

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **040929**(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2022.08.18**

**(21)** Номер заявки  
**201992000**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2014.09.15**

**(51)** Int. Cl. **C07F 5/02** (2006.01)  
**C07H 1/00** (2006.01)  
**A61K 31/70** (2006.01)

**(54) УЛУЧШЕННЫЕ КОМПОЗИЦИИ БОР-УГЛЕВОДНЫХ КОМПЛЕКСОВ**

**(31)** 14/473,870

**(32)** 2014.08.29

**(33)** US

**(43)** 2020.01.24

**(62)** 201790500; 2014.09.15

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ВИДИЭФ ФЬЮЧЕРСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

**(72)** Изобретатель:  
**Хантер Джон М. (US)**

**(74)** Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** Thomas S. Hansen et al., Synergy of boric acid and added salts in the catalytic dehydration of hexoses to 5-hydroxymethylfurfural in water, Green Chemistry, Vol. 13, pp 109-114, 2011 See Experimental, Scheme 2 and Fig. 1.

WO-A2-2012162108

US-A-05962049

US-A-06080425

US-A1-20130287898

**(57)** Настоящее изобретение относится к жидкой композиции для пищевых добавок, включающей бор-содержащую фракцию, включающую множество фруктоборатных комплексов и борную кислоту; где фруктоборатные комплексы представляют собой смесь ди-комплекса и моно-комплекса; и где ди-комплекс присутствует в бор-содержащей фракции композиции в количестве по меньшей мере 75 мас.%, где борная кислота составляет меньше чем 13 мас.% бор-содержащей фракции композиции, и где соотношение фруктоборатных комплексов к непрореагировавшей фруктозе составляет по меньшей мере 1,3:1. Композиция имеет улучшенную биологическую активность и пониженное содержание нежелательных компонентов.

**B1**

**040929**

**040929**

**B1**

### Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к области бор-углеводных комплексов, и особенно к композициям и способам получения таких комплексов с улучшенными параметрами.

### Предпосылки создания изобретения

Справочная информация включает информацию, которая может быть полезной для понимания настоящего изобретения. Это не признание, что любая информация, представленная в настоящей заявке, является прототипом или имеет отношение к настоящему изобретению, или что любая публикация, на которую прямо или косвенно ссылаются, представляет собой предшествующий уровень техники.

В течение многих лет фруктоборат кальция (CF) являлся важной пищевой добавкой с многими потенциальными медицинскими и терапевтическими применениями. Например, было показано, что CF является эффективным антиоксидантом (Scorei et al., Biological Trace Element Research 107, no. 2 (2005): 127-34), является эффективным против рака (Scorei and Popa, 2010, Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry 10, no. 4 (May 1, 2010): 346-51) и является относительно эффективным средством для уменьшения воспаления, ассоциированного с артритом (Scorei et al., Biological Trace Element Research 144, no. 1-3 (December 2011): 253-63). Также был описан CF для применения в лечении кожи (US 6080425) и в попытках снижения скорости роста волос (US 5985842).

Все публикации, указанные в данном документе, включены посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая индивидуальная публикация или патентная заявка были конкретно и индивидуально указаны для включения посредством ссылки. Когда определение или использование термина во включенной ссылке не согласуется или противоречит определению этого термина, приведенному в настоящем документе, применимо определение этого термина, приведенное в настоящем документе, а определение этого термина в ссылке неприменимо.

Синтез CF был описан в различных источниках, и один пример протокола можно найти в US 6924269, в котором 0,62 г борной кислоты подвергали взаимодействию с 3,60 г фруктозы в 10 мл воды, с последующей нейтрализацией с использованием 1 г карбоната кальция и при выделении диоксида углерода. Хотя такой процесс является, по крайней мере, концептуально, простым на бумаге, следует признать, что существуют значительные сложности при ближайшем рассмотрении. Прежде всего, коммерчески доступная фруктоза существует в различных изомерных формах, содержащих пятичленные гетероциклические кольца (фураноза) и шестичленные (пираноза) гетероциклические кольца, каждые с их собственной соответствующей стереоизомерной конфигурацией при аномерном углеродном атоме, что приводит к соответствующим альфа и бета формам. Кроме того, фруктоза также может существовать в формах с открытой цепью. Ситуация усложняется тем, что молекула борной кислоты образует диэфирные комплексные связи с двумя гидроксильными группами молекулы сахара. Поскольку фруктоза содержит пять гидроксильных групп (некоторые из них в вицинальном положении), различные сложноэфирные продукты могут быть образованы с каждой из стереоизомерных форм фруктозы. Кроме того, благодаря оставшимся гидроксильным группам в борной кислоте после этерификации с первой молекулой сахара, дополнительные диэфирные комплексные связи могут быть образованы со второй молекулой сахара в различных положениях. Примеры стереоизомеров для фруктозы показаны в панели А фиг. 1, тогда как примеры моно-комплексов показаны в панели В фиг. 1, и примеры ди-комплексов показаны в панели С фиг. 1. Таким образом, что неудивительно, лишь очень мало информации о динамике реакции и особенности формирования продукта известно для бор-углеводных комплексов.

Например, Edwards et al. (Journal of Food Research 3, no. 3 (May 15, 2014)) представляют ЯМР анализ фруктоборатных комплексов и дистрибуцию их стереоизомеров вместе с данными стабильности, и Makkee et al. (Recueil Des Travaux Chimiques Des Pays-Bas 104, no. 9 (September 2, 2010): 230-35) описывают отдельные способы получения боратных комплексов с сахарами в небольших масштабах в определенных реакционных условиях в попытке охарактеризовать образование различных форм. Однако все или почти все условия, которые были описаны как обеспечивающие CF в виде ди-комплекса, имели такой недостаток, как очень низкие выходы и/или существенные остаточные количества борной кислоты, которая, как правило, является нежелательной. Например, Makkee et al. показали, что может преимущественно образовываться ди-комплекс в реакциях при высоком pH, в которых используют высокое (5:1 или 10:1) молярное отношение фруктозы к бору, однако общий выход CF ди-комплекса очень низкий, с остающимися избыточными количествами свободной фруктозы, что приводит к существенному разбавлению желаемого продукта. С другой стороны, когда молярное отношение фруктозы к бору уменьшали, содержание свободной борной кислоты почти экспоненциально увеличивалось при одновременной потере ди-комплекса по сравнению с моно-комплексом. Остаточная борная кислота также очень нежелательна из-за ее потенциальной токсичности и других возможных взаимодействий с биологическими молекулами (например, борные кислоты, как известно, действуют как ингибиторы некоторых ферментов (например, уреазы) или Rho семейства GTP-связывающих белков). Отсутствие конкретных указаний вызывает особые огорчения, так как было предположение, что ди-комплекс является биологически наиболее релевантной и поэтому наиболее желательной формой CF.

Таким образом, в то время как CF и другие углеводные комплексы хорошо известны в данной области техники, по-прежнему существует необходимость в способе, который обеспечивает высокий вы-

ход ди-комплекса фруктобората кальция или других бор-углеводных комплексов. Если рассматривать это с другой точки зрения, было бы желательно иметь способ, который обеспечивает композицию, включающую фруктоборат кальция или другой бор-углеводный комплекс с низким содержанием (например,  $\leq 10$  мас.%) остаточной свободной борной кислоты в продукте. Таким же образом, было бы желательно иметь способ, который обеспечивает композицию с фруктоборатом кальция или другим бор-углеводным комплексом без больших количеств (например,  $\geq 30$  мас.%) остаточной фруктозы или другого углевода в продукте. Наконец, и рассматривая это еще с одной точки зрения, было бы желательно иметь способ, который обеспечивает композицию с отношением ди-комплекса к свободной борной кислоте по меньшей мере 10:1, более предпочтительно по меньшей мере 15:1, и наиболее предпочтительно по меньшей мере 20:1.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение направлено на композиции, содержащие различные бор-углеводные комплексы, и способы их получения. В особо примечательных аспектах настоящего изобретения композиции, содержащие бор-углеводные комплексы, имеют очень высокое содержание ди-комплекса, очень низкое содержание непрореагировавшей борной кислоты, и их получают с удивительно высокими выходами.

В одном аспекте настоящего изобретения, авторы настоящего изобретения предусматривают способ получения композиции, которая включает бор-углеводные комплексы в количестве по меньшей мере 65 мас.%, где бор-углеводные комплексы включают ди-комплексы и моно-комплексы, где композиция также включает борную кислоту, и где ди-комплекс и борная кислота присутствуют в соотношении по меньшей мере 10:1. Особенно предусматриваются способы, которые включают стадию выбора молярного соотношения между углеводом и борной кислотой по меньшей мере 1,8:1, и следующую стадию выбора препаративного масштаба для реакции по меньшей мере 1000 мл. Углевод затем подвергают взаимодействию с борной кислотой при этом соотношении и масштабе с образованием таким образом углеводных комплексов. В большинстве вариантов осуществления катион добавляют для образования соли углеводных комплексов.

В некоторых аспектах, стадия взаимодействия обеспечивает образование углеводных комплексов в количестве 70 мас.%, и/или молярное соотношение между углеводом и борной кислотой составляет от 1,8:1 до 2,4:1, и/или препаративный масштаб для реакции представляет собой по меньшей мере 5000 мл. Поэтому также предполагается, что ди-комплекс и борная кислота присутствуют в соотношении по меньшей мере 15:1 или в соотношении по меньшей мере 20:1. Наиболее типично, композиция представляет собой жидкую композицию, и/или углевод представляет собой фруктозу, и/или катион представляет собой катион кальция или катион магния. Кроме того, предполагается, что композиция имеет pH меньше чем 6,0.

Рассматривая это с другой точки зрения, авторы настоящего изобретения также предусматривают способ получения композиции, включающей бор-углеводные комплексы, имеющей отношение бор-углеводного ди-комплекса к борной кислоте по меньшей мере 5:1. В таких способах выбирают молярное соотношение между углеводом и борной кислотой по меньшей мере 1,6:1 и выбирают препаративный масштаб для реакции по меньшей мере 200 мл. Углевод затем подвергают взаимодействию с борной кислотой и соединением, которое включает катион, при кислотном pH и при таком соотношении и масштабе, чтобы таким образом обеспечить образование углеводных комплексов, где углеводные комплексы образуют соль с этим катионом.

В большинстве аспектов молярное соотношение между углеводом и борной кислотой составляет от 1,8:1 до 2,4:1, и/или препаративный масштаб для реакции представляет собой по меньшей мере 1000 мл, и/или кислотный pH представляет собой pH меньше чем 6,0. Наиболее типично, бор-углеводные комплексы присутствуют в композиции в количестве по меньшей мере 60 мас.%, и/или отношение бор-углеводного ди-комплекса к борной кислоте составляет по меньшей мере 10:1. Соединение, которое включает катион, во многих вариантах осуществления представляет собой гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочно-земельного металла, карбонат щелочного металла или карбонат щелочноземельного металла, и/или углевод представляет собой фруктозу. В частности, соотношение фруктоборатных комплексов к непрореагировавшей фруктозе составляет по меньшей мере 1,3:1.

Поэтому авторы настоящего изобретения также предусматривают способ повышения содержания ди-комплекса в препаративной реакции с использованием первого масштаба реакции для образования композиции, включающей по меньшей мере 65 мас.%, бор-углеводных комплексов, где бор-углеводные комплексы представляют собой смесь ди-комплексов и моно-комплексов. Такие способы типично будут включать стадию выбора молярного соотношения между углеводом и борной кислотой по меньшей мере 1,4:1, и следующую стадию увеличения первого масштаба реакции (например, по меньшей мере 200 мл) до второго масштаба реакции, и взаимодействие углевода и борной кислоты при этом соотношении во втором масштабе реакции (например, по меньшей мере 1000 мл) для увеличения таким образом содержания ди-комплекса во втором масштабе реакции по сравнению с первым масштабом реакции.

В предпочтительных вариантах осуществления углевод представляет собой фруктозу, и/или стадия

увеличения первого масштаба реакции до второго масштаба реакции также снижает количество непрореагировавшей борной кислоты во втором масштабе реакции по сравнению с первым масштабом реакции. В большинстве вариантов осуществления молярное соотношение между углеводом и борной кислотой составляет от 1,8:1 до 2,4:1. Если желательно, воду можно удалить из композиции (например, путем лиофильной сушки или распылительной сушки).

Таким образом, рассматривая это с другой точки зрения, и в способе получения композиции, включающей бор-углеводные комплексы и борную кислоту, где бор-углеводные комплексы представляют собой смесь ди-комплексов и моно-комплекса, улучшение может включать стадию взаимодействия углевода с борной кислотой при кислотном pH и при молярном соотношении между углеводом и борной кислотой по меньшей мере 1,8:1, где стадию взаимодействия осуществляют в препаративном масштабе по меньшей мере 1000 мл, достигая таким образом отношения ди-комплекса к остаточной борной кислоте по меньшей мере 10:1.

Наиболее типично, углевод представляет собой фруктозу, и/или значение pH меньше чем 6,0, и/или молярное соотношение между углеводом и борной кислотой составляет от 1,8:1 до 2,4:1. Поэтому отношение ди-комплекса к остаточной борной кислоте составляет по меньшей мере 15:1 или по меньшей мере 20:1. Как указано выше, предполагается, что такие улучшения могут включать стадию удаления воды из композиции.

Еще в одном аспекте настоящего изобретения предусматривается способ получения композиции с содержанием борной кислоты равным или меньше чем 15 мас.%, где композиция включает по меньшей мере 70 мас.%, бор-углеводных комплексов, и где бор-углеводные комплексы представляют собой смесь ди-комплексов и моно-комплексов. Такие способы будут включать стадию выбора такого молярного соотношения между углеводом и борной кислотой, чтобы углевод присутствовал в молярном избытке по сравнению с борной кислотой, и следующую стадию выбора препаративного масштаба для реакции по меньшей мере 1000 мл, и еще дополнительную стадию взаимодействия углевода и борной кислоты при кислотном pH с получением таким образом композиции с содержанием борной кислоты равным или меньше чем 15 мас.%.

В таких способах предусматривается, чтобы содержание борной кислоты в композиции было равно или меньше чем 10 мас.%, или равно или меньше чем 5 мас.%, и/или чтобы молярное соотношение между углеводом и борной кислотой составляло от 1,6:1 до 2,2:1, и/или чтобы кислотный pH представлял собой pH меньше чем 6,0.

Соответственно, авторы настоящего изобретения также предусматривают жидкую композицию, которая включает множество бор-углеводных комплексов и борную кислоту, где бор-углеводные комплексы представляют собой смесь ди-комплекса и моно-комплекса, и где ди-комплекс присутствует в композиции в количестве по меньшей мере 75 мас.%, и где борная кислота составляет меньше чем 13 мас.%, композиции.

Наиболее типично, отношение ди-комплекса к моно-комплексу в смеси составляет от 10:1 до 12:1, и/или ди-комплекс присутствует в композиции в количестве по меньшей мере 80 мас.%, или по меньшей мере 85 мас.%, тогда как непрореагировавшая борная кислота присутствует в композиции в количестве меньше чем 10 мас.%, или меньше чем 5,0 мас.%.

Рассматривая это с другой точки зрения, авторы настоящего изобретения также предусматривают жидкую композицию, имеющую кислотный pH и включающую бор-углеводный ди-комплекс и борную кислоту, где бор-углеводный ди-комплекс и борная кислота присутствуют в соотношении по меньшей мере 10:1. Кислотный pH в таких композициях представляет собой pH меньше чем 6,0, и/или бор-углеводный ди-комплекс и борная кислота присутствуют в соотношении по меньшей мере 15:1, или по меньшей мере 20:1, тогда как непрореагировавшая борная кислота присутствует в количестве меньше чем 10 мас.%, или меньше чем 5 мас.%. Кроме того, предполагается, что в таких композициях бор-углеводный ди-комплекс присутствует в количестве по меньшей мере 80 мас.%.

Еще в одном аспекте настоящего изобретения авторы настоящего изобретения также предусматривают жидкую композицию, включающую бор-углеводный ди-комплекс, бор-углеводный монокомплекс и борную кислоту, где соотношение между бор-углеводным ди-комплексом и бор-углеводным монокомплексом составляет по меньшей мере 10:1, и где борная кислота присутствует в композиции в количестве равном или меньше чем 10 мас.%.

Соотношение между бор-углеводным ди-комплексом и бор-углеводным моно-комплексом в таких композициях составляет по меньшей мере 15:1, или по меньшей мере 20:1, и/или соотношение между бор-углеводным ди-комплексом и бор-углеводным монокомплексом составляет по меньшей мере 25:1, тогда как, в других аспектах, борная кислота присутствует в композиции в количестве равном или меньше чем 7,5 мас.%, или меньше чем 5,0 мас.%. Наиболее типично, жидкая композиция имеет pH меньше чем 6,0.

Поэтому авторы настоящего изобретения также предусматривают жидкую реакционную смесь, имеющую кислотный pH, включающую углевод, борную кислоту и бор-углеводные комплексы, где бор-углеводные комплексы представляют собой смесь ди-комплексов и моно-комплексов, и где ди-комплексы и борная кислота присутствуют в соотношении по меньшей мере 5:1, и где отношение бор-углеводных комплексов к углеводу составляет от 1,5 до 4,5. Наиболее типично, отношение бор-

углеводных комплексов к углеводу составляет от 2,0 до 3,5, и/или значение pH меньше чем 6,0, в то время как жидкая реакционная смесь имеет объем по меньшей мере 200 мл.

Кроме того, авторы настоящего изобретения также предусматривают композицию, включающую бор-углеводный ди-комплекс и непрореагировавшую борную кислоту, где бор-углеводный ди-комплекс и борная кислота присутствуют в композиции в соотношении по меньшей мере 10:1 в жидкой форме и по меньшей мере 20:1 в сухой форме. В таких композициях бор-углеводный ди-комплекс и борная кислота присутствуют в композиции в соотношении по меньшей мере 15:1 в жидкой форме и по меньшей мере 22:1 в сухой форме, и/или борная кислота присутствует в композиции в количестве меньше чем 10 мас.%, или меньше чем 5,0 мас.%.

В свете вышеизложенного, также предусматривается композиция, включающая бор-углеводный комплекс, которую получают способом включающим стадии (а) выбора молярного соотношения между углеводом и борной кислотой по меньшей мере 1,6:1; (b) выбора препаративного масштаба для реакции по меньшей мере 1000 мл; и (с) взаимодействия углевода и борной кислоты при кислотном pH с получением таким образом композиции, которая включает бор-углеводный ди-комплекс и борную кислоту в соотношении по меньшей мере 5:1.

Наиболее типично, молярное соотношение между углеводом и борной кислотой составляет от 1,8:1 до 2,2:1, и/или кислотный pH представляет собой pH меньше чем 6,0, и/или композиция включает бор-углеводный ди-комплекс и борную кислоту в соотношении по меньшей мере 10:1 или по меньшей мере 15:1.

Различные цели, характерные признаки, аспекты и преимущества настоящего изобретения будут более очевидны из представленного ниже подробного описания предпочтительных вариантов осуществления вместе с прилагаемыми чертежами, на которых одинаковые цифры представляют одни и те же компоненты.

#### Краткое описание фигур

Фиг. 1 показывает типичные стереоизомерные формы фруктозы (панель А), фруктоборатные моно-комплексы (панель В) и фруктоборатные ди-комплексы (панель С).

Фиг. 2А и 2В показывают графики данных ТСХ с использованием денситометрии. Дорожки записи на фиг. 2А представляют индивидуальные реакции фруктозы и борной кислоты с молярными соотношениями в диапазоне от 1:10 до 1:1, и дорожки записи на фиг. 2В представляют индивидуальные реакции фруктозы и борной кислоты с молярными соотношениями в диапазоне от 1:1 до 10:1.

Фиг. 3А-3F иллюстрируют типичные результаты для выборочных параметров продукта при масштабе 200 мл и молярных отношениях фруктозы к борной кислоте в пределах от 1:1 до 3:1. Фиг. 3А представляет образование ди-комплекса ('ди-эфира') как функцию молярного отношения; фиг. 3В показывает отношение ди-комплекса к непрореагировавшей борной кислоте как функцию молярного отношения; фиг. 3С представляет структурную информацию о стереохимических аспектах в фруктоборатных комплексах как функцию молярного отношения; фиг. 3D показывает линейный график, представляющий соответствующую структурную информацию о стереохимических аспектах в непрореагировавшей фруктозе как функцию молярного отношения; фиг. 3Е иллюстрирует выходы общего количества комплексов фруктозы (моно- и ди-комплексы) по отношению к непрореагировавшей фруктозе как функцию молярного отношения; фиг. 3F представляет собой линейный график, иллюстрирующий отношение общего количества комплексов фруктозы к непрореагировавшей фруктозе как функцию молярного отношения.

Фиг. 4А-4В иллюстрируют типичные результаты для выборочных параметров продукта при масштабе 5000 мл и молярных отношениях фруктозы к борной кислоте в пределах от 1,4:1 до 2,2:1. Фиг. 4А иллюстрирует выходы общего количества комплексов фруктоза (моно- и ди-комплексы) по отношению к непрореагировавшей фруктозе как функцию молярного отношения; фиг. 4В представляет собой линейный график, иллюстрирующий отношение общего количества комплексов фруктозы к непрореагировавшей фруктозе как функцию молярного отношения.

Фиг. 5А-5Е представляют типичные результаты для выборочных параметров продукта при увеличивающихся масштабах получения и меняющихся молярных отношениях фруктозы к борной кислоте. Фиг. 5А представляет линейный график, показывающий уменьшение свободной (непрореагировавшей) борной кислоты как результат увеличения масштаба при тех же самых молярных отношениях в диапазоне предварительно установленных молярных отношений. Фиг. 5В представляет линейный график, показывающий увеличение ди-комплекса как результат увеличения масштаба при тех же самых молярных отношениях в диапазоне предварительно установленных молярных отношений. Фиг. 5С представляет линейный график, показывающий, что количества моно-комплекса существенно не изменяются при увеличении масштаба при тех же самых молярных отношениях в диапазоне предварительно установленных молярных отношений. Фиг. 5D представляет столбиковую диаграмму, показывающую увеличение отношения ди-комплекса к свободной борной кислоте как результат увеличения масштаба и существенное увеличение этого отношения как функцию молярных отношений между фруктозой и борной кислотой. Фиг. 5Е представляет столбиковую диаграмму, показывающую, что отношение ди-комплекса к моно-эфиру существенно не изменяется при увеличении масштаба и молярных соотношений между фруктозой и борной кислотой.

Фиг. 6А-6В показывают типичные результаты для выбранных параметров продукта для восстановленных композиций после удаления воды с использованием фиксированного молярного соотношения между фруктозой и борной кислотой. Фиг. 6А показывает отношения ди-комплекса к свободной борной кислоте в жидкой, восстановленной лиофилизированной (FD) и восстановленной высушенной распылением (SD) формах как функцию масштаба получения. Фиг. 6В показывает отношения ди-комплекса к свободной борной кислоте в различных масштабах получения как функцию состояния (жидкого, восстановленного лиофилизированного (FD) и восстановленного высушенного распылением (SD)).

### Подробное описание изобретения

Авторами настоящего изобретения были обнаружены различные способы и условия, которые позволяют получить содержащие бор-углеводные комплексы композиции с высоким содержанием ди-комплексов, очень низким содержанием непрореагировавшей борной кислоты и низкими количествами непрореагировавшей фруктозы, все с поразительно высокими выходами.

Например, в некоторых аспектах настоящего изобретения и как описано более подробно ниже, общее углеводные комплексы могут быть образованы с общим в выходом  $\geq 60$ ,  $\geq 65$ ,  $\geq 70$  или  $\geq 75$  мас.%. В других аспектах настоящего изобретения, а также как описано более подробно ниже, непрореагировавшая борная кислота была ограничена до количеств  $\leq 10$ ,  $\leq 8$ ,  $\leq 6$  или  $\leq 4$  мас.% В некоторых других аспектах настоящего изобретения, и как описано более подробно ниже, выходы ди-эфира были заметно высокими, например при отношении ди-эфира к моно-эфиру по меньшей мере 8:1, по меньшей мере 9:1, по меньшей мере 10:1 или по меньшей мере 11:1, и/или при отношении ди-эфира к непрореагировавшей борной кислоте по меньшей мере 9:1, по меньшей мере 10:1, по меньшей мере 15:1, по меньшей мере 20:1 или по меньшей мере 25:1, как также показано более подробно ниже. Поэтому, в некоторых других аспектах настоящего изобретения, общее количество углеводных комплексов может быть образовано с низкими остаточными количествами углевода, например при  $\leq 35$ ,  $\leq 30$ ,  $\leq 25$  или  $\leq 20$  мас.%, непрореагировавшего углевода. Если не указано иное, все проценты указаны как мас.%, от общей массы всех продуктов реакции и непрореагировавших реагентов.

Несмотря на казалось бы простую реакцию борной кислоты и углеводов с образованием сложных эфиров, авторы настоящего изобретения обнаружили, что различные реакционные параметры оказывают неожиданное и существенное влияние на различные аспекты образования продукта, и особенно на количества ди-комплекса, общий выход бор-углеводных комплексов и остаточную (непрореагировавшую) борную кислоту. Например, в то время как молярный избыток борной кислоты относительно фруктозы, как правило, увеличивает общее комплексообразование, инвертирование этих молярных пропорций (например, используя небольшой молярный избыток фруктозы относительно борной кислоты) приводит к оптимальной области образования ди-комплекса с кажущимся насыщением, начинающимся при отношении около 1,8. Еще более неожиданно, увеличение молярного отношения фруктозы к борной кислоте (от 1:1 до 3:1) показало, что при соотношении около 2,2-2,4:1 количество свободной борной кислоты было минимальным, но что была точка равновесия в максимизации выхода комплексообразования (где более низкое отношение фруктозы к борной кислоте было лучшим) и свободной борной кислоты (где более высокое отношение фруктозы к борной кислоте было лучшим). Кроме того, авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что простое увеличение масштаба реакции при определенных молярных отношениях углевода к борной кислоте с использованием других идентичных условий процесса снижало количество непрореагировавшей борной кислоты, а также увеличивало выход ди-комплекса (особенно при молярных отношениях углевода к борной кислоте от 1,4:1 до 2,2:1). Странно то, что это не оказывало существенного влияния на образование моно-комплексов.

Было еще одно неожиданное наблюдение, связанное с увеличением масштаба, авторы настоящего изобретения также обнаружили, что отношение ди-комплекса к свободной борной кислоте было почти совершенно нечувствительно к увеличению масштаба, когда молярные отношения фруктозы к борной кислоте были ниже 1,6:1 (например, 1,4:1 до 1,6:1), подвергалось только небольшим изменениям при молярном отношении фруктозы к борной кислоте 1,8:1, и существенно изменялось (например, почти линейно при 2,0:1) с явным оптимальным 5 л масштабом для 2,2:1, как также показано более подробно ниже.

Должно быть понятно, что, хотя конкретные примеры представлены ниже со ссылкой на фруктозу в качестве углевода, различные другие углеводы также считаются подходящими для использования в настоящем изобретении, и особенно питательно приемлемые углеводы. Таким образом, альтернативные углеводы, как правило, включают различные гексозы и пентозы, которые могут быть в альдозной или кетозной форме, и которые могут присутствовать (когда находятся в кольцевой форме) как фуранозный или пиранозный углевод. Рассматривая это с другой точки зрения, подходящие углеводы включают различные моносахариды, дисахариды, олигосахариды и полисахариды, все из которых могут быть природными или синтетическими. Примеры углеводов поэтому включают глюкозу, фруктозу, галактозу, сахарозу, мальтозу, лактозу и т.д. Кроме того, альтернативные соединения, как альтернатива углеводам, включают различные полиолы, и особенно питательно и/или фармацевтически приемлемые полиолы, а также другие питательно и/или фармацевтически приемлемые соединения с терминальными или 1,3-

диольными группами. Не ограничивая при этом настоящее изобретение, также предполагается, что углеводы могут включать один или несколько изотопных атомов (например,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^2\text{H}$ ,  $^{17}\text{O}$  или  $^{18}\text{O}$ ). Подобным образом, как правило, предпочтительно, чтобы бор в бор-углеводных комплексах был представлен в форме борной кислоты, и наиболее типично в форме водного раствора. Однако, в других аспектах настоящего изобретения, бор может быть представлен в виде раствора буры или в виде бороновой кислоты.

Во многих вариантах осуществления получение бор-углеводных комплексов основано на взаимодействии фруктозы в растворе с борной кислотой в течение времени, достаточного для того, чтобы реакция могла дойти до завершения и/или чтобы реакционная смесь стала прозрачной (например, по меньшей мере 30 мин, по меньшей мере 60 мин или по меньшей мере 90 мин). После завершения реакции можно осуществить нейтрализацию заряда бор-углеводных комплексов при помощи катион-содержащего соединения, которое предпочтительно представляет собой гидроксид щелочного металла, гидроксид щелочно-земельного металла, карбонат щелочного металла и/или карбонат щелочно-земельного металла (например, карбонат кальция). Наиболее типично, катион-содержащее соединение добавляют в количестве, находящемся между эквимольным количеством (по отношению к борной кислоте) и 10% от молярного количества борной кислоты, наиболее типично в количестве 0,7-0,3 (например, 0,5)-кратном молярному количеству борной кислоты. Когда катион-содержащее соединение представляет собой гидроксид или карбонат, в большинстве аспектов предпочтительно, чтобы катион-содержащее соединение добавляли медленно (например, в течение по меньшей мере 10 мин, по меньшей мере 20 мин или по меньшей мере 30 мин), и, где это необходимо, несколькими партиями (например, по меньшей мере двумя, тремя или четырьмя и т.д.). Полученную таким образом жидкую композицию затем можно объединить с другими компонентами или смешать с одним или несколькими напитками. Альтернативно, воду можно удалить, по меньшей мере, частично, с получением концентрата или сухого продукта (например, при помощи лиофильной сушки или распылительной сушки), который затем можно использовать или смешивать с пищевой добавкой.

#### Эксперименты и результаты.

Если не указано иное, все реакции осуществляли в указанном масштабе и при указанных молярных соотношениях между фруктозой и борной кислотой, растворяя сначала фруктозу в воде при температуре 20-25°C. Затем добавляли твердую борную кислоту при выбранном молярном отношении и смесь подвергали взаимодействию при постоянном перемешивании в течение 90 мин при температуре 20-25°C. Если желательно, затем добавляли  $\text{CaCO}_3$  в количестве, составляющим 50% от молярной концентрации борной кислоты, в течение 30 мин тремя равными партиями при постоянном перемешивании (например, если использовали 1 моль борной кислоты, тогда использовали 0,5 моль  $\text{CaCO}_3$ ). pH реакции типично был от нейтрального до умеренно кислотного, и в большинстве случаев реакцию осуществляли при pH меньше чем 6,0.

Жидкостную  $^{11}\text{B}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопию осуществляли на Varian Mercury 300MVX ЯМР спектрометре, снабженном 5мм Varian ATB зондом, при резонансных частотах 96,14 МГц ( $^{11}\text{B}$ ), 75,36 МГц ( $^{13}\text{C}$ ) и 299,67 МГц ( $^1\text{H}$ ), соответственно.  $^{11}\text{B}$  спектры получали при ширине импульса с углом наклона 45°, задержкой релаксации 0,2 с, временем регистрации 80 мс, с получением 8К точек со спектральной шириной 100 кГц, и 1024 импульсов усредняли. Данные заполняли нулями до 65К точек.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектры получали с шириной импульса с углом наклона 30°, задержкой релаксации 5 с, временем регистрации 0,96 с, с получением 24К точек со спектральной шириной 25 кГц, и 10-12,000 импульсов усредняли. Данные заполняли нулями до 131К точек.  $^1\text{H}$  ЯМР спектры получали с шириной импульса с углом наклона 30°, задержкой релаксации 2 с, временем регистрации 4,448 с, с получением 32К точек со спектральной шириной 7,2 кГц, и 128 импульсов усредняли. Данные заполняли нулями до 131К точек. Данные получали количественным методом с обратной прерываемой развязкой от протонов в процессе осуществления  $^{11}\text{B}$  и  $^{13}\text{C}$  экспериментов. Все образцы растворяли в  $\text{D}_2\text{O}$  (Cambridge Isotope Laboratories). Никакого регулирования pH в образцах не осуществляли после растворения.

Твердофазную  $^{13}\text{C}$  (50,30 МГц),  $^{11}\text{B}$  (64,17 МГц) ЯМР спектроскопию осуществляли на Varian Unity-Plus-200 ЯМР спектрометре, снабженном Doty Scientific 7 мм Supersonic CP-MAS зондом. Использовали вращение под магическим углом (MAS) при около 6 кГц.  $^{13}\text{C}$  ЯМР данные получали с использованием кроссполяризации, которая сначала подготавливает намагничивание протонов, а затем переносит спин-блокированную магнетизацию к  $^{13}\text{C}$  ядрам. Преимуществом этого эксперимента является то, что его осуществляют при скорости спин-решетчатой релаксации (T1) протонов в образце, которая значительно меньше, чем T1  $^{13}\text{C}$  ядер в этом же образце. Таким образом, получают существенное усиление  $^{13}\text{C}$  сигнала от переноса поляризации и возможность генерирования импульса с более короткой частотой повторения импульсов.  $^{13}\text{C}$  CP-MAS эксперимент на комплексе фруктобората кальция осуществляли с 1 мс временем контакта с переменной амплитудой, скоростью релаксации 8 с и временем регистрации 25,6 мс, при этом 1К точки получали в спектре с 40 кГц, и 4096 импульсов усредняли. Исключения для этих параметров регистрации представляли собой такие, которые использовали для чистой кристаллической фруктозы.  $^{11}\text{B}$  ЯМР спектры получали с MAS и с образцом, остающимся статическим в ЯМР зонде. Эксперименты осуществляли, используя ширину центрального переходного селективного импульса, время релаксации 0,2 с, с 1К точками, полученными за время регистрации 10,2 мс, и со спектральной шириной 100 кГц.

Образцы наблюдали сразу после их получения, после их термообработки в системе с баней сухого нагрева Duratech TCON (способной поддерживать температуры до  $\pm 0,1^\circ\text{C}$ ), или в виде калибровочный стандартов, которые получали путем смешивания точно взвешенных образцов фруктобората кальция со стеаратом магния или мальтодекстрином. Образцы для твердофазного ЯМР взвешивали с точностью до 0,1 мг на Sartorius GD-503-NTEP микровесах после того, как их упаковывали MAS цилиндр.

Первоначальные исследования показали, что общее образование бор-углеводных комплексов гораздо лучше происходило при существенном молярном избытке борной кислоты по отношению к фруктозе, как можно видеть на фиг. 2А и 2В. Более конкретно, фиг. 2А иллюстрирует данные, полученные методом оптической денситометрии, с ТСХ пластины, на которую были нанесены в виде пятен аликвоты осуществляемых в малых объемах реакций (например, 2 мл) с уменьшающимися молярными отношениями между фруктозой и борной кислотой. При считывании линий от начала к концу, первая линия представляет фруктозу в качестве контроля, тогда как следующие 10 линий отражают уменьшение, начиная с 10:1 (фруктоза к борной кислоте) до 1:1 (фруктоза к борной кислоте). Как ясно видно, заметные количества общего комплексообразования начинают проявляться при эквимольных отношениях (см. последнюю линию). Подобным образом, фиг. 2В иллюстрирует данные, полученные методом оптической денситометрии, с ТСХ пластины, на которую были нанесены в виде пятен аликвоты осуществляемых в малых объемах реакций (например, 2 мл) с увеличивающимися молярными отношениями между борной кислотой и фруктозой. Снова, при считывании линий от начала к концу, первая линия представляет фруктозу в качестве контроля, тогда как следующие 10 линий отражают увеличение, начиная с 1:1 (фруктоза к борной кислоте) до 1:10 (фруктоза к борной кислоте). Как можно видеть, заметному общему комплексообразованию способствует молярное отношение 1:2 (фруктоза к борной кислоте), и оно является почти количественным при молярном отношении 1:5 (фруктоза к борной кислоте). Таким образом, в наблюдаемых условиях, молярный избыток борной кислоты приводил к полному образованию бор-углеводных комплексов.

В попытке дальнейшего исследования реакционных условий и композиций продукта авторы настоящего изобретения осуществили различные эксперименты с использованием разных масштабов получения и разных молярных соотношений между углеводом (например, фруктозой) и борной кислотой. Совершенно неожиданно авторы настоящего изобретения обнаружили, что существенное влияние на конкретную композицию продукта оказывают, по меньшей мере, молярные соотношения между углеводом (например, фруктозой) и борной кислотой и/или масштаб процесса получения. В противоположность подходу, применяемому специалистами в данной области, включающему использование высокого отношения борной кислоты к углеводу для увеличения общего выхода бор-углеводного комплекса, как показывают данные на фиг. 2А и 2В, авторы настоящего изобретения обнаружили, что путем выбора подходящего молярного соотношения между углеводом и борной кислотой можно получить повышенный выход ди-комплекса при одновременном низком количестве непрореагировавшей борной кислоты.

Например, авторы настоящего изобретения модифицировали молярное соотношение между углеводом (в данном случае: фруктозой) и борной кислотой в относительно широких пределах от эквимольного соотношения до 3:1 молярного избытка фруктозы по отношению к борной кислоте при используемом масштабе получения 200 мл. Примечательно, что на основании количественного  $^{11}\text{B}$  ЯМР анализа и как ясно видно из Таблицы 1 ниже, количества непрореагировавшей борной кислоты существенно уменьшались с увеличением молярного соотношения (в пределах от 1,0:1 до 2,4:1), и затем умеренно росло при дальнейшем увеличении молярного соотношения (в пределах от 2,6:1 до 3,0:1. Таким образом, должно быть понятно, что увеличение молярного соотношения между углеводом (в данном случае: фруктозой) и борной кислотой в пределах по меньшей мере от 1,8:1 до 2,6:1 имело неожиданный технический эффект уменьшения количества непрореагировавшей борной кислоты. Наоборот, количества ди-комплекса увеличивались как функция увеличения молярного соотношения между углеводом (в данном случае: фруктозой) и борной кислотой в относительно широких пределах от эквимольного соотношения до 3:1 молярного избытка фруктозы по отношению к борной кислоте при получении в масштабе 200 мл, возможно с эффектом насыщения, начинающимся при молярном соотношении около 1,8:1. Таким образом, композиции с особенно высоким содержанием ди-комплекса могли бы быть получены при молярных соотношениях при 1,6:1 или 1,8:1 и выше. Поэтому увеличение молярного соотношения между углеводом (в данном случае: фруктозой) и борной кислотой, начиная с 1,6:1 или 1,8:1, имело неожиданный технический эффект увеличения количества ди-эфира.

Примечательно, что увеличение молярного соотношения между фруктозой и борной кислотой имело незначительный или вообще не имело никакого эффекта на количества моно-эфира, образующегося в этой реакции.

Фиг. 3А наглядно иллюстрирует значительное увеличение выхода ди-эфира как функцию увеличения молярного соотношения между углеводом (в данном случае: фруктозой) и борной кислотой. Отношение ди-эфира к непрореагировавшей борной кислоте наглядно показано на фиг. 3В, где оптимальные пределы для соотношения составляют от 1,8:1 до 2,6:1.



Таблица 1

| Молярное<br>соотношение | Борат<br>(% масс.) | Ди-эфир<br>(% масс.) | Моно-эфир<br>(% масс.) | Ди-эфир/борат<br>отношение |
|-------------------------|--------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|
| Объем 200 мл            |                    |                      |                        |                            |
| 1,0:1                   | 44,34              | 47,84                | 7,81                   | 1,08                       |
| 1,2:1                   | 36,42              | 58,26                | 5,32                   | 1,60                       |
| 1,4:1                   | 20,32              | 73,28                | 6,40                   | 3,61                       |
| 1,6:1                   | 13,38              | 79,12                | 7,50                   | 5,91                       |
| 1,8:1                   | 8,46               | 83,84                | 7,70                   | 9,91                       |
| 2,0:1                   | 9,28               | 84,04                | 6,68                   | 9,05                       |
| 2,2:1                   | 6,46               | 85,86                | 7,67                   | 13,28                      |
| 2,4:1                   | 6,64               | 87,01                | 6,35                   | 13,10                      |
| 2,6:1                   | 8,50               | 86,19                | 5,31                   | 10,14                      |
| 2,8:1                   | 10,78              | 84,33                | 4,89                   | 7,82                       |
| 3,0:1                   | 10,30              | 85,02                | 4,68                   | 8,25                       |

Примечательно, что  $^{13}\text{C}$  ЯМР анализ также показал, что увеличение молярного отношения углевода (в данном случае: фруктозы) к борной кислоте снижало общее комплексообразование (ди- плюс моно-комплекс) наиболее существенно для альфа-фруктофуранозной формы, умеренно для бета-фруктофуранозной формы, и незначительно или вообще не снижало для бета-фруктопиранозной формы, как можно видеть из табл. 2 ниже. Также, наиболее явно выраженное уменьшение общего количества комплексных форм для альфа-фруктофуранозной формы и бета-фруктофуранозной формы начиналось при соотношении 1,6:1 или 1,8:1, что, по всей видимости, является противоположной тенденцией специфическому увеличению образования ди-эфира при сопоставимых соотношениях. Таким образом, увеличение молярного отношения углевода (в данном случае: фруктозы) к борной кислоте выше 1,6:1 или 1,8:1 имело удивительный технический эффект уменьшения общего количества комплексов в альфа-фруктофуранозной форме и в некоторой степени в бета-фруктофуранозной форме. Фиг. 3С графически представляет результаты, показанные в табл. 2.

Таблица 2

| Молярное<br>соотноше<br>ние | a-FF-B-<br>Комплекс<br>(% масс.) | b-FF-B-<br>Комплекс<br>(% масс.) | b-FF-B-<br>Комплекс<br>(% масс.) |
|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Объем 200 мл                |                                  |                                  |                                  |
| 1,0:1                       | 50,58                            | 18,42                            | 17,02                            |
| 1,2:1                       | 47,15                            | 18,31                            | 13,02                            |
| 1,4:1                       | 46,44                            | 17,68                            | 11,47                            |
| 1,6:1                       | 48,44                            | 18,79                            | 14,20                            |
| 1,8:1                       | 45,00                            | 17,79                            | 12,89                            |
| 2,0:1                       | 44,19                            | 18,93                            | 13,02                            |
| 2,2:1                       | 43,00                            | 18,10                            | 9,97                             |
| 2,4:1                       | 41,60                            | 17,75                            | 9,12                             |
| 2,6:1                       | 38,97                            | 17,88                            | 7,34                             |
| 2,8:1                       | 37,93                            | 16,21                            | 6,80                             |
| 3,0:1                       | 36,05                            | 16,49                            | 5,70                             |

Подобным образом,  $^{13}\text{C}$  ЯМР анализ показал, что увеличение молярного отношения углевода (в данном случае: фруктозы) к борной кислоте увеличивало количество непрореагировавшего углевода (в данном случае: фруктозы) наиболее существенно для бета-фруктопиранозной формы, умеренно для бета-фруктофуранозной формы и незначительно или вообще не увеличивало для альфа-фруктофуранозной формы, как можно видеть из табл. 3 ниже. Опять же, наиболее явно выраженное увеличение непрореагировавшего углевода для бета-фруктопиранозной формы и бета-фруктофуранозной формы начиналось при соотношении 1,6:1 или 1,8:1. Поэтому увеличение молярного отношения углевода (в данном случае: фруктозы) к борной кислоте выше 1,6:1 или 1,8:1 имело неожиданный технический эффект непрореагировавшего углевода для бета-фруктопиранозной и бета-фруктофуранозной форм, как также показано на фиг. 3D.

Таблица 3

| Молярное<br>соотношение | a-FF<br>(% масс.) | b-FF<br>(% масс.) | b-FP<br>(% масс.) |
|-------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Объем 200 мл            |                   |                   |                   |
| 1,0:1                   | 0,66              | 4,84              | 8,49              |
| 1,2:1                   | 1,19              | 6,09              | 14,24             |
| 1,4:1                   | 2,65              | 6,55              | 15,21             |
| 1,6:1                   | 1,35              | 4,96              | 12,26             |
| 1,8:1                   | 2,80              | 6,95              | 14,57             |
| 2,0:1                   | 2,20              | 6,88              | 14,79             |
| 2,2:1                   | 2,65              | 7,14              | 19,14             |
| 2,4:1                   | 1,54              | 7,80              | 22,19             |
| 2,6:1                   | 3,02              | 8,11              | 24,67             |
| 2,8:1                   | 2,46              | 9,07              | 27,53             |
| 3,0:1                   | 1,83              | 9,93              | 30,00             |

Табл. 4 ниже демонстрирует, что выход связанной в комплекс фруктозы обратно пропорционален увеличению молярного отношения углевода к борной кислоте. Примечательно, что выход общего количества связанной в комплекс фруктозы, а также удельный выход (общее количество связанной в комплекс фруктозы по отношению к общему количеству свободной фруктозы) уменьшались с увеличением молярного отношения углевода к борной кислоте в тенденции, противоположной выходу для образования ди-комплекса. Таким образом, должно быть понятно, что типично могут быть получены различные композиции с высоким выходом ди-комплекса при относительно высоких общих выходах комплексов, где реакцию осуществляют при молярном отношении углевода к борной кислоте от около 1,6:1 до 2,4:1. Некоторые результаты, представленные в табл. 4, наглядно показаны на фиг. 3Е и 3F.

Таблица 4

| Молярное<br>соотноше<br>ние | Общее количество<br>фруктозы в<br>комплексе<br>(% масс.) | Свободная<br>фруктоза<br>(% масс.) | Отношение<br>комплекс:свободная |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Объем 200 мл                |                                                          |                                    |                                 |
| 1,0:1                       | 86,02                                                    | 13,98                              | 6,15                            |
| 1,2:1                       | 78,48                                                    | 21,52                              | 3,65                            |
| 1,4:1                       | 75,59                                                    | 24,41                              | 3,10                            |
| 1,6:1                       | 81,44                                                    | 18,56                              | 4,39                            |
| 1,8:1                       | 75,68                                                    | 24,32                              | 3,11                            |
| 2,0:1                       | 76,14                                                    | 23,86                              | 3,19                            |
| 2,2:1                       | 71,07                                                    | 28,93                              | 2,46                            |
| 2,4:1                       | 68,47                                                    | 31,53                              | 2,17                            |
| 2,6:1                       | 64,20                                                    | 35,80                              | 1,79                            |
| 2,8:1                       | 60,94                                                    | 39,06                              | 1,56                            |
| 3,0:1                       | 58,24                                                    | 41,76                              | 1,39                            |

Такую же тенденцию также наблюдали, когда масштаб получения увеличивали от 200 мл до 1000 мл, до 5000 мл и даже до 2000 л, как показано в табл. 5 ниже, и некоторые результаты, представленные в табл. 5, показаны в графиках фиг. 4А и 4В.

Таблица 5

| Молярное<br>соотношени<br>е<br>(масштаб) | $\alpha$ -FF-B-<br>Комплекс<br>% масс. | $\beta$ -FF-B-<br>Комплекс<br>% масс. | $\beta$ -FF-B-<br>Комплекс<br>% масс. | $\alpha$ -FF<br>% масс. | $\beta$ -FF<br>% масс. | $\beta$ -FF<br>%<br>масс. |
|------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------------|
| 1:01<br>(1 л)                            | 50,6                                   | 18,4                                  | 17,0                                  | 0,7                     | 4,8                    | 8,5                       |
| 1,2:1<br>(1 л)                           | 47,1                                   | 18,3                                  | 13,0                                  | 1,2                     | 6,1                    | 14,2                      |
| 1,4:1<br>(1 л)                           | 46,4                                   | 17,7                                  | 11,5                                  | 2,6                     | 6,5                    | 15,2                      |
| 1,6:1<br>(1 л)                           | 48,4                                   | 18,8                                  | 14,2                                  | 1,3                     | 5,0                    | 12,3                      |
| 1,8:1<br>(1 л)                           | 45,0                                   | 17,8                                  | 12,9                                  | 2,8                     | 6,9                    | 14,6                      |
| 2:01<br>(1 л)                            | 44,2                                   | 18,9                                  | 13,0                                  | 2,2                     | 6,9                    | 14,8                      |
| 2,2:1<br>(1 л)                           | 43,0                                   | 18,1                                  | 10,0                                  | 2,6                     | 7,1                    | 19,1                      |
| 2,4:1<br>(1 л)                           | 41,6                                   | 17,7                                  | 9,1                                   | 1,5                     | 7,8                    | 22,2                      |
| 2,6:1<br>(1 л)                           | 39,0                                   | 17,9                                  | 7,3                                   | 3,0                     | 8,1                    | 24,7                      |
| 2,8:1<br>(1 л)                           | 37,9                                   | 16,2                                  | 6,8                                   | 2,5                     | 9,1                    | 27,5                      |
| 3:01<br>(1 л)                            | 36,0                                   | 16,5                                  | 5,7                                   | 1,8                     | 9,9                    | 30,0                      |
|                                          |                                        |                                       |                                       |                         |                        |                           |
| 1,4:1<br>(5 л)                           | 48,8                                   | 17,5                                  | 16,3                                  | 0,9                     | 5,9                    | 10,6                      |
| 1,6:1<br>(5 л)                           | 46,5                                   | 19,2                                  | 16,3                                  | 0,9                     | 5,9                    | 10,6                      |
| 1,8:1<br>(5 л)                           | 47,8                                   | 17,6                                  | 12,9                                  | 1,5                     | 6,2                    | 13,9                      |
| 2:1 (5 л)                                | 44,6                                   | 18,3                                  | 9,8                                   | 1,4                     | 7,2                    | 18,6                      |
| 2,2:1<br>(5 л)                           | 43,9                                   | 16,5                                  | 9,1                                   | 1,4                     | 8,0                    | 21,1                      |
|                                          |                                        |                                       |                                       |                         |                        |                           |
| 2,0:1<br>(2000 л)                        |                                        |                                       |                                       |                         |                        |                           |

Табл. 6 также представляет экспериментальные данные выхода общего количества фруктозы в комплексе по сравнению со свободной фруктозой при различных молярных отношениях и масштабах получения.

Таблица 6

| Молярное<br>соотношение<br>(масштаб) | Общее<br>количество<br>фруктозы в<br>комплексе<br>% масс. | Свободная<br>фруктоза<br>% масс. |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1:01 (1 л)                           | 86,0                                                      | 14,0                             |
| 1,2:1 (1 л)                          | 78,5                                                      | 21,5                             |
| 1,4:1 (1 л)                          | 75,6                                                      | 24,4                             |
| 1,6:1 (1 л)                          | 81,4                                                      | 18,6                             |
| 1,8:1 (1 л)                          | 75,7                                                      | 24,3                             |
| 2:01 (1 л)                           | 76,1                                                      | 23,9                             |
| 2,2:1 (1 л)                          | 71,1                                                      | 28,9                             |
| 2,4:1 (1 л)                          | 68,5                                                      | 31,5                             |
| 2,6:1 (1 л)                          | 64,2                                                      | 35,8                             |
| 2,8:1 (1 л)                          | 60,9                                                      | 39,1                             |
| 3:01 (1 л)                           | 58,2                                                      | 41,8                             |
|                                      |                                                           |                                  |
| 1,4:1 (5 л)                          | 82,5                                                      | 17,5                             |
| 1,6:1 (5 л)                          | 82,5                                                      | 17,5                             |
| 1,8:1 (5 л)                          | 78,4                                                      | 21,6                             |
| 2:1 (5 л)                            | 72,7                                                      | 27,3                             |
| 2,2:1 (5 л)                          | 69,5                                                      | 30,5                             |
|                                      |                                                           |                                  |
| 2,0:1 (2000 л)                       | 77,8                                                      | 22,2                             |

Еще одним неожиданным результатом при увеличении объема получения было то, что, как обнаружили авторы настоящего изобретения, масштаб получения имел существенный эффект как на количества непрореагировавшей борной кислоты, так и на выход образованного ди-эфира для заданного молярного отношения. Вкратце, и как можно видеть из данных табл. 7, увеличение масштаба получения при заданном молярном отношении фруктозы к борной кислоте увеличивало выход ди-комплекса, тогда как такое же увеличение масштаба получения при заданном молярном отношении фруктозы к борной кислоте уменьшало количество непрореагировавшей борной кислоты. Рассматривая это с другой точки зрения, при том, что все другие параметры остаются неизменными, авторы настоящего изобретения обнаружили, что увеличение масштаба получения увеличивало выход ди-комплекса и уменьшало количество непрореагировавшей борной кислоты, при этом не оказывало никакого существенного влияния на моно-эфир. Фиг. 5А наглядно показывает эту тенденцию для непрореагировавшей борной кислоты, тогда как фиг. 5В иллюстрирует эту закономерность для образования ди-эфира, и фиг. 5С показывает результаты, касающиеся выходов моно-эфира. Таким образом, должно быть понятно, что увеличение масштаба (при том, что все другие параметры остаются неизменными) имело достаточно неожиданный технический эффект увеличения выхода ди-комплекса и уменьшения количества непрореагировавшей борной кислоты.

Таблица 7

| Молярное отношение | Борат                   |            |            |                         | Ди-эфир                 |            |            |                         | Моно-эфир               |            |            |                         |
|--------------------|-------------------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|------------|------------|-------------------------|-------------------------|------------|------------|-------------------------|
|                    | <u>200</u><br><u>мл</u> | <u>1 л</u> | <u>5 л</u> | <u>2000</u><br><u>л</u> | <u>200</u><br><u>мл</u> | <u>1 л</u> | <u>5 л</u> | <u>2000</u><br><u>л</u> | <u>200</u><br><u>мл</u> | <u>1 л</u> | <u>5 л</u> | <u>2000</u><br><u>л</u> |
| 1,0:1              | 44,34                   |            |            |                         | 47,84                   |            |            |                         | 7,82                    |            |            |                         |
| 1,2:1              | 36,42                   |            |            |                         | 58,26                   |            |            |                         | 5,32                    |            |            |                         |
| 1,4:1              | 20,32                   | 20,10      | 17,40      |                         | 73,28                   | 73,90      | 74,00      |                         | 6,40                    | 6,00       | 8,60       |                         |
| 1,6:1              | 13,38                   | 12,10      | 11,00      |                         | 79,12                   | 80,20      | 79,80      |                         | 7,50                    | 7,70       | 9,20       |                         |
| 1,8:1              | 8,46                    | 7,90       | 6,80       |                         | 83,84                   | 84,00      | 85,90      |                         | 7,70                    | 8,10       | 7,30       |                         |
| 2,0:1              | 9,28                    | 6,40       | 4,50       | 3,20                    | 84,04                   | 85,50      | 87,60      | 88,80                   | 6,68                    | 8,10       | 7,90       | 8,00                    |
| 2,2:1              | 6,46                    | 4,30       | 5,00       |                         | 85,86                   | 87,50      | 88,50      |                         | 7,67                    | 8,20       | 6,50       |                         |
| 2,4:1              | 6,64                    |            |            |                         | 87,01                   |            |            |                         | 6,35                    |            |            |                         |
| 2,6:1              | 8,50                    |            |            |                         | 86,19                   |            |            |                         | 5,31                    |            |            |                         |
| 2,8:1              | 10,78                   |            |            |                         | 84,33                   |            |            |                         | 4,89                    |            |            |                         |
| 3,0:1              | 10,31                   |            |            |                         | 85,02                   |            |            |                         | 4,68                    |            |            |                         |

Примечательно, как ясно видно из фиг. 5D, что масштаб-зависимое увеличение отношения ди-эфира к борной кислоте было особенно явно выражено для определенного диапазона молярных отношений, тогда как менее явно выражено для других молярных отношений. Более конкретно, масштаб-зависимое увеличение отношения ди-эфира к борной кислоте было особенно явным для диапазона молярных отношений от 1,8:1 до 2,2:1, как также отражено в табл. 8 ниже.

Таблица 8

| Молярное отношение | Отношение ди-эфира к борату |       |       |        |
|--------------------|-----------------------------|-------|-------|--------|
| 1)                 | 200 мл                      | 5 л   | 5 л   | 2000 л |
| 1,4                | 3,61                        | 3,68  | 4,25  |        |
| 1,6                | 5,91                        | 6,63  | 7,25  |        |
| 1,8                | 9,91                        | 10,63 | 12,63 |        |
| 2,0                | 9,05                        | 13,36 | 19,47 | 27,75  |
| 2,2                | 13,28                       | 20,35 | 17,70 |        |

Примечательно, что увеличение масштаба получения, по существу, не затрагивало отношение ди-эфира к моно-эфиру, как отражает фиг. 5E и результаты табл. 9 ниже.

Таблица 9

| Молярное отношение | Отношение ди-эфира к моно-эфиру |       |       |
|--------------------|---------------------------------|-------|-------|
| 1)                 | 200                             | 1000  | 5000  |
| 1,4                | 11,45                           | 12,32 | 8,60  |
| 1,6                | 10,55                           | 10,42 | 8,67  |
| 1,8                | 10,89                           | 10,37 | 11,77 |
| 2,0                | 12,58                           | 10,55 | 11,09 |
| 2,2                | 11,19                           | 10,67 | 13,61 |

Иллюстративные значения pH для различных масштабов получения показывают, что кислотность является, по существу, одинаковой в (слабо) кислотном диапазоне, в основном ниже 7, во многих случаях ниже 6,5, и в большинстве случаев при 6 или ниже, как можно видеть из табл. 10 ниже.

Таблица 10

| Молярное соотношение | 5 л  | 5 л  | 2000 л |
|----------------------|------|------|--------|
|                      | pH   | pH   | pH     |
| 1,4:1                | 5,72 | 5,23 |        |
| 1,6:1                | 5,73 | 5,64 |        |
| 1,8:1                | 5,69 | 5,64 |        |
| 2,0:1                | 5,64 | 5,57 | 5,96   |
| 2,2:1                | 5,64 | 5,51 |        |

Авторы настоящего изобретения также исследовали, может или нет, по меньшей мере, удаление во-

ды из смеси после завершения реакции также влиять на композицию продукта. К удивлению, авторы настоящего изобретения обнаружили, что сушка (например, с использованием лиофильной сушки "FD" и распылительной сушки "SD") еще более существенно увеличивала отношения ди-комплекса к борной кислоте, по существу, независимо от способа удаления воды. Выборочные иллюстративные данные представлены в табл. 11 ниже при одном молярном отношении 2:1 (фруктозы к борной кислоте) с использованием указанных масштабов получения. Восстановление осуществляли с использованием D<sub>2</sub>O до исходного объема до удаления воды (т.е. при массовом отношении сухих веществ от около 2,2 до 3,5).

Таблица 11

| Молярное соотношение только 2:1 |          |      |      |          |      |      |          |      |      |
|---------------------------------|----------|------|------|----------|------|------|----------|------|------|
|                                 | 200 мл   |      |      | 1 литр   |      |      | 5 литров |      |      |
| 1)                              | Жидкость | FD   | SD   | Жидкость | FD   | SD   | Жидкость | FD   | SD   |
| Отношение сухих веществ         | N/A      | 2,42 | 2,7  | N/A      | 3,2  | 3,5  | N/A      | 2,6  | 3,3  |
| Борат                           | 9,28     | 5    | 4,7  | 6,4      | 4,3  | 4,1  | 4,5      | 3,7  | 3,9  |
| Ди-комплекс                     | 84,04    | 86,9 | 86,9 | 85,5     | 86,2 | 87,9 | 87,6     | 86,5 | 87,1 |
| Моно-комплекс                   | 6,68     | 8,1  | 8,4  | 8,1      | 8,5  | 8,6  | 7,9      | 9,9  | 9,3  |

Фиг. 6А иллюстрирует изменение отношения ди-комплекса к борной кислоте как функцию способа сушки для каждого из объемов получения, тогда как табл. 12 ниже и фиг. 6В показывают изменение отношения ди-комплекса к борной кислоте как функцию объемов получения для каждого из способов сушки.

Таблица 12

| Отношение ди-комплекса к борату |       |       |          |       |       |          |       |       |
|---------------------------------|-------|-------|----------|-------|-------|----------|-------|-------|
| 200 мл                          |       |       | 1 литр   |       |       | 5 литров |       |       |
| Жидкость                        | FD    | SD    | Жидкость | FD    | SD    | Жидкость | FD    | SD    |
| 9,06                            | 17,38 | 18,49 | 13,36    | 20,05 | 21,44 | 19,47    | 23,38 | 22,33 |

Таким образом, следует отметить, что удаление воды, и особенно сушка жидких композиций, имеет неожиданный технический эффект существенного увеличения отношения ди-комплекса к непрореагировавшей борной кислоте, с существенным увеличением количества ди-комплекса и одновременным уменьшением количества непрореагировавшей борной кислоты.

В некоторых вариантах осуществления численные значения, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как концентрация, реакционные условия и т.д., используемые для описания и заявления некоторых вариантов осуществления изобретения, следует рассматривать как модифицированные в некоторых случаях термином "около". Соответственно, в некоторых вариантах осуществления числовые параметры, указанные в письменном описании и прилагаемой формуле изобретения, представляют собой приблизительные величины, которые могут варьировать в зависимости от желаемых свойств, которые хотят получить посредством конкретного варианта осуществления. В некоторых вариантах осуществления числовые параметры следует рассматривать в свете ряда указанных значащих цифр и используя обычные способы округления. Несмотря на то, что диапазоны числовых значений и числовые параметры, раскрывающие широкий объем некоторых вариантов осуществления изобретения, являются приблизительными значениями, числовые значения, представленные в конкретных примерах, указаны настолько точно, насколько это практически возможно. Числовые значения, представленные в некоторых вариантах осуществления изобретения, могут содержать некоторые ошибки, неизбежно являющиеся результатом стандартного отклонения, обнаруженного в их соответствующих контрольных измерениях. Если контекст явно не диктует иное, все диапазоны, указанные в настоящей заявке, следует рассматривать как включающие их конечные точки, и неограниченные диапазоны следует рассматривать как включающие только коммерчески практические значения. Подобным образом, все перечни значений следует рассматривать как включающие промежуточные значения, если из контекста не следует противоположное.

Указание диапазонов значений в настоящей заявке просто служит в качестве краткого способа индивидуального указания каждого отдельного значения, попадающего в этот диапазон. Если не указано иное, каждое индивидуальное значение включено в описание изобретения, как если бы оно было отдельно указано в настоящей заявке. Все способы, описанные в настоящей заявке, можно осуществлять в любом подходящем порядке, если в настоящем описании не указано иное, или если контекст явно не противоречит этому. Использование любого и всех примеров или фраз, подразумевающих приведение в качестве примера (например, "такой как"), в отношении некоторых вариантов осуществления, описанных в

настоящей заявке, предназначено просто для лучшего освещения изобретения и не налагает ограничения на объем изобретения, заявленный иным способом. Никакую фразу в описании изобретения не следует рассматривать как указывающую какой-либо незаявленный элемент, существенный для осуществления изобретения.

Специалистам в данной области должно быть понятно, что возможны многие модификации, помимо тех, которые уже описаны, без отступления от замысла настоящего изобретения. Настоящее изобретение поэтому ограничивается только сутью прилагаемой формулы изобретения. Кроме того, при интерпретации как описания, так и формулы изобретения, все термины следует интерпретировать самым широким возможным образом в соответствии с контекстом. В частности, термины "включает" и "включающий" следует рассматривать как относящиеся к элементам, компонентам или стадиям неисключительным образом, указывающие на то, что эти элементы, компоненты или стадии могут присутствовать или использоваться или могут быть объединены с другими элементами, компонентами или стадиями, которые явным образом не указаны. Если в описании и в формуле изобретения имеется ссылка на по меньшей мере один из чего-либо, выбранного из группы, состоящей из А, В, С... и N, этот текст следует рассматривать как требующий только одного элемента из группы, не А плюс N, или В плюс N, и т.д.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Жидкая композиция для пищевых добавок, включающая: бор-содержащую фракцию, включающую множество фруктоборатных комплексов и борную кислоту; где фруктоборатные комплексы представляют собой смесь ди-комплекса и моно-комплекса; и где ди-комплекс присутствует в бор-содержащей фракции композиции в количестве по меньшей мере 75 мас.%, где борная кислота составляет меньше чем 13 мас.%, бор-содержащей фракции композиции, и где соотношение фруктоборатных комплексов к непрореагировавшей фруктозе составляет по меньшей мере 1,3:1.
2. Жидкая композиция по п.1, где отношение ди-комплекса к моно-комплексу в смеси находится в пределах от 10:1 до 12:1.
3. Жидкая композиция по любому из предшествующих пунктов, где ди-комплекс присутствует в композиции в количестве по меньшей мере 80 мас. %.
4. Жидкая композиция по любому из предшествующих пунктов, где ди-комплекс присутствует в композиции в количестве по меньшей мере 85 мас. %.
5. Жидкая композиция по любому из предшествующих пунктов, где непрореагировавшая борная кислота присутствует в композиции в количестве меньше чем 10 мас. %.
6. Жидкая композиция по любому из предшествующих пунктов, где непрореагировавшая борная кислота присутствует в композиции в количестве меньше чем 5,0 мас. %.
7. Жидкая композиция для пищевых добавок, включающая фруктоборатный ди-комплекс, фруктоборатных моно-комплекс и борную кислоту, где ди-комплекс присутствует в бор-содержащей фракции композиции в количестве по меньшей мере 75 мас.%, где борная кислота составляет меньше чем 13 мас. % бор-содержащей фракции композиции, где соотношение между фруктоборатным ди-комплексом и фруктоборатным моно-комплексом составляет по меньшей мере 10:1, и где соотношение общего количества фруктоборатных комплексов к непрореагировавшей фруктозе составляет по меньшей мере 1,5:1.
8. Жидкая композиция по п.7, где соотношение между фруктоборатным ди-комплексом и борной кислотой составляет по меньшей мере 20:1.
9. Жидкая композиция по п.7, где борная кислота присутствует в композиции в количестве, равном или меньше чем 7, 5 мас. %.
10. Жидкая композиция по п.7, где борная кислота присутствует в композиции в количестве, равном или меньше чем 5,0 мас. %.
11. Жидкая композиция по п.7, имеющая рН меньше чем 6,0.
12. Жидкая композиция для пищевых добавок, имеющая кислотный рН, включающая фруктозу, борную кислоту и фруктоборатные комплексы, где фруктоборатные комплексы представляют собой смесь ди-комплексов и моно-комплексов, где ди-комплекс присутствует в бор-содержащей фракции композиции в количестве по меньшей мере 75 мас.%, где борная кислота составляет меньше чем 13 мас. % бор-содержащей фракции композиции, и где ди-комплексы и борная кислота присутствуют в соотношении по меньшей мере 5:1, и где отношение фруктоборатных комплексов к фруктозе находится в пределах от 1,5 до 4,5.
13. Жидкая композиция по п.12, где отношение фруктоборатных комплексов к фруктозе находится в пределах от 2,0 до 3,5.
14. Жидкая композиция по п.12, где значение рН меньше чем 6,0.
15. Жидкая композиция по п.12, имеющая объем по меньшей мере 200 мл.
16. Композиция для пищевых добавок, включающая фруктоборатный комплекс, полученная спосо-

бом, включающим следующие стадии:

выбор молярного отношения между фруктозой и борной кислотой от 1,8:1 до 2,2:1;

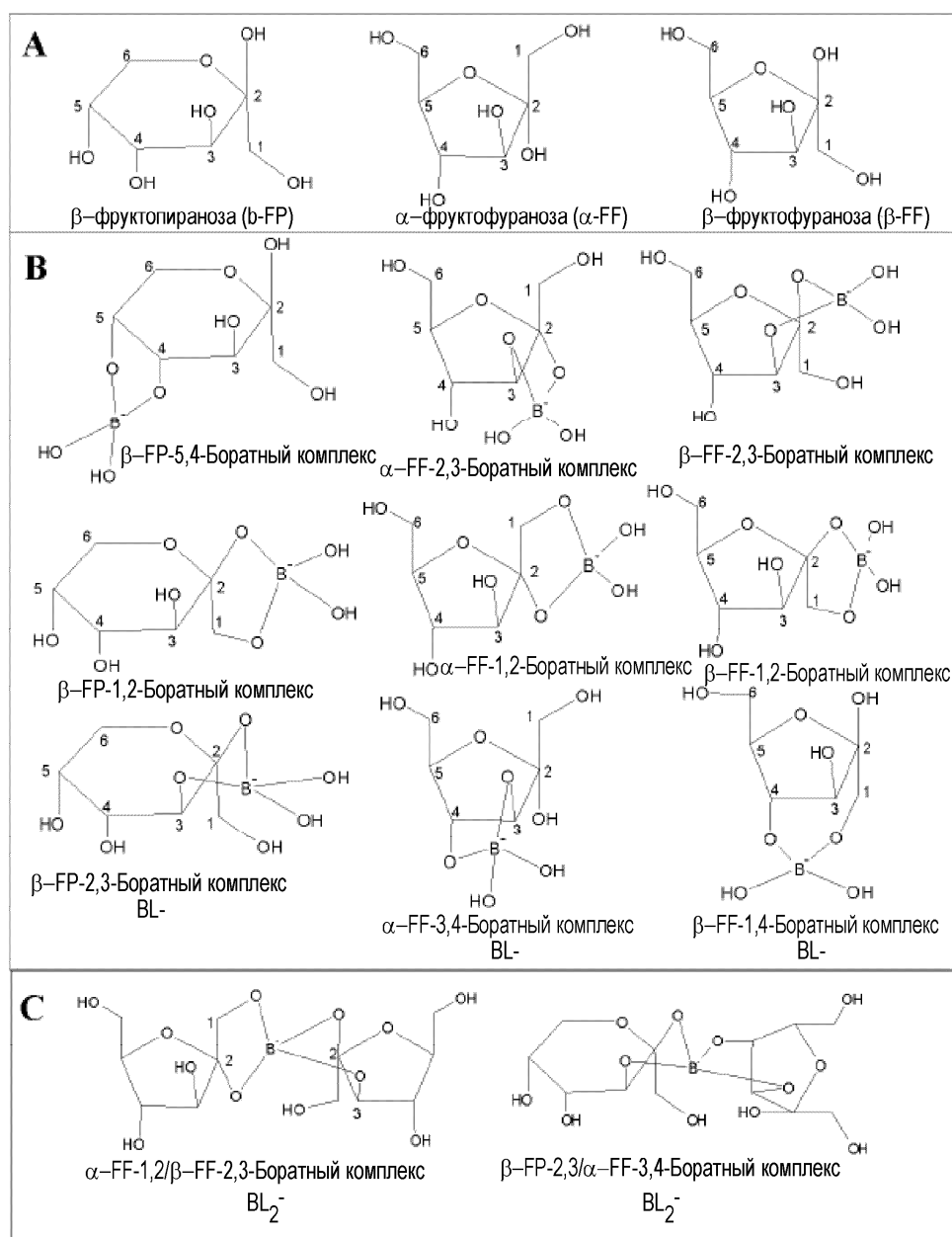
выбор препаративного масштаба для реакции по меньшей мере 1000 мл; и

взаимодействие фруктозы и борной кислоты при кислотном pH с получением, таким образом, композиции, которая включает фруктоборатный ди-комплекс и борную кислоту в соотношении по меньшей мере 5:1, где ди-комплекс присутствует в бор-содержащей фракции композиции в количестве по меньшей мере 75 мас.%, где борная кислота составляет меньше чем 13 мас.% бор-содержащей фракции композиции.

17. Композиция по п.16, где кислотный pH представляет собой pH меньше чем 6,0.

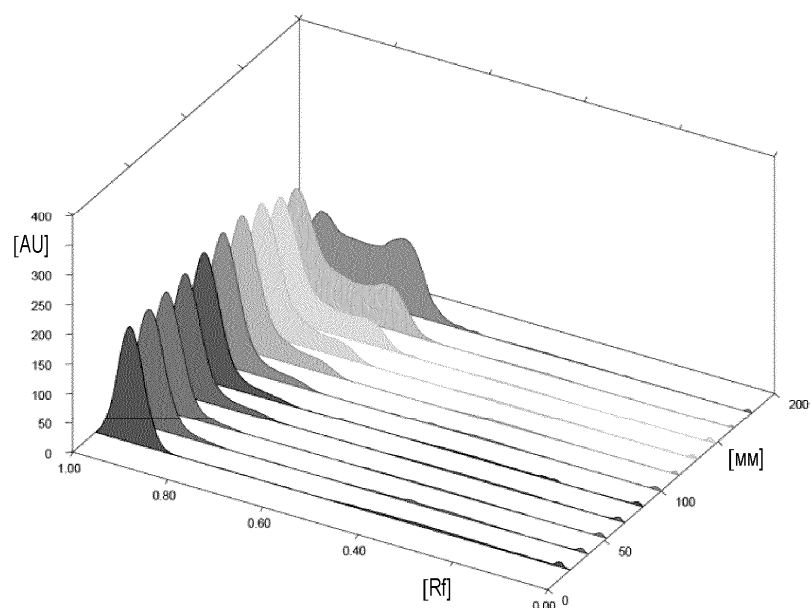
18. Композиция по любому из пп.16-17, где композиция включает фруктоборатный ди-комплекс и борную кислоту в соотношении по меньшей мере 10:1.

19. Композиция по любому из пп.16-18, где композиция включает фруктоборатный ди-комплекс и борную кислоту в соотношении по меньшей мере 15:1.

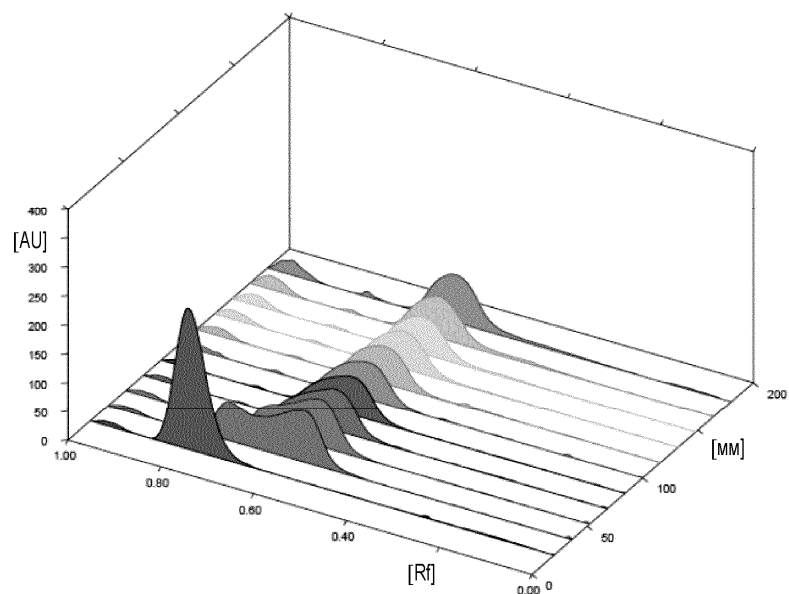


Фиг. 1

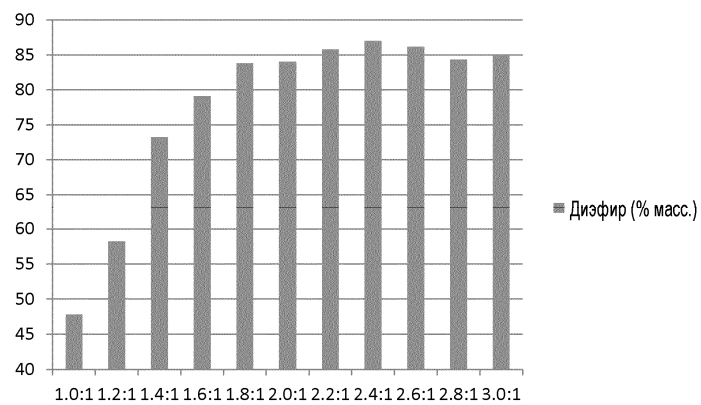




Фиг. 2А

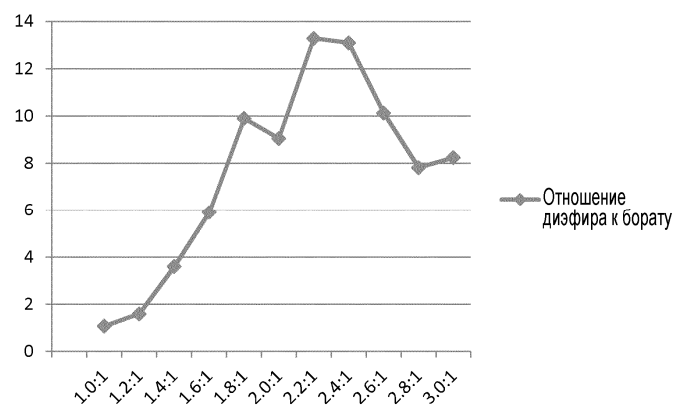


Фиг. 2В

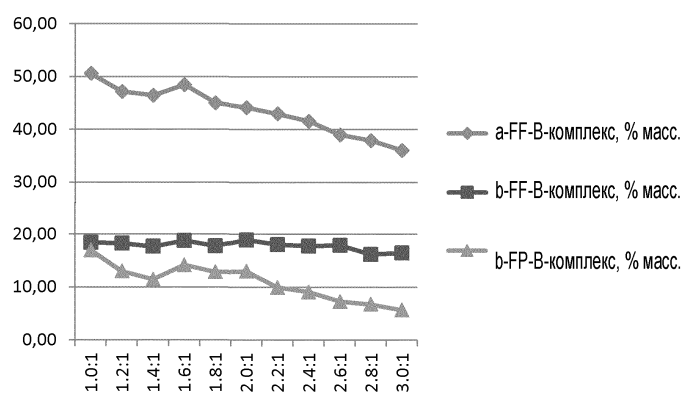


Фиг. 3А

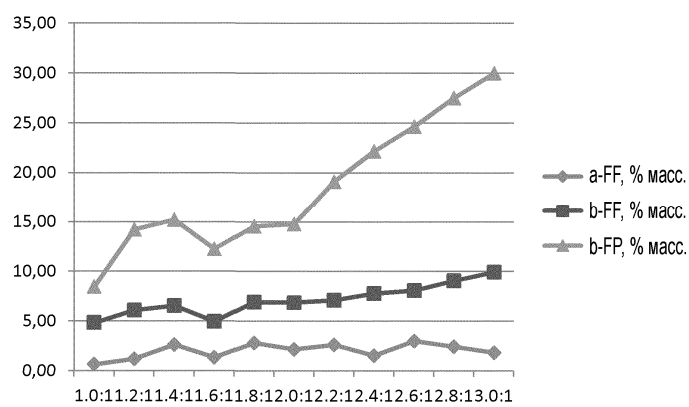
040929



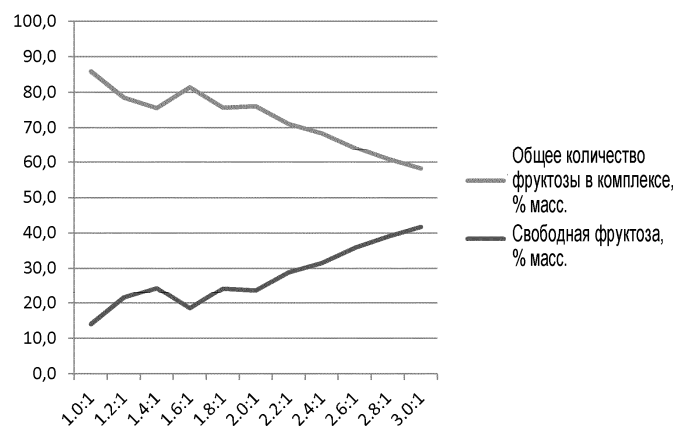
Фиг. 3В



Фиг. 3С

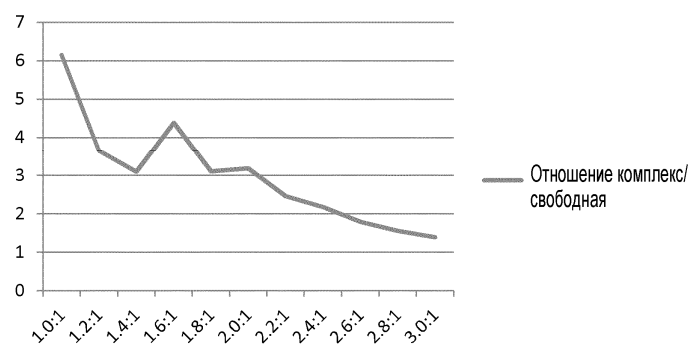


Фиг. 3D

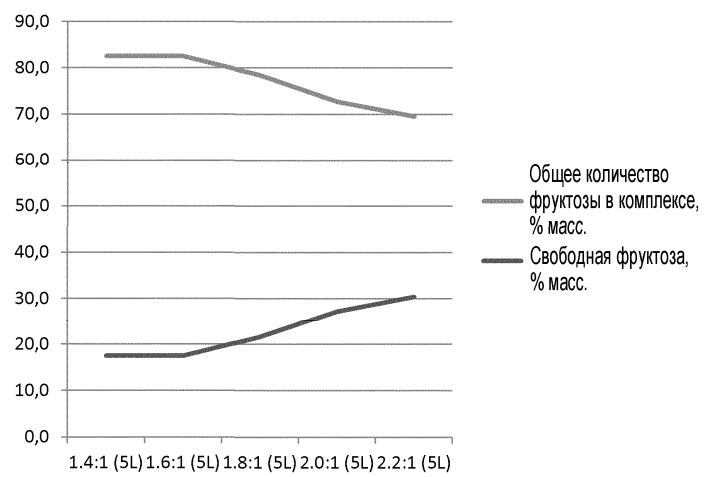


Фиг. 3Е

## Отношение комплекс/свободная

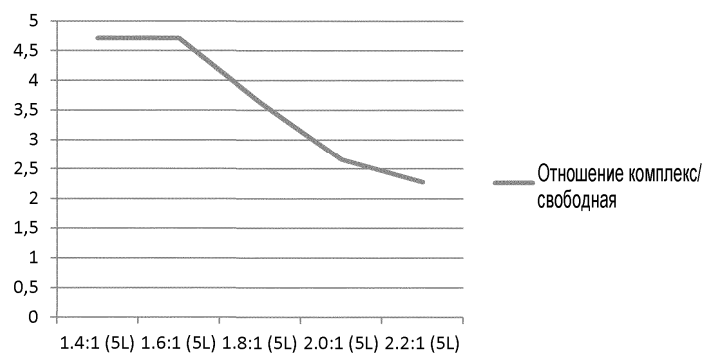


Фиг. 3F

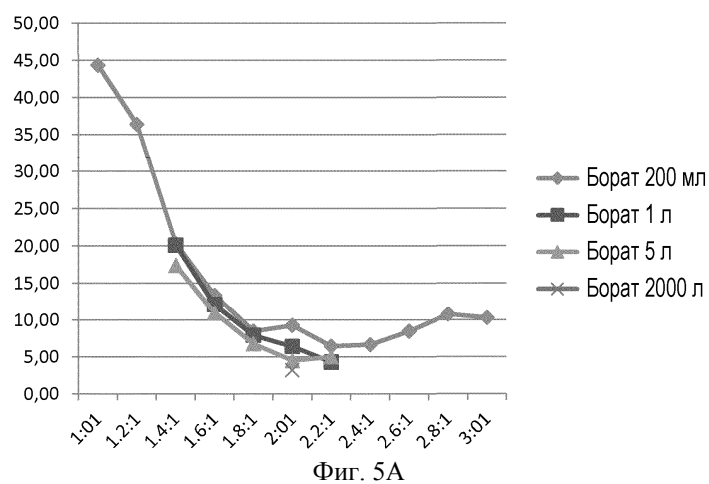


Фиг. 4А

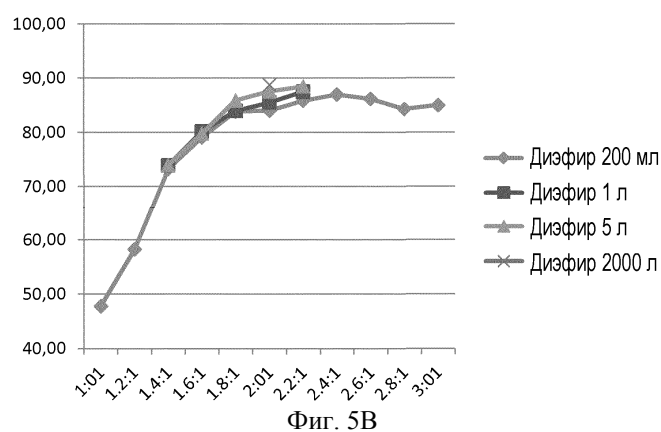
## Отношение комплекс/свободная



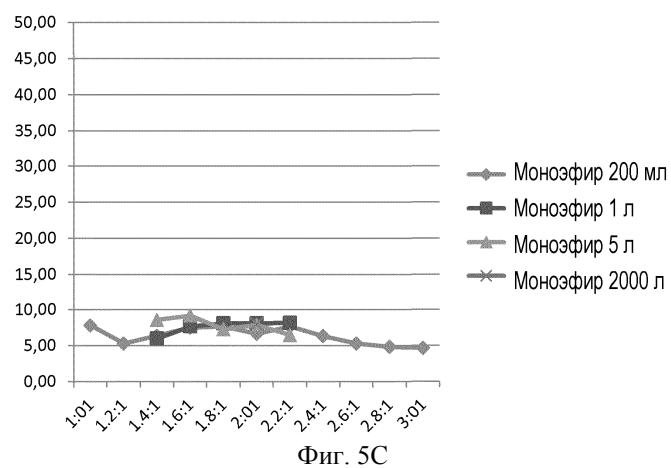
Фиг. 4В



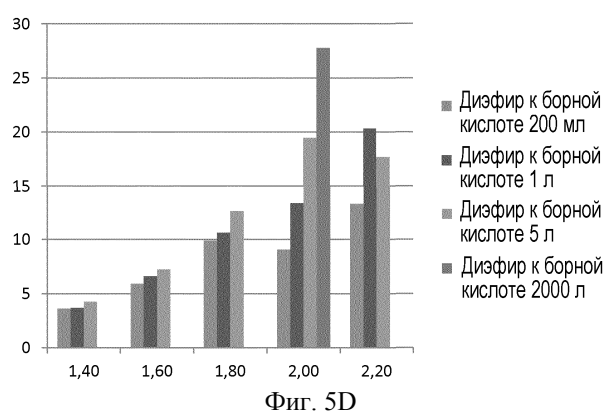
Фиг. 5А



Фиг. 5В



Фиг. 5С



Фиг. 5D

