

CRISTAL DE D-PSICOSA Y PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DEL MISMO

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente divulgación se refiere a un procedimiento de preparación de un cristal de D-psicosa con alto rendimiento de una solución que contiene D-psicosa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Un epímero de D-fructosa, D-psicosa es conocido como un sacárido raro y es un tipo de sacárido funcional, y se sabe que tiene un valor calórico de casi cero, incluso cuando exhibe un alto grado de dulzor de aproximadamente 60% a 70% del azúcar, lo que lo hace efectivo en la prevención y mejora de la diabetes. Además, se sabe que D-psicosa tiene una excelente solubilidad, y es un material que ha recibido atención para su utilización en alimentos. Las soluciones de reacción de epimerización que contienen D-psicosa producida contienen un contenido sólido de D-psicosa de aproximadamente 20% (p/p) a 30% (p/p) con baja pureza, y para preparar una formulación de cristal de D-psicosa del 98% o mayor a partir de la misma, se requieren técnicas de separación y purificación tales como técnicas de cromatografía y cristalización. En general, los procedimientos para cristalizar sacáridos usan el principio de inducir el crecimiento de un cristal dentro de una zona metaestable (el intervalo entre la concentración saturada y la concentración sobresaturada más baja a la que los cristales precipitan espontáneamente) en un estado sobresaturado. La D-psicosa tiene la característica de exhibir casi ningún cambio en la generación de cristales y las tasas de crecimiento de cristales incluso en este intervalo de concentración sobresaturada, y por lo tanto se puede clasificar como un sacárido con condiciones de cristalización de crecimiento de tamaño de partícula desfavorables.

En las concentraciones de la zona metaestable, no se producen fenómenos de cristalización tales como la nucleación de cristales, pero cuando se añade un nuevo cristal desde el exterior, se produce el crecimiento de cristales y aumenta el tamaño del cristal. Es decir, para generar cristales, cuando se añade una semilla a una solución en o por encima de su concentración saturada, la semilla crece en la zona metaestable, lo que produce el crecimiento de cristales.

Debido a que D-psicosa tiene una tasa de crecimiento de cristales significativamente menor que la sacarosa, generalmente se aplican procedimientos de cristalización de enfriamiento, y se requiere el desarrollo de una tecnología altamente económica para la industrialización.

Se ha reportado un procedimiento para usar una gran cantidad de etanol en un proceso

de cristalización de la D-psicosa (Kei T, et al., J. Biosci. Bioeng., 90(4), 453–455, 2000), pero de acuerdo con este procedimiento, si bien se produce nucleación de cristales, pero crecimiento de cristales no. Específicamente, en el proceso de cristalización, se produce un fenómeno de bloqueo debido a aglomeraciones amorfas, que provocan la generación de partículas de cristal.

5 Cuando se produce dicho bloqueo durante el proceso, se hace difícil transferir los cristales al exterior del cristizador y, además, no se puede realizar la pulverización, de este modo se reduce el rendimiento de producción. Además, en la industria de cristalización de sacáridos, en general se sabe que el tamaño de las partículas de cristal es un factor importante, y cuando los cristales generados en un sistema de producción en masa son partículas, los cristales se
10 eliminan fácilmente del equipo de la centrífuga de cristal junto con el licor madre de cristal. Las partículas restantes en la separación se aglomeran entre los cristales durante el secado y se excluyen en un proceso de tamizado y, por lo tanto, el volumen de empaquetamiento del producto final disminuye o se afecta la comerciabilidad. Por consiguiente, tales partículas de cristal no son adecuados para los procedimientos de producción en masa. Además, en la
15 cristalización de sacáridos usando etanol, cuando la concentración del etanol restante final es alta, la aparición de mal sabor y olor disminuye la comerciabilidad de los productos de cristal de sacárido.

A la luz de la situación actual, los presentes inventores han descubierto que, al usar una solución concentrada de D-psicosa y un solvente orgánico en un intervalo operable, la tasa de
20 recuperación de los cristales puede aumentar y las partículas de cristal pueden crecer, además han desarrollado un procedimiento de preparación de D-psicosa de alta pureza con una pureza del 98% (p/p) o mayor sin mal sabor/olor, que tiene un tamaño de partícula de cristal de MA 200 o más con mejor fluidez en un proceso de cristalización y mejor comerciabilidad como producto.

25 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

Problema técnico

Un objeto de la presente divulgación es proporcionar un cristal de D-psicosa que contiene 98% (p/p) o más de D-psicosa y 0.001% (p/p) a 0.05% (p/p) de etanol basado en el 100% (p/p) del cristal entero.

30 Otro objeto de la presente divulgación es proporcionar un procedimiento de preparación para un cristal de D-psicosa que incluye una primera etapa de mezclado de una solución que contiene D-psicosa y un solvente orgánico; y una segunda etapa de adición de una semilla a la solución mixta de acuerdo con la primera etapa y, posteriormente, enfriamiento de la misma para obtener una masa cocida que contiene el cristal de D-psicosa.

Solución técnica

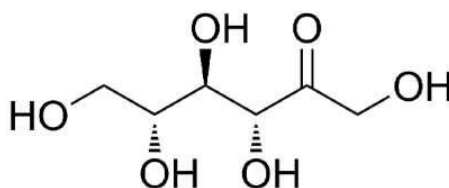
En lo sucesivo, la presente divulgación será descrita con mayor detalle.

Mientras tanto, cada descripción y realización divulgada en la presente divulgación también se puede aplicar a la otra descripción y realización. Es decir, todas las combinaciones de los diversos componentes divulgados en la presente divulgación pertenecen al alcance de la presente divulgación. Además, la descripción específica a continuación puede no limitar el alcance de la presente divulgación.

Además, los expertos en la técnica pueden reconocer o determinar una pluralidad de equivalentes a realizaciones específicas de la presente divulgación descrita en la presente usando solo experimentos comunes. Además, dichos equivalentes están destinados a ser incluidos en la presente divulgación.

Como un aspecto de la presente divulgación para resolver los objetos, la presente divulgación proporciona un cristal de D-psicosa que contiene 98% (p/p) o más de D-psicosa y de 0.001% (p/p) a 0.05% (p/p) de etanol basado en el 100% (p/p) del cristal entero.

En la presente divulgación, la "D-psicosa" es un monosacárido de bajo contenido calórico, y tiene una fórmula molecular de $C_6H_{12}O_6$ y la siguiente fórmula estructural. Además de una estructura en forma de cadena, las estructuras tipo anillo hexagonal de tipo alfa y tipo beta también se incluyen en el alcance de la D-psicosa.



En la presente divulgación, el "cristal de D-psicosa" es un sólido en el que las moléculas de D-psicosa están dispuestas en una estructura que se repite regularmente, que es diferente de una aglomeración sólida amorfa sin estructura repetitiva. El cristal de D-psicosa de la presente divulgación puede tener una pureza del 98% (p/p) o mayor, específicamente del 98.5% (p/p) o mayor, y más específicamente del 99% (p/p) o mayor.

En la preparación del cristal de D-psicosa de la presente divulgación, debido a que se incluye la adición del etanol, el cristal de D-psicosa puede contener una cantidad mínima de etanol. El contenido de etanol puede ser 0.05% (p/p) o menor, específicamente 0.04% (p/p) o menor, y más específicamente 0.03% (p/p) o menor. El contenido de etanol puede ser, por ejemplo, 0.001% (p/p) a 0.05% (p/p), 0.001% (p/p) a 0.04% (p/p), 0.001% (p/p) a 0.03% (p/p), 0.005% (p/p) a 0.05% (p/p), 0.005% (p/p) a 0.04% (p/p), 0.005% (p/p) a 0.03% (p/p), 0.01% (p/p) a 0.05% (p/p), 0.01% (p/p) a 0.04% (p/p), 0.01% (p/p) a 0.03% (p/p), 0.02% (p/p) a 0.05% (p/p), 0.02% (p/p) a 0.04% (p/p), o 0.02% (p/p) a 0.03% (p/p). De acuerdo con una realización

ilimitada de la presente divulgación, cuando el etanol está contenido en el contenido anterior, no aparece un mal sabor/olor, y por lo tanto el cristal de D-psicosa se puede usar de manera equivalente a un cristal de D-psicosa en el que no se ha añadido etanol (Ejemplo de Prueba 2). Debido a que contiene una cantidad mínima de etanol, la superficie del cristal de D-psicosa puede ser lisa y el cristal de D-psicosa puede ser brillante o lustroso en comparación con el cristal de D-psicosa en el que no se ha añadido etanol (Ejemplo de Prueba 3) Además, cuando está presente una cantidad mínima de etanol, la fluidez del cristal de D-psicosa aumenta y se puede lograr un alto rendimiento y grado de cristalinidad de acuerdo con la cristalización cuando se dispersan las semillas. La fluidez del cristal se puede confirmar mediante la medición de la fluidez y un ángulo de reposo, en que el ángulo de reposo significa un ángulo inclinado máximo en el que los depósitos que aún no se han endurecido se pueden depositar sin fluir hacia abajo cuando se depositan en una pendiente. El ángulo de reposo se puede obtener mediante la medición de un ángulo de la superficie superior de una composición con un graduador después de que una composición de cristal de D-psicosa pase a través de un embudo instalado en una superficie horizontal a una velocidad predeterminada (Figura 6).

El % (p/p) se puede usar en combinación con el % en peso. El % (p/p) puede significar un peso de cristal basado en 100 partes en peso del cristal entero, o un peso de cristal basado en 100 partes en peso de una solución que contiene un cristal. Específicamente, el % (p/p) puede significar un peso de un cristal de D-psicosa basado en 100 partes en peso del cristal entero, o un peso de un cristal de D-psicosa basado en 100 partes en peso de una solución que contiene un cristal. El cristal puede contener un sólido seco (DS).

Además, el término "tamaño promedio de partícula de cristal" de la presente divulgación es una medición que representa un tamaño promedio del cristal. Un procedimiento para medir el tamaño de partícula de cristal de D-psicosa no está limitado, y se pueden emplear procedimientos generalmente usados en la técnica. Como un ejemplo ilimitado de medición del tamaño de partícula de cristal, se incluyen un procedimiento de comparación (FGC), un procedimiento de corte (FGI), un procedimiento de capacidad plana (FGP) y similares.

El cristal de D-psicosa de la presente divulgación puede tener un tamaño promedio de partícula (MA: Diámetro promedio de la distribución del área) del cristal de 60 μm o más, 100 μm o más, 150 μm o más, 200 μm o más, 230 μm o más, 250 μm o más, 300 μm o más, o 320 μm o más. Por ejemplo, el tamaño promedio de partícula puede ser 100 μm a 500 μm , 150 μm a 450 μm , 200 μm a 400 μm , 230 μm a 400 μm , 300 μm a 400 μm , 320 μm a 400 μm , o 320 μm a 390 μm .

El d10 del cristal de D-psicosa de la presente divulgación es un valor correspondiente a un 10% menor de la distribución del cristal y puede ser 100 μm o más, 110 μm o más, 130 μm o

más, o 150 μm o más. Por ejemplo, el d10 del cristal de D-psicosa puede ser 100 μm a 200 μm , 100 μm a 180 μm , 110 μm a 180 μm , 110 μm a 160 μm , 130 μm a 180 μm , 130 μm a 160 μm , 150 μm a 180 μm , o 150 μm a 160 μm .

El d50 del cristal de D-psicosa de la presente divulgación es un valor correspondiente a un 50% menor de la distribución del cristal y se puede usar en combinación con una mediana, y puede ser 100 μm o más, 150 μm o más, 200 μm o más, 230 μm o más, 250 μm o más, 300 μm o más, o 310 μm o más. Por ejemplo, el d50 del cristal de D-psicosa puede ser 100 μm a 500 μm , 150 μm a 450 μm , 200 μm a 400 μm , 230 μm a 400 μm , 300 μm a 400 μm , 320 μm a 400 μm , o 310 μm a 390 μm .

El d90 del cristal de D-psicosa de la presente divulgación es un valor correspondiente a un 90% menor de la distribución del cristal y puede ser 200 μm o más, 250 μm o más, 300 μm o más, 330 μm o más, 350 μm o más, 400 μm o más, o 500 μm o más. Por ejemplo, el d90 del cristal de D-psicosa puede ser 200 μm a 800 μm , 250 μm a 700 μm , 300 μm a 650 μm , 330 μm a 600 μm , 350 μm a 600 μm , 400 μm a 600 μm , o 500 μm a 590 μm .

La distribución del tamaño de partícula del cristal de D-psicosa de la presente divulgación se puede confirmar por una desviación estándar relativa o una distribución relativa del tamaño de partícula.

La desviación estándar relativa es un valor de porcentaje obtenido mediante la división de una desviación estándar por un tamaño promedio de partícula y puede ser 30% a 60%, 35% a 55%, 37% a 50%, 38% a 48%, o 40% a 46%.

La distribución relativa del tamaño de partícula es un valor obtenido mediante la división de d50 mediante la diferencia entre d90 y d10 y puede ser de 0.8 a 1.5, de 0.9 a 1.4, o de 1.0 a 1.3.

Como resultado, una cantidad del cristal de D-psicosa perdido junto con un licor madre disminuye en el equipo centrífugo de cristal para reducir la agregación entre los cristales. Por consiguiente, el cristal de D-psicosa de la presente divulgación que tiene el tamaño de partícula es adecuado para la producción en masa.

Como otro aspecto de la presente divulgación para resolver el objeto, la presente divulgación proporciona un procedimiento de preparación para un cristal de D-psicosa que incluye una primera etapa de concentrar una solución que contiene D-psicosa; una segunda etapa de adición de una semilla a la solución mixta de acuerdo con la primera etapa y, posteriormente, enfriamiento de la misma para obtener una masa cocida que contiene el cristal de D-psicosa.

La "solución que contiene D-psicosa" no está limitada siempre que sea una solución en la que se disuelva o disperse la D-psicosa. La solución que contiene D-psicosa puede ser una

solución que contiene D-psicosa con una alta pureza de 90% (p/p) o mayor, específicamente 91% (p/p) o mayor, 92% (p/p) o mayor, 93% (p/p) o mayor, 94% (p/p) o mayor, o 95% (p/p) o mayor, pero la presente divulgación no se limita a las mismas.

La solución que contiene D-psicosa puede ser una solución obtenida a través de una reacción de epimerización mediante el tratamiento de un sustrato para la producción de D-psicosa con una enzima, o se puede obtener mediante la separación o purificación de la solución. Como ejemplos que no se limitan al sustrato y la enzima, se incluyen fructosa y D-psicosa epimerasas, y se incluyen fructosa-6-fosfato, D-psicosa-6-fosfato epimerasa y D-psicosa-6-fosfato fosfatasa. Específicamente, la solución que contiene D-psicosa se puede obtener mediante la purificación de una solución obtenida por una reacción de epimerización entre fructosa y D-psicosa. Específicamente, la fructosa usada como sustrato para la reacción de epimerización se puede disolver y usar en agua a una concentración de 30 brix (%) a 50 brix (%) a una temperatura de 30 °C a 40 °C. En la presente divulgación, brix (%) significa un porcentaje de un peso de D-psicosa o fructosa sobre la base del peso de la solución completa. En la presente, la fructosa posteriormente se puede mezclar con una solución que contiene fructosa separada por cromatografía y se puede usar a una concentración de 30 brix (%) a 50 brix (%) a una temperatura de 30 °C a 40 °C. En la presente, la solución que contiene fructosa separada por cromatografía puede usar una fracción que contiene fructosa con una pureza de 70% (p/p) o mayor, específicamente de 75% (p/p).

La reacción de epimerización de D-psicosa puede ser producir D-psicosa por epimerización de fructosa en presencia de psicosa epimerasa, variantes de la misma, una cepa para producir la enzima o un cultivo de la misma. La D-psicosa epimerasa que se puede usar en la presente divulgación puede ser una enzima o una variante derivada de diversos microorganismos donantes tales como *Agrobacterium tumefaciens*, *Flavonifractorplauti* y *Clostridium hylemonae*. La cepa para transformación es *Escherichia coli*, *Corynebacterium*, *Bacillus*, y *Aspergillus*, pero no se limita solo a estas cepas. Como las cepas transformadas en *Escherichia coli*, se incluyen, por ejemplo, BL21(DE3)/pET24-ATPE [Publicación de Patente Coreana No. 10-211-0035805], BL21(DE3)/pET24-ATPE-2 [Registro de Patente Coreana No. 10-1203856], etc. Las cepas de *Corynebacterium* incluyen *Corynebacterium glutamicum* ATCC13032/pCJ-1-ATPE [No. de Acceso KCCM11046 de la Publicación de Patente Coreana No. 10-2011-0035805], *Corynebacterium glutamicum* ATCC13032/pFIS-1-ATPE-2 [No. de Acceso KCCM11204P de Registro de Patente Coreana No. 10-1203856], *Corynebacterium glutamicum* CJ KY [No. de Acceso KCCM11403P del Registro de Patente Coreana No. 10-1455759], *Corynebacterium glutamicum* ATCC13032/pFIS-2-ATPE-2 [No. de Acceso KCCM11678P de la Solicitud de Patente Coreana No. 10-2015-0047111], etc., pero la

presente divulgación no se limita a las mismas.

Como ejemplo, la reacción de epimerización se puede realizar mediante la inmovilización de la psicosa epimerasa, una variante de la misma, una cepa para producir la enzima o un cultivo de la misma en un portador, por ejemplo, alginato de sodio, equipo de reacción de isomerización de llenado, por ejemplo, una columna, con la enzima inmovilizada, y posteriormente suministrar una solución que contiene fructosa a la columna llena. Se puede mantener una temperatura en el equipo a una temperatura de 40 °C a 70 °C, por ejemplo, 40 °C a 55 °C, para la reacción de epimerización. En este momento, la temperatura de la solución que contiene la fructosa suministrada aumenta, por ejemplo, de 5 °C a 20 °C por hora, a una temperatura de 40 °C a 60 °C, por ejemplo, 50 °C, por medio de un intercambiador de calor, y la solución pasa a una velocidad espacial (SV) [caudal de flujo (L)/tiempo (Hr)/cantidad de resina (L)] de 0.5 a 3. La pureza de la D-psicosa producida por la reacción de epimerización puede ser de aproximadamente el 15% (p/p) a aproximadamente el 35% (p/p), por ejemplo, aproximadamente el 20% (p/p) a aproximadamente el 30% (p/p).

La solución que contiene la D-psicosa epimerizada se puede enfriar. El enfriamiento se realiza a la temperatura de la solución o a una temperatura ambiente en un intervalo de 25 °C a 45 °C, específicamente 30 °C a 40 °C. Específicamente, el enfriamiento se puede realizar lentamente a 1 °C a 10 °C por hora, y se puede usar un intercambiador de calor en el enfriamiento.

La solución que contiene D-psicosa se puede obtener mediante la separación y/o purificación de una solución cruda que contiene D-psicosa. Es decir, el procedimiento de preparación para el cristal de D-psicosa de la presente divulgación puede incluir separar y/o purificar una solución cruda que contiene D-psicosa antes de la primera etapa.

La solución que contiene D-psicosa se puede obtener mediante la purificación de la solución cruda que contiene D-psicosa. Específicamente, la purificación se puede realizar por al menos uno seleccionado del grupo que consiste en decoloración mediante el paso a través de una columna llena con un decolorante, desalinización por cromatografía de resina de intercambio iónico y cromatografía continua.

Específicamente, la solución que contiene la D-psicosa epimerizada se puede enfriar y posteriormente decolorar mediante el paso a través de una columna llena con un decolorante, y purificar a través de una columna llena con una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida y una resina de intercambio aniónico débilmente básica. En el caso de usar una resina de intercambio aniónico fuertemente básica, la D-psicosa se desnaturaliza incluso a una temperatura baja de 25 °C a 45 °C, y por lo tanto la pureza se puede deteriorar. Como resultado, para preparar D-psicosa con un alto rendimiento, se puede usar la resina de

intercambio aniónico débilmente básica, y más específicamente, se puede usar una resina de intercambio aniónico débilmente básica 100%. Para la eliminación efectiva de componentes iónicos, la resina de intercambio catiónico y la resina de intercambio aniónico se pueden usar al mismo tiempo. En este caso, una relación de la resina de intercambio catiónico y la resina de intercambio aniónico puede ser de 1:0.5 a 1:3. Durante la purificación de iones, se mantiene una temperatura de 25 °C a 45 °C, específicamente de 30 °C a 40 °C para evitar la desnaturalización de la D-psicosa. Como resultado, se pueden eliminar componentes iónicos contenidos como impurezas en la solución que contiene D-psicosa. Después de la purificación de iones, el contenido de los componentes iónicos puede ser de 20 microsiemens o menos, específicamente 10 microsiemens o menos por unidad de cm cuando se mide mediante un sistema de conducción eléctrica. La pureza de la D-psicosa en la solución purificada por iones puede ser de aproximadamente 10% (p/p) a aproximadamente 35% (p/p). En la presente, en el enfriamiento y la purificación de iones, el etanol se elimina del licor madre producido en una etapa posterior de cristalización con D-psicosa por destilación, y el licor madre posteriormente se puede reutilizar. La solución que contiene D-psicosa purificada se puede concentrar y enfriar.

La concentración es un proceso de concentración de la solución que contiene D-psicosa purificada con iones a una concentración de D-psicosa en un intervalo de 50 brix (%) a 70 brix (%), por ejemplo, 55 brix (%) a 65 brix (%) Específicamente, la concentración se puede obtener a una temperatura de 50 °C a 80 °C, por ejemplo, 55 °C a 70 °C. En este momento, en la concentración, se puede usar un evaporador de baja temperatura para evitar la desnaturalización de la D-psicosa. Después de la concentración, se puede realizar el enfriamiento. Cuando se realiza el enfriamiento, el enfriamiento se puede realizar de modo que la solución o la temperatura ambiente alcancen una temperatura menor que la temperatura durante la concentración en al menos 10 °C. Por ejemplo, la temperatura de enfriamiento puede estar en un intervalo de 40 °C a 60 °C. El enfriamiento se puede realizare lentamente a una tasa de enfriamiento de 5 °C a 25 °C por hora, y se puede usar un intercambiador de calor en el enfriamiento. En la presente, en la concentración y el enfriamiento, el etanol es eliminado del licor madre producido en una etapa posterior de cristalización con D-psicosa por destilación, y el licor madre puede entonces ser reutilizado.

La solución que contiene D-psicosa puede ser una solución obtenida mediante la separación de fructosa de la solución que contiene D-psicosa. Específicamente, la solución que contiene fructosa se puede separar por cromatografía.

La cromatografía consiste en separar la D-psicosa usando una diferencia en una fuerza de unión débil entre la D-psicosa y los iones metálicos unidos a la resina iónica y, por ejemplo, se puede utilizar la cromatografía continua. La resina iónica utilizada para la cromatografía

puede ser una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida con residuos de K, Na, Ca y Mg unidos. Específicamente, la resina iónica puede ser una resina iónica capaz de separar D-psicosa y fructosa, por ejemplo, K, Ca o Na. La solución que contiene fructosa y la solución que contiene D-psicosa purificada se pueden obtener por cromatografía. La solución que contiene D-psicosa purificada puede ser una solución que contiene D-psicosa con una pureza de 90% (p/p) o mayor, por ejemplo, 95% (p/p) o mayor. Específicamente, la pureza de D-psicosa puede ser del 90% (p/p) a 99% (p/p) o mayor. La solución que contiene fructosa puede ser una solución que contiene fructosa con una pureza de 70% (p/p) o mayor. La solución que contiene fructosa separada se puede reutilizar en la reacción de epimerización de D-psicosa en la cromatografía. La fructosa se desnaturaliza sin separación y se separa por cromatografía, y posteriormente se reutiliza en la reacción de epimerización de D-psicosa para aumentar el rendimiento total. Antes de la reutilización, también se puede incluir el enfriamiento en un intervalo de 25 °C a 45 °C, y 30 °C a 40 °C.

La solución que contiene D-psicosa de la presente divulgación se puede concentrar. Por ejemplo, la solución que contiene D-psicosa purificada obtenida con una pureza de 95% (p/p) o mayor se concentra de modo que la concentración de D-psicosa alcance 75 brix (%) o más, por ejemplo, 80 brix (%) o más. La concentración se puede obtener específicamente a una temperatura de 50 °C a 80 °C, por ejemplo, 55 °C a 70 °C. En este momento, en la concentración, se puede usar un evaporador de baja temperatura para evitar la desnaturalización de la D-psicosa.

El procedimiento de preparación para el cristal de D-psicosa de la presente divulgación incluye una primera etapa de mezclar una solución que contiene D-psicosa y un solvente orgánico. Por consiguiente, la D-psicosa se puede precipitar parcialmente. Además, la adición de la semilla y el enfriamiento que se describirán a continuación pueden contribuir particularmente a la separación del cristal con un alto rendimiento.

La mezcla en la primera etapa se puede realizar a 20 °C a 60 °C. La mezcla en la primera etapa se puede realizar específicamente a 30 °C a 60 °C, más específicamente a 40 °C a 60 °C. A una temperatura más baja que esta, el estado se vuelve sobresaturado, lo que excede la zona metaestable, y esto provoca la nucleación de nuevos cristales en lugar del crecimiento del cristal, y como resultado, existe el problema de que se suprime el crecimiento del cristal. A una temperatura más alta, el solvente orgánico se volatiliza en el proceso de mezcla y, como resultado, existe un problema de seguridad debido a la disminución de la tasa de recuperación y la generación de vapor.

El solvente orgánico puede ser un alcohol, y específicamente puede incluir al menos uno seleccionado de etanol, metanol y alcohol isopropílico.

El solvente orgánico puede ser una mezcla con una relación de agua:solvente orgánico de 1:0.5 o mayor, 1:0.7 o mayor, o 1:1 o mayor y, por ejemplo, 1:0.5 a 1:10, 1:0.7 a 1:10, 1:1 a 1:10, 1:1 a 1:9, o 1:1 a 1:8.

5 El procedimiento de preparación para el cristal de D-psicosa de la presente divulgación es una segunda etapa de adición de una semilla a la solución mixta de acuerdo con la primera etapa y posteriormente enfriarlo para obtener una masa cocida que contiene el cristal de D-psicosa. En la presente, la masa cocida significa un estado de suspensión en el que el cristal y la solución se mezclan cuando la semilla de D-psicosa comienza la reacción de cristalización.

10 El aspecto más difícil en el procedimiento de preparación para el cristal de D-psicosa es controlar el tamaño o la forma del cristal. En la presente divulgación, esto se puede lograr sobre la base de un procedimiento de cristalización en el que, después de mezclar el solvente orgánico en la solución que contiene D-psicosa, se añade la semilla y la solución se enfría lentamente.

15 En la presente divulgación, la semilla de D-psicosa significa un cristal fino que consiste principalmente en D-psicosa, y se añade mientras se mantiene uniformemente un grado de sobresaturación de la D-psicosa en la solución mixta del solvente orgánico en la zona metaestable. La solución mixta de solvente orgánico tiene baja viscosidad, y la semilla de D-psicosa añadida se puede dispersar fácilmente. En condiciones de baja viscosidad y alta dispersión, el crecimiento del cristal puede ser excelente. La semilla de D-psicosa puede ser un
20 cristal semilla de 100 μm o menos, y específicamente un cristal semilla que tiene un tamaño de 40 μm a 100 μm . La semilla de D-psicosa se puede añadir con un % en peso de 0.01% (p/p) a 1% (p/p) basado en el peso total de la solución mixta.

En el procedimiento de preparación de la presente divulgación, cuando no se añade la semilla de D-psicosa, se genera una aglomeración de D-psicosa amorfa y no se genera un
25 cristal de D-psicosa con un tamaño o forma deseados. Es preferible añadir la semilla de D-psicosa a la solución mixta en forma dispersa. Después de la adición de la semilla, el cristal se cultiva mediante el ajuste de la condición de enfriamiento.

Con respecto a la condición de enfriamiento, la temperatura en la primera etapa de mezclado antes del enfriamiento es la misma que la descrita anteriormente, y una temperatura
30 final enfriada de acuerdo con la segunda etapa puede ser de 8 °C a 30 °C, 8 °C a 25 °C, 8 °C a 20 °C, 10 °C a 30 °C, 10 °C a 25 °C, o 10 °C a 20 °C. De acuerdo con dicho control de temperatura, se suprime la generación de nuevos cristales, lo que aumenta el tamaño del cristal y aumenta el rendimiento. Cuando la temperatura final enfriada de acuerdo con la segunda etapa es más alta que el intervalo anterior, se reduce la tasa de recuperación del cristal de D-
35 psicosa. Además, cuando la temperatura final es menor que el intervalo anterior, se induce la

nucleación, de este modo se genera una gran cantidad de partículas de menos de 100 μm , lo que produce la agregación entre los cristales durante el secado y, como resultado, se reduce un volumen de empaquetamiento del producto final o se deteriora la comerciabilidad.

En la presente divulgación, la tasa de enfriamiento se ajusta para controlar la tasa de crecimiento del cristal de D-psicosa. Específicamente, el enfriamiento se puede realizar a una tasa de 0.05 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$ a 1.4 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$, 0.6 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$ a 1.4 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$, 0.7 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$ a 1.3 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$, 0.8 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$ a 1.2 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$, o 0.9 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$ a 1.1 $^{\circ}\text{C}/\text{hora}$. Como otro ejemplo, la tasa de enfriamiento se puede ajustar para enfriarse en el intervalo de la zona metaestable. Cuando la tasa de enfriamiento es más rápida que el intervalo, la solución mezclada ingresa rápidamente en una zona sobresaturada más allá de la zona metaestable y produce una gran cantidad de partículas. Además, cuando la tasa de enfriamiento es demasiado baja, se reduce la productividad por unidad de tiempo, lo que produce la ineficiencia en la producción en masa.

En la segunda etapa, el enfriamiento y/o la cristalización se puede realizar durante 20 horas a 70 horas o 30 horas a 70 horas.

De acuerdo con una realización no limitada de la presente divulgación, cuando el cristal de D-psicosa se prepara mediante el uso del solvente orgánico y control de la tasa de enfriamiento, se puede generar un bloque de cristal de D-psicosa estructurada.

El procedimiento de preparación de la presente divulgación también puede incluir una tercera etapa de separación y secado del cristal de D-psicosa de la masa cocida. Específicamente, el cristal de D-psicosa que contiene una cantidad en exceso de solvente orgánico se puede separar de la masa cocida obtenida en la primera etapa y la segunda etapa.

En la separación del cristal de D-psicosa de la masa cocida, cualquier procedimiento capaz de separar el cristal puede ser usado sin limitación, pero, por ejemplo, se puede usar un deshidratador centrífugo. El cristal separado puede contener 0.07% (p/p) o más, 0.1% (p/p) o más, y 0.13% (p/p) o más solvente orgánico, por ejemplo, 0.07% (p/p) a 0.5% (p/p), 0.1% (p/p) a 0.3% (p/p), o 0.13% (p/p) a 0.2% (p/p), basado en el 100% (p/p) del cristal total.

El cristal de D-psicosa que contiene una cantidad excesiva de solvente orgánico se seca para obtener un cristal de D-psicosa que contiene 98% (p/p) o más de D-psicosa y 0.05% (p/p) o menos solvente orgánico basado en el 100% (p/p) del cristal total. La descripción del cristal de D-psicosa obtenido es la misma que la anterior.

El procedimiento de preparación de la presente divulgación también puede incluir una cuarta etapa de recuperación del solvente orgánico de un licor madre de cristal en el que el cristal de D-psicosa es separado de acuerdo con la tercera etapa y, posteriormente, reutilización del solvente orgánico recuperado como el solvente orgánico de la primera etapa.

Además, el procedimiento de preparación de la presente divulgación también puede

incluir una quinta etapa de reutilización del licor madre de cristal en que el solvente orgánico se elimina de acuerdo con la cuarta etapa en la preparación de una solución de D-psicosa en la primera etapa.

El rendimiento de acuerdo con el procedimiento de preparación de la presente divulgación, es decir, un porcentaje en peso del cristal de D-psicosa finalmente obtenido en comparación con el peso de la D-psicosa existente en la solución que contiene D-psicosa en la primera etapa, puede ser 65% (p/p) o mayor, 70% (p/p) o mayor, 75% (p/p) o mayor, u 80% (p/p) o mayor.

Es decir, en la presente divulgación, el rendimiento se puede representar por la siguiente Fórmula.

[Fórmula 1]

Rendimiento (%) = (peso del cristal de D-psicosa deshidratado y seco / peso de D-psicosa en solución cruda antes de la cristalización) × 100

Cuando se calcula el rendimiento, el peso de D-psicosa en la solución cruda antes de la cristalización se mide con D-psicosa g/L en la solución cruda a través del análisis de HPLC, y posteriormente la D-psicosa g/L medida se sustituye de acuerdo con una cantidad de solución cruda de cristalización medida previamente (L) para calcular un peso (g) de D-psicosa incluida en una cantidad de solución cruda específica (L).

Además, el licor madre separado en la cristalización, es decir, un sobrenadante deshidratado de la masa cocida, se pueden reutilizar en la primera etapa de recuperar el solvente orgánico por destilación y mezclar el solvente orgánico recuperado con la solución de D-psicosa. La solución que contiene D-psicosa, en la que se elimina el solvente orgánico después de la destilación, se enfría a 30 °C y se puede hacer recircular en una columna en la que una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida se sustituye con un grupo de hidrógeno y una resina de intercambio aniónico débilmente ácida se sustituye con un grupo hidroxilo, recircula por cromatografía continua o recircula en la primera etapa. El licor madre generado en la cristalización de D-psicosa puede ser una fracción que contiene D-psicosa con una pureza de 75% (p/p) o mayor, 85% (p/p) o mayor, o 95% (p/p) o mayor.

Efectos ventajosos

En el procedimiento de preparación para el cristal de D-psicosa de la presente divulgación, mediante el procedimiento de cristalización de mezclar el solvente orgánico en la solución que contiene D-psicosa, añadir la semilla y, posteriormente, enfriar lentamente la mezcla, es posible aumentar el rendimiento del cristal de D-psicosa de la solución de D-psicosa y preparar el cristal de D-psicosa en un tamaño suficiente y una forma adecuada para su uso en

la producción en masa sin mal sabor/olor.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 es una micrografía de un cristal de D-psicosa preparado en el Ejemplo 1.

5 La Figura 2 es un resultado del análisis del tamaño de partícula del cristal de D-psicosa preparado en el Ejemplo 1.

La Figura 3 es un resultado del análisis del tamaño de partícula de una composición de cristal de D-psicosa preparada en el Ejemplo 2.

10 La Figura 4 es un diagrama que ilustra una forma de una torta de cristal de D-psicosa preparada en el Ejemplo 6.

La Figura 5A es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de una superficie del cristal de D-psicosa preparada en el Ejemplo 1.

La Figura 5B es una micrografía electrónica de barrido (SEM) de una superficie de un cristal de D-psicosa preparada en el Ejemplo Comparativo.

15 La Figura 6 es un diagrama que ilustra un procedimiento para medir un ángulo de reposo.

Modo para la invención

20 En lo sucesivo, la presente divulgación se describirá con mayor detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Sin embargo, los siguientes Ejemplos son meramente ilustrativos de la presente divulgación, y el alcance de la presente divulgación no se limita a los mismos.

Ejemplo 1: Preparación de la composición del cristal de D-psicosa de alta pureza con pureza del 98% (p/p) o mayor y que contiene 0.05% (p/p) o menos de etanol

25 **(1) Producción de la solución de D-psicosa de baja pureza usando microorganismos**

Se preparó una solución de fructosa de 50 brix (%) (solución de sustrato de reacción enzimática) con una pureza del 95% (p/p) o mayor. Como en la reacción enzimática de epimerización divulgada en la Publicación de Patente Coreana No. KR 10-2011-0035805 A (Solicitud de Patente Coreana No. 10-2009-0118465), en la que se inmovilizó una D-psicosa epimerasa separada de una cepa de *Corynebacterium glutamicum* KCCM 11046P a un portador de alginato de sodio y se llena en un equipo de isomerización (torre de isomerización, HANJOO Machine Industrial Co., Ltd.), y posteriormente la solución de sustrato de reacción enzimática preparada pasó a través de un intercambiador de calor a velocidad espacial (SV) [caudal de

35

flujo (L)/tiempo (Hr)/cantidad de resina (L)] mediante la elevación a una temperatura de 50 °C a una tasa de 5 °C a 20 °C por hora para obtener una solución de D-psicosa epimerizada. En este momento, la pureza de la D-psicosa era de aproximadamente el 24% (p/p).

5 **(2) Purificación de la solución de D-psicosa**

La solución epimerizada de D-psicosa se enfrió primero a una temperatura de 30 °C a 40 °C a una tasa de 5 °C a 10 °C por hora mediante el intercambiador de calor, y posteriormente se hizo pasar a través de una columna en la que se cargó un decolorante para decolorar, y posteriormente se pasó a través de una columna en la que una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida se sustituyó con un grupo hidrógeno y una resina de intercambio aniónico débilmente ácida sustituida con un grupo hidroxilo se cargaron en SV 3 para desalinizar. La composición iónica final se ajustó a 10 microsiemens o menos por unidad de cm mediante la medición de un sistema de conducción eléctrica, y la pureza de la D-psicosa en la solución de reacción enzimática desalinizada se mantuvo a 24% (p/p).

15

(3) Separación de la solución de D-psicosa de alta pureza usando cromatografía

La solución que contiene D-psicosa purificada con iones se añadió a un evaporador de baja temperatura (evaporador forzado de película fina, WELCRON Hantec), se concentró a una concentración de 60 brix (%) durante un corto tiempo de 10 minutos a 15 minutos a una temperatura de 55 °C a 70 °C, y nuevamente se enfrió a una tasa de 5 °C a 25 °C por hora a través del intercambiador de calor para separarse en una solución purificada de D-psicosa que tiene una pureza de D-psicosa de 95% (p/p) o mayor y una solución que contiene fructosa que tiene una pureza de fructosa de 70% (p/p) o mayor por cromatografía continua en una columna en la que se cargó una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida con un grupo activo de calcio unido a 50 °C a 60 °C.

25

La solución que contiene fructosa que tiene una pureza de 70% (p/p) o mayor separada por la cromatografía continua se recuperó y se enfrió a una tasa de 20 °C a 30 °C por hora para recircular en un proceso de epimerización de fructosa a 30 °C.

30 **(4) Cristalización por concentración, tratamiento con solvente orgánico, y enfriamiento de la solución de D-psicosa**

La solución purificada de D-psicosa que tenía una pureza de 95% (p/p) o mayor, separada por cromatografía continua, se concentró a una temperatura de 55 °C a 70 °C para ajustarse a una concentración de 85.0 brix (%). La solución concentrada de D-psicosa que tiene una pureza del 95% (p/p) o mayor se enfrió rápidamente a una temperatura de 40 °C a una tasa

35

de 5 °C a 20 °C por hora a través del intercambiador de calor, y posteriormente se mezcló con etanol correspondiente a una relación en peso de agua:etanol = 1:1.13 en comparación con el contenido de agua, excluyendo los sólidos.

Se añadió una cantidad apropiada de semilla a la solución de D-psicosa mezclada con el etanol enfriado a 40 °C, y posteriormente se enfrió a una temperatura final de 10 °C a una tasa de enfriamiento de 1 °C por hora y se cristalizó durante 30 horas para obtener una masa cocida que contiene el cristal de D-psicosa.

La masa cocida que contiene el cristal de D-psicosa se añadió a un deshidratador centrífugo de alta velocidad y se centrifugó a 4,000 rpm durante 10 minutos, y posteriormente se descargó un sobrenadante para obtener un cristal de D-psicosa que contiene una cantidad excesiva de etanol. En este momento, el sobrenadante residual se lavó mediante la pulverización de agua desionizada o etanol, y la concentración de etanol contenida en el cristal de D-psicosa obtenido fue de aproximadamente el 0.15% (p/p).

El cristal de D-psicosa recuperado que contiene una cantidad en exceso de etanol se movió a un secador de lecho fluidificado o un secador de vacío y se secó durante 1 hora a 2 horas para eliminar una cantidad en exceso de etanol y obtener un cristal de D-psicosa con una pureza de 98 % (p/p) o mayor y que contiene etanol 0.03% (p/p). Una cantidad del cristal de D-psicosa obtenida después del secado fue de 2,252 g, que se recuperó a una tasa de aproximadamente 81% en comparación con 2,780 g existentes en la solución de D-psicosa separada y concentrada por la cromatografía continua, y el tamaño del cristal fue MA 336 (Figuras 1 y 2).

Además, el licor madre separado en la cristalización, es decir, un sobrenadante deshidratado de la masa cocida, se puede reutilizar en la etapa de recuperación de etanol por destilación y mezclar el etanol recuperado con la solución de D-psicosa. La solución que contiene D-psicosa en la que se elimina el etanol después de la destilación se enfría a 30 °C y se puede hacer recircular en una columna en la que cargan la resina de intercambio catiónico fuertemente ácida sustituida con un grupo de hidrógeno y la resina de intercambio iónica de aniónica débilmente ácida sustituida con un grupo hidroxilo o hacen recircular por cromatografía continua.

Ejemplo 2: preparación de composición del cristal de D-psicosa de alta pureza con una pureza del 98% (p/p) o mayor y que contiene 0.05% (p/p) o menos de etanol

En el Ejemplo 1 anterior, a excepción de que la solución que contiene D-psicosa concentrada a 80.0 brix (%) se enfrió a 50 °C, el etanol correspondiente se mezcló en una relación en peso de agua:etanol = 1:9 en comparación con el contenido de agua, excluyendo

los sólidos, la velocidad de enfriamiento fue de 0.5 °C por hora, y una temperatura final fue de hasta 20 °C durante 60 horas, la composición de cristal de D-psicosa de alta pureza con una pureza del 98% (p/p) o mayor y 0.05% (p/p) o menos de etanol se preparó de la misma manera que en el Ejemplo 1.

5 La cantidad del cristal de D-psicosa obtenida con una pureza del 98% (p/p) o mayor y que contiene 0.05% (p/p) o menos de etanol fue 2,307 g, que se recuperó a una tasa de aproximadamente 83% en comparación con 2,780 g de D-psicosa inicialmente disuelta, y el tamaño del cristal fue MA 241 (Figura 3).

10 **Ejemplo 3: Preparación de cristal de una composición de D-psicosa que tiene una pureza del 98% (p/p) o mayor y que contiene 0.05% (p/p) de etanol,**

En el Ejemplo 1 anterior, excepto que el tiempo de secado fue de 30 minutos a 1 hora, se preparó una composición de cristal de D-psicosa de alta pureza con una pureza del 98% (p/p) o mayor de la misma manera que en el Ejemplo 1.

15 El cristal de D-psicosa obtenido contenía etanol 0.05% (p/p), y la pureza fue 98% (p/p) o mayor

Ejemplo 4: Preparación de cristal de composición de D-psicosa que tiene una pureza del 98% (p/p) o mayor y que contiene 0.06% (p/p) de etanol

20 En el Ejemplo 1 anterior, excepto que el tiempo de secado fue de 10 minutos a 20 minutos, se preparó una composición de cristal de D-psicosa de alta pureza con una pureza del 98% (p/p) o mayor de la misma manera que en el Ejemplo 1.

El cristal de D-psicosa obtenido contenía etanol 0.06% (p/p), y la pureza fue del 98% (p/p) o mayor.

25 **Ejemplo 5: Preparación del cristal de D-psicosa de alta pureza mediante el cambio del tipo de solvente orgánico mixto**

En el Ejemplo 1 anterior, excepto que se mezclaron metanol y alcohol isopropílico en la solución concentrada que contiene D-psicosa, se preparó un cristal de D-psicosa de alta pureza con una pureza del 98% (p/p) o mayor de la misma manera que el en el Ejemplo 1.

30 Cuando se usó metanol, el rendimiento del cristal de D-psicosa obtenido fue de 33%, y un tamaño promedio de partícula fue MA 109.

Cuando se usó alcohol isopropílico, el rendimiento del cristal de D-psicosa obtenido fue 32%, y un tamaño promedio de partícula fue MA 61.

Ejemplo 6: Preparación de la composición del cristal de D-psicosa de alta pureza usando un solvente orgánico sin control de la tasa de enfriamiento

En el Ejemplo 2 anterior, excepto que se mezcló el etanol correspondiente a una relación en peso de agua:etanol = 1:4 en comparación con el contenido de agua, excluyendo los sólidos en la solución concentrada que contiene D-psicosa, y se añadió una semilla y posteriormente se cristalizó durante 30 horas de enfriamiento a una temperatura final de 20 °C en 30 minutos a 1 hora sin controlar la tasa de enfriamiento, se preparó una composición de cristal de D-psicosa de alta pureza que tiene una pureza del 98% (p/p) o mayor y que contiene 0.05% (p/p) o menos de etanol de la misma manera que en el Ejemplo 2.

La cantidad del cristal de D-psicosa obtenida fue de 1,056 g, que se recuperó a una tasa de aproximadamente el 38% en comparación con la D-psicosa disuelta inicialmente, y el bloque de cristal de D-psicosa generado fue de 1,084 g y se confirmó que se había recuperado a una tasa de 39%.

Ejemplo Comparativo: Preparación de cristal de D-psicosa de alta pureza por procedimiento de cristalización de enfriamiento sin usar solvente orgánico

En el Ejemplo 2 anterior, excepto que la solución concentrada que contiene D-psicosa se enfrió a una temperatura inicial de 40 °C y posteriormente se enfrió a 20 °C durante 80 horas sin mezclar etanol, se preparó un cristal de D-psicosa de alta pureza que tiene una pureza del 98% (p/p) o mayor de la misma manera que en el Ejemplo 2.

El rendimiento del cristal de D-psicosa obtenido fue 53%, y el tamaño promedio de partícula fue MA 374.

Ejemplo de Prueba 1: Confirmación del efecto de eliminación del etanol residual

Los cristales de D-psicosa de alta pureza en el Ejemplo 1 (que contienen 0.03% (p/p) o menos de etanol residual), el Ejemplo Comparativo, el Ejemplo 4 y el Ejemplo 3 fueron consumidos por un sujeto en una cantidad predeterminada en forma de polvo, y posteriormente se realizó una prueba de 3 puntos para evaluar si se distinguió una diferencia. Se organizaron dos grupos de prueba con tres opciones, y un evaluador consumió las tres opciones en secuencia sin conocer el orden de disposición para seleccionar cuál tenía un sabor diferente. La prueba fue realizada por 20 evaluadores tres veces, y se evaluó si hubo una diferencia de acuerdo con la tasa de respuesta correcta sobre el número total de pruebas. El cristal de D-psicosa y el % de concentración de etanol residual (p/p) utilizados en la evaluación se mostraron en la Tabla 1, y el resultado de la evaluación se mostró en la Tabla 2. La evaluación se realizó mediante el recuento del número de respuestas correctas, comparación del número

total de respuestas y el número de respuestas correctas con una tabla de prueba de significancia, y se determinó si hubo significancia estadística. Cuando la prueba se realizó 60 veces, si el número de respuesta correctas fue 27 o más, se determinó que había una diferencia de calidad significativa.

5

Tabla 1

	Ejemplo 3	Ejemplo 1	Ejemplo 4	Ejemplo Comparativo
Concentración residual de etanol (% p/p)	0.05	0.03	0.06	0

Tabla 2

Grupo comparativo		Número de veces de prueba	Número de respuestas correctas	Tasa de respuestas correctas	Resultados de la prueba
				%	Presencia/ ausencia de diferencia
Ejemplo Comparativo	Ejemplo 4	60	48	80.0	Presencia
Ejemplo Comparativo	Ejemplo 3	60	22	36.7	Ausencia
Ejemplo Comparativo	Ejemplo 1	60	12	20.0	Ausencia
Ejemplo 4	Ejemplo 3	60	43	71.7	Presencia
Ejemplo 4	Ejemplo 1	60	46	76.7	Presencia
Ejemplo 3	Ejemplo 1	60	11	18.3	Ausencia

10 Se confirmó que no había diferencia funcional en los cristales de D-psicosa (Ejemplos 1 y 3) que contiene 0.05% (p/p) o menos de etanol residual en comparación con un cristal de D-psicosa (Ejemplo Comparativo) preparado por un procedimiento sin usar un solvente orgánico. A partir de esto, se puede observar que cuando el etanol residual se ajusta por debajo de una concentración predeterminada, se logra un sabor equivalente al del cristal de D-psicosa original.

15

Ejemplo de Prueba 2: Confirmación del efecto reductor de la intensidad del mal sabor/olor mediante la eliminación del etanol residual

En el Ejemplo de Prueba 1 anterior, se evaluó la intensidad del mal sabor/olor para el mismo grupo de prueba (Tabla 1) utilizado en la prueba. 20 evaluadores consumieron el cristal de D-psicosa, y posteriormente la intensidad del mal sabor/olor se expresó como un nivel (5

20

puntos indicaron un caso en el que la intensidad del mal sabor/olor fue máxima), y los resultados de la evaluación se mostraron en la Tabla 3. Se confirmó que no había diferencias en el mal sabor/olor en los cristales de D-psicosa (Ejemplos 1 y 3) que contienen 0.05% (p/p) o menos de etanol residual en comparación con un cristal de D-psicosa (Ejemplo Comparativo) preparado por un procedimiento sin usar un solvente orgánico. A partir de esto, se puede observar que cuando el etanol residual se elimina por debajo de una concentración predeterminada, el mal sabor/olor es equivalente al del cristal de D-psicosa original.

Tabla 3

Ejemplo Comparativo	Ejemplo 4	Ejemplo 3	Ejemplo 1
1.9 ± 0.8	3.0 ± 0.4	2.0 ± 0.9	1.9 ± 0.7

Ejemplo de Prueba 3: Confirmación del efecto de superficie lisa al contener etanol

Las superficies de los cristales de D-psicosa de alta pureza en el Ejemplo 1 (que contiene 0.03% (p/p) o menos de etanol residual) y el Ejemplo Comparativo se examinaron con SEM. Los resultados se muestran en la Figura 5.

Se confirmó que, en comparación con el cristal de D-psicosa (Figura 5B) sin adición de etanol en el Ejemplo Comparativo, la superficie del cristal de D-psicosa (Figura 5A) con la adición de etanol en el Ejemplo 1 era lisa. A partir de esto, se puede observar que la lisura de la superficie del cristal de D-psicosa aumenta con la adición de etanol, y por lo tanto su superficie es lustrosa o brillante.

Ejemplo de Prueba 4: Confirmación del efecto de aumento de la fluidez del cristal al contener etanol

Ejemplo de Prueba 4.1: Medición de fluidez

La fluidez del cristal de D-psicosa (Ejemplo 1) que contiene 0.03% (p/p) o menos de etanol residual se comparó con la del cristal de D-psicosa (Ejemplo Comparativo) preparado por un procedimiento sin utilizar un solvente orgánico y se evaluó. Para la evaluación de la fluidez, se utilizó un medidor de fluidez.

Tabla 4

Diámetro de entrada	1.5 cm
Diámetro de la bandeja	5.0 cm
Espacio entre entrada y bandeja	15 cm
Cantidad agregada	30 g

La Tabla 4 anterior es una tabla que muestra las condiciones de medición del medidor de fluidez.

5 $\text{Fluidez} = [(\text{peso del polvo añadido} - \text{peso del polvo residual de la bandeja}) / \text{peso del polvo añadido} \times 100]$

A medida que aumenta el valor resultante calculado de acuerdo con la fórmula, aumenta la fluidez del cristal.

10 **Ejemplo de Prueba 4.2: Medición del ángulo de reposo**

Además, se confirmó el efecto de aumento de la fluidez al contener etanol mediante la medición de un ángulo de reposo. El ángulo de reposo se refiere a un ángulo inclinado máximo en el que los depósitos que aún no se han endurecido se pueden depositar sin fluir hacia abajo cuando se depositan en una pendiente, y cuando el ángulo de reposo es menor, la fluidez del
15 cristal es mayor (Figura 6).

El ángulo de reposo se obtuvo mediante la medición de un ángulo de la superficie superior de una composición con un graduador después de que una composición de cristal de D-psicosa pase a través de un embudo instalado en una superficie horizontal a una velocidad predeterminada.

20

Tabla 5

	Fluidez	Ángulo de reposo
Ejemplo 1	59.7	35
Ejemplo Comparativo	48	45

La Tabla 5 anterior es una tabla que muestra los resultados de medición de la fluidez y el ángulo de reposo. En la Tabla 5, se confirmó que en el caso de la D-psicosa con adición de etanol, la fluidez aumentó, y como resultado, se sugiere que debido a que la D-psicosa que
25 contiene etanol tiene baja viscosidad, la cristalización continúa mientras la semilla se dispersa. y, por lo tanto, puede proporcionar un rendimiento y grado de cristalización altos.

Los expertos en la técnica apreciarán que la presente divulgación, tal como se describió

anteriormente, se puede implementar en otras formas específicas sin apartarse del espíritu técnico o características esenciales de la misma. Por lo tanto, se debe apreciar que las realizaciones descritas anteriormente pretenden ser ilustrativas en todos los sentidos, y no restrictivas. El alcance de la presente divulgación está representado por las reivindicaciones

5 descritas a continuación en lugar de la descripción detallada, y se debe interpretar que el significado y el alcance de las reivindicaciones y todos los cambios o formas modificadas derivados de sus equivalentes entran dentro del alcance de la presente divulgación.