさえすれば特に制限は無いが1wt%~60wt%が好ましい。製造に適した溶解液の粘度が得られるという観点から2wt%~50wt%がより好ましく、5wt%~45wt%が更に好ましく。溶解させる温度は結晶が溶解し続けさえすれば特に制限はないが、10~100℃が好ましい。結晶を析出させたスラリーの温度は10℃~100℃、より好ましくは65℃~100℃が望ましい。スラリーの保持時間は特に制限はない。高温晶析、あるいは、低温でも高い塩析効果により、目的とする結晶を取得することができる。温度制御のみで目的とする結晶を取得する場合には、晶析温度としては、50℃以上が好ましく、55℃以上がより好ましく、60℃以上が更に好ましく、65℃以上が特に好ましい。また、65℃未満で安定して目的とする結晶を取得する場合には、無機アニオン濃度としては、0.14N/kg以上が好ましく、0.28N/kg以上がより好ましく、0.55N/kg以上が更に好ましく、0.88N/kg以上が特に好ましい。ただし、ここにいう無機アニオン濃度は、全重量(kg)に対する塩濃度の規定数(N)である。有機溶媒含有水溶液中の有機溶媒の割合は0.1%~75%、より好ましくは0.1%~50%である。

析出してきた結晶は、ろ過工程等の分離工程に付すことにより、容易に湿結晶を得ることができる。結晶洗浄に際しては、結晶溶媒交換を起しさえしなければ特に制限はないが、水を使用することができる。また、結晶溶媒交換を起しさえしなければ、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、t-ブタノール、sec-ブタノール、プロピレングリコール、アセトニトリル、THF、等の水と混和しうる溶媒や無機塩等も含んでいても構わない。

こうして得られた湿結晶は、公知の乾燥工程に付することにより、乾燥結晶に導



くことができる。乾燥工程に使用される乾燥設備は特に制限はなく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩結晶が溶解しない程度の温度域が使用でき、好ましくは10～120℃、製造時の生産性の観点から60℃～120℃がより好ましく、減圧乾燥または気流乾燥等を使用できる。

[0048]

こうして得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩2水和物結晶は、図16に示されるような、針状晶を呈し、回折角度(2θ±0.2°、CuKα)として、4.9°、16.8°、18.0°、24.6°に固有X線回折ピークを有する。そして、((2R, 4R) モナティン) カリウム塩結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。更に((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩有機溶媒和物結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い性質も有している。更に((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩4水和物結晶もしくは7.5水和物結晶もしくは9水和物結晶より還元糖と共存した状態で高温高湿下にさらされても分解し難い最も有用性の高い性質も有している。

[0049]

(~~((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩結晶~~の中でも、高温高湿下で還元糖と共存していても安定であるという観点で、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩3.1水和物2.4エタノール和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩7.2水和物0.23メタノール和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩8.5水和物2.5DMF和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩9水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩7.5水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩4水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩2水和物結晶が好ましく、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩8.5水和物2.5DMF和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩9水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩7.5水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩4水和物結晶、((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネ

シウム塩 2 水和物結晶がより好ましく、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 9 \text{ 水和物結晶}$ 、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 7.5 \text{ 水和物結晶}$ 、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 4 \text{ 水和物結晶}$ 、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 2 \text{ 水和物結晶}$ が更に好ましく、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 7.5 \text{ 水和物結晶}$ 、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 4 \text{ 水和物結晶}$ 、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 2 \text{ 水和物結晶}$ が更に一層好ましく、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 4 \text{ 水和物結晶}$ 、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 2 \text{ 水和物結晶}$ が殊更好ましく、 $((2R, 4R) \text{ モナティン})_2 \text{ マグネシウム塩 } 2 \text{ 水和物結晶}$ が特に好ましい。

[0050]

なお、本発明の  $(2R, 4R)$  モナティン多価金属塩結晶は、本ピークセットを有してさえすれば、モナティンと金属の比率や、モナティンと水の比率や、モナティンと溶媒の比率に若干変動があっても、同一結晶と見做されるべきものである。

[0051]

本発明の  $(2R, 4R)$  モナティン多価金属塩結晶は、更に他のモナティン異性体として  $(2S, 4S)$  モナティン多価金属塩結晶と共にモナティン結晶を形成しうる。この場合の、鏡像体過剰率は特に制限はないが、安定結晶を保ち少量で有効な甘味質を呈するという観点で、鏡像体過剰率は  $10\% \sim 100\% ee$  が好ましく、 $30\% \sim 100\% ee$  がより好ましく、 $50\% \sim 100\% ee$  が更に好ましく、 $70\% \sim 100\% ee$  が更に一層好ましく、 $90\% \sim 100\% ee$  が殊更好ましく、 $95\% \sim 100\% ee$  が特に好ましい。

[0052]

本発明の  $(2R, 4R)$  モナティン多価金属塩結晶は、更に他のモナティン異性体として、 $(2S, 4R)$  モナティン多価金属塩結晶、 $(2R, 4S)$  モナティン多価金属結晶と共にモナティン結晶を形成しうる。そのジアステレオマー過剰率は特に制限はないが、安定結晶を保ち少量で有効な甘味質を呈するという観点で、ジアステレオマー過剰率は  $10\% \sim 100\% de$  が好ましく、 $30\% \sim 100\% de$

がより好ましく、50%～100%deが更に好ましく、70%～100%deが更に一層好ましく、90%～100%deが殊更好ましく、95%～100%deが特に好ましい。

〔0053〕

本発明の(2R, 4R)モナティン多価金属塩結晶は、更に他の無機・有機不純物と共に、モナティン結晶を形成しうる。本発明の(2R, 4R)モナティン多価金属結晶を含有するモナティン結晶の化学純度の下限値は、結晶を形成しさえすれば特に制限はないが、安定結晶を形成しうるという観点で、50質量%が好ましく、60質量%がより好ましく、70質量%が更に好ましく、80質量%が更に一層好ましく、90質量%が殊更好ましく、95質量%が特に好ましい。一方、化学純度の上限値は、より少量の配合でも甘味倍率を達成するという観点で、100質量%が好ましい。ここでいう化学純度とは、モナティン結晶全体質量に対する、「モナティン多価金属塩水和物結晶」質量の割合である。純度低減の原因は、モナティン自体の不純物(他の異性体を含む)、無機塩、カルシウム、マグネシウム以外の金属塩等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

〔0054〕

本発明の(2R, 4R)モナティン多価金属塩結晶は、更に他のモナティン異性体として(2S, 4S)モナティン多価金属塩、(2S, 4R)モナティン多価金属、(2R, 4S)モナティン多価金属塩、他の無機・有機不純物と共にモナティン結晶を形成しうる。本発明の(2R, 4R)モナティン多価金属塩結晶を含有するモナティン結晶の甘味倍率は、特に制限はないが、安定結晶を保ちつつ少量で有効な甘味質を呈するという観点で、5%ショ糖水溶液に対して、200倍以上が好ましく、500倍以上がより好ましく、1000倍以上が更に好ましく、1500倍以上が更に一層好ましく、2000倍以上が殊更好ましく、2500倍以上が特に好ましい。

〔0055〕

本発明の(2R, 4R)モナティン多価金属塩結晶は、甘味組成物として広く使用することができる。甘味組成物の形態としては、特に制限はないが、液状、粉体

状、固形状等が挙げられる。特に結晶構造に由来する安定化効果を十分に発揮できるという観点で、粉体状、固形状が好ましく、粉体状が特に好ましい。

〔0056〕

本発明の甘味組成物には、更に還元糖を含有させることができる。この甘味組成物は、高温高湿下にさらされてもモナティンが分解し難いという性質を有する。

〔0057〕

本発明で使用される還元糖としては、還元能力を有するメイラード反応を起こしうる糖であれば特に制限はないが、具体的には、ジヒドロキシアセトン、グリセルアルデヒド、エリトルコース、エリトロース、トレオース、リブコース、キシロコース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、デオキシリボース、プシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、フコース、フクロース、ラムノース、セドヘプツロースなどの単糖類；ラクトース、マルトース、ツラノース、スクロース、トレハロース、ロビオースなどの二糖類；等が挙げられる。甘味特性が良好であり市場からのニーズが高いという観点で、グルコース、フラクトース、マルトース、ラクトース、ガラクトース、マンノース、アラビノース、キシロースが好ましく、グルコース、フラクトース、マルトース、ラクトースがより好ましく、グルコース、マルトースが更に好ましい。

〔0058〕

また、本発明に使用される還元糖は、「処方上で還元糖を産生しうる物質」、すなわち還元糖産生物質に代替することができる。本発明の還元糖産生物質としては、各処方条件によって、還元糖を産生しうるものであれば特に限定されないが、具体的にはスクロースやトレハロースなどが挙げられる。甘味特性が良好であり市場からのニーズが高いという観点で、スクロースが好ましい。

〔0059〕

従来、公知のモナティン結晶（（2R，4R）モナティン1カリウム塩、（2R，4R）モナティン1ナトリウム塩、等）と還元糖との甘味組成物を調製した場合には、高温高湿下においてモナティンが消失しやすいという現象が見出されていた

が、本発明の（2 R， 4 R）モナティン多価金属塩結晶によって、本現象を著しく改善できたことは大変意義深い。

〔0060〕

モナティン消失現象は、還元糖とモナティンのアミノ基によるメイラード反応が原因であると推測している。多価金属に対して複数のモナティンが結合することにより、モナティンのアミノ基が立体的に覆われ、還元糖が接近しにくい構造になっている可能性が考えられる。

〔0061〕

本発明の甘味料組成物には、更に他の甘味剤（モナティンまたはその塩を除く）を配合することができる。他の甘味剤としては、特に制限はないが、具体的には、フラクトオリゴ糖・マルトオリゴ糖・イソマルトオリゴ糖・ガラクトオリゴ糖などのオリゴ糖類； キシリトール・ラクチトール・ソルビトール・エリスリトール・マンニトール・マルチトール・還元パラチノース・還元でん粉糖化物などの糖アルコール類； アスパルテーム、アセサルファムK、スクラロース、サッカリン、ステビオサイド、ネオテーム、チクロ、ステビア、グリチルリチン、モネリン、ソーマチン、アリテーム、ズルチン、ブラゼイン、ネオクリン、MHPPAPM (N-[N-[3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)プロピル]-L- $\alpha$ -アスパルチル]-L-フェニルアラニン 1-メチルエステル 1 水和物 (アドバンテーム、(CAS No. 714229-20-6))、等の高甘味度甘味料 (H I S) が挙げられる。これらは、単独に使用しても良いし、2種以上を混合して使用しても構わない。甘味相乗効果が得られるという観点で、アスパルテーム、アセサルファムK、スクラロース、サッカリン、チクロ、ステビオサイド、ネオテームが好ましく、アスパルテーム、アセサルファムK、スクラロース、サッカリン、ステビオサイド、ネオテームがより好ましく、アスパルテーム、アセサルファムK、スクラロース、ステビオサイド、ネオテームがさらに好ましく、アスパルテーム、アセサルファムK、スクラロース、ネオテームが更に一層好ましく、アスパルテーム、アセサルファムK、スクラロースが殊更好ましく、アスパルテーム、スクラロースが特に好ましい。味質ならびに甘味相乗効果が得られるという観点では、アスパルテームが特に好ましい。

〔0062〕

その他、各種食品素材の他に、本発明の効果を阻害しない程度に飲料、食品、医薬品、医薬部外品、飼料等の経口製品として使用可能な各種添加剤を使用することができる。具体的には、デキストリン・マルトデキストリン・澱粉分解物・還元澱粉分解物・サイクロデキストリン・難消化性デキストリンなどのデキストリン類、結晶セルロース・ポリデキストロースなどの多糖類等と言った賦形剤；クエン酸、リン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、グルコン酸等及びそれらの塩のようなpH調整剤；L-アスコルビン酸、エリスルビン酸、トコフェロール(ビタミンE)等の酸化防止剤；酢酸ナトリウム、グリシン、グリセリン脂肪酸エステル、リゾチーム等の日持ち向上剤；安息香酸ナトリウム、ソルビン酸カリウム等の保存料；ペクチン、アラビアガム、カラギーナン、大豆多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)等の安定剤；キサンタンガム、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリンドガム、カラヤガム等の増粘安定剤；リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、二酸化ケイ素、貝殻カルシウム等の固結防止剤；シナモン油、レモン油、ミント油、オレンジ油、バニラ等の天然香料、メントール、シトラール、シンナミクアルコール、テルピネオール、バニリン等の合成香料、それらを調合した調合香料等の香料；クチナシ色素、カラメル色素、コチニール色素、アナトー色素、ベニバナ色素、 $\beta$ -カロチン、及び各種タール系合成色素等の着色料；炭酸水素ナトリウム、デンプン、寒天末、ゼラチン末、結晶セルロース等の崩壊剤、ステアリン酸、シュガーエステル、安息香酸、タルク等の滑沢剤；炭酸水素ナトリウム、グルコノデルタラクトン等の膨張剤；レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル等の乳化剤が挙げられる。これらは任意の割合で併用でき、これらは1種または2種以上を混合して使用してもよい。

〔0063〕

本発明のモナティン多価金属塩結晶あるいは甘味組成物は、飲料、食品、医薬品、医薬部外品、飼料等の経口製品に使用することができる。その剤型は、特に限定されず、例えば、粉末、顆粒、キューブ、ペースト、液体などが挙げられる。具体的には、果実飲料、野菜飲料、コーラ、炭酸飲料、スポーツドリンク、コーヒー、

紅茶、ココア、乳飲料等の液体飲料；粉末ジュース等の粉末飲料；梅酒、薬用酒、果実酒、日本酒等の酒；等に代表される飲料、チョコレート、クッキー、ケーキ、ドーナツ、チューイングガム、ゼリー、プディング、ムース、和菓子等の菓子；フランスパン、クロワッサン等のパン；コーヒー牛乳、ヨーグルト等の乳製品；アイスクリーム、シャーベット等の氷菓；ベーキングミックス、デザートミックス等の粉末ミックス；液体卓上甘味料、粉末卓上甘味料等の卓上甘味料；魚介乾製品、魚介塩蔵品；佃煮；ハム、ベーコン、ソーセージ等の食肉・水産物加工製品；ドレッシング、たれ、醤油、味噌、みりん、ソース、ケチャップ、麺つゆ等の調味料；カレー粉等の香辛料；即席麺等の穀物加工品；シリアル；等に代表される食品、錠剤医薬品；散剤医薬品；シロップ剤医薬品；ドロップ剤医薬品；等に代表される医薬品、口内清涼剤；うがい剤；歯磨き剤；ドリンク剤；等に代表される医薬部外品、ペットフード；液体飼料；粉末飼料；等に代表される飼料、等が挙げられる。特に、モナティンの甘味質、甘味安定性を保持するという観点で、モナティンの結晶形状を保持した飲料、食品、医薬品、医薬部外品、飼料が好ましく、粉末飲料、菓子、粉末ミックス、粉末卓上甘味料、錠剤医薬品、散剤医薬品、粉末飼料がより好ましく、粉末飲料、粉末卓上甘味料、粉末ミックスがより好ましい。

#### 〔0064〕

本発明のモナティン多価金属塩結晶あるいは甘味組成物は、メタボリックシンドローム予防・治療剤、肥満予防・治療剤、糖尿病予防・治療剤、虫歯予防剤として極めて有効である。付加的に、甘味相乗効果、風味相乗効果、苦味マスキング、光分解安定化効果も有する。

#### 〔実施例〕

#### 〔0065〕

以下、実施例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

#### 〔0066〕

#### 〔測定方法〕

まずは各種測定方法について説明する。

[0067]

〔粉末X線回折測定方法〕

1) サンプル結晶0.5gを採取し、メノウ乳鉢で60秒間すりつぶした。得られた粉末をガラスプレートにセットし、上から圧力をかけて平らにした。直ちに粉末X線回折装置にセットし、以下の条件で測定した。

2) Cu-K $\alpha$ 線による粉末X線回折の測定は、スペクトリス株式会社製X線回折装置PW3050を用い、管球：Cu、管電流：30mA、管電圧：40kV、サンプリング幅：0.020°、走査速度：3°/min、波長：1.54056Å、測定回折角範囲(2 $\theta$ )：4~30°の条件で測定した。

測定プログラム：X' PERT DATA COLLECTION

解析プログラム：X' PERT High Score

3) 得られたデータをエクセルにてグラフ化し、4~30°の範囲の特徴的鋭角極大ピークを読み取った。本方法の回折角の誤差は±0.2°である。

[0068]

〔モナティン含量測定方法〕

(2R, 4R) モナティンとカルシウム又はマグネシウムのモル比は、以下の条件で所定濃度の(2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶溶液中のモナティン含量を下記条件のHPLCで測定し、濃度比にて決定した。

＜使用機器＞

ポンプ：LC-9A 島津製作所(株)製

カラムオーブン：CTO-10A 島津製作所(株)製

検出器：SPD-10A 島津製作所(株)製

オートサンプラー：SIL-9A 島津製作所(株)製

グラジエーター：LPG-1000 東京理化器機(株)製

＜カラム＞CAPCELL PAK C18 TYPE MGII 5 $\mu$ m 4.6mm×250mm 資生堂(株)製

＜カラム温度＞40℃

＜検出波長＞210nm



<移動液組成>A液 20mMKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/アセトニトリル=100/5

B液 アセトニトリルのみ

<グラジエントパターン>

表 1

時間 (分)	A液 (%)	B液 (%)
0	100	0
15	100	0
40	63	37
45	63	37

<リテンションタイム> (2 S, 4 R) モナティン: 11.8分

(2 R, 4 R) モナティン: 15.1分

<注入量>10 $\mu$ L

<分析サイクル>70分/1検体

<モナティン含量測定標準物質>

(2 R, 4 R) モナティンカリウム塩 1水和物結晶 分子量348.4

(2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶溶液中のモナティン含量

$$= (292.3/348.4) * (W_{std} * Q_s) / (W_s * Q_{std}) * 100 (\%)$$

W<sub>std</sub>:標準物質濃度 (mg/mL)

Q<sub>std</sub>:標準物質のarea値

W<sub>s</sub>: (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩濃度 (mg/mL)

Q<sub>s</sub>: (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩のarea値

(2 R, 4 R) モナティンフリー体 分子量292.3

(ただし、水和物、溶媒和物の場合には、その質量も換算する。)

[0069]

[カルシウム又はマグネシウムイオン測定方法]

(2 R, 4 R) モナティンとカルシウム又はマグネシウムのモル比は、以下の条件

で所定濃度の（2 R， 4 R）モナティン多価金属塩結晶溶液中のカルシウムイオン濃度又はマグネシウムイオン濃度を下記条件のイオンクロマトグラフで測定し、濃度比にて決定した。

<装置名> 東ソー（株）製 イオンクロマトグラフIC-2001

<陽イオン測定カラム>東ソー（株）製 TSKgel SuperIC-Cation、内径4. 6 mm、長さ150 mm

<ガードカラム>東ソー（株）製 TSKguardcolumn SuperIC-C、内径4. 6 mm、長さ10 mm

<溶離液> 2. 2 mmol/L メタンスルホン酸 + 1. 0 mmol/L 18-crown-6 + 0. 5 mmol/L ヒスチジン

<カラム温度> 40℃

<流速> 1 ml/min

<標準溶液> 塩化カルシウム又は塩化マグネシウム（特級試薬）を純水に溶解し標準溶液とした。

[0070]

[<sup>1</sup>H-NMRスペクトル測定方法]

<装置名> Bruker製 AVANCE400 <sup>1</sup>H; 400 MHz

<溶媒> 重水

<温度> 室温

<濃度> 約1質量%

[0071]

[MSスペクトル測定方法]

<装置名> Thermo Quest社製 TSQ700

<測定モード> ESIモード

[0072]

[水分測定方法]

（2 R， 4 R）モナティンと水のモル比は、以下の条件で所定濃度の（2 R， 4 R）モナティン多価金属塩結晶溶液中の水濃度をカールフィッシャー法により測定

し、得られた滴定液量から算出した。

<装置名> 平沼産業株式会社製 自動水分測定装置 AQV-2000

<滴定液> Hydranal-composite 5 (Riedel-deHaën製)

<溶媒> 150ml メタノール

<温度> 室温

<サンプル量> 30mg

[0073]

[溶媒含量測定方法]

上記記載の $^1\text{H}$ -NMRスペクトルを用いて、各溶媒の対象置換基に由来する $^1\text{H}$ あたりのプロトン積分値とモナティンの3位メチレン ( $\sigma$ : 2ppm,  $^1\text{H}$ ) に由来する $^1\text{H}$ あたりのプロトン積分値の比をもって、モナティンに対する各溶媒のモル比として算出した。

[0074]

[モナティン溶液透過率測定方法]

<装置名> Varian製 紫外可視分光光度計 Cary50

<測定波長> 430nm

<温度> 25℃

<サンプル> 甘味組成物1gを水50mlに全溶解させる。

[0075]

[水蒸気吸着脱着測定]

<装置> 日本ベル株式会社製 自動蒸気吸着量測定装置 BELSORP18

<測定方式> 定容量式ガス吸着法

<吸着ガス>  $\text{H}_2\text{O}$

<空気恒温槽温度 (K)> 353

<吸着温度 (K)> 298

<飽和蒸気圧 (kPa)> 3.169

<吸着断面積 ( $\text{nm}^2$ )> 0.125

<最大吸着圧 (相対圧  $P/P_0$ )> 脱着; 0.90 吸着; 0.95

<最小吸着圧 (相対圧  $P/P_0$ )> 脱着; 0.10 吸着; 0.05

<平衡時間> 500 sec

[0076]

[製造例1] (2R, 4R) モナティンカリウム塩結晶の調製

W02003-045914号公報 (特許文献6) 記載の [実施例17] に則り、(2R, 4R) モナティン1カリウム塩結晶10gを調製した。

[0077]

[製造例2] (2R, 4R) モナティンフリー体結晶の調製

製造例1で得られた(2R, 4R) モナティンカリウム塩結晶40g (109ミリモル) を水700mlに溶解し、溶解液を10℃に保ったまま1M硫酸水溶液54.5mlを2時間かけて滴下した。析出した結晶をろ過し、40℃で一晩減圧乾燥して(2R, 4R) モナティンフリー体31.5gを調製した。

[0078]

[実施例1] ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5水和物結晶の調製

製造例1の(2R, 4R) モナティン1カリウム塩結晶5g (13.7ミリモル) を水75mlに溶解し、50℃にて塩化カルシウム0.758g (6.83ミリモル) を添加した。モナティン溶解液にエタノール75mlを加え50℃で3時間攪拌後、25℃まで2.5時間をかけて冷却し、25℃で10時間更に攪拌した。析出した結晶をろ別し、40℃で減圧乾燥を行った。乾燥結晶を44℃78%の恒温恒湿器で24時間保存し、所望のカルシウム塩結晶4.6gを得た。

[0079]

<1HNMR (D<sub>2</sub>O)  $\sigma$ > 1.94–2.01 (q 1H), 2.57–2.61 (q 1H), 2.99–3.03 (d 1H), 3.19–3.23 (d 1H), 3.54–3.57 (q 1H), 7.05–7.17 (m 3H), 7.40–7.42 (m 1H), 7.64–7.66 (m 1H)。

<ESI-MS> 293.1 (M+H)<sup>+</sup>, 291.1 (M-H)<sup>-</sup>

<水分含量> 13.5 wt % (モナティン: 水 = 2 : 5 相当)

<カルシウム含量> 5.6 wt % (モナティン: カルシウム = 2 : 1 相当)

<固有X線回折ピーク ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )>  $6.0^\circ$ ,  $9.8^\circ$ ,  $16.0^\circ$ ,  $21.5^\circ$ ,  $22.3^\circ$  (図1)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は比較的微細な針状であった。(図2)

[0080]

〔実施例2〕 ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 4水和物結晶の調製  
製造例1の((2R, 4R)) モナティン1カリウム塩結晶10g (28.5ミリモル) を水20mlに溶解し、室温にて501mM塩化マグネシウム水溶液28.3mLを添加した。25℃で18時間攪拌後モナティン溶解液にメタノール80gを加え室温で6時間攪拌した。析出した結晶をろ別し、80%メタノール50gで2時間スラリー洗浄し、濾過後40℃で減圧乾燥を行った。乾燥結晶を44℃78%の恒温恒湿器で24時間保存し、さらに40℃で減圧乾燥し所望のマグネシウム塩結晶8.8gを得た。

[0081]

<<sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O)  $\sigma$ > 1.94–2.01 (q 1H), 2.57–2.61 (q 1H), 2.99–3.03 (d 1H), 3.19–3.23 (d 1H), 3.54–3.57 (q 1H), 7.05–7.17 (m 3H), 7.40–7.42 (m 1H), 7.64–7.66 (m 1H)。

<ESI-MS> 293.1 (M+H)<sup>+</sup>, 291.1 (M-H)<sup>-</sup>

<水分含量> 10.8wt% (モナティン：水=2：4相当)

<マグネシウム含量> 3.6wt% (モナティン：マグネシウム=2：1相当)

<固有X線回折ピーク ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )>  $8.9^\circ$ ,  $11.2^\circ$ ,  $15.0^\circ$ ,  $17.8^\circ$ ,  $22.5^\circ$  (図3)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は比較的微細な破片状であった。(図4)

<甘味倍率> 2700倍 (5%のショ糖水溶液との比較、7名パネラー平均値)

[0082]

〔実施例3〕 ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> カルシウム塩 4.6水和物 0.67エタノール和物結晶の調製

((2R, 4R) モナティン1カリウム塩結晶15g (41ミリモル) を水225m

1に溶解し、塩化カルシウム2.274g(20.5ミリモル)を添加した。モナティン溶解液を50℃に加熱しエタノール75mlを加え1.5時間攪拌後、25℃まで2.5時間をかけて冷却し、25℃で12.5時間更に攪拌した。析出した結晶をろ別し、40℃で減圧乾燥を行った。所望のカルシウム塩結晶14.1gを得た。

<水分含量> 12.2wt%(モナティン：水=1.9：4.6相当)

<カルシウム含量> 5.8wt%(モナティン：カルシウム=1.9：1相当)

<EtOH含量> 4.5wt%(モナティン：EtOH=1.9：0.67相当)

<固有X線回折ピーク(2θ±0.2°、CuKα)> 5.4°、6.0°、16.4°、22.2°、27.3°(図5)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は針状であった。(図6)

[0083]

〔実施例4〕((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.7水和物結晶の調製

((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶5水和物結晶0.4g(1.08ミリモル)を水8.5mlに溶解し、65℃に加熱後CH<sub>3</sub>CN 8.5mlを添加した。45℃で1-2時間攪拌した。析出した結晶をろ別し、40℃で減圧乾燥を行ってカルシウム塩結晶0.288gを得た。

<水分含量> 12.6wt%(モナティン：水=2.3：5.7相当)

<カルシウム含量> 4.9wt%(モナティン：カルシウム=2.3：1相当)

<CH<sub>3</sub>CN含量> 0wt%

<固有X線回折ピーク(2θ±0.2°、CuKα)> 5.0°、12.8°、15.3°、18.1°、23.7°(図7)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は微細な針状であった。(図8)

[0084]

〔実施例5〕((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5.9水和物0.72 THF和物結晶の調製

((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶5水和物結晶0.4g(1.08

ミリモル) を水 8.5 ml に溶解し、65℃に加熱後THF 8.5 ml を添加した。45℃で12時間攪拌した。析出した結晶をろ別し、40℃で減圧乾燥を行ってカルシウム塩結晶 0.288 g を得た。

<水分含量> 11.4 wt % (モナティン：水=2.5：5.9 相当)

<カルシウム含量> 4.3 wt % (モナティン：カルシウム=2.5：1 相当)

<THF含量> 5.6 wt % (モナティン：THF=2.5：0.72 相当)

<固有X線回折ピーク ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )>  $5.1^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $19.7^\circ$ 、 $22.3^\circ$  (図9)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は微細な針状であった。(図10)

{0085}

〔実施例6〕 ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩 3.8 水和物 0.63 i-PrOH 和物結晶の調製

((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶 5 水和物結晶 0.4 g (1.08 ミリモル) を水 8.5 ml に溶解し、65℃に加熱後 i-PrOH 8.5 ml を添加した。45℃で25時間攪拌した。析出した結晶をろ別し、40℃で減圧乾燥を行ってカルシウム塩結晶 0.337 g を得た。

<水分含量> 10.67 wt % (モナティン：水=1.7：3.8 相当)

<カルシウム含量> 6.2 wt % (モナティン：カルシウム=1.7：1 相当)

<i-PrOH含量> 5.87 wt % (モナティン：i-PrOH=1.7：0.63 相当)

<固有X線回折ピーク ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )>  $5.4^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $19.7^\circ$ 、 $22.3^\circ$  (図11)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は針状であった。(図12)

{0086}

〔実施例7〕 ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩 7.5 水和物結晶の調製

((2R, 4R) モナティン)フリー体結晶 30 g (100 ミリモル) を水 300 ml に分散し、40℃にて水酸化マグネシウム 3.36 g (58 ミリモル) を添加した

。40℃で4時間攪拌後、25℃で16時間攪拌した。析出した結晶(38.38g)をろ別し、40℃で減圧乾燥を行ってマグネシウム塩結晶28.9gを得た。

<水分含量> 18.34wt% (モナティン：水=2：7.5相当)

<マグネシウム含量> 3.67wt% (モナティン：マグネシウム=2：1相当)

<固有X線回折ピーク( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )> 8.7°、10.5°、15.9°、17.4°、21.0°、25.6° (図13)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は柱状であった。(図14)

{0087}

〔実施例8〕((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩2水和物結晶の調製  
(2R, 4R)モナティンカリウム塩結晶120g(345ミリモル)を水150mlに溶解し、60℃にて硫酸マグネシウム4.15g(34.5ミリモル)を添加した。更に硫酸マグネシウム16.61g(138ミリモル)水溶液(水100ml)を6.4時間かけて添加した。添加終了後、析出した結晶をろ別し、水100mlで洗浄して湿結晶を得た(204.7g)。湿結晶を40℃で減圧乾燥しマグネシウム塩結晶105gを得た。さらに少量混在する硫酸カリウムを除くため乾燥結晶105gに水400mlを添加し25℃で1.5時間攪拌した。得られたスラリーをろ別し、水300mlで洗浄して湿結晶を得た(153.9g)。湿結晶を40℃で減圧乾燥しマグネシウム塩結晶85.7gを得た。

<固有X線回折ピーク( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ )> 4.9°、16.8°、18.0°、24.6° (図15)

<水分含量> 6.0wt% (モナティン：水=1：1相当)

<マグネシウム含量> 3.61wt% (モナティン：マグネシウム=2：1相当)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は微細晶であった。(図16)

{0088}

〔実施例9〕((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩3.1水和物2.4エタノール和物結晶の調製



(2R, 4R) モナティンフリー体結晶 10 g (33.3 ミリモル) を水 100 ml に分散し、25℃にて水酸化マグネシウム 0.971 g (16.7 ミリモル) を添加し 3 時間攪拌した。更にエタノール 506 ml を約 3 時間で滴下した後、25℃で 25.5 時間攪拌した。析出した結晶 (17.73 g) をろ別し、室温で減圧乾燥を行った。所望のマグネシウム塩結晶 12.04 g を得た。

<水分含量> 6.7 wt % (モナティン：水=2.1：3.1 相当)

<マグネシウム含量> 2.9 wt % (モナティン：マグネシウム=2.1：1 相当)

<EtOH含量> 13.5 wt % (モナティン：エタノール=2.1：2.4 相当)

<固有X線回折ピーク ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )>  $7.2^\circ$ 、 $10.0^\circ$ 、 $10.6^\circ$ 、 $12.3^\circ$ 、 $14.8^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $25.3^\circ$  (図17)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は微細であった。(図18)

[0089]

[実施例10] ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 7.2 水和物 0.

23 メタノール和物結晶の調製

(2R, 4R) モナティンフリー体結晶 10 g (33.3 ミリモル) を水 100 ml に分散し、25℃にて水酸化マグネシウム 0.971 g (16.7 ミリモル) を添加し 3 時間攪拌した。更にメタノール 506 ml を約 3 時間で滴下した後、25℃で 20 時間攪拌した。析出した結晶 (15.87 g) をろ別し、室温で減圧乾燥を行った。所望のマグネシウム塩結晶 11.94 g を得た。

<水分含量> 18.16 wt % (モナティン：水=1.9：7.2 相当)

<マグネシウム含量> 3.3 wt % (モナティン：マグネシウム=1.9：1 相当)

<メタノール含量> 1.0 wt % (モナティン：メタノール=1.9：0.23 相当)

<固有X線回折ピーク ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ )>  $8.0^\circ$ 、 $10.0^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $11.4^\circ$ 、 $16.1^\circ$ 、 $19.0^\circ$ 、 $23.7^\circ$  (図19)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は微細であった。(図20)

[0090]

〔実施例11〕 ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 8.5水和物 2.5 DMF和物結晶の調製

((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 4水和物結晶 0.4 g (0.56 ミリモル) を水 10 ml に溶解し、DMF 10 ml を添加した。45℃で47時間攪拌した。析出した結晶をろ別し、40℃で減圧乾燥を行ってマグネシウム塩結晶 0.212 g を得た。

<水分含量> 7.46 wt % (モナティン：水=2.5：8.5相当)

<マグネシウム含量> 2.9 wt % (モナティン：マグネシウム=2.5：1相当)

<DMF含量> 2.7 wt % (モナティン：DMF=2.5：2.5相当)

<固有X線回折ピーク (2θ±0.2°、CuKα)> 7.5°、10.3°、11.2°、16.0° 18.1°、23.0° (図21)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶は微細晶であった。(図22)

[0091]

〔実施例12〕 ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 9水和物結晶の調製

((2R, 4R) モナティン)フリー体結晶 30 g (100 ミリモル) を水 300 ml に分散し、65℃にて水酸化マグネシウム 3.21 g (55 ミリモル) を添加した。65℃で1時間攪拌した。析出した結晶 (27.28 g) をろ別し、40℃で4時間減圧乾燥を行ってマグネシウム塩結晶 22.29 g を得た。

<水分含量> 21.22 wt % (モナティン：水=2：9相当)

<マグネシウム含量> 3.45 wt % (モナティン：マグネシウム=2：1相当)

<固有X線回折ピーク (2θ±0.2°、CuKα)> 8.7°、10.5°、15.9°、17.4° 21.0°、25.6° (図23)

<結晶形状> 晶析ML中の結晶形状は柱状であった。(図24)

〔0092〕

〔実施例13〕結晶の水蒸気吸着脱着曲線

実施例2の方法により得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩4水和物結晶及び実施例8の方法により得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩2水和物結晶の水蒸気吸着脱着曲線を求めた。その測定値を図25及び図26に示す。

〔0093〕

〔試験例1〕保存安定性評価(グルコース配合)

実施例1で得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> カルシウム塩5水和物結晶、実施例2で得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩4水和物結晶、実施例3で得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> カルシウム塩4.6水和物0.67エタノール和物結晶、実施例8で得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩2水和物結晶、実施例9で得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩1エタノール和物結晶、実施例10で得られた((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩0.23メタノール和物結晶と製造例1で得られたモナティン1カリウム塩結晶について以下のような方法で保存安定性を評価した。

表2 配合表1(グルコース)

原材料/(g)	実施配合例1	実施配合例2	実施配合例3	実施配合例4	実施配合例5	実施配合例6	比較配合例1
〔実施例1〕((2R, 4R) モナティン) <sub>2</sub> カルシウム塩5水和物結晶	0.17						
〔実施例2〕((2R, 4R) モナティン) <sub>2</sub> マグネシウム塩4水和物結晶		0.16					
〔実施例3〕((2R, 4R) モナティン) <sub>2</sub> カルシウム塩4.6水和物0.67エタノール和物結晶			0.17				
〔実施例8〕((2R, 4R) モナティン) <sub>2</sub> マグネシウム塩2水和物結晶				0.15			
〔実施例9〕((2R, 4R) モナティン) <sub>2</sub> マグネシウム塩1エタノール和物結晶					0.19		
〔実施例10〕((2R, 4R) モナティン) <sub>2</sub> マグネシウム塩0.23メタノール和物結晶						0.19	
〔製造例1〕(2R, 4R) モナティン1カリウム塩結晶							0.17
マルトデキストリン	0.89	0.90	0.89	0.91	0.89	0.88	0.89
グルコース	28.94	28.94	28.94	28.95	28.94	28.94	28.94
総重量(g)	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00	30.00

〔保存条件〕

配合表1の甘味組成物1gを紙包材に充填し、ヒートシールにて密閉した。44℃ 78%の恒温恒湿器内で所定時間保存し、保存サンプルを水50mLに全量を溶解し、その溶解液のHPLC分析値から各モナティン塩の残存率を算出した。

〔残存率経時変化〕

表3にモナティンの残存率の結果を示す。カルシウム塩結晶及びマグネシウム塩

結晶はカリウム塩結晶に比べ高温高湿下での残存率が高いことが明らかとなった。  
表4に保存品溶解液の透過率の結果を示す。カリウム塩結晶の場合は透過率が低下して黄色に着色するが、カルシウム塩結晶及びマグネシウム塩結晶の場合は色の変化は観察されなかった。

〔0094〕

表3 モナティン残存率（グルコース配合品）

保存時間(week)	残存率(%)			
	0	2	4	8
〔実施配合例1〕((2R, 4R)モナティン)2カルシウム塩5水和物結晶	100	95	92	77
〔実施配合例2〕((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩4水和物結晶	100	95	91	86
〔実施配合例3〕((2R, 4R)モナティン)2カルシウム塩4・6水和物0.67エタノール和物結晶	100	90	82	
〔実施配合例4〕((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩2水和物結晶	100	100	100	96
〔実施配合例5〕((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩1エタノール和物結晶	100	92	89	83
〔実施配合例6〕((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩0.23メタノール和物結晶	100	94	88	82
〔比較配合例1〕(2R, 4R)モナティン1カリウム塩結晶	100	79	56	27

〔0095〕

表4 モナティン溶液透過率（グルコース配合品）

保存時間(week)	%T(430nm)	
	2	8
〔実施配合例1〕((2R, 4R)モナティン)2カルシウム塩5水和物結晶	99	98
〔実施配合例2〕((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩4水和物結晶	99	99
〔実施配合例3〕((2R, 4R)モナティン)2カルシウム塩4・6水和物0.67エタノール和物結晶	99	
〔実施配合例4〕((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩2水和物結晶	98	98
〔実施配合例5〕((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩1エタノール和物結晶	99	98
〔実施配合例6〕((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩0.23メタノール和物結晶	99	96
〔比較配合例1〕(2R, 4R)モナティン1カリウム塩結晶	98	94

〔0096〕

## 〔試験例2〕保存安定性評価（ショ糖配合）

実施例1で得られた((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩5水和物結晶、実施例2で得られた((2R, 4R)モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩4水和物結晶と製造例1で得られたモナティン1カリウム塩結晶について以下のような方法で保存安定性を評価した。

表5 配合表2 (ショ糖)

原材料/(g)	実施配合例6	実施配合例7	比較配合例2
[実施例1]((2R, 4R)モナティン)2カルシウム塩5水和物結晶	0.29		
[実施例2]((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩4水和物結晶		0.27	
[製造例1](2R, 4R)モナティン1カリウム塩結晶			0.28
ショ糖	49.72	49.73	49.72
総重量(g)	50.00	50.00	50.00

## 〔保存条件〕

配合表2の甘味組成物1gを紙包材に充填し、ヒートシールにて密閉した。44℃

78%の恒温恒湿器内で所定時間保存し、保存サンプルを水50mLに全量を溶解し、その溶解液のHPLC分析値から各モナティン塩の残存率を算出した。

## 〔残存率経時変化〕

表6にモナティンの残存率の結果を示す。カルシウム塩結晶及びマグネシウム塩結晶はカリウム塩結晶に比べ高温高湿下での残存率が高いことが明らかとなった。表7に保存品溶解液の透過率の結果を示す。カリウム塩結晶の場合は透過率が低下して黄色に着色するが、カルシウム塩結晶及びマグネシウム塩結晶の場合は色の変化は観察されなかった。

〔0097〕

表6 モナティン残存率 (ショ糖配合品)

保存時間(week)	残存率(%)				
	0	4	8	13	26
[実施配合例6]((2R, 4R)モナティン)2カルシウム塩5水和物結晶	100	98	98	97	93
[実施配合例7]((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩4水和物結晶	100	99	99	97	95
[比較配合例2](2R, 4R)モナティン1カリウム塩結晶	100	91	84	72	44

〔0098〕

表7 モナティン溶液透過率 (ショ糖配合品)

保存時間(week)	%T(430nm)				
	0	4	8	13	26
[実施配合例6]((2R, 4R)モナティン)2カルシウム塩5水和物結晶	99	99	98	98	98
[実施配合例7]((2R, 4R)モナティン)2マグネシウム塩4水和物結晶	99	98	98	98	99
[比較配合例2](2R, 4R)モナティン1カリウム塩結晶	98	99	98	98	95

〔0099〕

## 〔処方例1〕粉末卓上甘味料

以下、粉末卓上甘味料の処方例を示す。

表 8

(質量%)

実施例 1 記載のカルシウム塩結晶	0. 1 2
エリスリトール	2 0
還元麦芽糖	残余
合計	1 0 0

〔0 1 0 0〕

〔処方例 2〕 粉末ミックス

以下、粉末ミックスの処方例を示す。

表 9

(質量%)

実施例 2 記載のマグネシウム塩結晶	0. 1 2
マルチトール・	6 0
難消化性デキストリン	残余
合計	1 0 0

〔産業上の利用可能性〕

〔0 1 0 1〕

(2 R, 4 R) モナティン多価金属結晶によって、安定なモナティンの結晶提供が可能となった。これらの立体異性体の甘味剤としての実用性、諸物性を明らかにした。そして、汎用安定かつ安全なモナティンの多価金属結晶を含有する、飲料、食品、医薬品、医薬部外品、飼料等の経口製品を提供できるようになったことは、極めて意義深い。

〔図面の簡単な説明〕

〔0 1 0 2〕

〔図 1〕は ((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩 5 水和物結晶の調湿後の粉末 X 線回折図である。(実施例 1)

〔図 2〕は ((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩 5 水和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。(倍率 200 倍) (実施例 1)

〔図3〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>マグネシウム塩4水和物結晶の調湿後の粉末X線回折図である。（実施例2）

〔図4〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>マグネシウム塩4水和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。（倍率200倍）（実施例2）

〔図5〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩4.6水和物0.67エタノール和物結晶の乾燥後の粉末X線回折図である。（実施例3）

〔図6〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩4.6水和物0.67エタノール和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。（倍率200倍）（実施例3）

〔図7〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩5.7水和物結晶の乾燥後の粉末X線回折図である。（実施例4）

〔図8〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩5.7水和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。（倍率200倍）（実施例4）

〔図9〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩5.9水和物0.72THF和物結晶の乾燥後の粉末X線回折図である。（実施例5）

〔図10〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩5.9水和物0.72THF和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。（倍率200倍）（実施例5）

〔図11〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩3.8水和物0.63i-PrOH和物結晶の乾燥後の粉末X線回折図である。（実施例6）

〔図12〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>カルシウム塩3.8水和物0.63i-PrOH和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。（倍率200倍）（実施例6）

〔図13〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>マグネシウム塩7.5水和物結晶の乾燥後の粉末X線回折図である。（実施例7）

〔図14〕は（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>マグネシウム塩7.5水和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。（倍率200倍）（実施

例 7)

〔図 1 5〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 2 水和物結晶の乾燥後の粉末 X 線回折図である。(実施例 8)

〔図 1 6〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 2 水和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。(倍率 200 倍) (実施例 8)

〔図 1 7〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 3.1 水和物 2.4 エタノール和物結晶の乾燥後の粉末 X 線回折図である。(実施例 9)

〔図 1 8〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 3.1 水和物 2.4 エタノール和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。(倍率 200 倍) (実施例 9)

〔図 1 9〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 7.2 水和物 0.2 3 メタノール和物結晶の乾燥後の粉末 X 線回折図である。(実施例 10)

〔図 2 0〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 7.2 水和物 0.2 3 メタノール和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。(倍率 200 倍) (実施例 10)

〔図 2 1〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 8.5 水和物 2.5 DMF 和物結晶の粉末 X 線回折図である。(実施例 11)

〔図 2 2〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 8.5 水和物 2.5 DMF 和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。(倍率 200 倍) (実施例 11)

〔図 2 3〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 9 水和物結晶の乾燥後の粉末 X 線回折図である。(実施例 12)

〔図 2 4〕は  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 9 水和物結晶の晶析液分離直前の光学顕微鏡写真を図示したものである。(倍率 200 倍) (実施例 12)

〔図 2 5〕は実施例 2 で得られた  $((2R, 4R)$  モナティン)<sub>2</sub> マグネシウム塩 4 水和物結晶の水蒸気吸脱着曲線。



〔図 2 6〕は実施例 8 で得られた（（2 R, 4 R）モナティン）<sub>2</sub>マグネシウム塩 2 水和物結晶の水蒸気吸脱着曲線。

## 請求の範囲

〔請求項1〕 (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項2〕 多価金属塩が二価金属塩であることを特徴とする、請求項1記載の (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項3〕 多価金属塩がアルカリ土類金属塩であることを特徴とする、請求項2記載の (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項4〕 多価金属塩がカルシウム塩、マグネシウム塩から選ばれる少なくとも1種の塩であることを特徴とする、請求項3記載の (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項5〕 回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ ) として、 $4.9^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $24.6^\circ$  に固有X線回折ピークを有する ((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶であることを特徴とする、請求項4記載の (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項6〕 回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ ) として、下記(1)～(3)のいずれかの固有X線回折ピークを有する ((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶であることを特徴とする、請求項4記載の (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

(1)  $8.7^\circ$ 、 $10.5^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $25.6^\circ$

(2)  $8.9^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $22.5^\circ$

(3)  $4.9^\circ$ 、 $16.8^\circ$ 、 $18.0^\circ$ 、 $24.6^\circ$

〔請求項7〕 回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ 、CuK $\alpha$ ) として、下記(1)～(4)のいずれかの固有X線回折ピークを有する ((2 R, 4 R) モナティン)<sub>2</sub>マグネシウム塩結晶であることを特徴とする、請求項4記載の (2 R, 4 R) モナティン多価金属塩結晶。

(1)  $7.5^\circ$ 、 $10.3^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $16.0^\circ$ 、 $18.1^\circ$ 、 $23.0^\circ$

(2)  $8.7^\circ$ 、 $10.5^\circ$ 、 $15.9^\circ$ 、 $17.4^\circ$ 、 $21.0^\circ$ 、 $25.6^\circ$

(3)  $8.9^\circ$ 、 $11.2^\circ$ 、 $15.0^\circ$ 、 $17.8^\circ$ 、 $22.5^\circ$

(4) 4. 9°、16. 8°、18. 0°、24. 6°

〔請求項8〕回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ ) として、下記 (1) または (2) のいずれかの固有X線回折ピークを有する ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶であることを特徴とする、請求項4記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

(1) 5. 0°、12. 8°、15. 3°、18. 1°、23. 7°

(2) 6. 0°、9. 8°、16. 0°、21. 5°、22. 3°

〔請求項9〕回折角度 ( $2\theta \pm 0.2^\circ$ , CuK $\alpha$ ) として、下記 (1) ~ (3) のいずれかの固有X線回折ピークを有する ((2R, 4R) モナティン)<sub>2</sub>カルシウム塩結晶であることを特徴とする、請求項4記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

(1) 5. 1°、15. 9°、19. 7°、22. 3°

(2) 5. 0°、12. 8°、15. 3°、18. 1°、23. 7°

(3) 6. 0°、9. 8°、16. 0°、21. 5°、22. 3°

〔請求項10〕鏡像体過剰率が10~100% eeであることを特徴とする、請求項1~9のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項11〕ジアステレオマー過剰率が10~100% deであることを特徴とする、請求項1~10のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項12〕化学純度が50~100質量%であることを特徴とする、請求項1~11のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項13〕5%ショ糖水溶液に対して甘味倍率が200倍以上であることを特徴とする、請求項1~12のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶。

〔請求項14〕請求項1~13のいずれか一項に記載の (2R, 4R) モナティン多価金属塩結晶を含有することを特徴とする、甘味組成物。

〔請求項15〕更に、還元糖を含有することを特徴とする、請求項14記載の甘味組成物。

〔請求項 16〕還元糖がジヒドロキシアセトン、グリセルアルデヒド、エリトルロース、エリトロース、トレオース、リブロース、キシロース、リボース、アラビノース、キシロース、リキソース、デオキシリボース、プシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、アロース、アルトロース、グルコース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、フコース、フクロース、ラムノース、セドヘプツロース、ラクトース、マルトース、ツラノース、セロビオース、マルトトリオース、アカルボースであることを特徴とする、請求項 15 の甘味組成物。

〔請求項 17〕粉体状であることを特徴とする、請求項 14～16 のいずれか一項記載の甘味組成物。

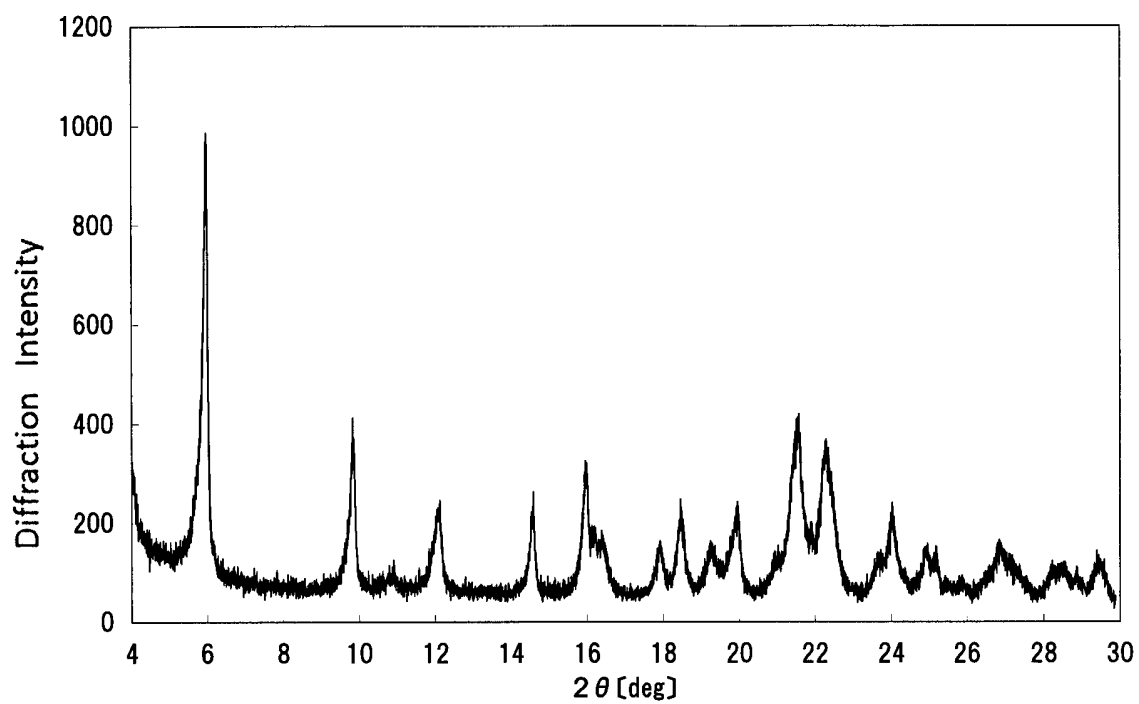
〔請求項 18〕更に、還元糖産生物質を含有することを特徴とする、請求項 14 記載の甘味組成物。

〔請求項 19〕請求項 1～13 のいずれか一項に記載の（2R，4R）モナティン多価金属塩結晶を含有することを特徴とする、経口製品。

〔請求項 20〕請求項 14～18 のいずれか一項に記載の甘味組成物を含有することを特徴とする、経口製品。

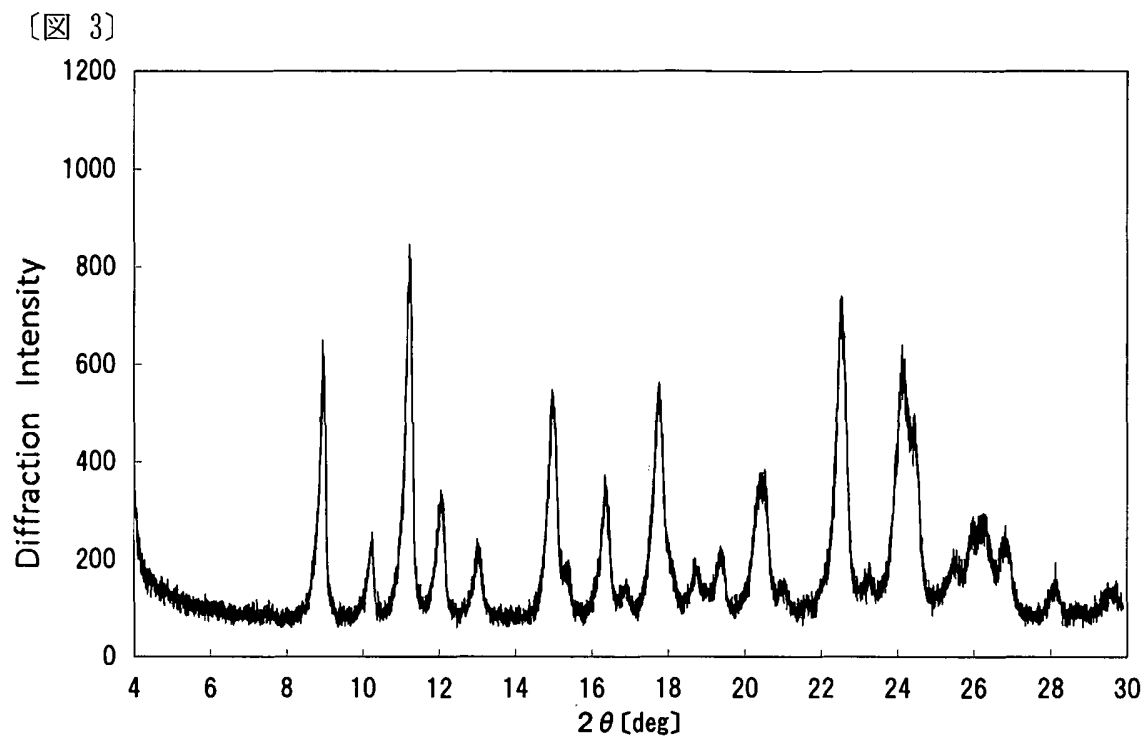
## 図面

〔図 1〕

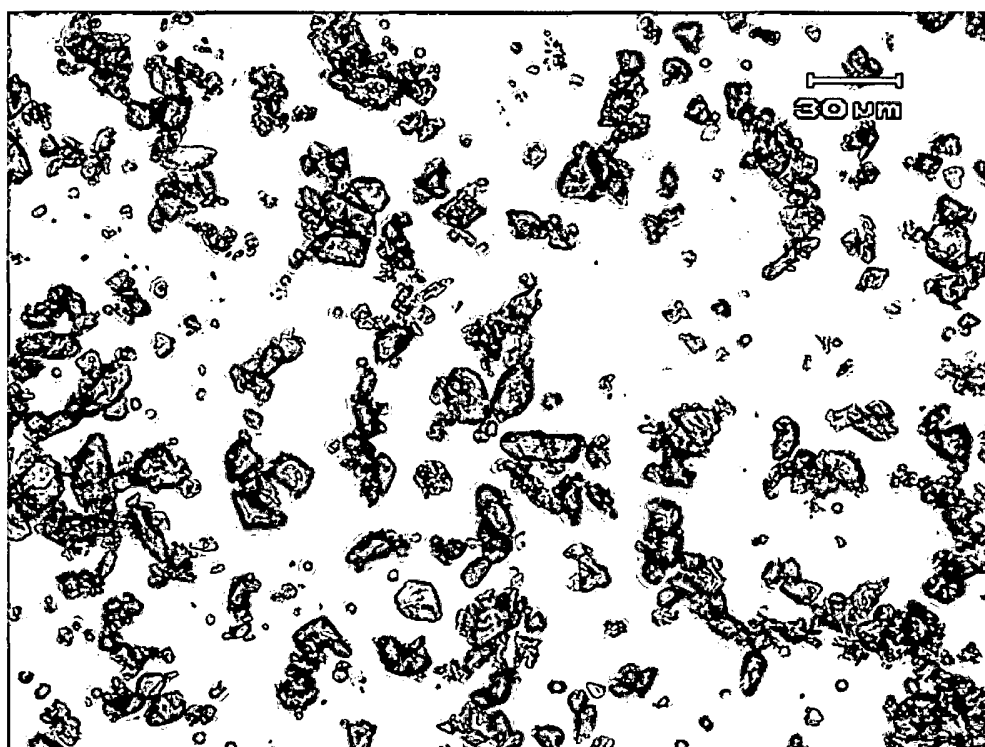


〔図 2〕

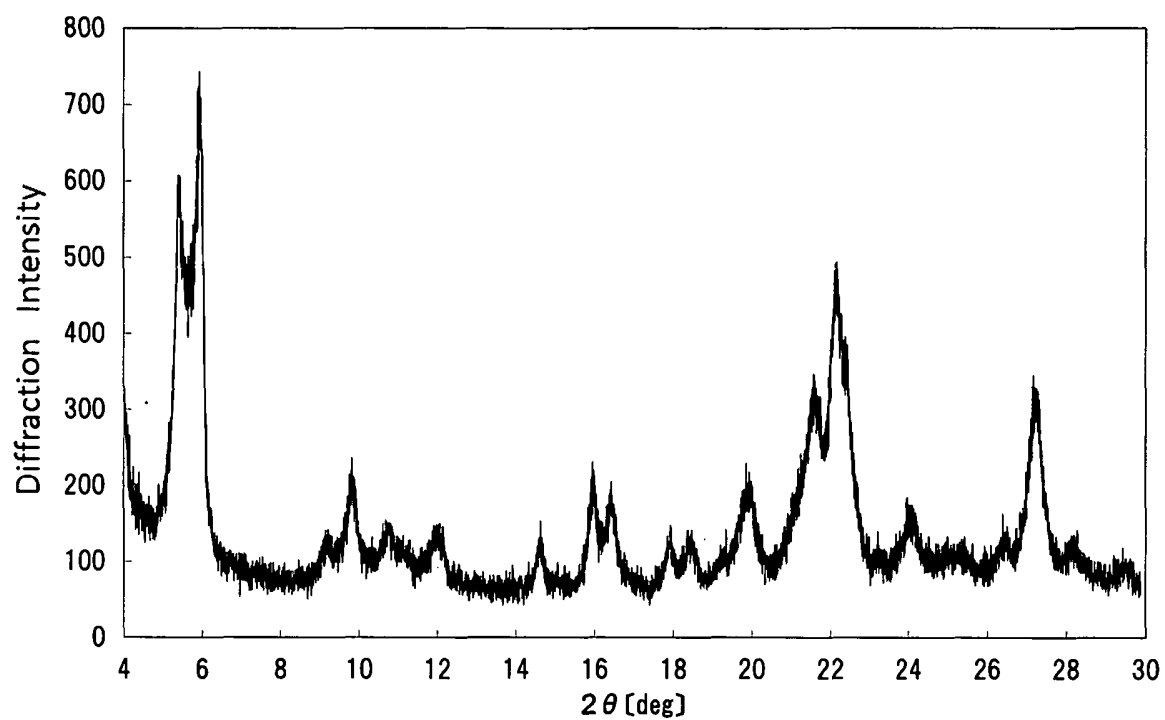




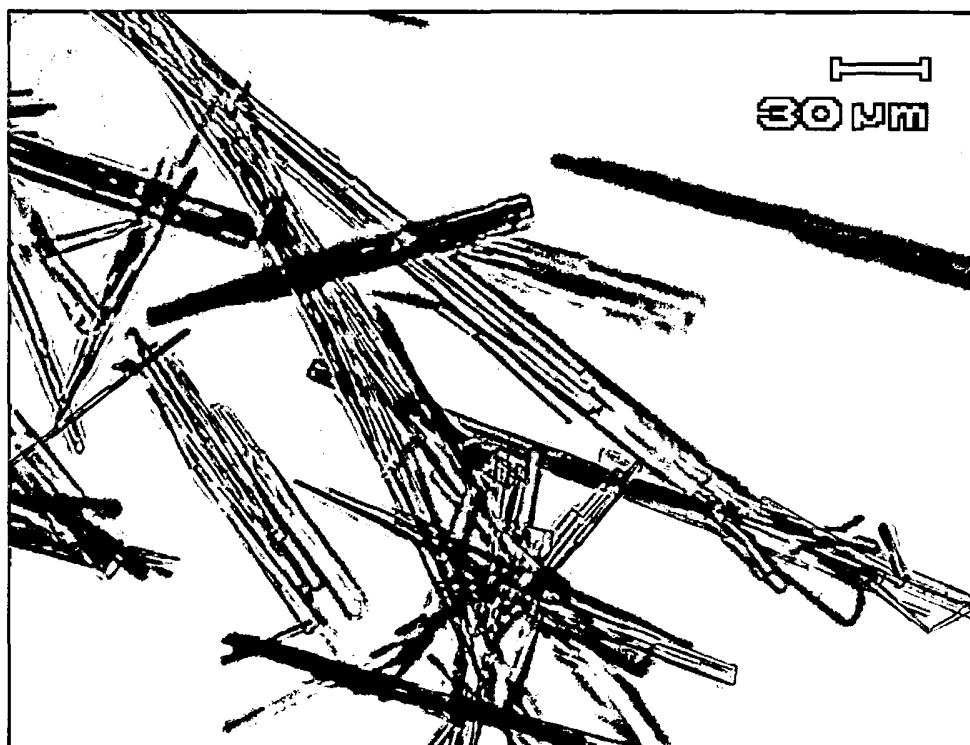
(図 4)



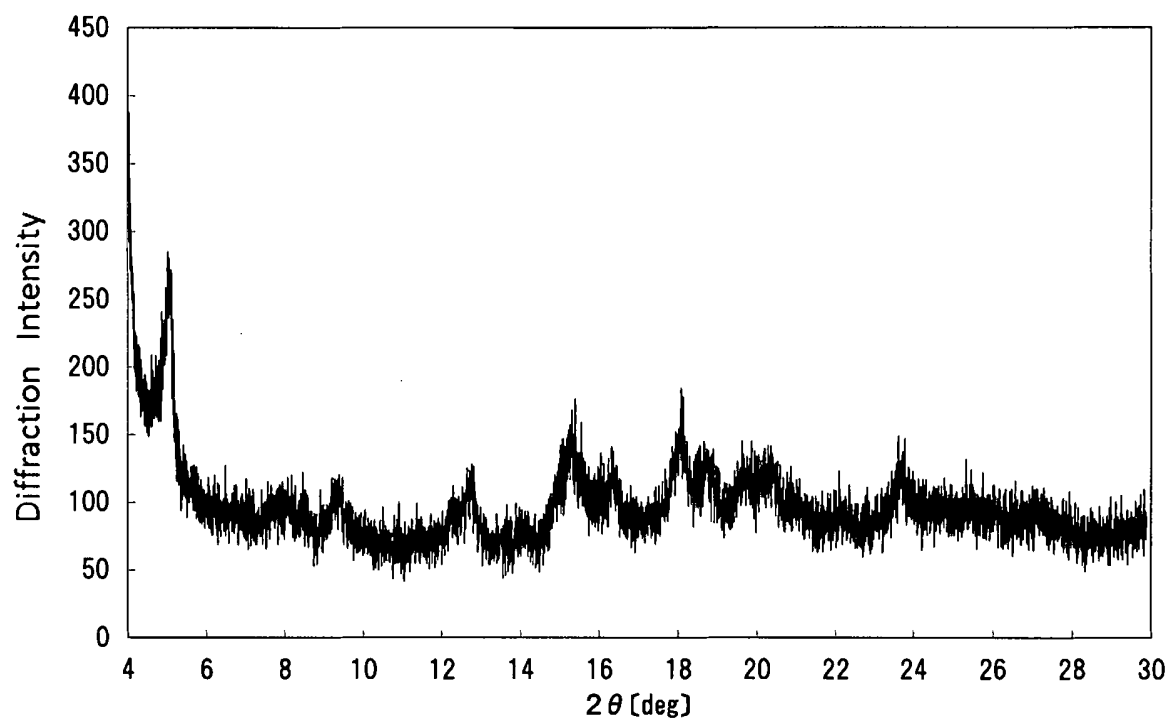
〔図 5〕



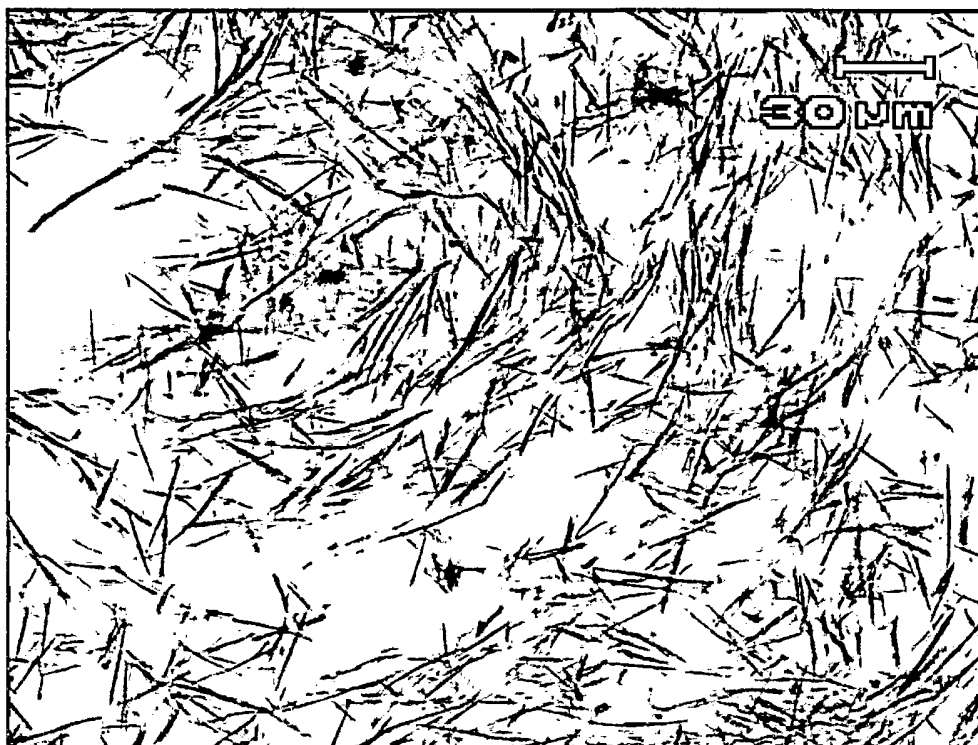
〔図 6〕



[図 7]

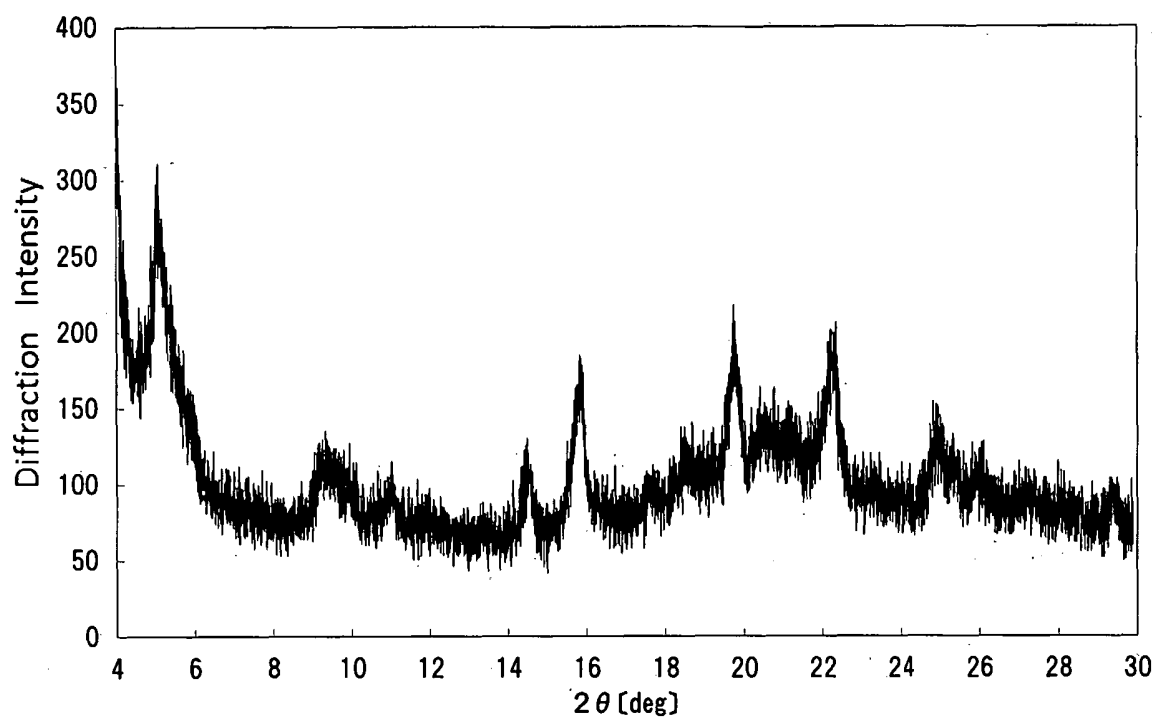


[図 8]

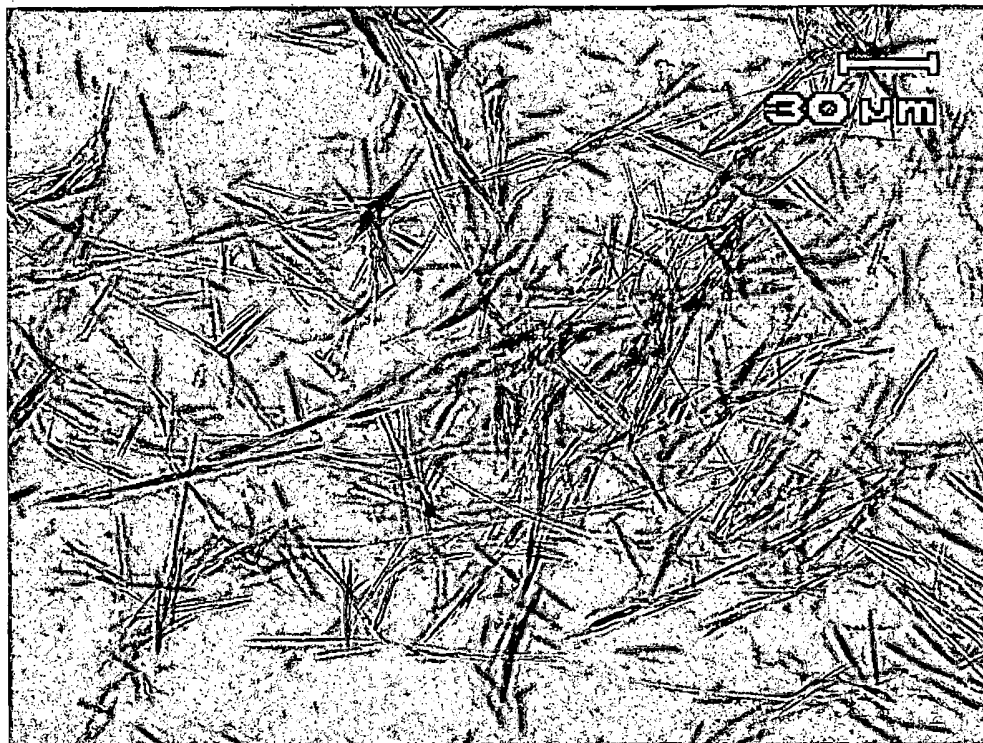




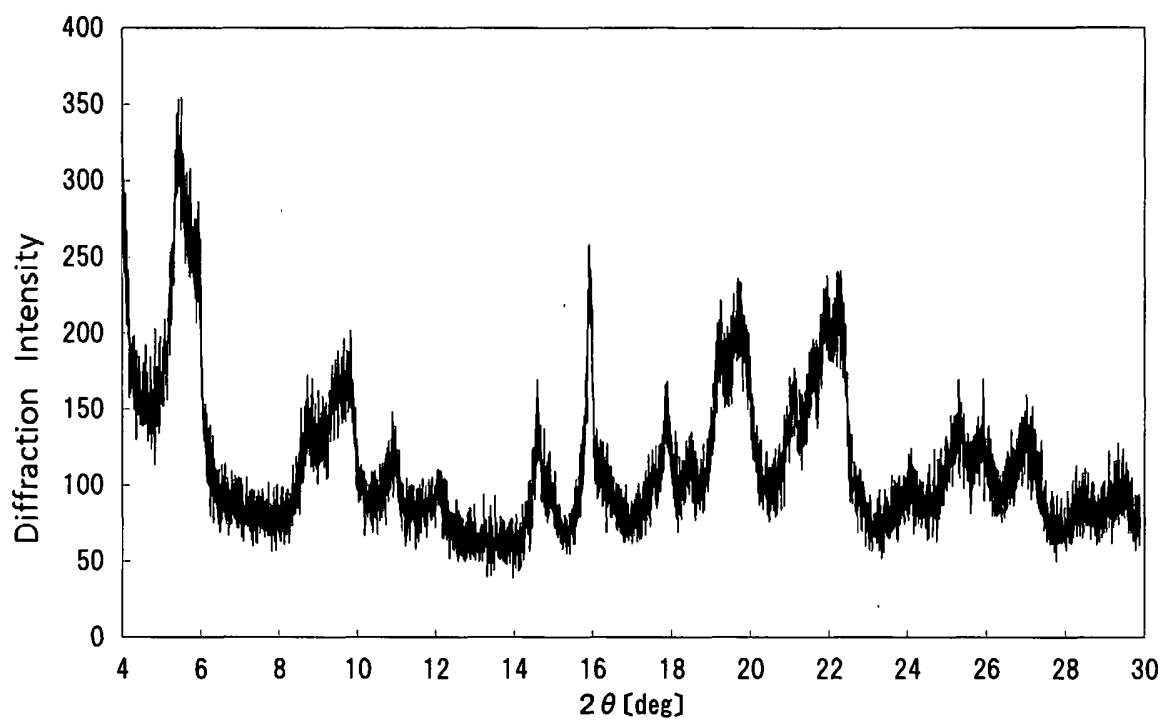
[図 9]



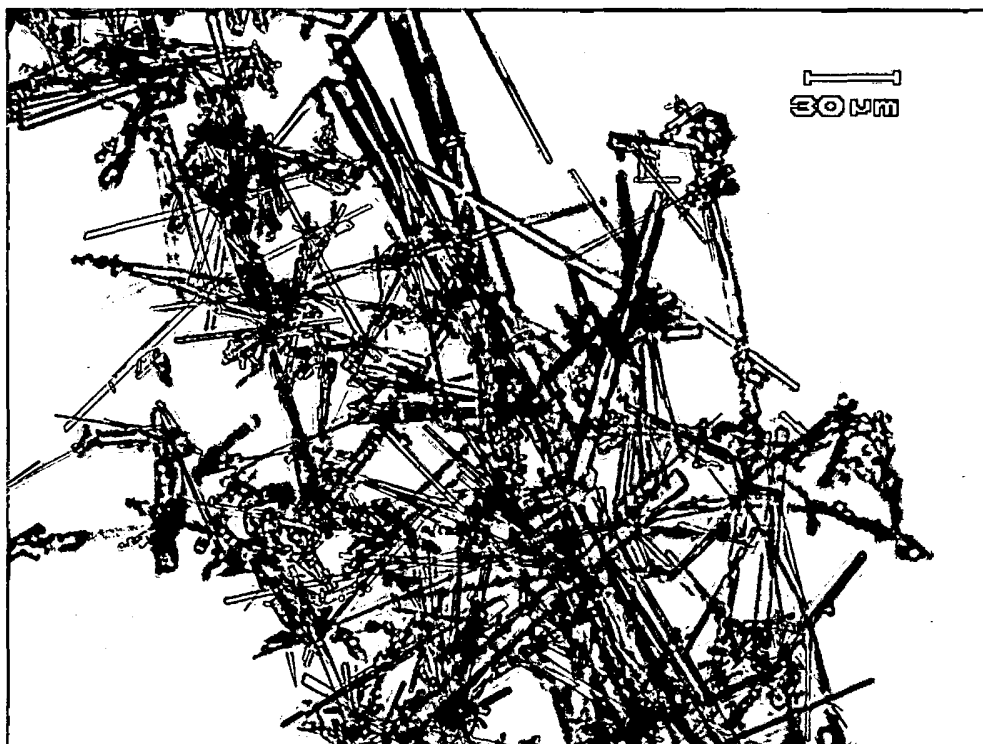
[図 10]



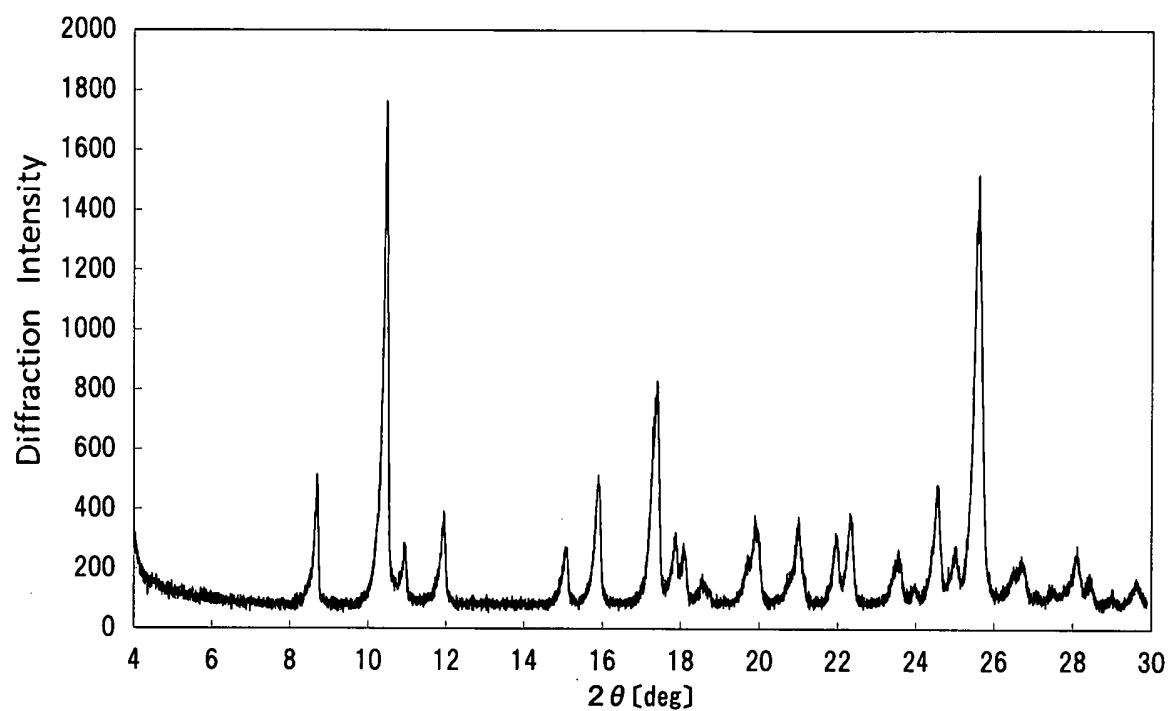
[図 11]



[図 12]



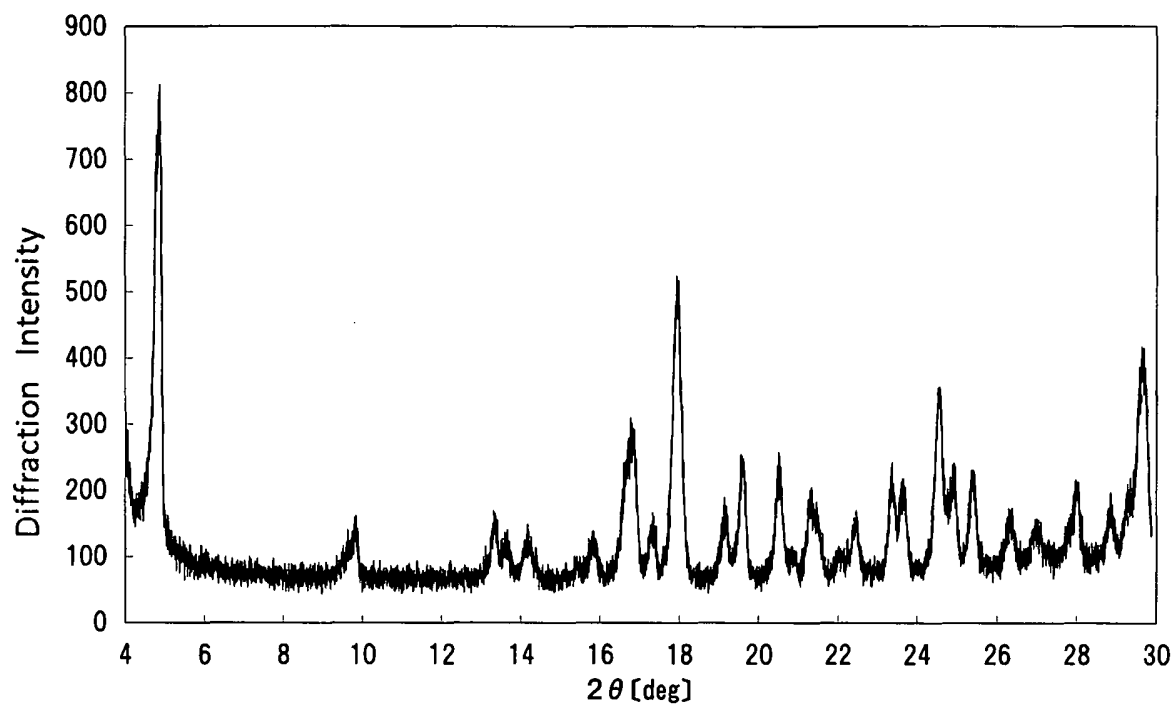
[図 13]



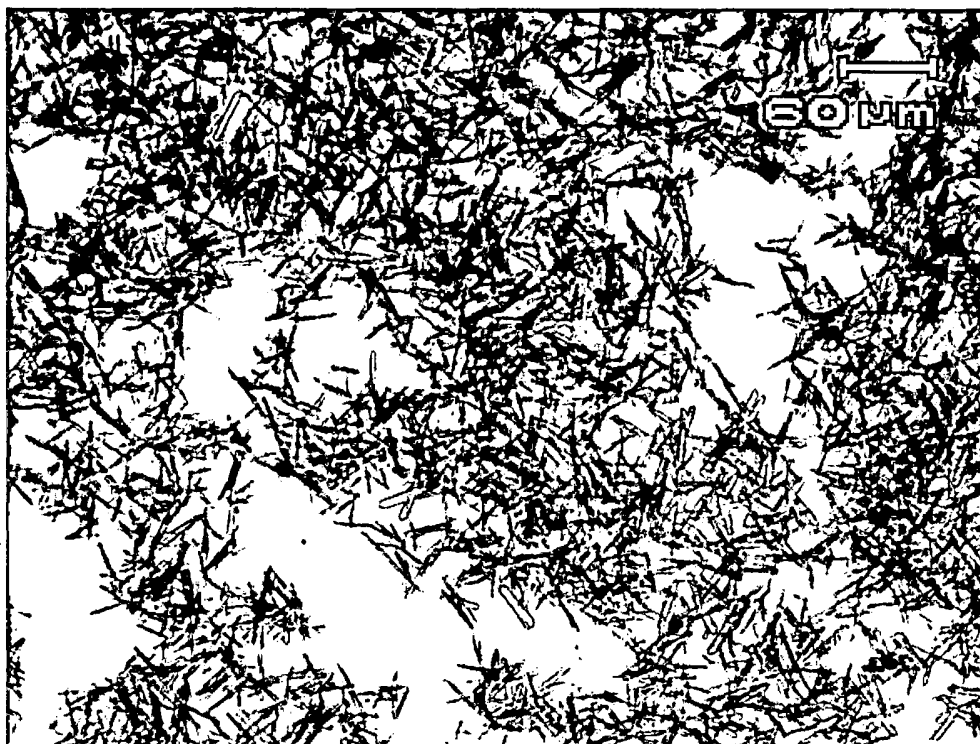
[図 14]



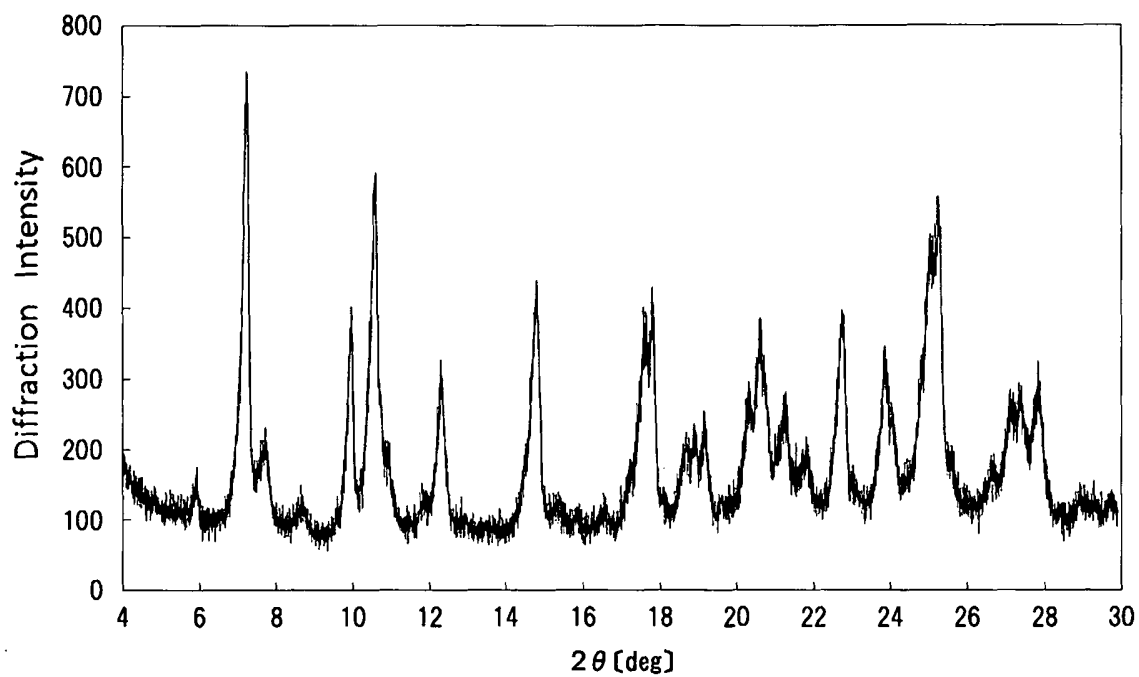
[図 15]



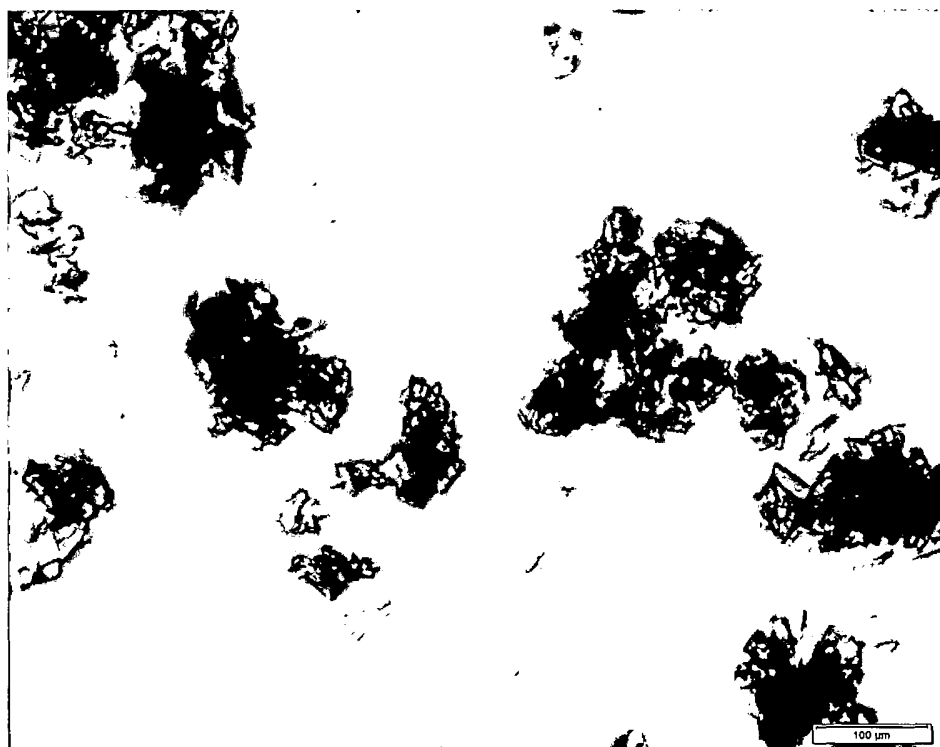
[図 16]



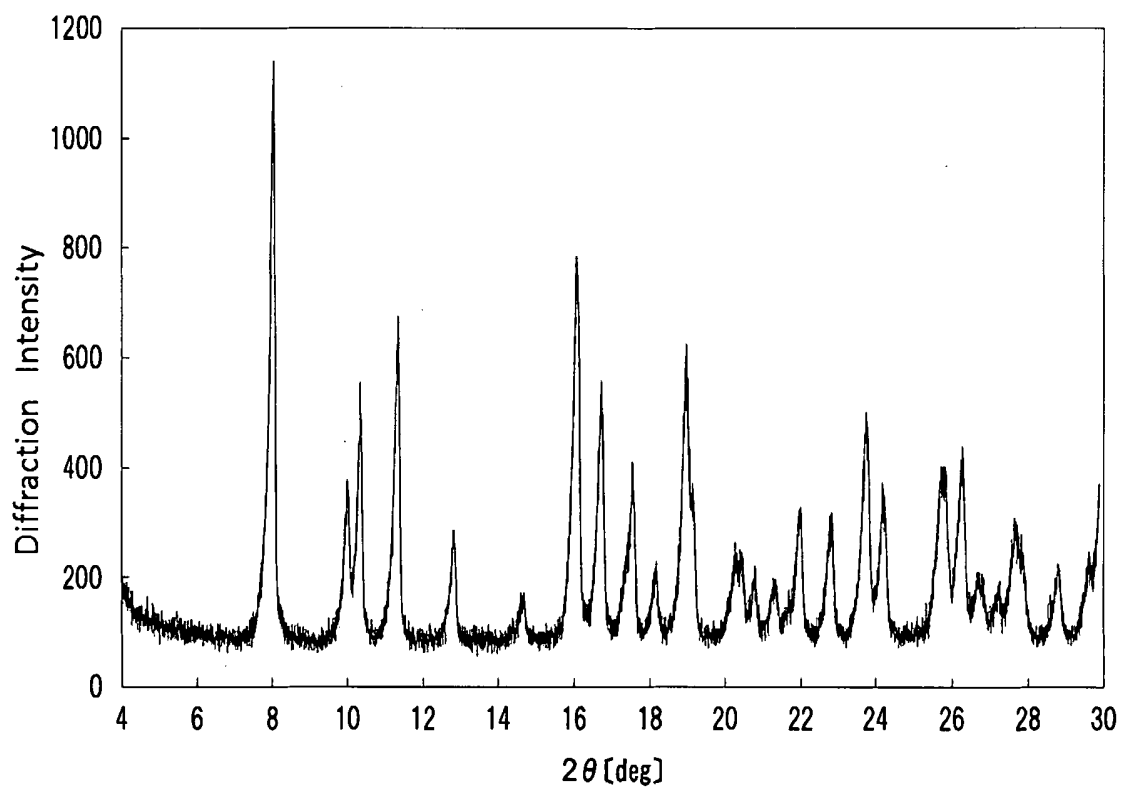
〔図 17〕



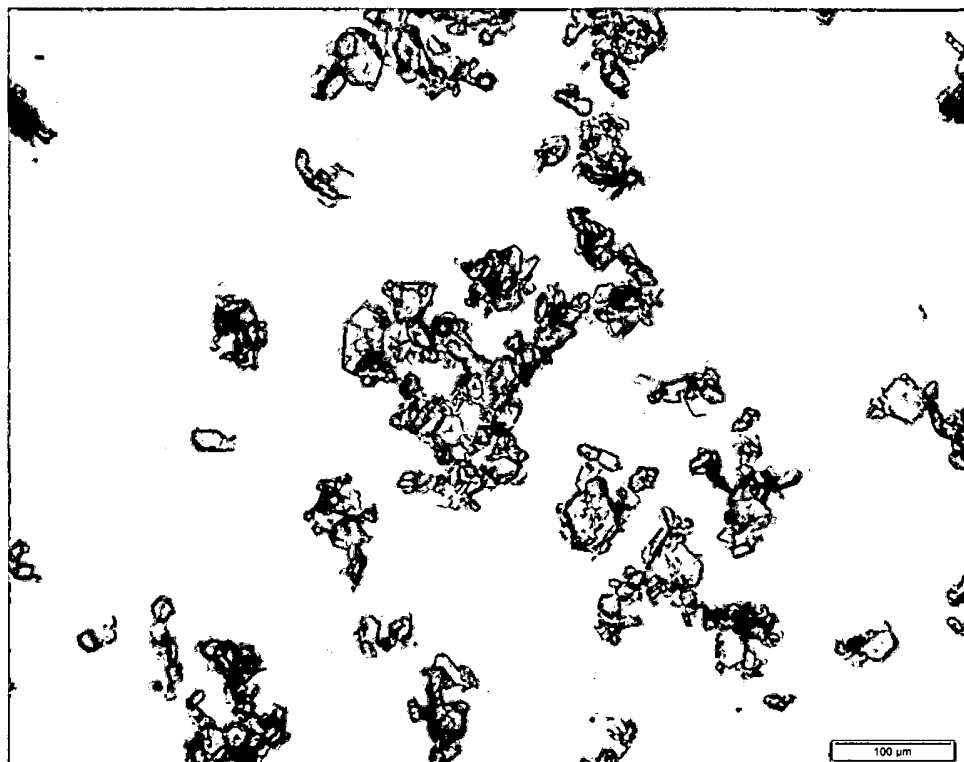
〔図 18〕



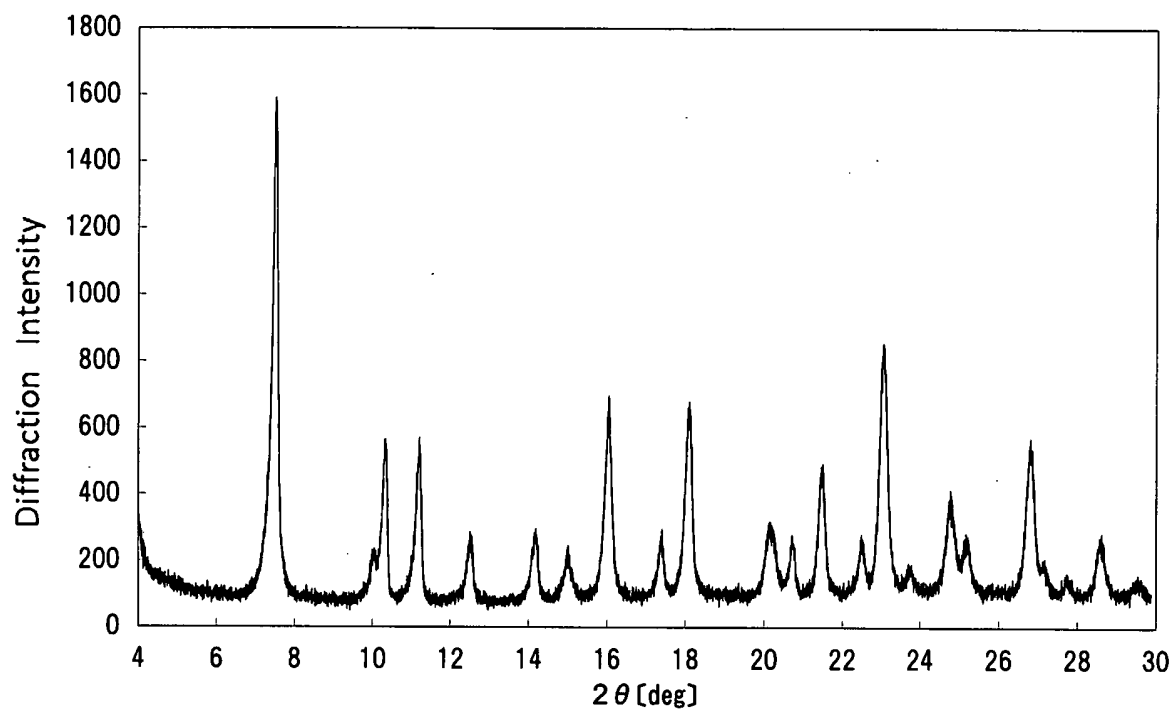
[図 19]



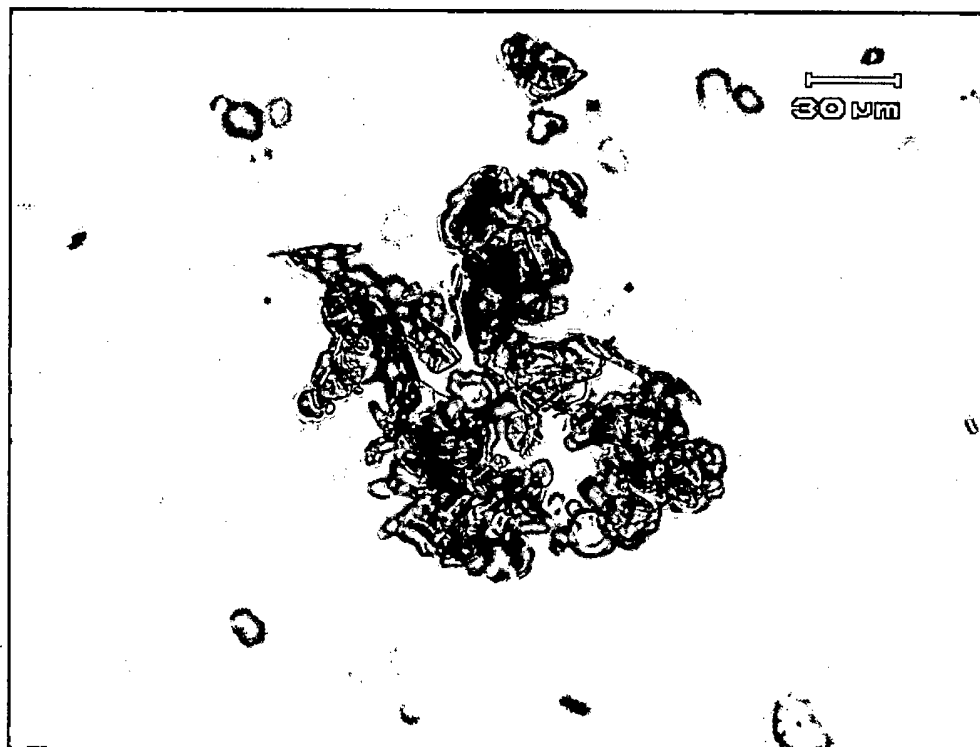
[図 20]



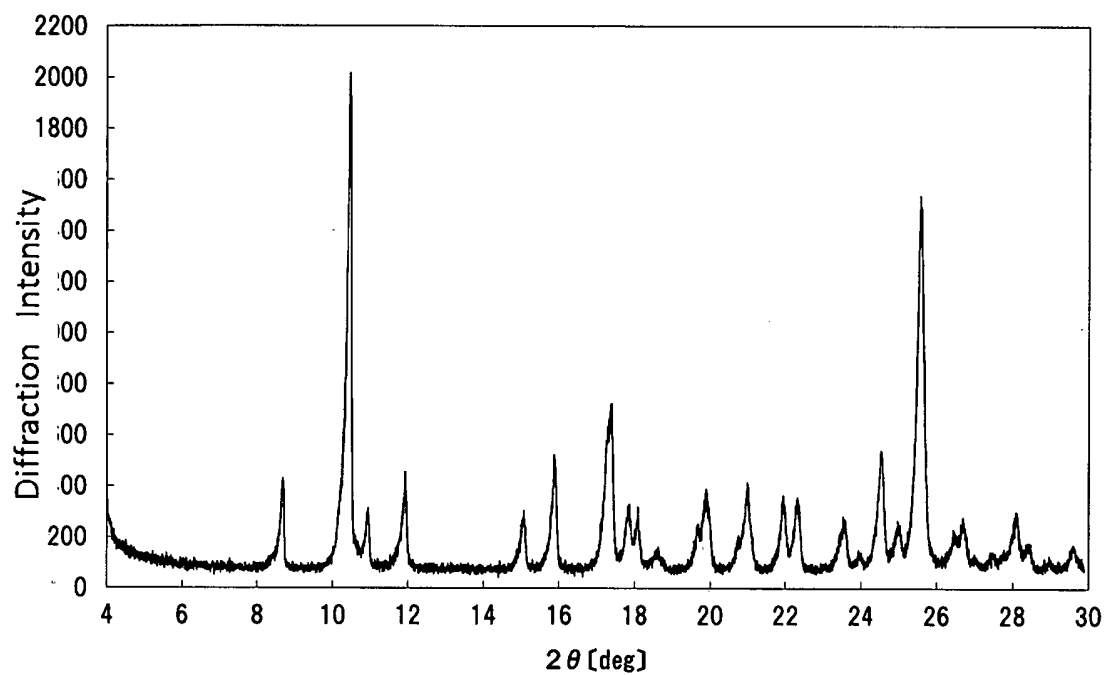
[図 21]



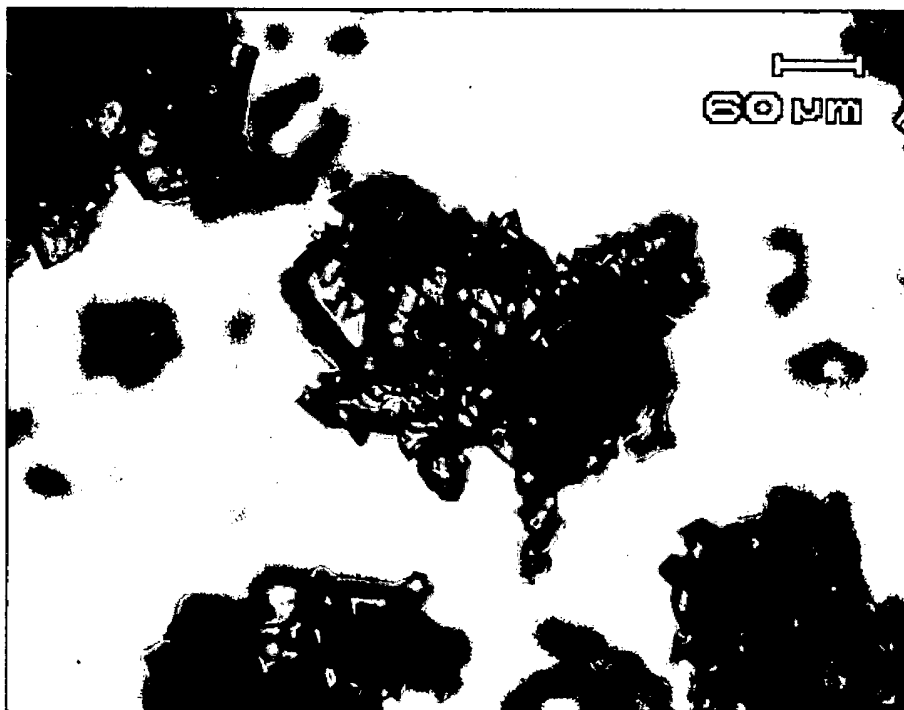
[図 22]



[図 23]

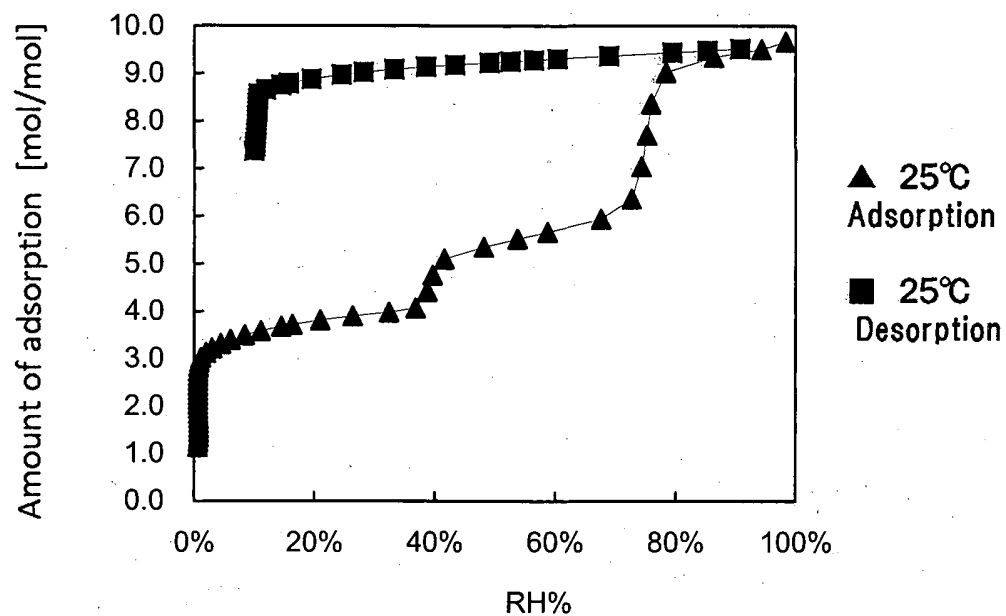


[図 24]

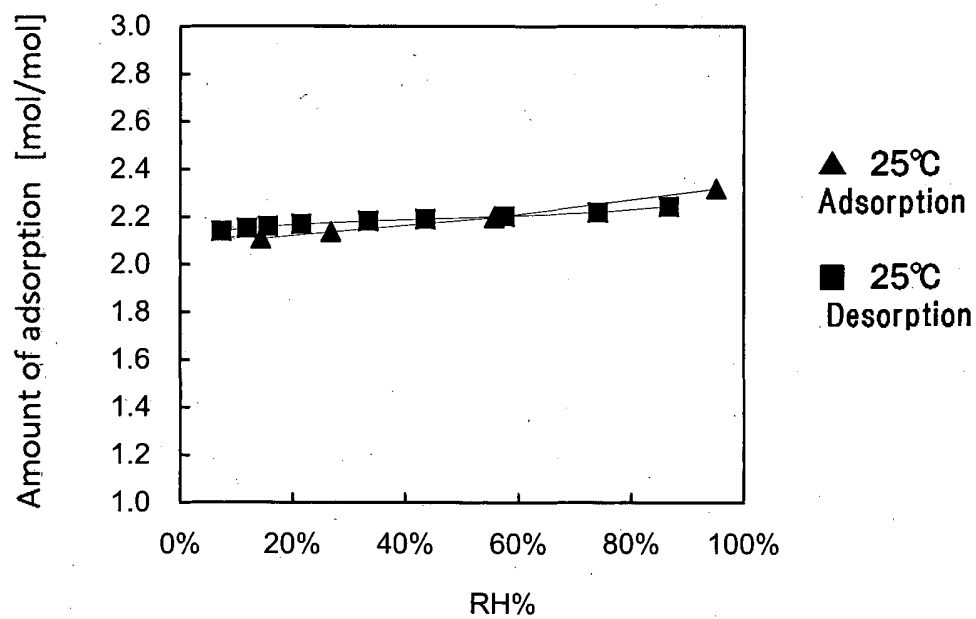




[図 25]



[図 26]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/065176

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D209/20(2006.01)i, A23L1/22(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D209/20, A23L1/22, A61K9/14, A61K31/405, A61K47/26, A61P1/02, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDREAMII), PubMed, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/45914 A1 (Ajinomoto Co., Inc.), 05 June 2003 (05.06.2003), particularly, claims & US 2005/0020508 A1 & EP 1449832 A1	1-20
X	JP 2005-154291 A (Ajinomoto Co., Inc.), 16 June 2005 (16.06.2005), paragraphs [0041], [0042]; example 17 & US 2005/0137246 A1 & EP 1533300 A1	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 July, 2012 (17.07.12)

Date of mailing of the international search report  
31 July, 2012 (31.07.12)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D209/20(2006.01)i, A23L1/22(2006.01)i, A61K9/14(2006.01)i, A61K31/405(2006.01)i, A61K47/26(2006.01)i, A61P1/02(2006.01)i, A61P3/00(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D209/20, A23L1/22, A61K9/14, A61K31/405, A61K47/26, A61P1/02, A61P3/00, A61P3/04, A61P3/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 2 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 2 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 2 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII), PubMed, CAplus(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2003/45914 A1 (味の素株式会社) 2003.06.05, 特に特許請求の 範囲 & US 2005/0020508 A1 & EP 1449832 A1	1-20
X	JP 2005-154291 A (味の素株式会社) 2005.06.16, 【0041】, 【0 042】, 【実施例17】 & US 2005/0137246 A1 & EP 1533300 A1	1-20

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 0 7 . 2 0 1 2

国際調査報告の発送日

3 1 . 0 7 . 2 0 1 2

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

山中 隆幸

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

3 2 2 7