

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490142 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.04.16

(51) Int. Cl. C07C 233/47 (2006.01)  
C08G 83/00 (2006.01)  
C07C 231/02 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2022.07.22

(54) СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ АМИНОКИСЛОТА ИЛИ ЕЕ СОЛЬ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 202110837472.2

(72) Изобретатель:

(32) 2021.07.23

Чжан Цзянь (CN)

(33) CN

(74) Представитель:

(86) PCT/CN2022/107270

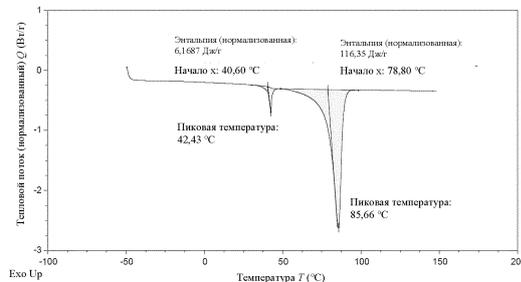
(87) WO 2023/001267 2023.01.26

(71) Заявитель:

СУЧЖОУ ОУЛИТ БИОФАРМ КО.,  
ЛТД. (CN)

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Способ получения дипептида N-длинноцепочечной ациламино кислоты, супрамолекулярной аминокислоты и их соответствующих солей, посредством которого можно контролировать возникновение структурной реконструкции и можно контролировать содержание длинноцепочечной жирной кислоты. Кроме того, предложены супрамолекулярные аминокислоты и их соли, а также их применение в области повседневно используемых химических веществ и т.п.



A1

202490142

202490142

A1

# СУПРАМОЛЕКУЛЯРНАЯ АМИНОКИСЛОТА ИЛИ ЕЕ СОЛЬ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к области техники получения поверхностно-активных веществ на основе аминокислот и, в частности, к супрамолекуле аминокислоты или ее соли, способу их получения и их применению.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Поверхностно-активные вещества играют важную роль во многих областях, таких как химия, сельское хозяйство, фармацевтика и т.п. В настоящее время на рынке известно о десятках поверхностно-активных веществ, среди которых обычно используются додецилбензолсульфонат натрия (SLS), лаурилполиоксиэтиленэфирсульфат натрия (AES) и лаурилсульфат натрия (K12). Поскольку три известных поверхностно-активных вещества использовались на протяжении десятилетий или даже сотен лет, в процессе использования постепенно выявлялось их негативное воздействие, и часто сообщается о таком воздействии на здоровье и окружающую среду.

Другие поверхностно-активные вещества включают сахаридные поверхностно-активные вещества, такие как алкилполиглицозиды (APG), и поверхностно-активные аминокислоты, такие как лауроил-L-глутаминовая кислота, лауроилглицин, лауроилсаркозин и т.п. Хотя они представляют собой поверхностно-активные вещества на основе биологических субстанций, обладающие высокой безопасностью, хорошей биоразлагаемостью и отличными ощущениями на коже, и им уделяется все больше внимания, такие поверхностно-активные вещества редко используются в качестве основного поверхностно-активного вещества из-за их умеренной детергентности. Они часто используются в комбинации с другими первичными поверхностно-

активными веществами и не решают проблемы безопасности и биоразлагаемости бытовых поверхностно-активных веществ.

Сообщалось о некоторых исследованиях длинноцепочечных ациламинокислот, таких как лауроилаланин и т.п. Что касается процесса синтеза, то в настоящее время основным путем промышленного производства является реакция хлорида жирной кислоты с аминогруппой аминокислот. Эта реакция также известна как реакция Шоттена-Баумана, и классический процесс этой реакции может сопровождаться несколькими побочными реакциями, такими как гидролиз хлорида жирной кислоты, образование ангидрида и т. д.

В одном из аспектов высшие жирные кислоты, получаемые при гидролизе хлорида кислоты в данном процессе, имеют структуру, близкую к структуре продукта длинноцепочечной ациламинокислоты, с небольшой разницей в длине углеродной цепи и вряд ли могут быть удалены эффективно и с меньшими затратами с помощью существующих способов разделения. Присутствие примесей высших жирных кислот может повлиять на качество продукта, и удаление или уменьшение количества таких примесей имеет важное значение.

В публикации “Study on Synthesis and Properties of Sodium Lauroyl Alanine”, Chen Lili, et al., *Textile Auxiliaries*, Vol. 26, No. 4, April 2009, сообщается о подробном исследовании условий синтеза и утверждается, что лауроилхлорид склонен к гидролизу, а различные условия, такие как растворитель, pH, температура реакции и т. д., оказывают определенное влияние на гидролиз лауроилхлорида. Несмотря на оптимизацию таких условий, выход составил около 85%.

Преыдушие исследования показали, что гидролиза хлоридов длинноцепочечных кислот трудно избежать, а образующиеся при гидролизе длинноцепочечные жирные кислоты, такие как лауриновая и подобные ей, трудно удалить в реакциях Шоттена-Баумана. Кроме того, реакция Шоттена-Баумана приводит к образованию различных примесей, помимо

длинноцепочечной жирной кислоты, включая примеси, образующиеся в результате реакции образования ангидрида, ацетона и продуктов его альдольной реакции, таких как диацетоновый спирт и изопропилиденацетон, сложные эфиры (при использовании спиртового растворителя) и тому подобное. Хотя чистота может быть увеличена с помощью процедур элюирования, фильтрации, перекристаллизации и т.п., вопрос о том, как эффективно и экономично контролировать содержание длинноцепочечных жирных кислот, по-прежнему представляет интерес для исследований.

В 1990-х годах Као модифицировал реакцию Шоттена-Баумана для синтеза N-длинноцепочечного ацил- $\beta$ -аланина.  $\beta$ -аланин и галогенид жирной кислоты реагируют в воде при температуре от 25 до 60 °C в присутствии гидроксида калия, а полученная соль и сильная кислота реагируют при температуре от 60 до 90 °C с образованием N-длинноцепочечного ацил- $\beta$ -аланина. Однако этот способ имеет две проблемы. Во-первых, он производит N-длинноцепочечный ацил- $\beta$ -аланин, а не N-длинноцепочечный ацил-L-аланин (или N-длинноцепочечный ацил- $\alpha$ -аланин).  $\beta$ -аланин не имеет боковой цепи, а  $\alpha$ -аланин имеет метильную боковую цепь. Они обладают разными стерическими препятствиями и требуют разных условий реакции. Следовательно, указанный способ может вызывать проблемы при применении к аминокислотам, имеющим боковую цепь, и поэтому является ограниченным. Другая проблема заключается в том, что процедуры добавления кислоты в этом способе проводят при температуре от 60 до 90 °C в воде, что приводит к серьезному гидролизу хлорида кислоты и затрудняет эффективный контроль. В традиционной реакции Шоттена-Баумана обычно выбирают более низкую температуру, чтобы уменьшить гидролиз хлорида кислоты.

Аналогичным образом, корпорация Ajinomoto также попыталась модифицировать реакцию Шоттена-Баумана и описала способ приготовления детергентной композиции, содержащей анионное поверхностно-активное вещество на основе N-ациламинокислоты, включающий следующие этапы (1)-(3): (1) осуществление реакции галогенированной жирной кислоты с

аминокислотой, (2) добавление кислоты к реакционной смеси и регулировка до рН от 1 до 5 и температуры от 50 до 100 °С, (3) отделение органического слоя от водного слоя и нейтрализация органического слоя основанием. Указанный способ в основном решает проблемы обессоливания за счет разделения органического слоя и водного слоя. Однако в этом способе используются анионные поверхностно-активные вещества, а также существует проблема гидролиза хлорида кислоты и трудности эффективного контроля.

Продукт, приготовленный данным способом, содержит высокий уровень примесей высших жирных кислот. Однако, поскольку высшие жирные кислоты, такие как лауриновая кислота, не дают пиков в высокоэффективной жидкостной хроматографической системе (оснащенной ультрафиолетовым детектором), примеси высших жирных кислот не обнаруживаются обычными методами обнаружения, что дополнительно способствует нераспознаванию высоких уровней примесей высших жирных кислот в продукте и ошибкам в расчете чистоты продукта (при которых примеси высших жирных кислот учитываются в конечном продукте). Такие проблемы были выявлены и описаны, например, в публикациях CN105675749B, CN106442829B, CN106596768B и т.д. Однако эти публикации в основном посвящены тому, как обнаружить остаточные высшие жирные кислоты, и не относятся к удалению высших жирных кислот.

В другом аспекте дипептиды длинноцепочечных ациламино кислот являются известными веществами. Были получены длинноцепочечный ацилглицилглицин, длинноцепочечная ацилглутамилглутаминовая кислота и т.п., и на предшествующем уровне техники предпринимались попытки введения дипептидов N-длинноцепочечных ациламино кислот или их солей в детергентные композиции. Например, в публикации CN100448968C описана родственная детергентная композиция. Однако согласно настоящему изобретению аминокислоты и лауриновую кислоту смешивают в растворе щелочи и нагревают в атмосфере азота при 180 °С в течение 1,5 часов, что

требует очень высокой температуры и строгих условий и, следовательно, непригодно для промышленного производства. В публикации CN105683151B описан водный раствор, содержащий N-длинноцепочечную ацилкислую аминокислоту и/или ее соль, и способ ее получения. Описанный способ, несмотря на относительно мягкие условия, требует использования Celite® и оставляет в продукте большое количество хлорида натрия и глутамата натрия, поэтому имеет узкий диапазон применения и применим только для получения N-длинноцепочечных ацилкислых аминокислот.

Теоретически дипептиды N-длинноцепочечной ациламино кислоты или их соли могут быть приготовлены из хлорида кислоты, полученного из N-длинноцепочечной ациламино кислоты и аминокислоты посредством реакции Шоттена-Баумана или подобной, или посредством реакции дипептида аминокислоты (такого как глутамилглутаминовая кислота) и хлорида кислоты. Вышеупомянутый способ имеет по меньшей мере две проблемы: одна из которых заключается в неэффективности затрат на получение и низкий выход, а другая – в ограниченном применении, когда для аминокислот, содержащих боковую цепь или имеющих большие стерические препятствия, таких как L-аланин, N-длинноцепочечные ацил-L-аланин, дипептиды не могут быть легко получены по реакции Шоттена-Баумана.

Поэтому разработка способа получения дипептидного продукта высокой или даже превосходной чистоты с высокой экономической эффективностью, пригодностью для промышленного производства и экономичностью является актуальным направлением исследований.

Более того, хотя поверхностно-активные вещества на основе аминокислот известны, такие поверхностно-активные вещества обладают слабыми детергентными свойствами и редко используются отдельно в качестве основных поверхностно-активных веществ. Способы получения поверхностно-активного вещества на основе аминокислот с сильными детергентными свойствами и способы получения поверхностно-активного

вещества на основе аминокислот с новой характерной структурой также являются предметом рассмотрения на соответствующем уровне техники.

В предшествующих заявках авторов под номерами CN108752228A, CN110804188A, WO2019233375A1, WO2019233377A1 и т.д. подробно описаны супрамолекулы самосборки аминокислот или их солей с новыми характерными структурами, которые включены в данный документ путем ссылки во всей их полноте. Способы получения по предшествующим заявкам требуют катализаторов и давления реакции 5-50 кг, но дают продукты с низкой чистотой дипептидов. Таким образом, в настоящем изобретении будут рассмотрены другие решения, более подходящие для промышленного производства.

В промышленном производстве желателен более простой способ, позволяющий контролировать самосборку, способствовать структурной реконструкции, контролировать содержание длинноцепочечных жирных кислот и/или дипептидов (например, лауроил аланил аланина в реакции лауроилхлорида и аланината натрия). Ожидается также, что это позволит получить новое поверхностно-активное вещество на основе аминокислот, которое обладает высокой детергентной способностью и способно функционировать в качестве основного поверхностно-активного вещества.

### **СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В связи с вышеизложенным, в одном из аспектов целью настоящего изобретения является обеспечение способа приготовления, отличающегося простотой процесса, экономичностью и легкостью для промышленного производства. Указанный способ позволяет легко получить дипептид N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соль (или дипептид длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соль) и композицию, включающую его, и способен контролировать содержание дипептида длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли в композиции.

В другом аспекте настоящее изобретение предназначено для обеспечения

простого способа контроля уровня примесей длинноцепочечных жирных кислот, образующихся в реакции Шоттена-Баумана, или простого способа контроля уровня примесей длинноцепочечных жирных кислот, образующихся в реакции аминокислоты с галогенидом длинноцепочечной аминокислоты. В этом процессе также удаляются различные водорастворимые примеси, такие как соли, аминокислоты и т. д.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предлагается способ разделения компонентов в твердой смеси по разнице температур плавления на основе принципа разделения длинноцепочечных жирных кислот и N-длинноцепочечных ациламино кислот.

В еще одном аспекте настоящее изобретение предназначено для обеспечения простого способа получения супрамолекулы аминокислоты, отличающейся по своим свойствам от существующих коммерчески доступных длинноцепочечных ациламино кислот. Супрамолекула аминокислоты или ее соль представляет собой продукт на основе аминокислот, полученный способом, предусмотренным настоящим изобретением, и определяется как супрамолекула аминокислоты или ее соль в соответствии с ее характеристиками из-за специфической структуры, образующейся в данных условиях.

В последнем аспекте после обработки по конкретному способу настоящего изобретения содержание примесей (особенно длинноцепочечной жирной кислоты, или высшей жирной кислоты, как правило, с числом атомов углерода в скелете 8-22), галогенидов натрия (например, хлорид натрия) и аминокислот в продукте можно контролировать на чрезвычайно низком уровне.

В частности, настоящее изобретение заключается в следующем.

[1] Способ получения дипептида N-длинноцепочечной ациламино кислоты и/или его соли или композиции, содержащей дипептид N-длинноцепочечной ациламино кислоты и/или его соль, включающий: реакцию аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты, при этом значение рН системы после реакции составляет менее 8, предпочтительно 7,5 или менее,

более предпочтительно 7 или менее, наиболее предпочтительно 5-6,5.

[2] Способ получения дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли или композиции, содержащей дипептид N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соль, включающий: реакцию аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты в присутствии основания, при этом в течение всей реакции молярное соотношение аминокислоты и основания составляет от 3:1 до 1:2, предпочтительно от 2:1 до 1:1,8, более предпочтительно от 1,7:1 до 1:1,7 и наиболее предпочтительно от 1,5:1 до 1:1,5.

[3] Способ по пункту [1] или [2], отличающийся тем, что галогенид длинноцепочечной кислоты добавляют к аминокислоте и/или ее соли без поддержания щелочного рН реакционного раствора, предпочтительно без поддержания рН реакционного раствора 8 или выше;

в альтернативном варианте галогенид длинноцепочечной кислоты добавляют без одновременного добавления основания или контролируют скорость капания и количество основания для поддержания значения рН системы; или в альтернативном варианте разница между значениями рН системы до и после добавления галогенида длинноцепочечной кислоты составляет 2 или более, предпочтительно 3 или более, и более предпочтительно 4 или более.

[4] Способ по любому из пунктов [1]-[3], отличающийся тем, что после реакции аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли в продукте составляет 3% или более, предпочтительно 5% или более, более предпочтительно 8% или более и наиболее предпочтительно 10% или более.

[5] Способ по любому из пунктов [1]-[4], включающий: (1) реакцию исходного материала, содержащего аминокислоту, и основания, с получением раствора соли аминокислоты; и (2) добавление галогенида длинноцепочечной кислоты в полученный раствор соли аминокислоты или добавление галогенида длинноцепочечной кислоты и основания в полученный раствор соли

аминокислоты, при этом указанный способ отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, значение рН раствора соли аминокислоты, полученного на этапе (1), составляет 7,5-14, предпочтительно 8-12 и более предпочтительно 9-11, а значение рН системы после реакции на этапе (2) составляет менее 8, предпочтительно 7,5 или менее, более предпочтительно 7 или менее и наиболее предпочтительно 5-6,5;

б, молярное соотношение аминокислоты к основанию в реакционной системе на этапе (1) и этапе (2) составляет от 3:1 до 1:2, предпочтительно от 2:1 до 1:1,8, более предпочтительно от 1,7:1 до 1:1,7 и наиболее предпочтительно от 1,5:1 до 1:1,5; и

с, значение рН раствора соли аминокислоты, полученного на этапе (1), выше, чем у системы, полученной после реакции соли аминокислоты и галогенида длинноцепочечной кислоты на этапе (2), и разница между ними составляет 2 или более, предпочтительно 3 или более и более предпочтительно 4 или более.

[6] Способ по любому из пунктов [1]-[5], отличающийся тем, что реакция аминокислоты и/или ее соли и галогенида длинноцепочечной кислоты отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, реакцию проводят в присутствии воды или смеси воды и гидрофильного органического растворителя; при этом гидрофильный органический растворитель выбирают из одного или большего количества из следующих веществ: ацетон, метанол, этанол, изопропанол, втор-бутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, ацетонитрил и тетрагидрофуран и предпочтительно ацетон; предпочтительно объемное соотношение воды и гидрофильного органического растворителя составляет 1:(0-2);

б, температура реакции составляет 35 °С или ниже, предпочтительно 30 °С или ниже; и

с, молярное соотношение аминокислоты и/или ее соли к галогениду длинноцепочечной кислоты превышает 1, предпочтительно составляет от 2:1 до 1,1:1 и более предпочтительно от 1,5:1 до 1,2:1.

[7] Способ по любому из пунктов [1]-[6], дополнительно включающий: подкисление продукта, полученного реакцией аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты, с получением неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты; предпочтительно значение рН после подкисления составляет от 1 до 4 и более предпочтительно от 1 до 2.

[8] Способ по любому из пунктов [1]-[7], отличающийся тем, что указанный способ отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, аминокислоту выбирают из одного или большего количества следующих аминокислот: глицин, аланин, глутаминовая кислота, саркозин, аспарагиновая кислота, лейцин, изолейцин, валин, треонин, пролин, фенилаланин, аргинин и лизин;

б, длинноцепочечный ацил в галогениде длинноцепочечной кислоты является производным насыщенной или ненасыщенной линейной или разветвленной жирной кислоты с 8-22 атомами углерода; и

с, основание выбирают из одного или большего количества следующих веществ: гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия и аммиак.

[9] Способ по пункту [8], отличающийся тем, что указанный способ отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, аминокислоту выбирают из аланина, глицина, глутаминовой кислоты, саркозина, аргинина или лизина и предпочтительно L-аланина;

б, галогенид длинноцепочечной кислоты выбирают из одного или большего количества следующих веществ: октаноилхлорид, каприноилхлорид, ундеканоилхлорид, лауроилхлорид, миристоилхлорид, пентадеканоилхлорид, пальмитоилхлорид, стеароилхлорид, олеоилхлорид, линолеоилхлорид, изостеароилхлорид, хлорид жирной кислоты кокосового масла или хлорид жирной кислоты пальмового масла, предпочтительно хлорид жирной кислоты кокосового масла или лауроилхлорид, наиболее предпочтительно лауроилхлорид, и

с, основание выбирают из гидроксида натрия или гидроксида калия.

[10] Способ удаления примеси из неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты, включающий: смешивание неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты с растворителем, необязательно перемешивание и контроль температуры T системы смеси в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты, при этом растворитель представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя; и после контроля температуры в системе, разделение твердой и жидкой фаз.

[11] Способ по пункту [10], отличающийся тем, что разделение твердой и жидкой фаз проводят под действием центрифугирования или давления; предпочтительно для разделения твердой и жидкой фаз используют растворитель в качестве среды, имеющий определенную температуру, что позволяет контролировать температуру T в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты, при этом растворитель представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя.

[12] Способ по пункту [11], отличающийся тем, что разделение твердой и жидкой фаз отвечает одному или большему количеству из следующих условий:  
а, во время разделения твердой и жидкой фаз растворитель, используемый в качестве среды, контактирует с неочищенным продуктом, и под действием центрифугирования или давления растворитель удаляет примеси, способствуя разделению;

б, растворитель, используемый в качестве среды при разделении твердой и жидкой фаз, подается распылением;

с, количество растворителя, используемого в качестве среды во время разделения твердой и жидкой фаз, превышает массу неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты более чем в 0,5 раза; и

d, разделение твердой и жидкой фаз проводят с помощью промышленной центрифуги или фильтрующего пресса и предпочтительно фильтрующей центрифуги, оснащенной фильтрующей сеткой или фильтрующей тканью.

[13] Способ по пункту [11] или [12], отличающийся тем, что температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, при этом предпочтительно, чтобы температура на следующем этапе была равна или была выше температуры на предыдущем этапе;

предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °C, и при этом температуру по меньшей мере на одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °C до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 10 °C, и при этом температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 20 °C до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

[14] Способ по пункту [11] или [12], отличающийся тем, что если в качестве растворителя при получении неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты используют воду или содержание примеси длинноцепочечной жирной кислоты в неочищенном продукте N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 10 мас.% или более, температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, при этом температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной

кислоты + 6 °С, а температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 3 °С, а температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 20 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

[15] Способ по пункту [11] или [12], отличающийся тем, что температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, при этом температуру на первом этапе контролируют на уровне 60 °С или ниже, а температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют на уровне 60 °С или выше; более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют на уровне 50-60 °С, а температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют на уровне 65-70 °С.

[16] Способ по любому из пунктов [10]-[15], отличающийся тем, что после первого разделения твердой и жидкой фаз проводят  $n$  разделений твердой и жидкой фаз, где  $n$  равно не менее 1, и предпочтительно температура при следующем разделении твердой и жидкой фаз равна или превышает температуру предыдущего разделения твердой и жидкой фаз;

каждое разделение твердой и жидкой фаз включает: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно с перемешиванием, контроль температуры  $T_n$  системы смеси в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты, и проведение разделения твердой и жидкой фаз, при этом растворитель представляет собой воду, органический

растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя; или в альтернативном варианте: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно с перемешиванием, контроль температуры  $T_n$  системы в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты и проведение разделения твердой и жидкой фаз, при этом разделение твердой и жидкой фаз обеспечивается за счет использования растворителя в качестве среды, имеющего определенную температуру, что позволяет контролировать температуру  $T_n$  в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты, и при этом растворитель представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя.

[17] Способ по пункту [16], отличающийся тем, что температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

более предпочтительно, температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 10 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 20 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

[18] Способ по пункту [16], отличающийся тем, что проводят три или большее количество разделений твердой и жидкой фаз; при этом температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 8 °С, температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном промежуточном разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 8 °С до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 18 °С, и температуру  $T_n$  при последнем разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +24 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

[19] Способ по пункту [16], отличающийся тем, что если в качестве растворителя при получении неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты используют воду или содержание длинноцепочечной жирной кислоты в неочищенном продукте N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 10 % или более, при этом температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +6°С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15°С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

более предпочтительно, температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 3 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления

длинноцепочечной жирной кислоты + 20 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

[20] Способ по пункту [16], отличающийся тем, что температуру Т при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют на уровне 60 °С или ниже, а температуру Т<sub>n</sub> при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из n последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют на уровне 60 °С или выше; более предпочтительно, температуру Т при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют на уровне 50-60 °С, а температуру Т<sub>n</sub> при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из n последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют на уровне 65-70 °С.

[21] Способ по любому из пунктов [10]-[20], отличающийся тем, что неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты представляет собой коммерчески доступный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

в альтернативном варианте неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты, описанный в любом из пунктов [7]-[9];

в альтернативном варианте продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты с процентным содержанием длинноцепочечных жирных кислот по массе 5% или более;

в альтернативном варианте неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты, полученный способом, включающим: (1) реакцию исходного материала, содержащего аминокислоту, и основания, с получением раствора соли аминокислоты; (2) добавление галогенида длинноцепочечной кислоты и необязательно основания в полученный раствор соли аминокислоты с получением соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты; и (3) подкисление полученной соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты; или в альтернативном варианте неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты, полученный способом, включающим реакцию аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты в

присутствии основания с получением соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты, подкисление полученной соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты, постепенное осаждение твердого вещества, отстаивание, разделение твердой и жидкой фаз и, необязательно, промывание и сушка с получением неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

[22] Способ по любому из пунктов [10]-[21], отличающийся тем, что длинноцепочечная жирная кислота представляет собой насыщенную или ненасыщенную линейную или разветвленную жирную кислоту, имеющую 8-22 атома углерода; при этом N-длинноцепочечная ацильная группа в N-длинноцепочечной ациламинокислоте получена из насыщенной или ненасыщенной линейной или разветвленной жирной кислоты, имеющей 8-22 атома углерода; аминокислота в N-длинноцепочечной ациламинокислоте получена из одной или большего количества из следующих аминокислот: глицин, аланин, глутаминовая кислота, саркозин, аспарагиновая кислота, лейцин, изолейцин, валин, треонин, пролин, фенилаланин, аргинин и лизин; органический растворитель представляет собой органический растворитель, в котором длинноцепочечная жирная кислота и N-длинноцепочечная ациламинокислота слабо растворимы, практически нерастворимы или нерастворимы, при этом термин «слаборастворимый», «практически нерастворимый» или «нерастворимый» означает, что растворимость длинноцепочечной жирной кислоты и N-длинноцепочечной ациламинокислоты в органическом растворителе при 20 °С составляет менее 1 г/100 г, предпочтительно менее 0,01 г/100 г и более предпочтительно менее 0,001 г/100 г.

[23] Способ по пункту [22], отличающийся тем, что длинноцепочечную жирную кислоту выбирают из одной или большего количества следующих кислот: октиловая кислота, каприновая кислота, ундекановая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пентадекановая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолевая

кислота, изостеариновая кислота, жирная кислота кокосового масла или жирная кислота пальмового масла, предпочтительно жирная кислота кокосового масла или лауриновая кислота и наиболее предпочтительно лауриновая кислота;

соответственно, N-длинноцепочечную ацильную группу в N-длинноцепочечной ациламинокислоте выбирают из одной или большего количества следующих групп: октаноил, каприноил, ундеканоил, лауроил, миристоил, пентадеканоил, пальмитоил, стеароил, олеоил, линолеоил, изостеароил, жирный ацил кокосового масла или жирный ацил пальмового масла, предпочтительно жирный ацил или лауроил кокосового масла, и наиболее предпочтительно лауроил;

аминокислота в N-длинноцепочечной ациламинокислоте получена из аланина, глицина, глутаминовой кислоты, саркозина, аргинина или лизина и предпочтительно L-аланина.

[24] Способ разделения компонентов в твердой смеси с использованием разницы температур плавления, включающий: (а) добавление растворителя к твердой смеси, (b) после добавления растворителя, контроль температуры T системы в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления, (с) после контроля температуры в системе, разделение твердой и жидкой фаз, при этом растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению (т.е. компонент с высокой температурой плавления и компонент с низкой температурой плавления, подлежащие разделению) являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми, при этом термин «слаборастворимый», «практически нерастворимый» или «нерастворимый» означает, что растворимость разделяемых компонентов в растворителе при 20 °C составляет менее 1 г/100 г, предпочтительно менее 0,01 г/100 г и более предпочтительно менее 0,001 г/100 г; при этом температура кипения растворителя больше температуры плавления компонента с низкой

температурой плавления, а температура  $T$  системы не выше температуры кипения растворителя.

[25] Способ по пункту [24], отличающийся тем, что разница между температурами плавления разделяемых компонентов составляет  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  или более, предпочтительно  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  или более, и более предпочтительно  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  или более;

и/или процентное содержание по массе компонента с низкой температурой плавления составляет  $50\%$  или менее, предпочтительно  $40\%$  или менее и более предпочтительно  $30\%$  или менее.

[26] Способ по пункту 24 или 25, отличающийся тем, что разделение твердой и жидкой фаз проводят под действием центрифугирования или давления; предпочтительно для разделения твердой и жидкой фаз используют растворитель в качестве среды, имеющий определенную температуру, что позволяет контролировать температуру  $T$  в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления, и при этом растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слабо-растворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми.

[27] Способ по любому из пунктов [24]-[26], отличающийся тем, что разделение твердой и жидкой фаз отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, во время разделения твердой и жидкой фаз растворитель, используемый в качестве среды, контактирует со смесью, подлежащей разделению, и под действием центрифугирования или давления растворитель удаляет компонент с низкой температурой плавления, способствуя разделению;

б, растворитель, используемый в качестве среды при разделении твердой и жидкой фаз, подается распылением;

с, количество растворителя, используемого в качестве среды при разделении твердой и жидкой фаз, превышает массу разделяемой смеси более чем в  $0,5$

раза; и

d, разделение твердой и жидкой фаз проводят с помощью промышленной центрифуги или фильтрующего пресса и предпочтительно фильтрующей центрифуги, оснащенной фильтрующей сеткой или фильтрующей тканью.

[28] Способ по пункту [26] или [27], отличающийся тем, что температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, причем предпочтительно, чтобы температура на следующем этапе была равна или была выше температуры на предыдущем этапе;

предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, и при этом температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; и

Более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, и при этом температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; и

[29] Способ по пункту [26] или [27], отличающийся тем, что процентное содержание по массе компонента с низкой температурой плавления составляет 10%-40%, предпочтительно 15%-30%; при этом температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, при этом температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +6 °С, а температуру

на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 15 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 3 °С, и при этом температуру по меньшей мере на одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; и

[30] Способ по любому из пунктов [24]-[29], отличающийся тем, что после первого разделения твердой и жидкой фаз проводят  $n$  разделений твердой и жидкой фаз, где  $n$  равно не менее 1, и предпочтительно температура при следующем разделении твердой и жидкой фаз равна или превышает температуру предыдущего разделения твердой и жидкой фаз;

каждое разделение твердой и жидкой фаз включает: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательное перемешивание, контроль температуры  $T_n$  системы смеси в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления и проведение разделения твердой и жидкой фаз; при этом растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми; или в альтернативном варианте: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно перемешивание, контроль температуры  $T_n$  системы в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления и проведения разделения твердой и жидкой фаз, при этом разделение твердой и

жидкой фаз ускоряется за счет использования растворителя в качестве среды, имеющего определенную температуру, что позволяет контролировать температуру  $T_n$  в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления, и при этом растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слабо-растворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми.

[31] Способ по пункту [30], отличающийся тем, что температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления;

предпочтительно температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления;

[32] Способ по пункту [30], отличающийся тем, что проводят три или большее количество разделений твердой и жидкой фаз; при этом температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 8 °С, температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном промежуточном разделении

твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 8 °С до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 18 °С, и температуру  $T_n$  при последнем разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +24 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

[33] Способ по пункту [30], отличающийся тем, что процентное содержание по массе компонента с низкой температурой плавления 10%-40%, и предпочтительно 15%-30%; температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 6 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 15 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления;

более предпочтительно температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 3 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления;

[34] Способ получения супрамолекулы аминокислоты, включающий этап удаления примеси из неочищенного продукта  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты, описанного в любом из пунктов [10]-[23], при котором структурная реконструкция происходит во время удаления примеси.

[35] Супрамолекула аминокислоты, полученная способом по пункту [34].

[36] Супрамолекула аминокислоты по пункту [35], отличающаяся тем, что процентное содержание по массе длинноцепочечной жирной кислоты составляет 5% или менее, предпочтительно 3% или менее, и наиболее предпочтительно 0,5%-3%;

и/или процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 3% или более, предпочтительно 5% или более, более предпочтительно 8% или более и наиболее предпочтительно 10% или более.

[37] Супрамолекула аминокислоты, содержащая супрамолекулярную структуру, самособирающуюся из N-длинноцепочечной ациламинокислоты и дипептида N-длинноцепочечной аминокислоты, при этом процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной аминокислоты составляет 3% или более, предпочтительно 5% или более, более предпочтительно 8% или более, и наиболее предпочтительно 10% или более.

[38] Супрамолекула аминокислоты по пункту [37], отличающаяся тем, что указанная супрамолекула аминокислоты представляет собой супрамолекулу аминокислоты, имеющую среднее содержание дипептида, и процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 5% или более, предпочтительно 10% или более и менее 15% по массе; или

в альтернативном варианте супрамолекула аминокислоты представляет собой супрамолекулу аминокислоты, имеющую высокое содержание дипептида, и процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 15% или более, и предпочтительно 20% или более.

[39] Супрамолекула аминокислоты по п.[37] или [38], отличающаяся тем, что процентное содержание по массе длинноцепочечной жирной кислоты составляет 5% или менее, предпочтительно 3% или менее, и наиболее предпочтительно 0,5%-3%.

[40] Супрамолекула аминокислоты по любому из пунктов [35]-[39],

отличающаяся тем, что супрамолекула аминокислоты имеет характерный ионный пик в диапазоне 541-545 в масс-спектре, детектируемом на масс-спектрометре AB4500 с режимом сканирования Q1SCAN, режимом ионизации ESI (-) и диапазоном сканирования  $m/z = 200-600$ ;

и/или супрамолекула аминокислоты имеет 3 или 4 групповых пика в диапазоне времени удерживания 30-45 мин на хроматограмме, детектируемой на высокоэффективном жидкостном хроматографе, оснащенном ультрафиолетовым детектором с колонкой ODS-2 HYPERSIL C18  $250 \times 4,6 \text{ мм} \times 5 \text{ мкм}$ , длиной волны 210 нм и подвижной фазой – метанол:20 ммоль/л калийный дигидрогенфосфатный буфер (pH 3,0) = 70:30 (об./об.).

[41] Супрамолекула аминокислоты по любому из пунктов [35]-[40], отличающаяся тем, что указанная супрамолекула аминокислоты отвечает одному или большему количеству из следующих условий: а, твердый порошок супрамолекулы аминокислоты имеет столбчатую, стержнеобразную, нитевидную или веревчатую микроморфологию; б, супрамолекула аминокислоты имеет начальную температуру плавления  $78^\circ \text{C}$  или выше и конечную температуру плавления  $87^\circ \text{C}$  или выше, и предпочтительно начальную температуру плавления  $80^\circ \text{C}$  или выше и конечную температуру плавления  $90^\circ \text{C}$  или выше, при измерении капиллярным методом; с, супрамолекула аминокислоты имеет пиковую температуру DSC  $86^\circ \text{C}$  или выше, предпочтительно  $88^\circ \text{C}$  или выше и более предпочтительно  $90^\circ \text{C}$  или выше; d, натриевая соль супрамолекулы аминокислоты имеет среднечисловую молекулярную массу 5000-250000, предпочтительно 10000-150000 и более предпочтительно 15000-100000.

[42] Супрамолекула аминокислоты по любому из пунктов [35]-[41], отличающаяся тем, что указанная супрамолекула аминокислоты отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, рука, промытая 8% водным раствором супрамолекулы аминокислоты, нейтрализованной аргинином в течение 60 минут, имеет содержание влаги в роговом слое больше, чем до промывания;

б, водный раствор соли супрамолекулы аминокислоты легко смывается и не является псевдоскользким; и

с, в соответствии с испытанием GB/T 29679-2013 солевой раствор супрамолекулы аминокислоты с процентным содержанием супрамолекул аминокислоты по массе 0,5% имеет количество пены в момент времени 0 мин более 130 мм, предпочтительно более 150 мм, и более предпочтительно более 160 мм; солевой раствор супрамолекулы аминокислоты с процентным содержанием супрамолекулы аминокислоты по массе 0,05% имеет количество пены в момент времени 0 мин более 40 мм, предпочтительно более 60 мм и более предпочтительно более 80 мм.

[43] Супрамолекула аминокислоты по любому из пунктов [35]-[42], отличающаяся тем, что указанная супрамолекула аминокислоты отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, N-длинноцепочечную ацильную группу в N-длинноцепочечной ациламиннокислоте и дипептид N-длинноцепочечной ациламиннокислоты выбирают из одной или большего количества следующих групп: октаноил, каприноил, ундеканоил, лауроил, миристоил, пентадеканоил, пальмитоил, стеароил, олеоил, линолеоил, изостеароил, жирный ацил кокосового масла или жирный ацил пальмового масла, предпочтительно жирный ацил или лауроил кокосового масла, и наиболее предпочтительно лауроил;

б, аминокислоту в N-длинноцепочечной ациламиннокислоте и дипептиде N-длинноцепочечной ациламиннокислоты получают из одной или большего количества следующих аминокислот: глицин, аланин, глутаминовая кислота, саркозин, аспарагиновая кислота, лейцин, изолейцин, валин, треонин, пролин, фенилаланин, аргинин и лизин, предпочтительно аланин, глицин, глутаминовая кислота, саркозин, аргинин или лизин и наиболее предпочтительно L-аланин.

с, длинноцепочечную жирную кислоту выбирают из одной или большего количества следующих кислот: октиловая кислота, каприновая кислота, ундекановая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота,

пентадекановая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота, изостеариновая кислота, жирная кислота кокосового масла или жирная кислота пальмового масла, предпочтительно жирная кислота кокосового масла или лауриновая кислота и наиболее предпочтительно лауриновая кислота;

[44] Супрамолекула аминокислоты по любому из пунктов [35]-[43], отличающаяся тем, что N-длинноцепочечная ациламинокислота представляет собой N-лауроил-L-аланин, дипептид N-длинноцепочечной ациламинокислоты представляет собой N-лауроил-L-аланил-L-аланин, а длинноцепочечная жирная кислота представляет собой лауриновую кислоту.

[45] Соль супрамолекулы аминокислоты, образованная из супрамолекулы аминокислоты по любому из пунктов [35]-[44] и основания.

[46] Соль супрамолекулы аминокислоты по пункту [45], отличающаяся тем, что основание выбирают из одного или большего количества следующих оснований: неорганическое основание, органический амин и основная аминокислота.

[47] Соль супрамолекулы аминокислоты по пункту [46], отличающаяся тем, что неорганическое основание выбирают из одного или большего количества следующих оснований: гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и карбонат калия и предпочтительно гидроксид натрия или гидроксид калия; органический амин выбирают из амина и алканоламина; основную аминокислоту выбирают из одной или большего количества следующих аминокислот: аргинин, лизин и гистидин, предпочтительно аргинин или лизин.

[48] Применение супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47] в чистящей композиции, моющей композиции, косметической композиции или медицинской композиции.

[49] Применение супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47] в качестве поверхностно-активного вещества или эмульгатора.

[50] Применение супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47] для адсорбции масляных пятен или микроорганизмов или для стерилизации, дезодорации или удаления остатков пестицидов.

[51] Применение супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47] в детергентном средстве, зубной пасте, жидкости для стирки, мыле, стиральном порошке, средстве для мытья посуды, маске для лица, шампуне, геле для душа, очищающем средстве для лица, средстве для снятия макияжа, жидкости для полоскания рта, средстве для бритья, дезинфицирующем средстве для рук, чистящем лосьоне или очищающем креме.

[52] Чистящая композиция, содержащая супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов [35]-[47] и предпочтительно содержащая соль аргинина или соль лизина супрамолекулы аминокислоты.

[53] Чистящая композиция по пункту [52], отличающаяся тем, что указанная чистящая композиция представляет собой детергентное средство, жидкость для стирки, мыло, стиральный порошок, средство для мытья посуды, маску для лица, шампунь, гель для душа, очищающее средство для лица, средство для снятия макияжа, жидкость для полоскания рта, средство для бритья, дезинфицирующее средство для рук, чистящий лосьон или очищающий крем.

[54] Зубная паста, содержащая супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов [35]-[47] и предпочтительно содержащая соль аргинина или соль лизина супрамолекулы аминокислоты.

[55] Косметическая композиция, содержащая супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов [35]-[47] и предпочтительно содержащая соль аргинина или соль лизина супрамолекулы аминокислоты.

[56] Зубная паста, содержащая фрикционный агент, увлажнитель, загуститель и поверхностно-активное вещество в следующих процентных соотношениях по массе зубной пасты:

0,1-25% поверхностно-активного вещества,

10-50% фрикционного агента,

5-40% увлажнителя,

0,1-6% загустителя;

при этом поверхностно-активное вещество содержит супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов [35]-[47]; предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 50 мас.% или более, более предпочтительно 80 мас.% или более, и еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47].

[57] Композиция для ухода за кожей, содержащая масло, поверхностно-активное вещество и суспендированные частицы в следующих процентных соотношениях по массе:

50-95% масла,

0,5-30% поверхностно-активного вещества,

0-45% суспендированных частиц,

при этом поверхностно-активное вещество содержит супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов [35]-[47]; предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 50 мас.% или более, более предпочтительно 80 мас.% или более, и еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47].

[58] Жидкость для стирки, содержащая поверхностно-активное вещество, смягчающий агент, хелатирующий агент, деионизированную воду, консервант и эссенцию в следующих процентных соотношениях по массе:

5-50% поверхностно-активного вещества,

0,1-3% смягчающего агента,

0,1-5% хелатирующего агента,

50-90% деионизированной воды,

0,1-6% консерванта,

0,1-2% эссенции,

при этом поверхностно-активное вещество содержит супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов [35]-[47]; предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 50 мас.% или более, более

предпочтительно 80 мас.% или более, и еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47].

[59] Стиральный порошок, содержащий поверхностно-активное вещество и фрикционный агент в следующих процентных соотношениях по массе:

10-50% поверхностно-активного вещества,

50-90% фрикционного агента,

при этом поверхностно-активное вещество содержит супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов [35]-[47]; предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 50 мас.% или более, более предпочтительно 80 мас.% или более, и еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47].

[60] Средство для мытья посуды, содержащее поверхностно-активное вещество, деионизированную воду, загуститель, глицерин, консервант и эссенцию в следующих процентных соотношениях по массе:

5-20% поверхностно-активного вещества,

70-90% деионизированной воды,

1-2% загустителя,

5-10% глицерина,

0,1-6% консерванта и

0,1-2% эссенции,

при этом поверхностно-активное вещество содержит супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов [35]-[47]; предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 50 мас.% или более, более предпочтительно 80 мас.% или более, и еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов [35]-[47].

По сравнению с известным уровнем техники настоящее изобретение обладает описанными ниже техническими преимуществами.

1. Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что дипептиды длинноцепочечных ациламино кислот и/или их соли, а также композиции,

содержащие их, можно получить с низкими затратами, контролируя такие условия, как рН, количество добавляемого основания и т.п.

2. В настоящем изобретении предлагается креативный способ эффективного удаления примесей в длинноцепочечной ациламинокислоте, причем этот способ не требует катализатора и повышенного давления и имеет мягкие условия. Основываясь на этом принципе, настоящее изобретение обеспечивает разделение компонентов в твердой смеси за счет использования разницы в температуре плавления разделяемых компонентов и растворителя с определенной температурой.

3. Температуру растворителя контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной ациламинокислоты, что способствует удалению примесей и контролю структурной реконструкции длинноцепочечной ациламинокислоты с образованием продукта со специфической структурой. Впервые предложен способ выбора подходящей температуры разделения в зависимости от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты и длинноцепочечной ациламинокислоты, который хорошо подходит для разделения.

4. При обычной процедуре очистки для промывки продукта часто используются растворители при нормальной или более низкой температуре. Не было учтено, что если некоторые примеси с низкой температурой плавления удаляются при более низкой температуре, то последующее разделение твердой и жидкой фаз может проходить при более высокой температуре, и поэтому примеси могут быть лучше удалены путем многократного разделения твердой и жидкой фаз и/или обработки с градиентом температуры.

5. Разделению твердой и жидкой фаз способствуют использование растворителя в качестве среды с определенной температурой, контролируемой в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты. Путем

распыления/промывки растворителем, используемым в качестве среды (особенно распыления под действием центрифугирования или давления), и разделения, примеси эффективно удаляются, и можно стимулировать структурную реконструкцию N-длинноцепочечной ациламинокислоты с получением продукта со специфической структурой. Раствор непрерывно центрифугируют в фильтрующей центрифуге с фильтрующей сеткой или фильтрующей тканью типа стиральной машины и при координации растворителя, используемого в качестве среды при определенной температуре, получают продукт с реконструированной структурой.

6. В обычных реакциях Шоттена-Баумана последующая обработка должна проводиться органическим растворителем, таким как петролейный эфир, изопропанол, этанол и т. д., для промывки или перекристаллизации. Надлежащий контроль температуры обработки согласно настоящему изобретению и/или центрифугирования позволяет проводить обработку с использованием только воды, что имеет большое значение с точки зрения как охраны окружающей среды, так и экономической эффективности.

7. Способ по настоящему изобретению позволяет должным образом контролировать содержание длинноцепочечной жирной кислоты и содержание дипептида (например, лауроилаланилаланина в реакции лауроилхлорида и аланината натрия) и даже может удобно давать продукт с содержанием дипептидов более 20%.

8. Супрамолекула аминокислоты или ее соль, полученная данным способом, имеет специальную структуру, может адсорбировать органические вещества, такие как масляные пятна и т.п., и обладает сильной обезжиривающей способностью.

9. Супрамолекула аминокислоты или ее соль, полученная данным способом, обладает стабильными структурными характеристиками, супрамолекулярными свойствами и особой пространственной структурой, таким образом, обладая свойствами физической стерилизации, дезодорации, удаления остатков пестицидов и т.п. Супрамолекула также обладает хорошими

показателями ингибирования микроорганизмов (до 100%) в отношении *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*, высокой степенью удаления метамидофоса и ацефата и хорошими дезодорирующими свойствами.

10. Благодаря особой структуре супрамолекулу аминокислоты можно комбинировать со смазкой с образованием нелипкого «твердого вещества»/пасты, которую легко удалить и которая обладает хорошей очищающей способностью в диапазоне pH 5–14 и имеет широкий диапазон применения.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ**

Рис. 1 представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматограмму образца по Примеру № 33;

Рис. 2 представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматограмму образца по Примеру № 503;

Рис. 3 представляет собой высокоэффективную жидкостную хроматограмму образца по Примеру № 604;

Рис. 4 представляет собой спектр в режиме отрицательных ионов ESI и в режиме полного сканирования;

Рис. 5 представляет собой стандартную кривую лауриновой кислоты в способе 1;

Рис. 6 представляет собой SIR спектр раствора образца из Примера 1;

Рис. 7 представляет собой стандартную кривую лауриновой кислоты в способе 2;

Рис. 8 представляет собой спектр PDA канала и интеграл образца раствора из Примера 1;

Рис. 9 представляет собой спектр QDa канала полного сканирования и интеграл образца раствора из Примера 1;

Рис. 10 иллюстрирует DSC анализ образца из Примера 1;

Рис. 11 иллюстрирует DSC анализ образца из Примера № 502;

Рис. 12 иллюстрирует DSC анализ образца из Примера № 501 после первого разделения твердой и жидкой фаз;

Рис. 13 иллюстрирует DSC анализ образца из Примера № 501 после второго разделения твердой и жидкой фаз;

Рис. 14 иллюстрирует DSC анализ образца из Примера № 501 после третьего разделения твердой и жидкой фаз;

Рис. 15 иллюстрирует DSC анализ образца из Примера № 503 после первого разделения твердой и жидкой фаз;

Рис. 16 иллюстрирует DSC анализ образца из Примера № 503 после второго разделения твердой и жидкой фаз;

Рис. 17 иллюстрирует DSC анализ образца из Примера № 503 после третьего разделения твердой и жидкой фаз;

Рис. 18 иллюстрирует сканирующие электронные микрофотографии неочищенного продукта из Примера № 502, где 18a представляет собой 200-кратное увеличение, 18b представляет собой 500-кратное увеличение и 18c представляет собой 2000-кратное увеличение;

Рис. 19 иллюстрирует сканирующие электронные микрофотографии неочищенного продукта из Примера № 501 после промывки, где 19a представляет собой 200-кратное увеличение, 19b представляет собой 1000-кратное увеличение и 19c представляет собой 2000-кратное увеличение;

Рис. 20a и 20b представляют собой спектры водорода с двойной квантовой фильтрацией (DQ-фильтрацией), 20c представляет собой двумерный спектр 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  DQ-SQ, 20d представляет собой спектр  $^{13}\text{C}$  CP и 20e представляет собой спектр 2D  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  FSLG-HETCOR;

Рис. 21 представляет собой масс-спектр раствора образца из Примера 6;

Рис. 22 представляет собой диаграмму, демонстрирующую эффект удаления декоративной косметики; и

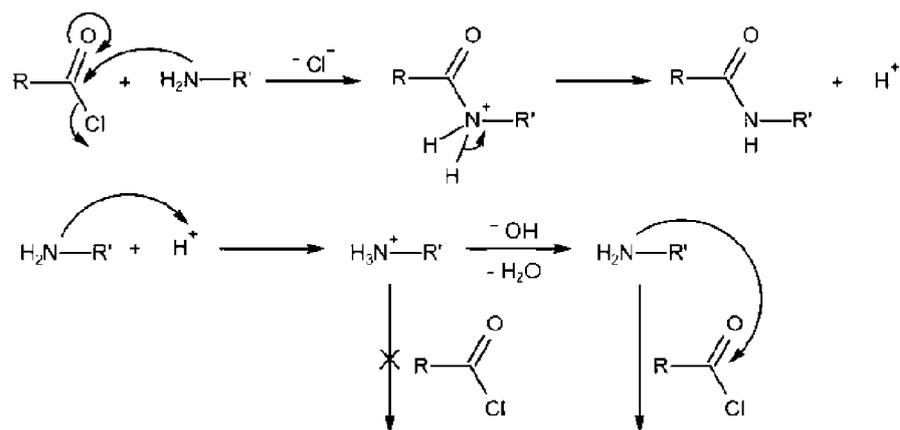
Рис. 23 представляет собой профиль изменения содержания влаги в роговом слое.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается экономически эффективный способ получения дипептида длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли, а также способ получения композиции, содержащей этот дипептид. Дипептид длинноцепочечной ациламинокислоты относится к длинноцепочечной ациламиноациламинокислоте, обычно, например, к длинноцепочечному ацилглицилглицину, длинноцепочечной ацилглутамилглутаминовой кислоте, длинноцепочечному ацилаланилаланину и тому подобное.

В частности, указанный способ включает этапы осуществления реакции аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты; при этом рН системы после реакции (относится только к системе после реакции аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты) составляет менее 8, предпочтительно 7,5, 7 или менее, более предпочтительно в диапазоне от 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 до 7, 6,9, 6,8, 6,7, 6,6, 6,5 или 6. Предпочтительно рН составляет 5-7 и наиболее предпочтительно 5-6,5.

Обычная реакция Шоттена-Баумана требует рН в системе 8 или выше на протяжении всего процесса реакции, поскольку согласно традиционному механизму реакции считается, что при конденсации галогенида кислоты с амином амин сначала служит нуклеофилом для нуклеофильного присоединения/замещения к галогениду кислоты с образованием катионного амидного промежуточного продукта, который впоследствии депротонируется в основных условиях с образованием амидного продукта. Реакционная способность амина зависит от щелочности, причем более высокая щелочность указывает на более высокую скорость реакции. Если щелочность в системе не поддерживается, аминный субстрат может протонироваться и дезактивироваться побочными продуктами кислоты Бренстеда, образующимися в системе.



Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что если рН реакционной системы не поддерживается на уровне 8 или выше, рН реакционной системы будет снижаться при непрерывном добавлении галогенида кислоты, и если конечное значение рН после реакции составляет менее 8, например, 7,5 или менее, особенно 7 или менее или менее 7, образование дипептида длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли облегчается.

В общем, конечный рН реакционной системы можно поддерживать, контролируя количество добавляемого основания. Было исследовано, что на этапе реакции аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты в присутствии основания молярное соотношение аминокислоты к основанию на протяжении всей реакции составляет от 3:1 до 1:2 (для соли аминокислоты также учитывают молярное соотношение аминокислоты к основанию), предпочтительно от 2:1 до 1:2 и более предпочтительно в диапазоне 1,9:1, 1,8:1, 1,7:1, 1,6:1, 1,5:1, 1,4:1, 1,3:1, 1,2:1 или от 1,1:1 до 1:1,9, 1:1,8, 1:1,7, 1:1,6, 1:1,5, 1:1,4, 1:1,3, 1:1,2, 1:1,1 или 1:1; например, молярное соотношение от 2:1 до 1:1,8, от 1,8:1 до 1:1,8 или от 1,7:1 до 1:1,7, более предпочтительно от 1,5:1 до 1:1,5 и наиболее предпочтительно от 1,4:1 до 1:1,4. Молярное соотношение аминокислоты к основанию относится к молярному соотношению общего количества аминокислоты к общему количеству основания.

Основание можно добавлять один раз или порциями, а также можно добавлять в реакционную систему независимо или вместе с галогенидом длинноцепочечной кислоты. Галогенид длинноцепочечной кислоты можно

добавлять в реакционную систему один раз или порциями. Однако даже если основание и/или галогенид кислоты добавляют порциями, нет необходимости поддерживать рН реакционной системы на щелочном уровне.

Кроме того, согласно способу настоящего изобретения галогенид длинноцепочечной кислоты добавляют к аминокислоте и/или ее соли без поддержания щелочного рН реакционного раствора, предпочтительно без поддержания рН реакционного раствора 8 или выше; в альтернативном варианте галогенид длинноцепочечной кислоты добавляют к аминокислоте и/или ее соли без добавления основания для поддержания значения рН или без контроля скорости капания и количества основания, такого как гидроксид натрия, для поддержания значения рН системы; в альтернативном варианте разница между значениями рН системы до и после добавления галогенида длинноцепочечной кислоты составляет 2 или выше, а предпочтительно 3, 4, 5, 6 или выше. То есть настоящее изобретение дает возможность не контролировать значение рН, как обычные реакции Шоттена-Баумана, а позволяет значению рН реакционной системы постепенно снижаться с течением времени.

Контролируя количество добавляемого конкретного основания (молярное соотношение аминокислоты к основанию) и/или рН, настоящее изобретение позволяет удобно получать большое количество дипептидного продукта. Предпочтительно процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламино кислоты в продукте составляет 3% или более, предпочтительно 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10% или более после реакции аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения после реакции конденсации галогенида кислоты и аминокислоты дипептид характеризуется умеренным содержанием, т.е. процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламино кислоты и/или его соли составляет 5 % или более, предпочтительно 8% или более, и более предпочтительно 10% или более, а также менее 15%.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения после реакции конденсации галогенида кислоты и аминокислоты дипептид характеризуется высоким содержанием, т.е. процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли составляет 15% или более, и предпочтительно 20% или более.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения способ получения дипептида длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли или родственной композиции включает: (1) реакцию исходного материала, включающего аминокислоту, и основания, с получением раствора соли аминокислоты; и (2) добавление галогенида длинноцепочечной кислоты в полученный раствор соли аминокислоты или добавление галогенида длинноцепочечной кислоты и основания в полученный раствор соли аминокислоты, при этом указанный способ отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, значение рН раствора соли аминокислоты, полученного на этапе (1), составляет 7,5-14, предпочтительно в диапазоне от 8, 8,5, 9 или 9,5 до 13,5, 13, 12,5, 12, 11,5 или 11, предпочтительно 8-12, и более предпочтительно 9-11, а значение рН системы после реакции на этапе (2) составляет менее 8, например, 7,5 или менее, предпочтительно 7 или менее или менее 7, более предпочтительно в диапазоне от 3, 3,5, 4, 4,5 или 5 до 7, 6,9, 6,8, 6,7, 6,5 или 6. Предпочтительно значение рН составляет 5-7, и наиболее предпочтительно 5-6,5, например, около 6.

б, молярное соотношение аминокислоты к основанию в реакционной системе на этапе (1) и этапе (2) составляет от 3:1 до 1:2, предпочтительно от 2:1 до 1:1,8 и более предпочтительно в диапазоне от 1,9:1, 1,8:1, 1,7:1, 1,6:1, 1,5:1, 1,4:1, 1,3:1, 1,2:1 или 1,1:1 до 1:1,9, 1:1,8, 1:1,7, 1:1,6, 1:1,5, 1:1,4, 1:1,3, 1:1,2, 1:1,1 или 1:1. Молярное соотношение аминокислоты к основанию предпочтительно составляет от 1,8:1 до 1:1,8, предпочтительно от 1,7:1 до 1:1,7 и наиболее предпочтительно от 1,5:1 до 1:1,5 или от 1,4:1 до 1:1,4.

с, значение рН раствора соли аминокислоты, полученного на этапе (1), выше,

чем у системы, полученной после реакции соли аминокислоты и галогенида длинноцепочечной кислоты на этапе (2), и разница между ними составляет 2 или более, и предпочтительно 3, 4, 5 или 6 или более.

Если добавленное количество основания или значение рН после реакции являются чрезмерными, продукт реакции может иметь состав, аналогичный составу обычной реакции Шоттена-Баумана, т.е. главным компонентом является длинноцепочечная ациламинокислота (монопептид), а содержание дипептидов в длинноцепочечной ациламинокислоте определяется на очень низком уровне (обычно менее 2% или даже 0). Если добавленное количество основания недостаточно, вскоре после добавления галогенида кислоты по каплям может образоваться осадок, и гидролиз галогенида кислоты ускоряется, что может повлиять на реакцию и снизить выход. Поэтому целесообразно иметь определенное количество основания, как описано выше, и желательно соответствовать вышеуказанным условиям а, б и с одновременно.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения реакция аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты соответствует одному или большему количеству из следующих условий:

а, реакцию проводят в присутствии воды или смеси воды и гидрофильного органического растворителя; при этом гидрофильный органический растворитель выбирают из одного или большего количества из следующих веществ: ацетон, метанол, этанол, изопропанол, втор-бутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, ацетонитрил и тетрагидрофуран и предпочтительно ацетон; предпочтительно объемное соотношение воды и гидрофильного органического растворителя составляет 1:(0-2) и предпочтительно 1:(0,8-1,5);

б, температура реакции составляет 35 °С или ниже, предпочтительно 30 °С или ниже; и

с, молярное соотношение аминокислоты и/или ее соли к галогениду длинноцепочечной кислоты превышает 1, предпочтительно составляет от 2:1

до 1,1:1 и более предпочтительно от 1,5:1 до 1,2:1.

Предпочтительно, чтобы было соответствие условиям а, б и с.

Если в качестве среды для реакции аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты используется вода, например, когда аминокислоту и основание растворяют в воде и равномерно перемешивают перед добавлением галогенида длинноцепочечной кислоты, реакционная система является более экологичной, но гидролиз галогенида длинноцепочечной кислоты ускоряется, что приводит к увеличению количества реакционных примесей и снижению выхода. Если в качестве среды используется смешанный раствор воды и гидрофильного органического растворителя, гидролиз галогенида длинноцепочечной кислоты можно надлежащим образом контролировать путем увеличения количества гидрофильного органического растворителя. Однако избыточное количество гидрофильного органического растворителя неблагоприятно с точки зрения защиты окружающей среды, экономической эффективности и т.п., а также нежелательно для проведения реакции, что снижает выход и т.п.

Температуру реакции предпочтительно контролируют на относительно более низком уровне, например, 40 °С или ниже, предпочтительно 35 °С, или 30 °С, или 25 °С или ниже, например, температуру можно контролировать на уровне 20-30 °С в ходе всей реакции. Если температура слишком высока, гидролиз галогенида кислоты может усилиться. Температура не должна быть слишком низкой, иначе реакционная способность может быть слабой. Предпочтительно контролировать температуру на уровне 10 °С или выше.

Чтобы облегчить образование дипептида, предпочтительно, чтобы молярное соотношение аминокислоты и/или ее соли к галогениду длинноцепочечной кислоты превышало 1. Определенно, избыток аминокислот может быть ненужным. Избыток аминокислот не может в достаточной степени прореагировать и может увеличить нагрузку на пост-обработку. Молярное соотношение аминокислоты и/или ее соли к галогениду длинноцепочечной кислоты предпочтительно составляет от 1, 1,1, 1,2, 1,3 или более до 2, 1,9, 1,8,

1,7, 1,6, 1,5 или 1,4 или менее; например, от 2:1 до 1,1:1 и более предпочтительно от 1,5:1 до 1,2:1.

Кроме того, указанный способ также включает: подкисление продукта, полученного реакцией аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты, с получением неочищенной N-длинноцепочечной ациламинокислоты; предпочтительно, рН после подкисления составляет от 1 или 2 или более до 3 или 4 или менее, и более предпочтительно от 1 до 2. Неочищенный продукт относится к продукту, содержащему примеси, такие как длинноцепочечные жирные кислоты, хлорид натрия и тому подобное. Что касается состава, неочищенный продукт содержит как длинноцепочечную ациламинокислоту, так и дипептид длинноцепочечной ациламинокислоты.

Вышеупомянутый продукт может быть получен известным способом или последующим способом удаления примесей по настоящему изобретению для дальнейшего удаления примесей, чтобы получить композицию, содержащую длинноцепочечную ациламинокислоту и дипептид длинноцепочечной ациламинокислоты и связанную супрамолекулу аминокислоты. Композицию также можно разделить с получением дипептида длинноцепочечной ациламинокислоты.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения аминокислоту выбирают из одной или большего количества следующих аминокислот: глицин, аланин, глутаминовая кислота, саркозин, аспарагиновая кислота, лейцин, изолейцин, валин, треонин, пролин, фенилаланин, аргинин и лизин; Более предпочтительно аминокислоту выбирают из аланина, глицина, глутаминовой кислоты, саркозина, аргинина или лизина и наиболее предпочтительно L-аланина;

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения длинноцепочечный ацил в галогениде длинноцепочечной кислоты является производным насыщенной или ненасыщенной линейной или разветвленной жирной кислоты с 8-22 атомами углерода. Более предпочтительно галогенид длинноцепочечной кислоты выбирают из одного или большего количества из

следующих веществ: октаноилхлорид, каприноилхлорид, ундеканоилхлорид, лауроилхлорид, миристоилхлорид, пентадеканоилхлорид, пальмитоилхлорид, стеароилхлорид, олеоилхлорид, линолеоилхлорид, изостеароилхлорид, хлорид жирной кислоты кокосового масла или хлорид жирной кислоты пальмового масла, предпочтительно хлорид жирной кислоты кокосового масла или лауроилхлорид, наиболее предпочтительно лауроилхлорид.

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения основание выбирают из одного или большего количества из следующих веществ: гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия и аммиак. Более предпочтительно основание выбирают из гидроксида натрия или гидроксида калия.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ удаления примеси из N-длинноцепочечной ациламинокислоты, при этом во время удаления примеси согласно указанному способу происходит структурная реконструкция, образующая супрамолекулу аминокислоты со специфической структурой.

Указанный способ включает: смешивание неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты с растворителем (растворитель может быть добавлен к неочищенному продукту N-длинноцепочечной ациламинокислоты или неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты может быть добавлен в растворитель, и смесь после смешивания называется системой), необязательно перемешивание и контроль температуры T системы в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты, при этом растворитель представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя. Более предпочтительно использовать в качестве растворителя только воду с точки зрения экономической эффективности промышленного производства и защиты окружающей среды.

Выбор определенной температуры объясняется разницей между

температурами плавления N-длинноцепочечной ациламино кислоты и длинноцепочечной жирной кислоты. Как показано на Рис. 11, например, для лауроилаланина соответствующее пиковое значение лауриновой кислоты на Рис. составляет 42,46 °С, а пиковое значение лауроилаланина (неочищенный продукт) составляет 78,95 °С. Если температуру контролируют на уровне температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты, такой как лауриновая кислота, или выше, примесь длинноцепочечной жирной кислоты может плавиться, тем самым облегчая удаление длинноцепочечной жирной кислоты; если температуру контролируют на уровне температуры плавления N-длинноцепочечной ациламино кислоты или ниже, плавления N-длинноцепочечной ациламино кислоты можно избежать. Чрезмерная температура может привести к плавлению твердого вещества и, таким образом, к невозможности разделения твердой и жидкой фаз, а образование двух фаз возможно только при выборе определенной температуры. Впервые предложен способ выбора подходящей температуры удаления примесей в зависимости от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты и длинноцепочечной ациламино кислоты, который позволяет эффективно удалять примеси, формировать специфические пространственные структуры и улучшать функциональные характеристики продукта.

Неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламино кислоты смешивают с растворителем, и помимо дополнительного добавления растворителя также учитывается ситуация, когда неочищенный продукт содержит растворитель. Например, типовой ситуацией, когда неочищенный продукт содержит растворитель, является отсутствие разделения твердой и жидкой фаз после подкисления соляной/серной кислотой. В этом случае дополнительный растворитель не добавляется, но вместо этого может быть необязательно добавлен растворитель, который по-прежнему соответствует условию «смешивания неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламино кислоты с растворителем».

Предпочтительно удаление примесей в основном относится к удалению

длинноцепочечных жирных кислот (таких как лауриновая кислота) и водорастворимых примесей, таких как соли, непрореагировавшие аминокислоты и т.п.

Неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламино кислоты представляет собой коммерчески доступную N-длинноцепочечную ациламино кислоту, неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламино кислоты, полученный в результате реакции Шоттена-Баумана с аминокислотой и/или его соль, а также галогенид длинноцепочечной кислоты или вышеупомянутый неочищенный продукт, содержащий дипептид. Неочищенный продукт относится к продукту, содержащему примеси, такие как длинноцепочечные жирные кислоты, хлорид натрия и тому подобное.

N-длинноцепочечная ациламино кислота, описанная в разделе «Температура плавления N-длинноцепочечной ациламино кислоты», идентична N-длинноцепочечной ациламино кислоте, описанной в разделе «неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламино кислоты», и все они получены из длинноцепочечной жирной кислоты, т.е. N-длинноцепочечная ациламино кислота, неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламино кислоты и длинноцепочечная жирная кислота имеют одинаковую «длинную цепь». Например, в случае неочищенного продукта лауроилаланина контроль температуры T системы «в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламино кислоты» относится к поддержанию температуры T системы «в диапазоне от температуры плавления лауриновой кислоты до температуры плавления лауроилаланина». Аналогичным образом, в случае неочищенного продукта лауроилглутаминовой кислоты, это относится к поддержанию температуры T системы «в диапазоне от температуры плавления лауриловой кислоты до температуры плавления лауроилглутаминовой кислоты»; в случае неочищенного продукта лауроилсаркозина это относится к поддержанию температуры T системы «в диапазоне от температуры плавления лауриновой кислоты до температуры

плавления лауроилсаркозина».

Общая цель поддержания температуры  $T$  системы состоит в контроле температуры, и форма может быть различной. Например, растворитель добавляют в реакционный котел/контейнер перед добавлением неочищенного продукта  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты, а затем систему нагревают для повышения температуры до диапазона от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты. В альтернативном варианте неочищенный продукт  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты добавляют в реакционный котел/контейнер перед растворителем или растворителем с определенной температурой, например, горячей водой. Необязательно систему нагревают и температуру контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты.

Перемешивание может сделать смесь более гомогенной, и, конечно же, можно использовать и другие процедуры, обеспечивающие тот же эффект смешивания. Перемешивание или подобная процедура являются предпочтительными ввиду эффекта смешивания.

Необязательно аминокислоту добавляют одновременно, когда растворитель добавляют к неочищенному продукту  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты, или раствор аминокислоты, такой как водный раствор аминокислоты, добавляют к неочищенному продукту  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты, а затем температуру системы контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты.

После завершения температурного контроля системы проводят процедуру разделения твердой и жидкой фаз (первое разделение твердой и жидкой фаз).

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения разделение твердой и жидкой фаз осуществляют под действием центрифугирования или давления. Предпочтительно, разделение твердой и

жидкой фаз дополнительно ускоряется за счет использования растворителя с определенной температурой в качестве среды, что позволяет контролировать температуру  $T$  в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты, при этом растворитель представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя. Более предпочтительно использовать в качестве растворителя только воду с точки зрения экономической эффективности промышленного производства и защиты окружающей среды.

В настоящем изобретении растворитель, используемый в качестве среды, также называют «растворитель-среда». Что касается температуры растворителя, используемого в качестве среды, например, для неочищенного продукта лауроилсаркозина, температуру  $T$  растворителя-среды следует контролировать в диапазоне от температуры плавления лауриновой кислоты до температуры плавления лауроилсаркозина; для неочищенного продукта лауроилаланина температуру  $T$  растворителя-среды следует контролировать в диапазоне от температуры плавления лауриловой кислоты до температуры плавления лауроилаланина.

Для простоты понимания выражение «ускорение с помощью растворителя, используемого в качестве среды с определенной температурой» может быть аналогом элюирования при обычном химическом разделении, но отличаться от него. В частности, при описанной температуре неочищенный продукт разделяется на твердую и жидкую фазы (при температуре выше, чем температура плавления длинноцепочечной жирной кислоты, примесь длинноцепочечной жирной кислоты плавится с образованием жидкой фазы, и  $N$ -длинноцепочечная ациламинокислота представляет собой твердую фазу), при этом жидкую фазу можно постепенно удалить (предпочтительно под действием центрифугирования или давления) после того, как растворитель, используемый в качестве среды, будет приведен в контакт с неочищенным продуктом. То есть обработка растворителем, используемым в качестве среды,

относится к приведению в контакт растворителя, используемого в качестве среды, с неочищенным продуктом, например, способом, аналогичным промывке продукта/неочищенного продукта или ополаскиванию продукта/неочищенного продукта и т.д.

Предпочтительно, чтобы во время разделения твердой и жидкой фаз растворитель, используемый в качестве среды, находился в постоянном контакте с неочищенным продуктом, и под действием центрифугирования или давления растворитель, несущий примесь, удаляется, что способствует разделению.

Предпочтительно обработку растворителем, используемым в качестве среды, проводят одновременно с разделением твердой и жидкой фаз. «Обработка растворителем, используемым в качестве среды, одновременно с разделением твердой и жидкой фаз» относится к тому, что обработку осуществляют во время разделения твердой и жидкой фаз по меньшей мере на одном из этапов разделения твердой и жидкой фаз. Например, при операции разделения твердой и жидкой фаз на центрифуге после того, как смешанный раствор неочищенного продукта и растворителя переносят в центрифугу, центрифугу сначала запускают для разделения жидкости, а затем включают распылительное устройство для распыления растворителя среды, такого как горячая вода, пока центрифуга все еще работает; в альтернативном варианте центрифугу можно запустить после того, как смешанный раствор перенесен в центрифугу, и распылительное устройство включают для распыления растворителя, используемого в качестве среды, такого как горячая вода, в начале центрифугирования, пока центрифуга работает. Неожиданно в настоящем изобретении было обнаружено, что в случае, когда процедуры разделения центрифугированием и обработки растворителем, используемым в качестве среды, проводят одновременно, по меньшей мере, на одном этапе, супрамолекула аминокислоты с большей вероятностью образует специфическую пространственную структуру, и продукт может проявлять превосходные функциональные характеристики.

Способ добавления растворителя, используемого в качестве среды, во время разделения твердой и жидкой фаз предпочтительно представляет собой распыление, т.е. растворитель, используемый в качестве среды, распыляют на неочищенный продукт для достижения цели непрерывного контакта с неочищенным продуктом, а количество растворителя, используемого в качестве среды, превышает 0,5 раз, предпочтительно в 0,5-3 раза, и предпочтительно в 1-2 раза массу неочищенного продукта каждый раз. Недостаточное количество может привести к плохому эффекту обработки, тогда как чрезмерное количество может привести к пустой трате водных и электрических ресурсов и потере продукции.

Кроме того, обработку растворителем, используемым в качестве среды, проводят под действием центрифугирования или давления. Обработка под действием центрифугирования означает, что во время обработки растворителем (например, распылением/промывкой) разделение твердой и жидкой фаз проводят под действием центрифугирования, чаще всего в центрифуге. Одновременная работа центрифуги во время обработки растворителем, используемым в качестве среды (например, распылением/промывкой) создает центробежную среду. Обработка под действием давления означает, что во время обработки растворителем (например, распылением/промывкой) разделение твердой и жидкой фаз проводится под действием давления, например, в различных аппаратах/устройствах, которые могут создавать давление, чаще всего в фильтрующем прессе. Одновременная работа фильтрующего пресса во время очистки создает прессованную среду.

Кроме того, разделение твердой и жидкой фаз осуществляется с помощью центрифуги или фильтрующего пресса. В качестве центрифуги особенно предпочтительна промышленная центрифуга. Более особенно предпочтительной является фильтрующая центрифуга, оснащенная фильтрующей сеткой или фильтрующей тканью.

Ввиду лучшего удаления примесей, облегчения структурной реконструкции и

т.п. предпочтительно использовать режим обработки множеством температурных этапов/температурных градиентов или, в альтернативном варианте, после первого разделения твердой и жидкой фаз можно провести  $n$  разделений твердой и жидкой фаз, где  $n$  равно  $\geq 1$ .

В одном предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов (называемых «обработкой градиентом температуры растворителя, используемого в качестве среды» или «обработкой градиентом температуры»). Предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С, и температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты; более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +10 °С, и температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +20 °С до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты.

Предпочтительно использовать три или большее количество температурных режимов; температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +8 °С; температуру на по меньшей мере одном промежуточном этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 8 °С до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 18 °С, и температуру на последнем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +24 °С до температуры

плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

Предпочтительно, если в качестве растворителя при приготовлении неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты используется вода или содержание примеси длинноцепочечной жирной кислоты в неочищенном продукте N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 10% или выше, температура T растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, и при этом температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 6 °C, и температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °C до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты; более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +3 °C, и температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +20 °C до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

Применяют градиентную обработку с множеством этапов температуры, поскольку температурная устойчивость всего неочищенного продукта постепенно увеличивается с уменьшением уровня примесей (например, как можно видеть на Рис. 11-14, пик постепенно смещается вправо после каждой обработки). Если применять более высокую температуру раньше, большая часть продукта может расплавиться, а если применять более низкую температуру, примеси длинноцепочечных жирных кислот могут не расплавиться и не будут эффективно удалены. Когда применяется низкая температура, превышающая температуру плавления длинноцепочечной жирной кислоты, часть примесей может быть удалена в первую очередь, и температурная устойчивость обработанной системы в определенной степени

улучшается. Затем применяется обработка при более высокой температуре, и можно удалить больше примесей до дальнейшего повышения температуры обработки. Когда неочищенный продукт имеет высокое содержание примесей, система может иметь плохую температурную устойчивость. Чрезмерно высокая температура может привести к образованию пастообразного продукта и даже к постепенному плавлению твердого вещества, что неблагоприятно для разделения методом фильтрации. Соответственно, предпочтительно, чтобы начальная температура обработки была близка к температуре плавления длинноцепочечной жирной кислоты. В противном случае, если температура отрегулирована неправильно, чрезмерно высокая температура может привести к расплавлению чрезмерного количества длинноцепочечных жирных кислот. Такая расплавленная длинноцепочечная жирная кислота может служить растворителем для дальнейшего растворения N-длинноцепочечной ациламинокислоты, что в конечном итоге приводит к снижению выхода продукта.

Когда длинноцепочечная жирная кислота, участвующая в длинноцепочечной ациламинокислоте, представляет собой лауриновую кислоту, температура плавления которой составляет около 44 °С, в некоторых родственных вариантах осуществления температура T растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов; при этом температуру на первом этапе контролируют на уровне 60 °С или ниже, предпочтительно в диапазоне 44-60 °С, более предпочтительно в диапазоне 50-60 °С и еще более предпочтительно в диапазоне 55-58 °С. Температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют на уровне 60 °С или выше, предпочтительно на уровне 65 °С или выше или в диапазоне 60-95 °С, 62-90 °С, 65-80 °С, 65-77 °С, 65-75 °С и более предпочтительно 65-70 °С и 66-68 °С.

Температуру, контролируемую на уровне 60 °С или выше на по меньшей мере одном последующем этапе можно интерпретировать следующим образом: например, всего имеется 3 температурных этапа; температуру на первом этапе

можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, например, 50 °С, температуру на втором этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше, например, 65 °С, а температуру на третьем этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше, например, 70 °С; в альтернативном варианте температуру на первом этапе можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, например, 50 °С, температуру на втором этапе можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, например, 50 °С, и температуру на третьем этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше, например 65 °С; в альтернативном варианте температуру на первом этапе можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, например, 50°С, температуру на втором этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше, например, 65 °С, и температуру на третьем этапе можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, например, 60°С. Предпочтительно температуру на первом этапе контролируют в диапазоне 50-60 °С с последующим постепенным повышением температуры.

В другом примере всего существует 4 температурных этапа; температуру на первом этапе можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, температуру на втором этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше, температуру на третьем этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше, а температуру на четвертом этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше; в альтернативном варианте температуру на первом этапе можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, температуру на втором этапе можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, температуру на третьем этапе можно контролировать в диапазоне 60 °С или выше, а температуру на четвертом этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше; в альтернативном варианте температуру на первом этапе также можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, температуру на втором этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше, температуру на третьем этапе можно контролировать в диапазоне 50-60 °С, а температуру на четвертом этапе можно контролировать на уровне 60 °С или выше. Предпочтительно температура на первых 1-2 этапах находится в диапазоне 50-60 °С, а температура на последующем этапе (этапах)

составляет 60 °С или выше.

Для всех вышеописанных вариантов осуществления настоящего изобретения предпочтительно, чтобы температура повышалась или в целом повышалась (допускаются по существу одинаковые температуры на некоторых промежуточных этапах) на всех этапах. То есть температура обработки на следующем этапе равна или превышает температуру обработки на предыдущем этапе. Предпочтительно имеется более 3, 4, 5 или 6 или большее количество температурных этапов. Как правило, с точки зрения содержания примесей, а также удобства, экономичности и эффективности обработки предпочтительными являются 3 температурные этапа.

Чтобы достичь адекватного эффекта удаления примесей, растворитель, используемый в качестве среды, можно произвольно перемешивать во время обработки растворителем, используемым в качестве среды, чтобы растворитель, используемый в качестве среды, находился в достаточном контакте с твердым веществом, насколько это возможно.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения после первого разделения твердой и жидкой фаз можно провести  $n$  разделений твердой и жидкой фаз, где  $n$  равно  $\geq 1$ . Каждое разделение твердой и жидкой фаз включает: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно с перемешиванием, контроль температуры  $T_n$  системы смеси в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты, и проведение разделения твердой и жидкой фаз, при этом растворитель представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя.

В альтернативном варианте разделение твердой и жидкой фаз, в частности, включает: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно перемешивание, контроль температуры  $T_n$  системы в диапазоне

от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты и проведение разделения твердой и жидкой фаз, при этом разделение твердой и жидкой фаз ускоряется за счет использования растворителя в качестве среды, имеющего определенную температуру, что позволяет контролировать температуру  $T_n$  в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты. Растворитель, используемый в качестве среды, представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя. С точки зрения экономической эффективности промышленного производства и защиты окружающей среды в качестве растворителя-среды более предпочтительно использовать только воду. Что касается соответствующего содержания растворителя, используемого в качестве среды, можно обратиться к предшествующему описанию, которое в данном разделе не повторяется.

Операции разделения твердой и жидкой фаз независимы друг от друга. То есть два режима разделения твердой и жидкой фаз, описанные выше, могут быть выбраны независимо и объединены. Например, в некоторых процедурах разделения твердой и жидкой фаз растворитель, имеющий определенную температуру, используется в качестве среды, что способствует разделению, а в других процедурах разделения твердой и жидкой фаз растворитель-среда не используется.

Предпочтительно при любом разделении твердой и жидкой фаз обработку растворителем-средой проводить одновременно; также предпочтительно, чтобы растворитель, используемый в качестве среды для разделения твердой и жидкой фаз, наносился распылением.

Температура  $T$  или  $T_n$  смеси твердого вещества и растворителя и температура  $T$  или  $T_n$  среды-растворителя могут быть одинаковыми или разными при условии, что они соответствуют определенному температурному диапазону. Например, при первом разделении твердой и жидкой фаз температура  $T$  смеси

твёрдого вещества и растворителя может отличаться от температуры  $T$  последующего растворителя-среды, но одинаковые температуры являются предпочтительными с точки зрения простоты эксплуатации, контроля и тому подобное.

Температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты; более предпочтительно, температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 10 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +20 °С до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты.

Если не указано иное, в настоящем изобретении температура системы и температура растворителя-среды (если он присутствует) находятся в одном и том же температурном диапазоне при каждом разделении твердой и жидкой фаз. Например, если температуру  $T_n$  системы контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С, температуру  $T_n$  растворителя-среды контролируют аналогичным образом в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С. С точки зрения простоты эксплуатации предпочтительно, чтобы две  $T_n$  находились не только в одном и том же температурном диапазоне, но также имели по существу

идентичные значения (допускаются температурные ошибки).

Предпочтительно проводят три или большее количество разделений твердой и жидкой фаз; температуру при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 8 °С, а температуру при по меньшей мере одном промежуточном разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 8 °С до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 18 °С, и температуру при последнем разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +24 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

Предпочтительно, если в качестве растворителя при приготовлении неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты используют воду или содержание длинноцепочечной жирной кислоты в неочищенном продукте N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 10% или больше, температуру T при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 6 °С, а температуру T<sub>n</sub> при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из n последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты; более предпочтительно, температуру T при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 3 °С, а температуру T<sub>n</sub> при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из n последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +20 °С до температуры плавления N-

длинноцепочечной ациламинокислоты.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения, когда длинноцепочечная жирная кислота представляет собой лауриновую кислоту, температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют на уровне  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  или ниже, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют на уровне  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  или выше; более предпочтительно, температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют на уровне  $50\text{-}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют на уровне  $65\text{-}70\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Для всех вышеописанных вариантов осуществления настоящего изобретения предпочтительно, чтобы температура существенно повышалась при всех разделениях твердой и жидкой фаз. То есть температура при следующем разделении твердой и жидкой фаз равна или выше температуры предыдущего разделения твердой и жидкой фаз. Предпочтительно проводят 3, 4, 5 или 6 или большее количество разделений твердой и жидкой фаз. Как правило, с точки зрения содержания примесей, а также удобства, экономичности и эффективности очистки предпочтительными являются 3 разделения твердой и жидкой фаз.

Во всех вышеприведенных вариантах осуществления удаления примесей, когда растворитель представляет собой органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя, указанный органический растворитель предпочтительно представляет собой органический растворитель, в котором длинноцепочечная жирная кислота и длинноцепочечная ациламинокислота являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми, при этом слаборастворимыми, при этом термин «слаборастворимый», «практически нерастворимый» или «нерастворимый» означает, что растворимость длинноцепочечной жирной кислоты и N-длинноцепочечной

ациламинокислоты в органическом растворителе при 20 °C составляет менее 1 г/100 г, предпочтительно менее 0,01 г/100 г и более предпочтительно менее 0,001 г/100 г. Например, органический растворитель может быть выбран из петролейного эфира и ацетона.

Неожиданно было обнаружено, что, поскольку температура первого разделения твердой и жидкой фаз должным образом контролируется, некоторые примеси (такие как примеси с низкой температурой плавления) можно выборочно удалить путем фильтрации. Если такие примеси удалить до повышения температуры, система не станет пастообразной и сможет выдержать более высокую температуру. Таким образом, для лучшего эффекта удаления примесей температура последующих операций разделения твердой и жидкой фаз может быть соответствующим образом повышена (это не предусмотрено в обычных операциях очистки, в которых для промывки/элюирования обычно используются растворители при нормальной или более низкой температуре). Однако слишком высокая температура также не нужна, иначе твердое вещество может расплавиться. В частности, предпочтительный температурный диапазон может немного отличаться в зависимости от типа длинноцепочечной жирной кислоты и длинноцепочечной ациламинокислоты.

По меньшей мере для одного разделения твердой и жидкой фаз контроль температуры  $T_p$  растворителя/системы на уровне 60 °C или выше следует интерпретировать следующим образом. Например, когда проводят 3 разделения твердой и жидкой фаз, температуру при первом разделении можно контролировать в диапазоне 50-60 °C, например, 50 °C, температуру при втором разделении можно контролировать на уровне 60 °C или выше, а температуру при третьем разделении можно контролировать на уровне 60 °C или выше; в альтернативном варианте температуру при первом разделении можно контролировать в диапазоне 50-60 °C, например, 50°C, температуру при втором разделении можно контролировать в диапазоне 50-60 °C, например, 50°C, и температуру при третьем разделении можно контролировать на уровне

60 °С или выше; в альтернативном варианте температуру при первом разделении можно также контролировать в диапазоне 50-60 °С, температуру при втором разделении можно контролировать на уровне 60 °С или выше, а температуру при третьем разделении можно контролировать в диапазоне 50-60 °С. Предпочтительно температуру при первом разделении контролируют в диапазоне 50-60 °С и предпочтительно с последующим постепенным повышением температуры. Подобные определения и связанные с ними принципы подробно описаны в разделе, посвященном обработке градиентом температуры растворителя-среды.

n разделений твердой и жидкой фаз и обработку градиентом температуры растворителя-среды можно проводить одновременно или можно проводить только одно из двух. С точки зрения простоты эксплуатации можно проводить только n разделений твердой и жидкой фаз.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, учитывая, что в настоящем изобретении используется разница между температурами плавления длинноцепочечной жирной кислоты и N-длинноцепочечной ациламинокислоты, использование растворителей с определенной температурой может способствовать образованию твердой и жидкой фаз в смеси, и что этот принцип широко применим для разделения компонентов в твердых смесях, предлагается способ разделения компонентов в твердых смесях с использованием разницы в температурах плавления. Это новый способ разделения, отличающийся от традиционных способов разделения, таких как испарение, дистилляция, кристаллизация, фильтрация, экстракция растворителем, абсорбция, адсорбция, колоночная хроматография, диализ, проникновение, ультрафильтрация и тому подобное.

При разделении твердой смеси, когда компонент с меньшим содержанием является примесью, разделение компонента эквивалентно процессу удаления примеси.

Описанная в данном документе твердая смесь не ограничивается полностью сухой твердой смесью и может содержать органический растворитель или

воду, например, неочищенный продукт после химической реакции.

Настоящее изобретение особенно полезно для разделения смесей, включающих множество компонентов, имеющих схожие физические свойства. Например, для компонентов со схожей растворимостью, компонентов, которые могут образовывать азеотроп, или компонентов, которые смешиваются после плавления, разделение с помощью существующих способов затруднено, но с помощью способа, описанного в данном документе, можно достичь цели разделения.

В предшествующем уровне техники предлагались способы разделения с использованием разницы в температуре плавления, которые, однако, в основном посвящены разделению путем кристаллизации (например, CN102423542B), разделению путем кристаллизации и растворимости (например, CN106590939B) и разделению путем прямого выпуска после плавления (например, CN111039776A) и не относятся к обработке растворителем, имеющим определенную температуру, с целью образования твердой и жидкой фаз в смеси перед прямым разделением твердой и жидкой фаз или разделением твердой и жидкой фаз с помощью растворителя-среды.

В частности, в настоящем изобретении предлагается способ разделения компонента с высокой температурой плавления и компонента с низкой температурой плавления в твердой смеси посредством разницы температур плавления, включающий: (a) добавление растворителя к твердой смеси, (b) после добавления растворителя, контроль температуры  $T$  системы в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления, (c) после контроля температуры в системе, разделение твердой и жидкой фаз, при этом растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению (т.е. компонент с высокой температурой плавления и компонент с низкой температурой плавления, подлежащие разделению) являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми, при этом термин «слаборастворимый», «практически

нерастворимый» или «нерастворимый» означает, что растворимость разделяемых компонентов в растворителе при 20 °С составляет менее 1 г/100 г, предпочтительно менее 0,01 г/100 г и более предпочтительно менее 0,001 г/100 г; при этом температура кипения растворителя больше температуры плавления компонента с низкой температурой плавления, а температура  $T$  системы не выше температуры кипения растворителя.

Смесь, состоящая из компонента с высокой температурой плавления и компонента с низкой температурой плавления, не ограничивается 2 компонентами. Например, может быть 2-3 компонента с высокой температурой плавления и 2-3 компонента с низкой температурой плавления. «Температура  $T$  в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до...» означает, что температура  $T$  превышает температуры плавления всех компонентов с низкой температурой плавления, а «температура « $T$  в диапазоне от... до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления» означает, что температура  $T$  меньше, чем температуры плавления всех компонентов с высокой температурой плавления. Для простоты понимания предположим, что смесь состоит из 4 компонентов А, В, С и D с температурами плавления 34 °С, 44 °С, 54 °С и 64 °С соответственно, если необходимо отделить D от других компонентов, а А, В и С представляют собой компоненты с низкой температурой плавления, D представляет собой компонент с высокой температурой плавления, то температура  $T$  должна быть установлена в диапазоне от 54 °С до 64 °С. Если необходимо отделить А и В от С и D, а А и В представляют собой компоненты с низкой температурой плавления, а С и D представляют собой компоненты с высокой температурой плавления, то температура  $T$  должна быть установлена в диапазоне от 44 °С до 54 °С. Конечно, после завершения отделения А и В от С и D, смесь А и В может быть разделена на А и В, а смесь С и D может быть разделена на С и D в соответствии с описанным в настоящем документе способом. Предпочтительно указанный способ применяют для разделения двух компонентов.

Предпочтительно, чтобы разница между температурами плавления разделяемых компонентов составляла 10 °С или более, более предпочтительно 15 °С, 20 °С, 25 °С, 30 °С или 35 °С или более. Если имеется множество компонентов с низкой температурой плавления и множество компонентов с высокой температурой плавления, разница между температурами плавления компонентов, подлежащих разделению, представляет собой разницу между самой высокой температурой плавления компонентов с низкой температурой плавления и самой низкой температурой плавления компонентов с высокой температурой плавления.

Предпочтительно процентное содержание компонента с низкой температурой плавления по массе составляет 50% или менее, а более предпочтительно 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10% или 5%. или менее. Процентное содержание по массе рассчитывается на всю смесь.

Предпочтительно разделение твердой и жидкой фаз проводят под действием центрифугирования или давления; более предпочтительно, разделение твердой и жидкой фаз обеспечивается за счет использования растворителя, имеющего определенную температуру, в качестве среды, что позволяет контролировать температуру  $T$  в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления, а растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми, при этом термин «слаборастворимый», «практически нерастворимый» или «нерастворимый» означает, что растворимость разделяемых компонентов в растворителе при 20 °С составляет менее 1 г/100 г, предпочтительно менее 0,01 г/100 г и более предпочтительно менее 0,001 г/100 г. Растворитель-среда может упоминаться в соответствующем обсуждении в других вариантах осуществления настоящего изобретения.

Предпочтительно разделение твердой и жидкой фаз отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

a, во время разделения твердой и жидкой фаз растворитель, используемый в качестве среды, контактирует со смесью, подлежащей разделению, и под действием центрифугирования или давления, растворитель удаляет компонент с низкой температурой плавления, способствуя разделению;

b, растворитель, используемый в качестве среды при разделении твердой и жидкой фаз, подается распылением;

c, количество растворителя, используемого в качестве среды при разделении твердой и жидкой фаз, превышает массу разделяемой твердой смеси более чем в 0,5 раза; и

d, разделение твердой и жидкой фаз проводят с помощью промышленной центрифуги или фильтрующего пресса и предпочтительно фильтрующей центрифуги, оснащенной фильтрующей сеткой или фильтрующей тканью.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, причем предпочтительно, чтобы температура на следующем этапе была равна или была выше температуры на предыдущем этапе;

Предпочтительно температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °C или + 15 °C (при большой разнице между температурами плавления компонентов с высокой и низкой температурой плавления, предпочтительной является температура +15 °C), а температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °C или + 15 °C (при большой разнице между температурами плавления компонентов с высокой и низкой температурой плавления, предпочтительной является температура +15 °C) до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой

температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10°C, и температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +20 °C до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

Предпочтительно, если процентное содержание по массе компонента с низкой температурой плавления составляет 10-40% и, в частности, 15-30%, температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, при этом температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +6 °C, и температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 15 °C до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +3°C, и температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +20 °C до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения после первого разделения твердой и жидкой фаз проводят  $n$  разделений твердой и жидкой фаз, где  $n$  равно не менее 1, и предпочтительно температура при следующем разделении твердой и жидкой фаз равна или превышает температуру предыдущего разделения твердой и жидкой фаз;

Каждое разделение твердой и жидкой фаз включает: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательное перемешивание, контроль

температуры  $T_n$  системы смеси в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления и проведение разделения твердой и жидкой фаз; или

в альтернативном варианте: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно перемешивание, контроль температуры  $T_n$  системы в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления и проведения разделения твердой и жидкой фаз, при этом разделение твердой и жидкой фаз ускоряется за счет использования растворителя в качестве среды, имеющего определенную температуру, что позволяет контролировать температуру  $T_n$  в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления

При каждом разделении твердой и жидкой фаз растворитель (включая растворитель-среду) представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми, при этом термин «слаборастворимый», «практически нерастворимый» или «нерастворимый» означает, что растворимость разделяемых компонентов в растворителе при 20 °C составляет менее 1 г/100 г, предпочтительно менее 0,01 г/100 г и более предпочтительно менее 0,001 г/100 г.

Предпочтительно, температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °C или + 15 °C (при большой разнице между температурами плавления компонентов с высокой и низкой температурой плавления, предпочтительной является температура +15 °C), а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$

последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С или + 15 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; предпочтительно, температуру Т при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, а температуру Т<sub>n</sub> при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из n последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

Предпочтительно проводят три или большее количество разделений твердой и жидкой фаз; температуру Т при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 8 °С, температуру Т<sub>n</sub> при по меньшей мере промежуточном разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 8 °С до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 18 °С, и температуру Т<sub>n</sub> при последнем разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +24 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

Предпочтительно, если процентное содержание по массе компонента с низкой температурой плавления составляет 10-40% и, в частности, 15-30%, температуру Т при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +6 °С, а температуру Т<sub>n</sub> при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из n последующих разделений твердой и жидкой фаз

контролируют в диапазоне температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 15 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; более предпочтительно, температуру Т при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +3 °С, и температуру Т<sub>n</sub> при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из n последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

Условия «многократное разделение твердой и жидкой фаз» и «температура Т растворителя, используемого в качестве среды, имеющая множество температурных этапов» могут выполняться одновременно или может выполняться одно из них.

В приведенных выше вариантах осуществления настоящего изобретения неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты может представлять собой коммерчески доступную N-длинноцепочечную ациламинокислоту, и конкретные спецификации и т.п. являются не ограниченными при условии, что это любая коммерчески доступная N-длинноцепочечная ациламинокислота. Некоторые из коммерчески доступных продуктов N-длинноцепочечных ациламинокислот имеют высокую заявленную чистоту, но на самом деле содержат высокое содержание примесей, поскольку лауриновая кислота не поглощает ультрафиолетовый свет и не может быть обнаружена с помощью обычного жидкостного хроматографа (оснащенного ультрафиолетовым детектором). Чистота, вероятно, является неточной, и примеси необходимо анализировать с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии, высокоэффективной жидкостной хроматографии со специальным детектором и тому подобное. Коммерчески доступные продукты

N-длинноцепочечных ациламинокислот можно дополнительно очистить путем обработки в соответствии с вышеописанными вариантами осуществления и подвергнуть структурной реконструкции с получением продукта, имеющего специфическую структуру (супрамолекулу аминокислоты со специфической структурой).

В приведенных выше вариантах осуществления настоящего изобретения неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты можно получить способом, включающим следующие этапы: (1) реакция исходного материала, содержащего аминокислоту, и основания, с получением раствора соли аминокислоты; (2) добавление галогенида длинноцепочечной кислоты и необязательно основания в полученный раствор соли аминокислоты с получением соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты; и (3) подкисление полученной соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

После подкисления на этапе (3) можно провести операцию разделения твердой и жидкой фаз, такую как фильтрация/разделение центрифугированием, с получением неочищенного продукта, или продукт можно использовать непосредственно в качестве неочищенного продукта без разделения твердой и жидкой фаз. Предпочтительным является разделение твердой и жидкой фаз.

В альтернативном варианте неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты получают способом, включающим следующие этапы: реакция аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты в присутствии основания с получением соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты, подкисление полученной соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты, постепенное осаждение твердого вещества, отстаивание, разделение твердой и жидкой фаз и, необязательно, промывание и сушка с получением неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

В альтернативном варианте неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламинокислоты получают способом, включающим следующие этапы: (1) растворение аминокислоты и основания в смешанном растворе воды и органического растворителя и равномерное перемешивание с получением

раствора соли аминокислоты; (2) добавление галогенида длинноцепочечной кислоты и основания в полученный раствор соли аминокислоты и перемешивание с получением соли N-длинноцепочечной ациламино кислоты; и (3) подкисление полученной соли N-длинноцепочечной ациламино кислоты, постепенное осаждение твердого вещества, отстаивание, разделение твердой и жидкой фаз и, необязательно, промывание и сушка с получением неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламино кислоты.

Кроме того, неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламино кислоты получают с помощью следующих этапов:

(1) растворение аминокислоты и металлического неорганического основания в смешанном растворе воды и органического растворителя и равномерное перемешивание с получением раствора соли аминокислоты;

(2) последовательное добавление хлорида длинноцепочечной кислоты и металлического неорганического основания в полученный раствор соли аминокислоты и перемешивание с получением соли N-длинноцепочечной ациламино кислоты; и

(3) подкисление полученной соли N-длинноцепочечной ациламино кислоты, постепенное осаждение твердого вещества, отстаивание и разделение твердой и жидкой фаз (например, путем фильтрации, разделения центрифугированием и т.п.) с получением неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламино кислоты.

С точки зрения полной реакции хлорида длинноцепочечной кислоты молярное соотношение аминокислоты к хлориду длинноцепочечной кислоты составляет 1:1 или более, а предпочтительно 1,2:1 или более.

Кроме того, неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламино кислоты получают с помощью следующих этапов:

(1) растворение аминокислоты и металлического неорганического основания в смешанном растворе воды и органического растворителя и равномерное перемешивание с получением раствора соли аминокислоты;

(2) последовательное добавление хлорида длинноцепочечной кислоты и

металлического неорганического основания в полученный раствор соли аминокислоты и перемешивание при 0-50 °С (предпочтительно более низкая температура, например, 0-25 °С) с получением соли N-длинноцепочечной ациламино кислоты; и

(3) подкисление полученной соли N-длинноцепочечной ациламино кислоты, постепенное осаждение твердого вещества, отстаивание в течение 1-5 часов при 0-30 °С (например, на ледяной бане) и разделение твердой и жидкой фаз (например, (фильтрованием, центрифугированием и т.п.)) с получением неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламино кислоты.

На этапе (1) молярное соотношение аминокислоты к металлическому неорганическому основанию составляет 1:(1-1,5). Металлическое неорганическое основание выбирают из одного или большего количества из следующих веществ: гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и карбонат калия.

На этапе (1) объемное соотношение воды и органического растворителя составляет 1:(1-1,5). На этапе (2) концентрация металлического неорганического основания составляет 30-80%.

На этапе (2) металлическое неорганическое основание выбирают из одного или большего количества из следующих веществ: гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и карбонат калия. Реакционную систему поддерживают на уровне pH 8-10, контролируя количество добавляемого металлического неорганического основания.

На этапе (2) хлорид длинноцепочечной кислоты выбирают из одного или большего количества из следующих веществ: октаноилхлорид, каприноилхлорид, ундеканоилхлорид, лауроилхлорид, миристоилхлорид, пентадеканоилхлорид, пальмитоилхлорид, стеароилхлорид, олеоилхлорид, линолеоилхлорид, изостеароилхлорид, хлорид жирной кислоты кокосового масла или хлорид жирной кислоты пальмового масла, предпочтительно хлорид жирной кислоты кокосового масла или лауроилхлорид, наиболее предпочтительно лауроилхлорид.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предлагается способ получения супрамолекулы аминокислоты и способ получения композиции, содержащей супрамолекулу аминокислоты, при этом супрамолекулы аминокислот, полученные вышеуказанными способами, имеют структуры и свойства, отличающиеся от обычных коммерчески доступных длинноцепочечных ациламино кислот.

В частности, неочищенный продукт N-длинноцепочечной ациламино кислоты (независимо от того, содержит ли она дипептид или нет) подвергается этапу удаления примесей в соответствии с вышеописанными вариантами осуществления, и в ходе процесса удаления примеси происходит структурная реконструкция с образованием супрамолекулы аминокислоты со специфической структурой.

Процентное содержание по массе длинноцепочечной жирной кислоты в супрамолекуле аминокислоты составляет 5% или менее, предпочтительно 4%, 3% или 2% или менее и 0,1%, 0,2% или 0,5% или более, и наиболее предпочтительно 0,5-3% ввиду трудностей полного удаления длинноцепочечных жирных кислот посредством мягких способов и отсутствия преимуществ по стоимости.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается супрамолекула аминокислоты, содержащая супрамолекулярную структуру, самособирающуюся из N-длинноцепочечной ациламино кислоты и дипептида N-длинноцепочечной ациламино кислоты. Процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламино кислоты составляет 3% или более, предпочтительно 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14% или 15% или более.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения дипептид характеризуется умеренным содержанием, т.е. процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламино кислоты и/или его соли составляет 5 % или более, предпочтительно 8% или более, и более предпочтительно 10% или более, и менее 15%.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения дипептид характеризуется высоким содержанием, т.е. процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 15% или более, и предпочтительно 20% или более.

Процентное содержание по массе длинноцепочечной жирной кислоты в супрамолекуле аминокислоты составляет 5% или менее, предпочтительно 4%, 3% или 2% или менее и 0,1%, 0,2%, 0,5% или 1% или более, и наиболее предпочтительно 0,5-3% ввиду трудностей полного удаления длинноцепочечных жирных кислот посредством мягких способов и отсутствия преимуществ по стоимости.

Предпочтительно, супрамолекула аминокислоты по настоящему изобретению имеет характерный ионный пик в диапазоне 541-545 в масс-спектре, детектируемом на масс-спектрометре AB4500 с режимом сканирования Q1SCAN, режимом ионизации ESI (-) и диапазоном сканирования  $m/z = 200-600$ .

Предпочтительно, супрамолекула аминокислоты по настоящему изобретению имеет 3 или 4 групповых пика в диапазоне времени удерживания 30-45 минут на высокоэффективной жидкостной хроматограмме, детектируемой на высокоэффективном жидкостном хроматографе, оснащенном ультрафиолетовым детектором с колонкой ODS-2 HYPERSIL C18 250 × 4,6 мм × 5 мкм, длиной волны 210 нм и подвижной фазой – метанол:20 ммоль/л калийный дигидрогенфосфатный буфер (pH 3,0) = 70:30 (об./об.).

Предпочтительно твердый порошок супрамолекулы аминокислоты имеет столбчатую, стержнеобразную, нитевидную или веревчатую микроморфологию.

Предпочтительно супрамолекула аминокислоты имеет начальную температуру плавления 75 °C или выше, предпочтительно 78 °C или выше, и более предпочтительно 80 °C или выше, и конечную температуру плавления 87 °C или выше, предпочтительно 90 °C или выше, и более предпочтительно 92 °C или выше, что измеряется капиллярным методом. Конечная температура

плавления обычного продукта реакции Шоттена-Баумана составляет 77-84 °С, в то время как конечная температура плавления супрамолекулы аминокислоты по настоящему изобретению может достигать 87 °С или выше и может повышаться вместе с увеличением содержания дипептида.

Предпочтительно супрамолекула аминокислоты имеет пиковую температуру DSC 86 °С или выше, предпочтительно 88 °С или выше, и более предпочтительно 90 °С или выше, и пик DSC смещается вправо с увеличением содержания дипептида.

Предпочтительно, натриевая соль супрамолекулы аминокислоты имеет среднечисловую молекулярную массу 5000-250000, предпочтительно в диапазоне от 6000, 7000, 8000, 9000, 10000, 11000, 12000, 13000, 14000, 15000, 16000, 17000, 18000, 19000 или от 20000 до 240000, 230000, 220000, 210000, 200000, 190000, 180000, 170000, 160000, 150000, 140000, 130000, 120000 или 110000, более предпочтительно 10000-150000 и наиболее предпочтительно 15000-100000.

В настоящем изобретении, если не указано иное, длинноцепочечная жирная кислота представляет собой насыщенную или ненасыщенную линейную или разветвленную жирную кислоту с 8-22 атомами углерода. Предпочтительные конкретные примеры включают одну или большее количество из следующих кислот: октиловая кислота, каприновая кислота, ундекановая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пентадекановая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота, изостеариновая кислота, жирная кислота кокосового масла или жирная кислота пальмового масла, предпочтительно жирная кислота кокосового масла или лауриновая кислота и наиболее предпочтительно лауриновая кислота;

Аминокислоту выбирают из одной или большего количества следующих аминокислот: глицин, аланин, глутаминовая кислота, саркозин, аспарагиновая кислота, лейцин, изолейцин, валин, треонин, пролин, фенилаланин, аргинин и лизин, предпочтительно аланин, глицин, глутаминовая кислота, саркозин,

аргинин или лизин и наиболее предпочтительно L-аланин. Описанная аминокислота также относится к аминокислотам, из которых получают неочищенный продукт длинноцепочечной ациламинокислоты/длинноцепочечной ациламинокислоты (т.е. аминокислоты, используемые для синтеза неочищенного продукта длинноцепочечной ациламинокислоты/длинноцепочечной ациламинокислоты).

N-длинноцепочечную кислоту в неочищенном продукте N-длинноцепочечной ациламинокислоты/N-длинноцепочечной ациламинокислоты получают из насыщенной или ненасыщенной линейной или разветвленной жирной кислоты с 8-22 атомами углерода. Предпочтительно N-длинноцепочечную ацильную группу выбирают из одной или большего количества следующих групп: октаноил, каприноил, ундеканоил, лауроил, миристоил, пентадеканоил, пальмитоил, стеароил, олеоил, линолеоил, изостеароил, жирный ацил кокосового масла или жирный ацил пальмового масла, предпочтительно жирный ацил или лауроил кокосового масла, и наиболее предпочтительно лауроил.

Длинная цепь в неочищенном продукте N-длинноцепочечной ациламинокислоты/N-длинноцепочечной ациламинокислоты идентична длинной цепи в длинноцепочечной жирной кислоте.

Во всех вариантах осуществления настоящего изобретения соль супрамолекулы аминокислоты образуется из супрамолекулы аминокислоты и основания. Основание особо не ограничено и включает неорганические основания и органические основания, в частности, неорганические основания, представленные основаниями щелочных металлов, таких как натрий и калий, или щелочноземельных металлов, таких как магний и кальций, и органические основания, представленные органическими аминами, такими как амины и алканоламины, или основными аминокислотами, такими как лизин, аргинин и гистидин. Эти основания можно использовать по отдельности или в комбинации из 2 или большего количества.

В качестве неорганического основания предпочтительными являются гидроксид натрия и гидроксид калия и особенно гидроксид натрия. В качестве органического основания предпочтительными являются основные аминокислоты, особенно аргинин или лизин.

Также неожиданно было обнаружено, что соли, образующиеся в результате реакции основных аминокислот, таких как аргинин, с супрамолекулой аминокислоты, при практическом применении образуют большее количество пены с более высокой плотностью, хорошей стабильностью, более мягким ощущением, эластичностью и превосходными детергентными свойствами. Кроме того, соли, образующиеся в результате реакции лизина и супрамолекулы аминокислоты, обладают хорошей растворимостью и стабильностью системы и образуют наиболее стабильную пену.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается соль супрамолекулы аминокислоты, приготовленная из супрамолекулы аминокислоты, описанной выше, и основной аминокислоты. Основную аминокислоту выбирают из аргинина, лизина и гистидина и предпочтительно аргинина и лизина. Соль супрамолекулы аминокислоты можно использовать в детергентных средствах, эмульгаторах, медицинских композициях или косметических средствах.

В настоящем изобретении дополнительно предлагается супрамолекула аминокислоты или ее соль, приготовленная согласно вышеуказанным вариантам осуществления. Также предлагается применение супрамолекулы аминокислоты или ее соли, описанной выше, в качестве поверхностно-активного вещества или эмульгатора.

Также предлагается применение супрамолекулы аминокислоты или ее соли, описанной выше, при приготовлении детергентной композиции, зубной пасты, медицинской композиции, жидкости для стирки, мыла, стирального порошка, средства для мытья посуды, маски для лица, шампуня, геля для душа, очищающего средства для лица, средства для снятия макияжа, жидкости для полоскания рта, средства для бритья, дезинфицирующего средства для рук, чистящего лосьона, очищающего крема и т.п.

Благодаря особой пространственной структуре также предлагается применение описанной выше супрамолекулы аминокислоты или ее соли для поглощения масляных пятен или микроорганизмов или для стерилизации, дезодорации или удаления остатков пестицидов.

В настоящем изобретении предлагается моющее средство для посуды на основе аминокислоты, жидкость для стирки на основе аминокислоты, зубная паста на основе аминокислоты, композиция для ухода за кожей, мыло на основе аминокислоты, порошок для стирки на основе аминокислоты, маска для лица на основе аминокислоты, шампунь на основе аминокислоты, гель для душа на основе аминокислоты или очищающее средство для лица на основе аминокислоты, содержащие супрамолекулу аминокислоты или ее соль, описанную выше. Продукты на основе аминокислот, описанные в настоящем изобретении, названы по включению супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, и не ограничиваются аминокислотами.

В настоящем изобретении предлагается зубная паста, содержащая фрикционный агент, увлажнитель, загуститель и поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активное вещество включает супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль, описанную выше. Зубная паста содержит по массе зубной пасты 0,1-25 мас.% поверхностно-активного вещества, 10-50 мас.% фрикционного агента, 5-40 мас.% увлажнителя и 0,1-6 мас.% загустителя. В альтернативном варианте поверхностно-активное вещество полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе, или поверхностно-активное вещество из аминокислоты полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе. Предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 20 мас.% или более, более предпочтительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мас.% или более, еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанных в данном документе.

Фрикционный агент выбирают из одного или большего количества следующих веществ: гидратированный диоксид кремния, карбонат кальция и гидрофосфат

кальция. Увлажнитель представляет собой одно вещество или смесь большего количества из следующих веществ: сорбит, полиэтиленгликоль-400, глицерин и пропиленгликоль. Загуститель выбирают из одного или большего количества следующих веществ: карбоксиметилцеллюлоза, ксантановая камедь, каррагинан, карбомер, полуксамер 407 и алюмосиликат магния.

Зубная паста также содержит следующие вещества в процентном содержании по массе: 0,1-0,3% подсластителя, 0,5-1,5% эссенции, 5-10% воды, 0,3-0,5% экстракта китайского фитопрепарата, 0,3-0,5% консерванта и 0,05-0,15% красителя. Подсластитель выбирают из одного или большего количества следующих веществ: сахарин натрия, ксилит и эритрит. Экстракт китайского фитопрепарата выбирают из одного экстракта или смеси из большего количества экстрактов: экстракт *Chondrus Crispus*, экстракт *Glycyrrhiza uralensis* и экстракт *Portulaca oleracea*. Консервант выбирают из одного вещества или смеси из большего количества следующих веществ: бензоат натрия, парабен, триклозан/сополимер и биологический лизоцим. Краситель выбирают из одного или большего количества следующих веществ: CI77019, CI77891, CI42090, CI19140, слюда, диоксид титана и бриллиантовый синий. Зубная паста на основе аминокислоты не содержит додецилсульфата натрия.

В настоящем изобретении предлагается способ приготовления описанной выше зубной пасты, включающий: (1) приготовление водного раствора из воды, подсластителя, консерванта и увлажнителя и добавление водного раствора в машину для изготовления пасты; (2) смешивание загустителя, фрикционного агента и экстракта китайского фитопрепарата, добавление смеси в машину для изготовления пасты, перемешивание и измельчение до тех пор, пока паста не станет однородной, и пеногашение в вакууме; и (3) последовательное добавление поверхностно-активного вещества, эссенции и красителя в машину для изготовления пасты, перемешивание и измельчение до тех пор, пока паста не станет однородной, и пеногашение с получением зубной пасты.

В настоящем изобретении предлагается композиция для ухода за кожей,

содержащая по массе:

50-95 мас.% масла,

0,5-30 мас.% поверхностно-активного вещества и

0-45 мас.% взвешенных частиц.

Поверхностно-активное вещество включает супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль, описанную выше. В альтернативном варианте поверхностно-активное вещество полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе, или поверхностно-активное вещество из аминокислоты полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе. Предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 20 мас.% или более, более предпочтительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мас.% или более, еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанных в данном документе.

Масло выбирают из натурального масла, синтетического масла или их смеси с температурой замерзания от  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  до  $6\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Натуральное масло включает растительные масла и животные масла. Растительное масло включает масло виноградных косточек, масло семян подсолнечника, масло жожоба, масло алоэ, оливковое масло, льняное масло, масло семян сафлора, соевое масло, миндальное масло, чайное масло или любую их смесь. Животное масло включает лошадиное масло и овечье масло. Синтетическое масло включает изодецилнеодеканат и дигептаноат неопентилгликоля.

Содержание масла составляет 65 мас.% или 85 мас.%.

Суспендированная частица имеет размер менее 30 мкм, предпочтительно менее 15 мкм и более предпочтительно менее 5 мкм.

Суспендированную частицу выбирают из нерастворимой в масле твердой частицы или несмешивающейся с маслом жидкости. Нерастворимые в масле твердые частицы включают слюду, крахмал, оксид цинка, диоксид титана, порошок талька и силиконовый эластомер. Несмешивающаяся с маслом жидкость включает глицерин, воду и полиол.

В настоящем изобретении предлагается способ приготовления композиции для ухода за кожей, описанной выше, включающий: (1) смешивание масла, поверхностно-активного вещества и суспендированных частиц в процентном содержании по массе (50-95%):(0,5-30%):(0-45%), перемешивание при 82-87 °С для реакции и охлаждение до 65-72 °С путем перемешивания смеси после полного растворения поверхностно-активного вещества в масле; и (2) охлаждение полученной смеси до комнатной температуры с получением композиции для ухода за кожей.

В настоящем изобретении предлагается жидкость для стирки, содержащая поверхностно-активное вещество, смягчающий агент, хелатирующий агент, деионизированную воду, консервант и эссенцию в следующем процентном содержании по массе:

5-50% поверхностно-активного вещества,

0,1-3% смягчающего агента,

0,1-5% хелатирующего агента,

50-90% деионизированной воды,

0,1-6% консерванта,

0,1-2% эссенции,

Поверхностно-активное вещество включает супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль, описанную выше. В альтернативном варианте поверхностно-активное вещество полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе, или поверхностно-активное вещество из аминокислоты полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе. Предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 20 мас.% или более, более предпочтительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мас.% или более, еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении предлагается мыло, содержащее поверхностно-активное вещество, жирную кислоту, глицерин, смягчающий агент,

хелатирующий агент, наполнитель и деионизированную воду в следующем процентном содержании по массе:

10-50% поверхностно-активного вещества,

0,1-7% жирной кислоты,

0,1-5% глицерина,

0,1-6% смягчающего агента,

0,1-1% хелатирующего агента,

10-40% наполнителя, и

1-5% деионизированной воды.

Поверхностно-активное вещество включает супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль, описанную выше. В альтернативном варианте поверхностно-активное вещество полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе, или поверхностно-активное вещество из аминокислоты полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе. Предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 20 мас.% или более, более предпочтительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мас.% или более, еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении предлагается порошок для стирки, содержащий поверхностно-активное вещество и фрикционный агент в следующем процентном содержании по массе:

10-50% поверхностно-активного вещества, и

50-90% фрикционного агента,

Поверхностно-активное вещество включает супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль, описанную выше. В альтернативном варианте поверхностно-активное вещество полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе, или поверхностно-активное вещество из аминокислоты полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе. Предпочтительно поверхностно-

активное вещество содержит 20 мас.% или более, более предпочтительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мас.% или более, еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении предлагается моющее средство для посуды, содержащее поверхностно-активное вещество, деионизированную воду, загуститель, глицерин, консервант и эссенцию в следующем процентном содержании по массе:

5-20% поверхностно-активного вещества,

70-90% деионизированной воды,

1-2% загустителя,

5-10% глицерина,

0,1-6% консерванта и

0,1-2% эссенции,

Поверхностно-активное вещество включает супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль, описанную выше. В альтернативном варианте поверхностно-активное вещество полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе, или поверхностно-активное вещество из аминокислоты полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе. Предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 20 мас.% или более, более предпочтительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мас.% или более, еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанных в данном документе.

В настоящем изобретении предлагается маска для лица, содержащая поверхностно-активное вещество, деионизированную воду, глицерин, консервант и эссенцию в следующем процентном содержании по массе:

0,1-5% поверхностно-активного вещества,

50-90% деионизированной воды,

1-10% глицерина,

0,1-2% консерванта и

0,1-2% эссенции.

Поверхностно-активное вещество включает супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль, описанную выше. В альтернативном варианте поверхностно-активное вещество полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе, или поверхностно-активное вещество из аминокислоты полностью состоит из супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанной в данном документе. Предпочтительно поверхностно-активное вещество содержит 20 мас.% или более, более предпочтительно 30, 40, 50, 60, 70, 80 или 90 мас.% или более, еще более предпочтительно 100 мас.% супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли, описанных в данном документе.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами в сочетании с прилагаемыми графическими материалами. Следует понимать, что эти примеры предназначены исключительно для иллюстрации настоящего изобретения, а не для ограничения его охвата. Кроме того, следует понимать, что различные изменения или модификации настоящего изобретения могут быть осуществлены специалистами в данной области техники после ознакомления с идеями настоящего изобретения, и такие эквиваленты также входят в объем прилагаемой формулы настоящего изобретения.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано ссылкой на следующие конкретные примеры.

### **Примеры приготовления Синтез неочищенного продукта N-лауроил-L-аланина**

#### **Пример приготовления 1**

При комнатной температуре в реакционном котле емкостью 1000 л растворяли 89 кг (1 кмоль) L-аланина и 40 кг (1 кмоль) гидроксида натрия в смешанном растворе 150 л дистиллированной воды и 150 л ацетона. и смесь равномерно

перемешивали, получая раствор L-аланината натрия.

При 20 °С к раствору L-аланината натрия медленно по каплям добавляли 175 кг (0,8 кмоль) лауроилхлорида и по каплям добавляли 50% раствор гидроксида натрия для доведения рН реакционной системы до 9. После добавления систему перемешивали при 20 °С в течение 1,5 часов с получением пастообразной соли N-лауроил-L-аланина.

В пастообразную соль N-лауроил-L-аланина добавляли соляную кислоту для подкисления до рН 3-4. Постепенно осаждалось белое твердое вещество. Систему инкубировали в течение 3 часов на ледяной бане, а затем фильтровали, получая неочищенный продукт N-лауроил-L-аланин.

#### Пример приготовления 2

При комнатной температуре в реакционном котле емкостью 1000 л растворяли 89 кг (1 кмоль) L-аланина и 56 кг (1 кмоль) гидроксида калия в смешанном растворе 150 л дистиллированной воды и 150 л ацетона. и смесь равномерно перемешивали, получая раствор L-аланината калия.

При 20 °С к раствору соли L-аланина медленно по каплям добавляли 218,7 кг (1 кмоль) лауроилхлорида и по каплям добавляли 50% раствор гидроксида калия для доведения рН реакционной системы до 9. После добавления систему перемешивали при 20 °С в течение 2 часов с получением пастообразной соли N-лауроил-L-аланина.

В пастообразную соль N-лауроил-L-аланина добавляли соляную кислоту для подкисления до рН 3-4. Постепенно осаждалось белое твердое вещество. Систему инкубировали в течение 2 часов на ледяной бане, а затем фильтровали, получая неочищенный продукт N-лауроил-L-аланин.

#### Пример приготовления 3

При комнатной температуре в трехгорлой колбе емкостью 1000 л растворяли 89 кг (1 кмоль) L-аланина и 106 кг (1 кмоль) карбоната натрия в смешанном растворе 150 л дистиллированной воды и 150 л ацетона и смесь равномерно перемешивали, получая раствор L-аланината натрия.

При 20 °С к раствору соли L-аланина медленно по каплям добавляли 218,7 кг

(1 кмоль) лауроилхлорида и по каплям добавляли 30% раствор гидроксида калия для доведения рН реакционной системы до 8. После добавления систему перемешивали при 20 °С в течение 3,5 часов с получением пастообразной соли N-лауроил-L-аланина.

В пастообразную соль N-лауроил-L-аланина добавляли соляную кислоту для подкисления до рН 3-4. Постепенно осаждалось белое твердое вещество. Систему инкубировали в течение 3 часов на ледяной бане, а затем фильтровали, получая неочищенный продукт N-лауроил-L-аланин.

### **Примеры      Композиции/неочищенные продукты, содержащие N-лауроилаланилаланин (дипептид N-лауроилаланина)**

#### **Пример № 14**

В реакционную колбу добавляли 100 г воды, 79 г ацетона, 60 г аланина и 20 г хлопьев каустической соды и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 100 г лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 20-30 °С. После добавления система имела рН 6-7 и инкубировалась в течение 20 минут. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести смесь до рН 1-2, и смесь фильтровали.

#### **Пример № 20**

В реакционную колбу добавляли 100 г воды, 79 г ацетона, 77 г аланина и 20 г хлопьев каустической соды и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 100 г лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 20-30 °С. После добавления система имела рН 6-7 и инкубировалась в течение 20 минут. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести смесь до рН 1-2, и смесь фильтровали.

#### **Пример № 27**

В реакционную колбу добавляли 100 г воды, 79 г ацетона, 53 г аланина и 20 г хлопьев каустической соды и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 100 г лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 20-30 °С. После добавления система имела рН 6-7 и инкубировалась в течение

20 минут. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2, и смесь фильтровали.

#### Пример № 31

В реакционную колбу добавляли 275 г воды, 216 г ацетона, 122,2 г аланина и 20 г хлопьев каустической соды и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 100 г лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 20-30 °С. После добавления в систему добавляли 10 г хлопьев каустической соды и инкубировали в течение 20 мин. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2, и смесь фильтровали.

#### Пример № 33

В реакционную колбу добавляли 500 г воды, 390 г ацетона, 49 г аланина и 100 г хлопьев каустической соды и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 500 г лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 20-30 °С. После добавления систему инкубировали в течение 20 мин. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2, и смесь фильтровали.

#### Пример № 501

В реакционный котел добавляли 100 кг воды, 140 кг ацетона, 110 кг аланина и 120 кг щелочи (32%) и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 180 кг лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 42 °С. После добавления значение рН системы составляло около 5. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2. Смесь фильтровали и промывали чистой водой.

#### Пример № 502

В реакционный котел добавляли 550 кг воды, 110 кг аланина и 125 кг щелочи (32%) и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 180 кг лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 27° С. После добавления значение рН системы составляло около 5. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2. Смесь фильтровали и промывали чистой водой.

#### Пример № 503

В реакционный котел добавляли 100 кг воды, 140 кг ацетона, 97 кг аланина и 150 кг щелочи (32%). По каплям добавляли 180 кг лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 30 °С. После добавления значение рН системы составляло около 5-6. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2. Смесь фильтровали и промывали чистой водой.

#### Пример № 601

В реакционный котел добавляли 100 кг воды, 90 кг ацетона, 103 кг аланина и 160 кг щелочи (32%) и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 180 кг лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции примерно на уровне 25°С. По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2. Смесь фильтровали и промывали чистой водой.

#### Пример № 602

В реакционный котел добавляли 100 кг воды, 140 кг ацетона, 103 кг аланина и 145 кг щелочи (32%) и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 90 кг лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 25 °С, и добавляли 90 кг лауроилхлорида и 51,5 кг щелочи (32%). По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2. Смесь фильтровали и промывали чистой водой.

#### Пример № 603

В реакционный котел добавляли 100 кг воды, 140 кг ацетона, 103 кг аланина и 145 кг щелочи (32%) и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 135 кг лауроилхлорида, поддерживая температуру реакции на уровне 25 °С, одновременно по каплям добавляли 45 кг лауроилхлорида и 50 кг щелочи (32%). По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2. Смесь фильтровали и промывали чистой водой.

#### Пример № 604

В реакционный котел добавляли 100 кг воды, 140 кг ацетона, 81 кг аланина и 150 кг щелочи (32%) и равномерно перемешивали. По каплям добавляли 90 кг

хлорид кислоты и после добавления, добавили 90 кг лауроилхлорида и 50 кг щелочи (32%). По каплям добавляли соляную кислоту, чтобы довести рН смеси до 1-2. В течение всего процесса температуру поддерживали на уровне 20-30 °С. Смесь фильтровали и промывали чистой водой.

Таблица I.

Примеры	Аланин/гидроксид натрия Молярное соотношение	рН после добавления щелочи* <sup>1</sup>	рН после добавления лауроилхлорида	Монопептид* <sup>2</sup>	Дипептид* <sup>3</sup>
14#	1,35	9-10	6-7	67,8%	21,9%
20#	1,73	9-10	6-7	75,2%	17,9%
27#	1,19	10	6-7	62,8%	21,9%
31#	1,83	Поэтапное добавление основания	7	85,6%	7,8%
33#	0,22	14	9	95,9%	0,2%
501#	1,29	10	5	68,2%	25,6%
502#	1,24	10	5	64,5%	25,2%
503#	0,91	11-12	5-6	70,6%	18,0%
601#	0,90	11-12	6-7	74,3	16,9%
602#	0,74	Поэтапное добавление основания	7	84,1%	9,7%
603#	0,74	Поэтапное добавление основания	7	83,0%	10,4%
604#	0,57	Поэтапное добавление основания	7-8	93,7%	3,0%

\*1. Значение рН проверяли с помощью рН-полосок.

\*2. Монопептид относится к лауроилаланину.

\*3. Дипептид относится к лауроилаланилаланину.

Из результатов видно, что при меньшем количестве гидроксида натрия с начала реакции постепенно образовывался осадок (например, №31), что приводило к снижению выхода. При добавлении избыточного количества гидроксида натрия (например, №33) рН на протяжении всей реакции был выше 8, что неблагоприятно для продукции дипептида. Температура реакции предпочтительно составляет 35 °С или ниже, иначе гидролиз хлоридов кислоты может увеличиться, что приведет к снижению выхода (например, №501). В качестве растворителя реакции можно выбрать воду или смешанный раствор воды и органического растворителя. Использование в реакции воды в

качестве растворителя (например, №502) может привести к более высокому содержанию дипептида, но к снижению выхода.

[Анализ количественного содержания монопептидов и дипептидов]

Для определения количественного содержания используется «Метод II. Высокоэффективная жидкостная хроматография» ниже, а результаты показаны в Таблице I.

Типовые хроматограммы показаны на Рис. 1 (Пример №33), Рис. 2 (Пример №503) и Рис. 3 (Пример №604). Видно, что если после полного добавления лауроилхлорида поддерживать рН на уровне 8 или выше (в традиционном процессе), в диапазоне времени удерживания 30-40 мин можно обнаружить только групповые пики из 1-2 пиков при высокоэффективной жидкостной хроматографии (Рис. 1). Если после добавления лауроилхлорида рН поддерживать на уровне 8 или ниже, групповые пики из 3-4 пиков можно обнаружить в диапазоне 30-40 минут (Рис. 2 и 3).

### **Примеры Удаление примесей и образование супрамолекул аминокислот со специфической структурой.**

#### **Пример 1**

Неочищенный продукт N-лауроил-L-аланина, полученный в Примере приготовления 1, смешивали с водой в реакционном котле. Систему равномерно перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 55 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу (оснащенную фильтрующей сеткой) для первого разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 55 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована.

В реакционный котел добавляли воду перед тем, как твердый остаток

центрифугирования переносили в реакционный котел. Систему перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 65 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу для второго разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 65 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована.

В реакционный котел добавляли воду перед тем, как твердый остаток переносили в реакционный котел. Систему перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 65 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу для третьего разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 65 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована. Смесь сушили, получая супрамолекулу аминокислоты.

[Анализ количественного содержания лауриновой кислоты]

Способ 1: Сверхэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (ACQUITY I-Class\_PDA\_QDa)

Хроматография

Система: ACQUITY I-Класс

Колонка: ACQUITY UPLC® BEH, C18 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм

Подвижная фаза А: 10 mM NH<sub>4</sub>FA в воде; подвижная фаза В: ACN

Температура колонки: 40 °С; температура камеры для образцов: 10 °С; объем инъекции: 4 мкл

Приготовление раствора: растворитель: метанол.

– Стандартный раствор лауриновой кислоты: лауриновая кислота, 1-50 мкг/мл;

– Раствор образца: продукт супрамолекулы аминокислоты по Примеру 1, 0,5 мг/мл.

Масс-спектрометрия

Система MS: QDa

Режим ионизации: ESI(-); Напряжение на капилляре: 0,8 кВ; Напряжение на коническом отверстии: 20 В; Температура зонда: 600 °С; Режим сканирования: –SIR: лауриновая кислота: 199,28 (точная масса: 200,18); –Полное сканирование: 50-500.

Подтверждение наличия лауриновой кислоты: в режиме ESI(-) спектр был получен в режиме полного сканирования ( $m/z = 50-500$ ), как показано на Рис. 4. Родительским ионом лауриновой кислоты был [МН]- с  $m/z = 199,28$ .  $R_t = 1,59$  мин. В последующем количественном анализе площадь хроматографического пика SIR определялась в соответствии с родительским ионом с  $m/z = 199,28$ .

Линейность и диапазон: лауриновая кислота имеет хорошую линейность в диапазоне 1-50 мкг/мл с  $R^2 = 0,999549$ . Стандартная кривая показана на Рис. 5. При количественном анализе методом внешнего стандарта с использованием стандартной кривой содержание лауриновой кислоты в растворе образца по Примеру 1 составляло 0,010122 мг/мл. Соответствующий спектр SIR показан на Рис. 6.

Способ 2: Сверхэффективная жидкостная хроматография

Система: Waters UPLC H-Class

Детектор: Детектор PDA

Колонка: Waters XBridge®, C18 3,0 × 100 мм, 3,5 мкм

Подвижная фаза: метанол:0,1%  $H_3PO_4 = 80:20$ .

Температура колонки: 35 °С; температура камеры для образцов: недоступно; объем инъекции: 1 мкл

Приготовление раствора: растворитель: метанол.

Стандартный раствор лауриновой кислоты, лауриновая кислота, 1000-20000 мг/л; стандартная кривая показана на Рис. 7.

Результаты испытаний приведены в Таблице II.

Таблица II.

Методика испытания	Содержание лауриновой кислоты (процентное содержание по массе)
Способ 1	1,9%
Способ 2	1,4%

[Содержание лауроилаланина и лауроилаланилаланина]

Способ I. Сверхэффективная жидкостная хроматография-УФ-масс-спектрометрия (ACQUITY I-Класс PDA QDa)

Хроматография

Система: ACQUITY I-Класс

Колонка: ACQUITY UPLC<sup>®</sup> ВЕН, C18 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм

Длина волны: 210 нм

Подвижная фаза А: 0,1% FA и 5 мМ NH<sub>4</sub>FA в воде; подвижная фаза В: ACN

Температура колонки: 40 °С; температура камеры для образцов: 10 °С; объем инъекции: 2 мкл

Приготовление раствора: растворитель: метанол.

–Раствор образца: продукт супрамолекулы аминокислоты по Примеру 1, 3 мг/мл.

Масс-спектрометрия

Система MS: QDa

Режим ионизации: ESI(-); Напряжение на капилляре: 0,8 кВ; Напряжение на коническом отверстии: 20 В; Температура зонда: 600 °С; Режим сканирования:

–Полное сканирование: 50-500

В режиме ESI(-) регистрировались сигналы режима полного сканирования ( $m/z = 50-500$ ). При длине волны 210 нм можно было увидеть только два отчетливых хроматографических пика; в то время как в режиме полного сканирования QDa были видны три отчетливых хроматографических пика.

Спектр канала PDA был интегрирован, как показано на Рис. 8. Расчеты Empower показали, что содержание лауроилаланилаланина (дипептида) в

образце составляло 3,05%, а лауроилаланина – 96,95%. Следует отметить, что в нормализованном содержании учитывались только соединения, имеющие оптическую плотность при длине волны 210 нм.

Спектр канала полного сканирования QDa был интегрирован, как показано на Рис. 9. Расчеты Empower показали, что содержание лауроилаланилаланина (дипептида) в образце составляло 4,83%, а лауроилаланина – 91,51%. Следует отметить, что в нормализованном содержании не учитывалась разница в эффективности ионизации между разными соединениями.

### Способ II. Высокоэффективная жидкостная хроматография

При высокоэффективной жидкостной хроматографии для идентификации и определения лауроилаланина и лауроилаланилаланина использовали ультрафиолетовый детектор. Лауроилаланин и лауроилаланилаланин в образцах идентифицировали путем сравнения времени удерживания со временем удерживания стандартов лауроилаланина и лауроилаланилаланина и количественно определяли путем нормализации площади.

Система: высокоэффективный жидкостный хроматограф, оснащенный ультрафиолетовым детектором.

Колонка: ODS-2 HYPERSIL C18 250 × 4,6 мм, 5 мкм

Длина волны: 210 нм

Подвижная фаза: метанол: 20 ммоль/л калий-дигидрофосфатный буфер (pH 3,0) = 70:30 (об./об.).

Температура колонки: 30 °С; объем инъекции: 2 мкл

Обнаружение образцов: Параметры системы регулировали в соответствии с хроматографическими условиями. Когда базовая линия системы стабилизировалась, стандартные растворы и растворы образцов отдельно вводили по 20 мкл в хроматографическую колонку. Регистрировали хроматограммы стандартных растворов лауроилаланина и растворов образцов. Хроматографические пики лауроилаланина и лауроилаланилаланина в образце идентифицировали по времени удерживания стандартного раствора. Процентное содержание испытуемых веществ определяли путем

нормализации площади в соответствии с площадями пиков образца.

Результаты приведены в Таблице III.

Таблица III.

Методика испытания	Содержание лауроилаланина	Содержание лауроилаланилаланина
Способ I. Интеграция спектрограммы канала PDA.	96,95%	3,05%
Способ I. Интеграция спектрограммы канала полного сканирования QDa.	91,51%	4,83%
Способ II	94,22%	2,53%

[DSC анализ]

Система: дифференциальный сканирующий калориметр DSC2500;

Условия: определенное количество сухого образца взвешивали и переносили в контейнер с проколотой крышкой, без сжатия;

Диапазон температур: от -50 °C до 150 °C;

Изменение температуры: 10 °C в минуту.

Результаты DSC-анализа продукта по Примеру 1 показаны на Рис. 10.

Пример 2

Неочищенный продукт N-лауроил-L-аланина, полученный в Примере приготовления 2, смешивали с водой в реакционном котле. Систему равномерно перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 50 °C, и переносили в фильтрующую центрифугу (оснащенную фильтрующей сеткой) для первого разделения твердой и жидкой фаз. Во время разделения на твердое вещество распыляли горячую воду при 50 °C через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована.

Твердый остаток переносили в реакционный котел и добавляли воду. Систему

перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 60 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу для второго разделения твердой и жидкой фаз. Во время центробежного разделения на твердое вещество распыляли горячую воду при 60 °С через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована.

Твердый остаток переносили в реакционный котел и добавляли воду. Систему перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 68 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу для третьего разделения твердой и жидкой фаз. Во время разделения на твердое вещество распыляли горячую воду при 68 °С через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована. Смесь сушили, получая супрамолекулу аминокислоты.

### Пример 3

К неочищенному продукту N-лауроил-L-аланина, полученному в соответствии со способом примера приготовления 3, добавляли горячую воду, поддерживаемую при температуре около 60 °С. Систему перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 60 °С и переносили в фильтрующую центрифугу (оснащенную фильтрующей сеткой) для первого разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 60 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована.

В реакционный котел добавляли воду перед тем, как твердый остаток переносили в реакционный котел. Систему перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 70 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу для второго разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 70 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована. Смесь сушили, получая супрамолекулу аминокислоты.

#### Пример 4

При комнатной температуре в реакционном котле емкостью 1000 л растворяли 89 кг (1 кмоль) L-аланина и 40 кг (1 кмоль) гидроксида натрия в смешанном растворе 150 л дистиллированной воды и 150 л ацетона. и смесь равномерно перемешивали, получая раствор L-аланината натрия.

При 20 °С к раствору соли L-аланина медленно по каплям добавляли 175 кг (0,8 кмоль) лауроилхлорида и по каплям добавляли 50% раствор гидроксида калия для доведения рН реакционной системы до 9. После добавления систему перемешивали при 20 °С в течение 1,5 часов с получением пастообразной соли N-лауроил-L-аланина.

В пастообразную соль N-лауроил-L-аланина добавляли соляную кислоту для подкисления до рН 3-4. Постепенно осаждалось белое твердое вещество. Систему инкубировали в течение 3 ч на ледяной бане.

Затем систему нагревали, поддерживая температуру на уровне 50 °С, перемешивали и переносили в фильтрующую центрифугу (оснащенную фильтрующей сеткой) для первого разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 50 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5

тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована.

В реакционный котел добавляли воду перед тем, как твердый остаток переносили в реакционный котел. Систему перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 60 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу для второго разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 60 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована.

В реакционный котел добавляли воду перед тем, как твердый остаток переносили в реакционный котел. Систему перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 65 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу для третьего разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 65 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование останавливали после того, как горячая вода была израсходована.

В реакционный котел добавляли воду перед тем, как твердый остаток переносили в реакционный котел. Систему перемешивали, нагревали, поддерживая температуру на уровне 65 °С, и переносили в фильтрующую центрифугу для четвертого разделения твердой и жидкой фаз. Во время разделения на твердое вещество распыляли горячую воду при 65 °С через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно. Общее количество горячей воды составило 0,5 тонны, и центрифугирование

останавливали после того, как горячая вода была израсходована. Смесь сушили, получая супрамолекулу аминокислоты.

#### Пример 5

К необходимому количеству неочищенного продукта, содержащего дипептид, полученный в Примере № 503, добавляли горячую воду при 50 °С. Температуру системы поддерживали на уровне 50 °С и переносили в промышленную центрифугу для первого разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 50 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать, то есть центрифугирование и обработку проводили одновременно.

Твердый остаток из центрифуги переносили в реакционный котел и добавляли горячую воду при температуре 60 °С. Систему перемешивали, температуру поддерживали на уровне 60°С и переносили в промышленную центрифугу для второго разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 60 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать.

Твердый остаток переносили в реакционный котел и добавляли горячую воду при 70 °С. Систему перемешивали, температуру поддерживали на уровне 70°С и переносили в промышленную центрифугу для третьего разделения твердой и жидкой фаз. Жидкую фазу удаляли центрифугированием, и горячую воду при 70 °С распыляли на твердое вещество через распылительное устройство для обработки, пока центрифуга продолжала работать. Центрифугирование прекращали после того, как горячая вода была израсходована, и смесь сушили с получением супрамолекулы аминокислоты.

#### Пример 6

К необходимому количеству неочищенного продукта, содержащего дипептид, полученный в Примере № 503, добавляли горячую воду при 50 °С. Температуру системы поддерживали на уровне 50 °С и переносили в

промышленную центрифугу для первого разделения твердой и жидкой фаз. Твердый остаток из центрифуги переносили в реакционный котел и добавляли горячую воду при температуре 60 °С. Систему перемешивали, температуру поддерживали на уровне 60°С и переносили в промышленную центрифугу для второго разделения твердой и жидкой фаз.

Твердый остаток переносили в реакционный котел и добавляли горячую воду при 70 °С. Систему перемешивали, температуру поддерживали на уровне 70°С и переносили в промышленную центрифугу для третьего разделения твердой и жидкой фаз. Центрифугирование прекращали после того, как горячая вода была израсходована, и смесь сушили с получением супрамолекулы аминокислоты.

#### Пример 7

Неочищенный продукт, содержащий дипептид, полученный в Примере №502, обрабатывали аналогично способу по Примеру 6, за исключением того, что температура для образца №502 составляла 46 °С при первом разделении твердой и жидкой фаз, 50 °С при втором разделении твердой и жидкой фаз, и 60°С при третьем разделении твердой и жидкой фаз.

#### Пример 8

Неочищенные продукты, содержащие дипептид, полученный в Примерах №501 и №601-604, обрабатывали аналогично способу по Примеру 5 или 6.

[Анализ количественного содержания лауриновой кислоты]

Анализ проводили с помощью способа 2 (ультразвуковая жидкостная хроматография), описанного выше, и результаты показаны в Таблице IV.

Таблица IV. Процентное содержание по массе лауриновой кислоты в образцах

	Продукт по Примеру 5	Продукт по Примеру 6
После первого разделения твердой и жидкой фаз*	4,6%	8,2%
После второго разделения твердой фазы*	3,1%	5,6%
После третьего разделения твердой и жидкой фаз*	2,5%	4,8%

	Продукт по Примеру 7
Неочищенный продукт №502 до обработки*	25,4%
Неочищенный продукт №502 после трех обработок*	10,8%

\* Все испытываемые образцы высушивали перед определением содержания лауриновой кислоты.

Как видно из приведенных выше результатов, содержание лауриновой кислоты составляло менее 5% в обычных образцах после трех обработок (три разделения твердой и жидкой фаз). Эффект удаления лауриновой кислоты будет выше, если разделение будет осуществляться с помощью растворителя, используемого в качестве среды и имеющего определенную температуру (как в Примере 5).

Неочищенный продукт №502 обрабатывали при более низкой температуре при первом разделении твердой и жидкой фаз из-за более высокого содержания примесей, а содержание лауриновой кислоты все еще превышало 5% после трех разделений твердой и жидкой фаз. Однако содержание лауриновой кислоты значительно снизилось после обработок, и для контроля содержания лауриновой кислоты ниже 5% могут быть введены дополнительные разделения твердой и жидкой фаз и использование растворителя в качестве среды, имеющего определенную температуру, для ускорения разделения.

[DSC анализ]

Результаты DSC анализа с помощью того же способа, который описан выше для продукта по Примеру №502, приведены на Рис. 11.

Результаты DSC анализа продукта по Примеру №501 после 1-3 обработок горячей водой (разделение твердой и жидкой фаз) приведены на Рис. 12-14, соответственно. Результаты DSC анализа продукта по Примеру №503 после 1-3 обработок горячей водой (в соответствии со способом обработки по Примеру б) приведены на Рис. 15-17, соответственно.

Как видно из результатов, для необработанного образца с высоким содержанием примесей лауриновой кислоты (как в Примере №502) DSC анализ продемонстрировал пиковую температуру около 78 °С. Для

обработанного продукта (как в Примерах №501 и №503) DSC анализ продемонстрировал пиковую температуру при 86 °С или выше, причем пик постепенно смещался в правую сторону с увеличением числа обработок (количества разделений твердой и жидкой фаз), а температура пика становилась выше. Напротив, более высокое содержание дипептидов приводит к более высокой пиковой температуре после обработок.

[Анализ температуры плавления]

После трех разделений твердой и жидкой фаз образцы проверялись на температуру плавления методом капиллярной трубки. Результаты приведены в Таблице V.

Таблица V.

Испытуемый образец	Определенная температура плавления после трех разделений твердой и жидкой фаз* <sup>1</sup>
501#	82-95°C
503#	80-94°C
601#	80-93°C
604#	80-87°C
Контроль: образец из WO2019233375A1.	82-84°C* <sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>: в таблице записаны температуры от начала до конца плавления;

\*<sup>2</sup>: температура плавления образца из WO2019233375A1 должна составлять 82-84 °С, которая в предыдущей заявке CN108752228A (201810562220.1) была неверно описана как 86-88 °С (отклонение из-за неправильного расположения термометра) и была исправлена авторами в WO2019233375A1.

Как видно из результатов испытаний, более высокое содержание дипептида приводит к более высокой температуре плавления. Температуры плавления (конечные температуры плавления) продуктов с высоким содержанием дипептидов превышали 87 °С.

[Морфологический анализ]

Рис. 18 иллюстрирует микроморфологию неочищенного продукта по Примеру № 502, в котором полученный продукт был образован путем агрегации

столбчатых, стержнеобразных, нитевидных или веревочных единиц при использовании воды в качестве растворителя. Рис. 19 иллюстрирует микроморфологию неочищенного продукта по Примеру № 501 после промывки, которая демонстрирует стержнеобразную форму основных единиц.

[Анализ методом твердотельного ядерного магнитного резонанса]

Система: Bruker AVANCE III HD WB 400, спектрометр для твердотельного ЯМР.

Методология: кроссполяризация углерода. Время кроссполяризационного контакта составляло 1,5 мс, время выборки – 25 мс, время релаксации – 5 с, число накопления – 1024. Образец представлял собой продукт по Примеру 6.

В эксперименте с водородным спектром с двойной квантовой фильтрацией (DQ-фильтрация) (Рис. 20а и 20b), сигнал карбоксильного водорода сохранялся с высокой интенсивностью, что указывает на ограничение локального движения соответствующей группы и образование водородной связи; широкий пик при 8,6 ppm предположительно является аминопиком.

В двумерном спектре 2D  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  DQ-SQ (Рис. 20с) карбоксильный водород имеет сильный пик автокорреляции, который указывает на то, что другие карбоксильные группы вокруг взаимодействуют с карбоксильной группой, и можно сделать вывод о существовании водородной связи между карбоксильными группами.

В спектре  $^{13}\text{C}$  CP (Рис. 20d) были обнаружены пять пиков C=O, соответствующие трем карбоксильным группам и двум амидным структурам. Исходя из профиля пиков, можно предположить, что агрегатное состояние структурной молекулы в реакции 1:1 более регулярное.

Спектр 2D  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  FSLG-HETCOR (Рис. 20е) может помочь идентифицировать спектры углерода и подтвердить связь аминогрупп с карбоксильными группами.

[Масс-спектрометрия]

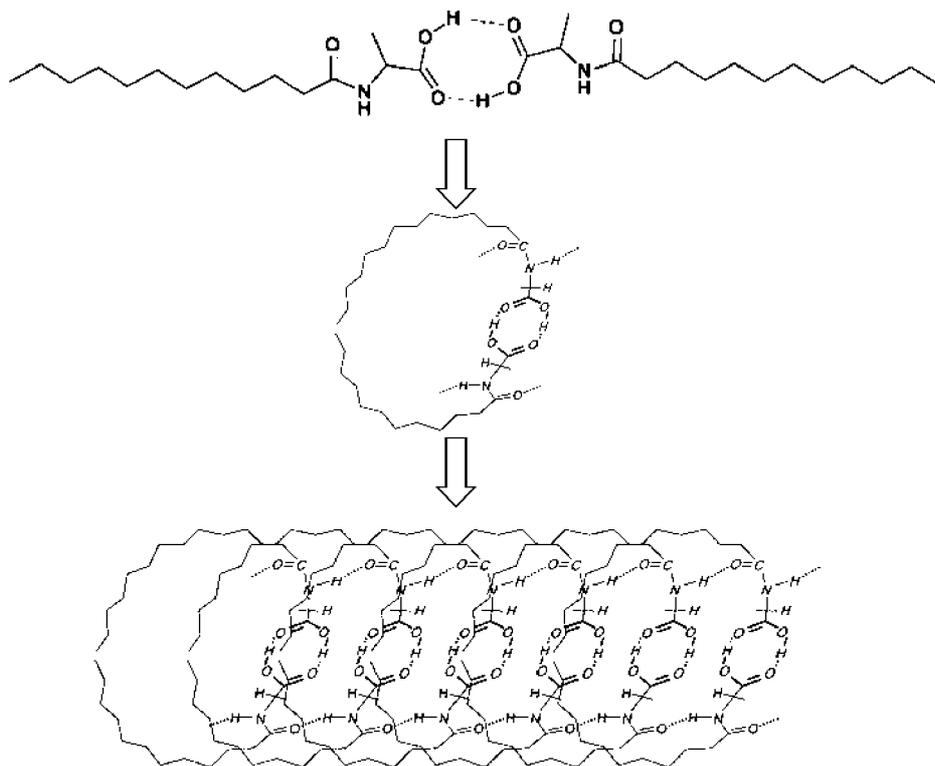
Система: AB4500

Режим сканирования: Q1SCAN

Режим ионизации: ESI(-); диапазон сканирования:  $m/z = 200-600$

Образец: продукт по Примеру 6.

Как видно на Рис. 21, характерный ионный пик присутствует при 543, что указывает на то, что две молекулы лауроилаланина связаны вместе (молекулярная масса лауроилаланина составляет 271,4, и характерный ионный пик при 543 предположительно представляет две связанные молекулы лауроилаланина). Команда исследователей, разрабатывающих настоящее изобретение, предполагает, что если в составе присутствует лауриновая кислота, то она может нарушить связь двух молекул лауроил-аланина. Когда лауриновую кислоту удаляют или ее содержание уменьшают до определенного уровня, карбоксильные группы двух молекул лауроилаланина соединяются водородными связями с образованием алкановых структур с цепочкой из одиннадцати атомов углерода, расположенных на каждом из двух концов. Согласно принципу «подобное растворяется подобным», липофильные концы соединяются с липофильными концами по цепочке, образуя кольцо. Кольца бесконечно накладываются друг на друга из-за водородных связей и принципа «подобное растворяется подобным», образуя столбчатые молекулярные кластеры. Столбчатые молекулярные кластеры бесконечно накладываются друг на друга, образуя особую пространственную структуру – супрамолекулу аминокислоты.



[GPC анализ]

Образцы представляли собой натриевую соль продукта по Примеру 6 и натриевую соль неочищенного продукта по Примеру №502 перед обработкой.

Инструменты и условия:

Насос: Waters 1515

Детектор: Waters 2414

Колонка: PL aquagel-ОН MIXED-Н

Подвижная фаза: ацетат натрия

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Стандарт: PEG/PEO

После взвешивания по каплям добавляли водный раствор гидроксида натрия и смесь хорошо перемешивали с получением натриевой соли.

Результаты:

Натриевая соль продукта по Примеру 6 имела среднечисловую молекулярную массу 28000.

Натриевая соль неочищенного продукта по Примеру № 502 (до обработки) не имела пиков, что указывает на отсутствие макромолекул. Этот результат

объясняется тем, что неочищенный продукт по Примеру №502 содержит более 25 мас.% лауриновой кислоты.

#### Сравнительный пример 1

При комнатной температуре в реакционном котле емкостью 1 л растворяли 89 г (1 моль) L-аланина и 40 г (1 моль) гидроксида натрия в смешанном растворе 150 мл дистиллированной воды и 150 мл ацетона. и смесь равномерно перемешивали, получая раствор L-аланината натрия.

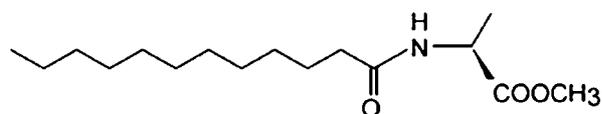
При 20 °С к раствору соли L-аланина медленно по каплям добавляли 175 г (0,8 моль) лауроилхлорида и по каплям добавляли 50% раствор гидроксида калия для доведения рН реакционной системы до 9. После добавления систему перемешивали при 20 °С в течение 3 часов с получением пастообразной соли N-лауроил-L-аланина.

В пастообразную соль N-лауроил-L-аланина добавляли соляную кислоту для подкисления до рН 1-2. Смесь несколько раз элюировали водой и петролейным эфиром, фильтровали в вакууме и сушили, получая N-лауроил-L-аланин в виде белого порошкообразного твердого вещества.

#### Сравнительный пример 2

Синтез проводили со ссылкой на: First report of phase selective gelation of oil from oil/water mixtures. Possible implications toward containing oil spills, Santanu Bhattacharya, Chem. Commun., 2001, 185-186.

Метилауроилаланинат (как показано в формуле ниже) гидролизovali в метаноле в присутствии 1 эквивалента 1 М NaOH при 5 °С в течение 2 часов. Смесь разделяли центрифугированием при низкой температуре и сушили, получая N-лауроил-L-аланин.



#### Применение супрамолекулы аминокислоты

Такие эксперименты, как ингибирование микроорганизмов, удаление пестицидов и дезодорирование, а также приготовление таких продуктов, как зубная паста и жидкость для стирки, можно найти в предыдущей заявке № WO2019/233375A1, за исключением того, что длинноцепочечную ациламинокислоту заменяли супрамолекулой аминокислоты по настоящему изобретению.

### **Пример применения 1 Оценка ингибирующего действия супрамолекулы аминокислоты на микроорганизмы**

#### **а. Обработка фруктов**

В воду добавляли 10 г супрамолекулы N-лауроил-L-аланина, синтезированной по способу, описанному в Примере 1. Для нейтрализации смеси до pH 6-7 добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия. Объем водного раствора доводили до 100 мл. Фрукты, предварительно инокулированные распространенными микроорганизмами, такими как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* и т.п., замачивали в 5 мл исходного раствора (раствор, нейтрализованный гидроксидом натрия) на определенный период времени и промывали чистой водой. Определяли остатки микроорганизмов на фруктах. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Анализ ингибирующего действия супрамолекулы N-лауроил-L-аланина на микроорганизмы

№	Пункт	Единица	Критерий	Результаты	Оценка
1	Ингибирование <i>E.coli</i> (8099), % (через 2 минуты)	--	--	98,5	--
2	Ингибирование <i>E.coli</i> (8099), % (через 5 минут)	--	--	100	--
3	Ингибирование <i>S. aureus</i> (ATCC 6538), % (через 2 минуты)	--	--	100	--
4	Ингибирование <i>S. aureus</i> (ATCC 6538), % (через 5 минут)	--	--	100	--
5	Ингибирование <i>C. albicans</i> (ATCC 10231), % (через 5 минут)	--	--	100	--
6	Количество жизнеспособных клеток	КОЕ/мл	$\leq 1000$	<10	Приемлемость
7	Количество <i>E. coli</i>	MPN/100мл	$\leq 3$	<3	Приемлемость

Полученные данные показывают, что раствор супрамолекул N-лауроил-L-аланина, синтезированный с помощью описанного способа, оказывает значительное ингибирующее действие на *E. coli*, *S. aureus* и *C. albicans*. Для *E. coli* степень ингибирования составила 98,5% через 2 минуты и 100% через 5 минут обработки; для *S. aureus* степень ингибирования составила 100% после 2 минут обработки; для *C. albicans* степень ингибирования составила 100% после 5 минут обработки.

#### в. Испытание на ингибирование микроорганизмов

Супрамолекулу N-лауроил-L-аланина, синтезированную по способу, описанному в Примере 1, нейтрализовали гидроксидом натрия или аргинином с получением 10% водных растворов (10% раствор LA, приготовленный на основе стерилизованной деионизированной воды). После выдержки в течение одного месяца, в материалах, нейтрализованных гидроксидом натрия или аргинином, не было обнаружено микроорганизмов, что указывает на то, что 10% раствор LA не способствует размножению микроорганизмов и, таким образом, обладает определенной ингибирующей активностью в отношении микроорганизмов.

### **Пример применения 2. Оценка эффекта удаления пестицидов супрамолекулой аминокислоты.**

Были взяты две аликвоты бок-чой по 100 г, предварительно опрысканные

пестицидами метамидофосом и ацефатом. Одну из них непосредственно замачивали в 1 л чистой воды и определяли наличие остатков пестицидов, что обозначалось как «до промывки». Другую аликвоту промывали раствором, содержащим супрамолекулу N-лауроил-L-аланина, синтезированную в соответствии со способом из Примера 1, что обозначалось как «после промывки». Процедуры были следующими:

В воду добавляли 10 г супрамолекулы N-лауроил-L-аланина, синтезированной по способу, описанному в Примере 1. Для нейтрализации смеси до pH 6-7 добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия. Объем водного раствора доводили до 100 мл. Вторую 100-граммовую аликвоту бок-чой, предварительно опрысканную пестицидами метамидофосом и ацефатом, измельчали, вымачивали в 5 мл исходного раствора в течение 2 мин, промывали 500 мл чистой воды и определяли остатки пестицидов. В Таблице 2 показано сравнение остатков пестицидов до и после промывки.

Таблица 2. Анализ эффекта удаления пестицидов супрамолекулой N-лауроил-L-аланина

№	Пункт	До промывки, мг/кг	После очистки, мг/кг	Процент удаления, %
1	Метамидофос	16,42	3,91	76,19
2	Ацефат	37,57	5,12	86,37

Согласно данным, раствор супрамолекулы N-лауроил-L-аланина, используемый в настоящем изобретении, оказывает значительный эффект относительно удаления метамидофоса и ацефата. После 2-минутной обработки процент удаления метамидофоса составил 76,19%, а процент удаления ацефата – 86,37%.

### **Пример применения 3 Оценка дезодорирующего эффекта супрамолекулы аминокислоты.**

#### **а. Эксперимент по дезодорации**

В воду добавляли 10 г супрамолекулы N-лауроил-L-аланина, синтезированной по способу, описанному в Примере 1. Для нейтрализации смеси до pH 6-7

добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия. Объем водного раствора доводили до 100 мл. Хлопчатобумажные ткани площадью 10 кв. см со специфическим запахом (запах, запах моторного масла, парфюм и т.п.) замачивали в 5 мл маточного раствора на 2 мин, вынимали, промывали водой и сушили проветриванием. Установлено, что запахи на хлопчатобумажных тканях полностью устраняются, что позволяет предположить, что синтезированная посредством описанного способа супрамолекула N-лауроил-L-аланина обладает хорошим дезодорирующим действием.

#### в. Эксперимент по дезодорации

В воду добавляли 10 г супрамолекулы N-лауроил-L-аланина, синтезированной по способу, описанному в Примере 1. Для нейтрализации смеси до pH 6-7 добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия. Объем водного раствора доводили до 100 мл (маточный раствор). Оценку дезодорации проводили 5 назначенных субъектов. Конкретные процедуры заключались в следующем: Наносили небольшое количество приготовленного крабового крема на руки субъектов. Руки 3 субъектов промывали исходным раствором (дважды), а руки остальных 2 субъектов промывали чистой водой (дважды). Остаточный запах на руках оценивали независимо. Густой запах крабового крема получил 1 балл; легкий запах – 2-4 балла; практически нет запаха – 5 баллов.

Таблица 3. Анализ эффекта супрамолекулы N-лауроил-L-аланина на удаление запаха крабового крема

Промывной раствор	Маточный раствор	Маточный раствор	Маточный раствор	Чистая вода	Чистая вода
Эффект промывания	5	5	4	1	1

#### **Пример применения 4 Применение супрамолекулы аминокислоты в уходе за кожей**

Таблица 4. Материалы и процентное содержание по массе композиций для ухода за кожей

Материал	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
Смесь натуральных масел*	57	80	64	64	65	51
Кукурузный крахмал	40	15	25	25	0	25
КТЗ® Классический Белый	0	0	0,5	0	0	0
Диоксид титана	0	0	0,2	0	0	0
Микронизированный диоксид титана	0	0	0	6	0	0
Нитрид бора (CaressnBN02 ex. Kobo)	0	0	0	0	5	0
Глицерин	0	0	0	0	25	10
Глицерина монолаурат	0	0	0	0	0	4
Mss-500/20	0	0	0	0	0	0
Супрамолекула N-лауроил-L-аланина (Пример 1)	3	5	10	5	5	10

\* Смесь натуральных масел содержит 40% масла виноградных косточек, 37,2% масла подсолнечника и 22,8% масла алоэ.

Эксперимент повторяли в соответствии с составом по предшествующей заявке № WO2019/233375A1, за тем главным исключением, что длинноцепочечную ациламинокислоту заменяли супрамолекулой аминокислоты по настоящему изобретению. Конкретные процедуры приготовления состава 1, показанные в Таблице 4, включают: 57% смеси натуральных масел и 40% кукурузного крахмала добавляли в смеситель и гомогенизировали для диспергирования частиц. Частицы в масляной дисперсии затем нагревали до 83-86 °С. Во время нагревания в смеситель добавляли 3% супрамолекулы N-лауроил-L-аланина. Образец нагревали при температуре 73-86 °С, выдерживали 5-10 мин и охлаждали до 65-72 °С, сохраняя смешиваемость. Затем образец переливали в резервуар емкостью 30 мл, чтобы получить композицию для ухода за кожей, которую сохраняли для последующей оценки. Композиции для ухода за кожей, содержащие составы 2-6, готовили аналогично составу 1, и подробности не

повторяются.

В соответствии с приведенными выше примерами были получены композиции для ухода за кожей, в которые были добавлены твердые частицы различных типов и содержания. Полученные результаты показывают, что помимо увеличения вязкости масла, благодаря добавлению частиц, супрамолекула N-лауроил-L-аланина также может стабильно суспендировать твердые органические/неорганические частицы или жидкости масляной смеси, такие как глицерин, в загущенных натуральных маслах для получения дополнительных преимуществ для кожи.

Использовали четыре нерастворимые в масле частицы, т.е. крахмал,  $TiO_2$ , слюду и частицы нитрида бора (Caress BN02 от Kobo) и смешивающуюся с маслом жидкость, такую как глицерин. Смесь натуральных масел, использованная в составах 1-6, была идентична по композиции, т.е. содержала 40% масла виноградных косточек, 37,2% масла семян подсолнечника и 22,8% масла алоэ. Результаты показывают, что композиции, содержащие составы 1-6, представленные в Таблице 4, были стабильны при комнатной температуре и в печи при 48 °C без каких-либо проблем с разделением частиц.

### **Пример применения 5 Применение супрамолекулы аминокислоты в зубной пасте**

(1) Эксперимент повторяли в соответствии с составом по предшествующей заявке № WO2019/233375A1, за тем главным исключением, что длинноцепочечную ациламинокислоту заменяли супрамолекулой аминокислоты по настоящему изобретению (составы 1-5).

(2) Супрамолекулу аминокислоты по настоящему изобретению нейтрализовали аргинином для эксперимента по приготовлению зубной пасты (состав 6).

Компоненты зубной пасты и их содержание приведены в Таблице 5. Натриевую соль супрамолекулы N-лауроил-L-аланина получали путем взаимодействия супрамолекулы N-лауроил-L-аланина по Примеру 1 с

гидроксидом натрия.

Таблица 5. Компоненты и их содержание в зубной пасте

Материал	Компонент (части по массе)					
	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Состав 6
Натриевая соль супрамолекулы N-лауроил-L-аланина	4,4	3	2	5	13,75	
Супрамолекула N-лауроил-L-аланина (Пример 1)						3
Аргинин						2
Карбоксиметилцеллюлоза	4	6	4	6	3	5
Гидратированный диоксид кремния	35	35	33,4	35	33	35
Вода	10	10	10	10	8	10
Сорбит	37,5	35,5	35,5	33,5	32	35
Глицерин	5	6	6	6	5	6
Полиэтиленгликоль-400	2	2	2	2	3	2
Съедобная эссенция	1	1,5	1	1,5	1	1
Экстракт <i>Chondrus crispus</i>	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,2
Сахарин натрия	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
Трихлоргалактоза						0,2
Бензоат натрия	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Экстракт <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,15	
Экстракт <i>Portulaca oleracea</i>	0,1	0,1	0,1	0,1	0,15	
CI42090	0,1	0,1	0,1	0,1	0,15	0,1
CI19140						0,1

Зубную пасту готовили по составу 1, при этом конкретные процедуры включали следующее: 10 г воды, 37,5 г сорбита, 0,2 г сахарина натрия, 2 г полиэтиленгликоля-400, 5 г глицерина и 0,4 г бензоата натрия составляли в водном растворе и добавляли в машину для изготовления пасты. Затем 4 г карбоксиметилцеллюлозы, 35 г гидратированного диоксида кремния, 0,2 г экстракта *Chondrus crispus*, 0,1 г экстракта *Glycyrrhiza uralensis* и 0,1 г экстракта *Portulaca oleracea* смешивали и добавляли в машину для изготовления пасты, перемешивали и измельчали в течение 20-30 мин до

однородности пасты и гасили пену смеси в вакууме. В машину для изготовления пасты последовательно добавляли 4,4 г натриевой соли супрамолекулы N-лауроил-L-аланина, 1 г пищевой эссенции (мятный ароматизатор) и 0,1 г CI42090, перемешивали и измельчали в течение 10-15 минут до однородности пасты, после чего гасили пену смеси, чтобы получить зубную пасту на основе аминокислот. Составы 2-5 готовили аналогично.

Зубную пасту готовили по составу 6, при этом конкретные процедуры включали следующее: 10 г воды, 35 г сорбита, 0,2 г трихлоргалактозы, 2 г полиэтиленгликоля-400, 6 г глицерина и 0,4 г бензоата натрия составляли в водном растворе и добавляли в машину для изготовления пасты. Затем 5 г карбоксиметилцеллюлозы, 35 г гидратированного диоксида кремния и 0,2 г экстракта *Chondrus Crispus* смешивали и добавляли в машину для изготовления пасты, перемешивали и измельчали в течение 20-30 мин до однородности пасты и гасили пену смеси в вакууме. В машину для изготовления пасты последовательно добавляли 3 г супрамолекулы N-лауроил-L-аланина, 2 г аргинина, 1 г пищевой эссенции, 0,1 г CI42090 и 0,1 г CI19140, перемешивали и измельчали в течение 10-15 минут до однородности пасты, после чего гасили пену смеси, чтобы получить зубную пасту на основе аминокислот.

Аминокислотная зубная паста по настоящему изобретению продемонстрировала хорошую безопасность, при этом все измерения соответствовали критериям. Зубная паста, приготовленная путем нейтрализации супрамолекулы N-лауроил-L-аланина аргинином, мягче и безопаснее, с отличными вкусовыми качествами.

### **Пример применения 6 Испытание на детергентную способность супрамолекулы аминокислоты**

#### **а. Оценка детергентности**

Три набора декоративных косметических средств (помада + подводка для глаз) наносили с одинаковой площадью и толщиной на руки 5 субъектам.

Косметические средства промывали водными растворами, указанными в Таблице 6 (по 1 г каждого), а затем ополаскивали водопроводной водой (детергентность всесторонне оценивалась 5 субъектами).

Таблица 6. Анализ детергентности

	Супрамолекула N-лауроил-L-аланина (Пример 1)	N-лауроил-L-аланин (Сравнительный Пример 1)	N-лауроил-L-аланин (Сравнительный Пример 2)
Вода	до 100	до 100	до 100
Различный N-лауроил-L-аланин	4	4	4
Гидроксид натрия	0,54	0,54	0,54
значение pH	7,25	8,07	6,56
Внешний вид	Прозрачный	Прозрачный	Прозрачный
Детергентность*	5	3	1

\*5 означает лучшую детергентность, 1 означает худшую детергентность, а 3 означает среднюю детергентность.

#### в. Применение супрамолекулы аминокислоты в жидкости для стирки

Таблица 7. Жидкость для стирки на основе супрамолекулы аминокислоты

Компонент	Процент по массе			
	Состав 1	Состав 2	Состав 3	Состав 4
Вода	78	78	78	78
Супрамолекула N-лауроил-L-аланина (Пример 1)	10	0	0	0
Супрамолекула аминокислоты (Пример 6)	0	0	0	10
Гидроксид натрия	1,4	1,4	1,4	1,4
N-лауроил-L-аланин (Сравнительный Пример 1)	0	10	0	0
N-лауроил-L-аланин (Сравнительный Пример 2)	0	0	10	0
Децил глюкозид	5	5	5	5
Кокамидопропилбетаин	5	5	5	5
GPL	0,5	0,5	0,5	0,5
DMDM	0,1	0,1	0,1	0,1
Эссенция	0,05	0,05	0,05	0,05

По результатам испытания для жидкостей для стирки, приготовленных по составам 1 и 4, результаты JB01, JB02 и JB03 были приемлемыми (детергентная способность образца по отношению к загрязненным тканям JB01, JB02 и JB03 была выше, чем у стандартной жидкости для стирки по отношению к загрязненным тканям JB01, JB02 и JB03); для жидкости для стирки, приготовленной по составу 2, результат JB01 был приемлемым, тогда как результаты JB02 и JB03 были неприемлемыми; для жидкости для стирки, приготовленной по составу 3, результаты JB01, JB02 и JB03 были неприемлемыми.

### **Пример применения 7 Анализ нейтрализации супрамолекулы аминокислоты**

#### **а. Испытание продукта по Примеру 1**

Процесс испытания (① обозначает супрамолекулу аминокислоты по Примеру 1, нейтрализованную аргинином; ② обозначает супрамолекулу аминокислоты по Примеру 1, нейтрализованную гидроксидом натрия; ③ обозначает супрамолекулу аминокислоты по Примеру 2, нейтрализованную аргинином; ④ обозначает супрамолекулу аминокислоты по Примеру 2, нейтрализованную гидроксидом натрия)

Процедуры приготовления были следующими: два стакана по 500 г взвешивали на электронных весах и записывали вес стаканов; необходимое количество деионизированной воды взвешивали и добавляли в химические стаканы в соответствии с формулой, и химические стаканы нагревали до 75-80 °С на водяной бане. Температуру воды в стакане измеряли термометром. Супрамолекулу аминокислоты по Примеру 1 взвешивали и добавляли после того, как было подтверждено, что температура составляет 75-80 °С. В начале перемешивания в химический стакан ① добавляли необходимое количество аргинина, а в химический стакан ② добавляли необходимое количество 10% водного раствора гидроксида натрия. Смеси перемешивали в течение 1 мин.

Температуру стаканов ① и ② снижали до 25 °С проточной водопроводной водой. Испарившуюся воду в двух стаканах в процессе приготовления компенсировали охлажденной деионизированной водой до 100% на электронных весах. Измеряли рН продуктов в стаканах ① и ②, наблюдали за внешним видом и подтверждали запах.

Приготовление ③ и ④ проводили согласно способу, описанному выше, за исключением того, что супрамолекулу аминокислоты по Примеру 1 заменяли супрамолекулой аминокислоты по Примеру 2.

Испытание на детергентные свойства

- 1) На руки субъекта наносили четыре набора декоративных косметических средств с одинаковой площадью и толщиной, включая 4 мазка косметической помады и 4 мазка подводки для глаз;
- 2) Затем косметические средства промывали водными растворами ①, ②, ③ и ④ (по 1 г каждого);
- 3) Косметические средства смывали водопроводной водой. Результаты приведены на Рис.22.

Все результаты испытаний занесены в Таблицу 8.

Таблица 8. Результаты анализа нейтрализации супрамолекулы аминокислоты

	① Нейтрализация аргинином		② Нейтрализация гидроксидом натрия	
	W%	*2 (пробная, 200 г)	W%	*2 (пробная, 200 г)
Деионизированная вода	93,6	187,2	90,6	181,2
Супрамолекула аминокислоты	4	8	4	8
Аргинин	2,4	4,8	0	0
Гидроксид натрия (10% водный раствор)	0	0	5,4	10,8
Всего	100%	200g	100%	200g
Оценка				
рН	7,59		7,25	
Внешний вид	Ясный и прозрачный		Ясный и прозрачный	

Запах	Характерный запах супрамолекулы аминокислоты	Характерный запах супрамолекулы аминокислоты
Эффективность детергентного действия	① превосходит ②. При одинаковых условиях раствор ① может полностью удалить всю косметику, а после раствора ② наблюдали остатки декоративной косметики.	
Ощущение при применении	① превосходит ②: в том же контейнере раствор ① производит больше пены с более высокой плотностью, большей прочностью, большей мягкостью и эластичностью. Пена раствора ② характеризовалась недостаточной плотностью, умеренной прочностью и отсутствием эластичности.	

### в. Сравнительное испытание продуктов по Примеру 1 (LA-I) и Примеру 6 (LA-II)

Приготовление образца:

№	Название	pH
①	5% LA-II+NaOH	6,85
②	5% LA-II + аргинин	6,99
③	5% LA-II + лизин	6,64
④	5% LA-I+NaOH	8,18
⑤	5% LA-I + аргинин	6,64
⑥	5% LA-I + лизин	6,14

Примечание. Нейтрализации в ① – ⑥ проводились в эквимольных соотношениях. Например, 5% LA-II + NaOH означает, что LA-II был нейтрализован эквимольным NaOH, а 5% LA-II означает, что процентное содержание по массе LA-II составляло 5%. Нейтрализация лизина: гидрохлорид лизина сначала нейтрализовали NaOH, и этот водный раствор использовали для нейтрализации LA.

Испытание на пенообразование

Испытание на пенообразование проводили в соответствии с процедурами, описанными в пункте 6.2.6 [GB/T 29679-2013 Шампунь для волос, крем-шампунь], за исключением того, что 5 г образца (нейтрализованный 5% раствор LA) разбавляли 445 г дистиллированной воды перед добавлением 50 г

жесткой воды. Процентная концентрация по массе супрамолекулы аминокислоты в конечном испытуемом растворе составляла 0,05%. Результаты приведены в таблице 9.

Таблица 9. Результаты испытаний на пенообразование супрамолекулы аминокислоты

Название	0 мин	5 мин	Примечания.
5% LA-II+NaOH	80-90	65-75	В пене в целом наблюдалось значительное разрушение.
5% LA-II + аргинин	85-95	75-80	Разрушение пены наблюдалось в верхней части, остальная часть пены была мягкой и плотной.
5% LA-II + лизин	95-105	85-90	Разрушение пены наблюдалось в верхней части, остальная часть пены была мягкой и плотной.
5% LA-I+NaOH	40-45	30-40	Наблюдалось значительное разрушение пены
5% LA-I + аргинин	60-70	50-60	Значительное разрушение пены наблюдалось в верхней и средней частях, а нижняя часть была мягкой и плотной.
5% LA-I + лизин	90-100	80-85	Значительное разрушение пены наблюдалось в верхней и средней частях, а нижняя часть была мягкой и плотной.

Судя по приведенным выше результатам, нейтрализованный водный раствор LA-II вспенивается легче и дает относительно стабильную и более плотную пену, чем LA-I. По пенообразующим свойствам «нейтрализованный лизином» продукт пенится лучше, чем продукт, «нейтрализованный аргинином», и оба продукта превосходят продукт, «нейтрализованный NaOH». В продукте «нейтрализованном NaOH» разрушение пены происходит быстрее, чем в продукте «нейтрализованном аргинином», а продукт «нейтрализованный лизином» пенится наиболее устойчиво.

**Пример применения 8 Применение солей супрамолекулы аминокислоты и основных аминокислот в очищающем средстве для лица.**

Таблица 10. Очищающее средство для лица на основе супрамолекулы аминокислоты

Компонент	Процентное соотношение компонентов в составе
Вода	82
Супрамолекула N-лауроил-L-аланина (Пример 1)	4
Аргинин	0,7
Кокамидопропилбетаин	7,8
Глицерин	4,5
Тетранатрия N,N-бис(карбоксилатометил)глутамат	0,3
GPL	0,5
DMDM	0,1
Эссенция	0,05

Эксперимент повторяли в соответствии с составом по предшествующей заявке № WO2019/233375A1, за тем главным исключением, что длинноцепочечную ациламинокислоту заменяли супрамолекулой аминокислоты по настоящему изобретению. Очищающее средство для лица, приготовленное по составу, приведенному в Таблице 10, является мягким, не вызывает раздражения и больше подходит для чувствительной кожи, поскольку соли супрамолекулы N-лауроил-L-аланина и аргинин, используемые в качестве поверхностно-активных веществ для очищения, не раздражают кожу человека. Это желательное свойство в конечном итоге приводит к превосходной эффективности очищающего средства для лица.

### **Пример применения 9 Применение супрамолекулы аминокислоты в очищающей пене для лица.**

Таблица 11а. Состав, содержащий супрамолекулу аминокислоты по Примеру 1 (состав LA-I)

№	Название	Сумма соединения	Цель использования
1	Деионизированная вода	ДО 100	Растворитель
2	ТЕА кокоилглутамат	3,5	Поверхностно-

			активное вещество
3	Глицерин	10	Увлажнитель
4	Бутандиол	8	Увлажнитель
5	Лаурилгидроксисульфатин	2	Поверхностно-активное вещество
6	Супрамолекула аминокислоты LA-I (Пример 1)	4	Детергент
7	Кокамид DEA	3	Загуститель
8	Децил глюкозид	1,5	Детергент
9	Аргинин	2,47	Кондиционер для кожи
10	Феноксизтанол	0,5	Консервант
11	Динатрий ЭДТА	0,1	Хелатирующий агент

Таблица 11b. Состав, содержащий супрамолекулу аминокислоты по Примеру 6 (состав LA-II)

№	Название	Сумма соединения	Цель использования
1	Деионизированная вода	ДО 100	Растворитель
3	Глицерин	10	Увлажнитель
4	Бутандиол	8	Увлажнитель
6	Супрамолекула аминокислоты LA-II (Пример 6)	4	Детергент
9	Аргинин	2,47	Кондиционер для кожи
10	Феноксизтанол	0,5	Консервант
11	Динатрий ЭДТА	0,1	Хелатирующий агент

Состав LA-II позволяет достичь того же эффекта, что и состав LA-I, без необходимости использования поверхностно-активных веществ или других детергентов, кроме LA, благодаря превосходным детергентным и пенообразующим свойствам.

## Пример применения 10 Оценка эффекта пены для мытья тела на основе супрамолекулы аминокислоты

Оценка: Содержание воды в роговом слое.

Внутреннюю сторону руки промывали пеной для мытья тела. Перед применением продукта измеряли содержание воды в непокрытом роговом слое. После этого применяли образец продукта и измеряли содержание воды в коже до мытья и через 5, 15, 30 и 60 минут после мытья следующим методом. Изменение содержания воды до и после мытья использовали в качестве показателя увлажняющего свойства. Перед испытанием в непокрытом состоянии 5 субъектов акклиматизировались в течение 20 минут или более при комнатной температуре (22 °C) и относительной влажности 50%.

Применение образца продукта: Образец пены наносили на внутреннюю сторону руки на 1 минуту, а затем промывали 10 раз водой.

Прибор: Корнеометр CM 825 (Courage + Khazaka, Германия).

Составы приведены в Таблице 12, а результаты показаны на Рис. 23 (средние для 5 субъектов).

Таблица 12.

Материалы	Состав имеющихся в продаже продуктов*	Состав LA-I*	Состав LA-II*
Деионизированная вода	59,85	86,8	87,1
ТЕА кокоилглутамат	10,5		
Супрамолекула аминокислоты LA-I (Пример 1)		8	
Супрамолекула аминокислоты LA-II (Пример 6)			8
Аргинин		5,2	4,9
Бутандиол	8		
Кокамид DEA	5		
Диглицерин	5		
Глицерин	5		

Лаурилгидроксисульфатин	3		
Сорбит	3		
Феноксизтанол	0,3		
Децил глюкозид	0,25		
Кондиционер для кожи	0,1		

\* Количество добавляемых материалов представляет собой процентное содержание по массе.

Коммерчески доступный продукт содержит ТЕА кокоилглутамат в качестве поверхностно-активного вещества на основе аминокислот и, кроме того, содержит различные увлажнители, такие как бутандиол, глицерин, диглицерин, сорбит и т.п. Состав LA-I и состав LA-II по настоящему изобретению представляют собой водные растворы, нейтрализованные аргинином, без дополнительного увлажнителя, но демонстрирующие превосходные увлажняющие свойства. Состав LA-II продемонстрировал даже более высокие характеристики по сравнению с коммерчески доступным продуктом с дополнительными увлажнителями, и со временем преимущество состава LA-II в эффективности становилось все более значительным.

Кроме того, в состав LA-I были добавлены те же количества бутандиола, глицерина, диглицерина и сорбита, что и в состав коммерчески доступного продукта, и наблюдалось значительное улучшение увлажняющих свойств, что указывает на то, что продукт, предлагаемый настоящим изобретением, обладает превосходными увлажняющими свойствами, и эти характеристики можно улучшить, если добавить дополнительные увлажнители.

### **Пример применения 11 Испытание на качественное применение**

Благодаря особой структуре супрамолекулу аминокислоты можно комбинировать со смазкой с образованием нелипкого «твердого вещества»/пасты, которую легко удалить и которая обладает хорошей очищающей способностью в диапазоне pH 5–14 и имеет широкий диапазон применения.

Натриевые соли супрамолекулы аминокислоты (LA-I) по Примеру 1 и супрамолекулы аминокислоты (LA-II) по Примеру 6 готовили в виде 10% и 12% водных растворов для бытового применения: поверхность электрических рисоварок, поверхность кухонных вытяжек, маслосборники в кухонных вытяжках, поверхности кухонных столов, мойка посуды, стирка одежды, дезодорация, шкафы и тому подобное.

12% водный раствор LA давал больше пены с более высокой плотностью и лучшими детергентными свойствами, чем 10% раствор LA.

Поверхность электрических рисоварок, особенно липкое дно, жирные пятна на поверхности несколько раз протирали ветошью или бумажными полотенцами, смоченными в растворе, а затем вытирали чистой тканью. После протирания поверхность оставалась чистой, без липкости, запаха и остатков пены.

Обычное моющее средство для мытья посуды плохо воздействовало на поверхности кухонных столов и кухонных вытяжек, тогда как 12% водный раствор LA-I или LA-II продемонстрировал превосходные детергентные свойства, не раздражал кожу рук и не требовал дополнительного ополаскивания. В ящиках, промытых водным раствором LA-I или LA-II, подвижность масла увеличилась (масло легче выливалось), и ящик было легче очистить.

При использовании 10% раствора LA для мытья посуды раствор образовывал большее количество пены, не оставлял липкости на руках и остатков моющего средства. Посуду легко было мыть, демонстрируя экономию воды и экологичность.

Использование 10% раствора LA для очистки пятен и грязи на внутренней стенке шкафа обеспечило хорошие впечатления от применения. Добавив соответствующее количество раствора LA и несколько щеток, можно избавиться от запаха.

Более того, специалистам в данной области техники будет понятно, что, хотя некоторые варианты осуществления, описанные в данном документе,

включают в себя некоторые признаки, включенные в другие варианты осуществления, комбинации признаков в различных вариантах осуществления должны подпадать под объем настоящего изобретения и образовывать разные варианты осуществления. Например, в формуле изобретения любой из заявленных вариантов осуществления может быть использован в произвольной комбинации.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли или композиции, содержащей дипептид N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соль, включающий: реакцию аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты, при этом значение рН системы после реакции составляет менее 8, предпочтительно 7,5 или менее, более предпочтительно 7 или менее, наиболее предпочтительно 5-6,5.

2. Способ получения дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соли или композиции, содержащей дипептид N-длинноцепочечной ациламинокислоты и/или его соль, включающий: реакцию аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты в присутствии основания, при этом в течение всей реакции молярное соотношение аминокислоты и основания составляет от 3:1 до 1:2, предпочтительно от 2:1 до 1:1,8, более предпочтительно от 1,7:1 до 1:1,7 и наиболее предпочтительно от 1,5:1 до 1:1,5.

3. Способ по пункту 1 или 2, отличающийся тем, что галогенид длинноцепочечной кислоты добавляют к аминокислоте и/или ее соли без поддержания щелочного рН реакционного раствора, предпочтительно без поддержания рН реакционного раствора 8 или выше;

в альтернативном варианте галогенид длинноцепочечной кислоты добавляют без одновременного добавления основания или контролируют скорость капания и количество основания для поддержания значения рН системы; или в альтернативном варианте разница между значениями рН системы до и после добавления галогенида длинноцепочечной кислоты составляет 2 или более, предпочтительно 3 или более, и более предпочтительно 4 или более.

4. Способ по любому из пунктов 1-3, отличающийся тем, что после реакции аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной

ациламинокислоты и/или его соли в продукте составляет 3% или более, предпочтительно 5% или более, более предпочтительно 8% или более и наиболее предпочтительно 10% или более.

5. Способ по любому из пунктов 1-4, отличающийся тем, что включает: (1) реакцию исходного материала, включающего аминокислоту и основание, с получением раствора соли аминокислоты; и (2) добавление галогенида длинноцепочечной кислоты в полученный раствор соли аминокислоты или добавление галогенида длинноцепочечной кислоты и основания в полученный раствор соли аминокислоты, при этом указанный способ отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, значение рН раствора соли аминокислоты, полученного на этапе (1), составляет 7,5-14, предпочтительно 8-12 и более предпочтительно 9-11, а значение рН системы после реакции на этапе (2) составляет менее 8, предпочтительно 7,5 или менее, более предпочтительно 7 или менее и наиболее предпочтительно 5-6,5;

б, молярное соотношение аминокислоты к основанию в реакционной системе на этапе (1) и этапе (2) составляет от 3:1 до 1:2, предпочтительно от 2:1 до 1:1,8, более предпочтительно от 1,7:1 до 1:1,7 и наиболее предпочтительно от 1,5:1 до 1:1,5;

с, значение рН раствора соли аминокислоты, полученного на этапе (1), выше, чем у системы, полученной после реакции соли аминокислоты и галогенида длинноцепочечной кислоты на этапе (2), и разница между ними составляет 2 или более, предпочтительно 3 или более и более предпочтительно 4 или более.

6. Способ по любому из пунктов 1-5, отличающийся тем, что реакция аминокислоты и/или ее соли и галогенида длинноцепочечной кислоты отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, реакцию проводят в присутствии воды или смеси воды и гидрофильного органического растворителя; при этом гидрофильный органический

растворитель выбирают из одного или большего количества из следующих веществ: ацетон, метанол, этанол, изопропанол, втор-бутиловый спирт, трет-бутиловый спирт, ацетонитрил и тетрагидрофуран и предпочтительно ацетон; предпочтительно объемное соотношение воды и гидрофильного органического растворителя составляет 1:(0-2);

b, температура реакции составляет 35 °С или ниже, предпочтительно 30 °С или ниже;

c, молярное соотношение аминокислоты и/или ее соли к галогениду длинноцепочечной кислоты превышает 1, предпочтительно составляет от 2:1 до 1,1:1 и более предпочтительно от 1,5:1 до 1,2:1.

7. Способ по любому из пунктов 1-6, дополнительно включающий: подкисление продукта, полученного реакцией аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты, с получением неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты; предпочтительно значение рН после подкисления составляет от 1 до 4 и более предпочтительно от 1 до 2.

8. Способ по любому из пунктов 1-7, отличающийся тем, что указанный способ отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

a, аминокислоту выбирают из одного или большего количества следующих аминокислот: глицин, аланин, глутаминовая кислота, саркозин, аспарагиновая кислота, лейцин, изолейцин, валин, треонин, пролин, фенилаланин, аргинин и лизин;

b, длинноцепочечный ацил в галогениде длинноцепочечной кислоты является производным насыщенной или ненасыщенной линейной или разветвленной жирной кислоты с 8-22 атомами углерода;

c, основание выбирают из одного или большего количества следующих веществ: гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия и аммиак.

9. Способ по пункту 8, отличающийся тем, что указанный способ отвечает

одному или большему количеству из следующих условий:

a, аминокислоту выбирают из аланина, глицина, глутаминовой кислоты, саркозина, аргинина или лизина и предпочтительно L-аланина;

b, галогенид длинноцепочечной кислоты выбирают из одного или большего количества из следующих веществ: октаноилхлорид, каприноилхлорид, ундеканоилхлорид, лауроилхлорид, миристоилхлорид, пентадеканоилхлорид, пальмитоилхлорид, стеароилхлорид, олеоилхлорид, линолеоилхлорид, изостеароилхлорид, хлорид жирной кислоты кокосового масла или хлорид жирной кислоты пальмового масла, предпочтительно хлорид жирной кислоты кокосового масла или лауроилхлорид, наиболее предпочтительно лауроилхлорид;

c, основание выбирают из гидроксида натрия или гидроксида калия.

10. Способ удаления примеси из неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты, включающий: смешивание неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты с растворителем, необязательно перемешивание и контроль температуры T системы смешения в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты, при этом растворителем является вода, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя; и после контроля температуры в системе, разделение твердой и жидкой фаз.

11. Способ по пункту 10, отличающийся тем, что разделение твердой и жидкой фаз проводят под действием центрифугирования или давления; предпочтительно для разделения твердой и жидкой фаз используют растворитель с определенной температурой в качестве среды, что позволяет контролировать температуру T в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ацил-аминокислоты, при этом растворителем является

вода, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя.

12. Способ по пункту 11, отличающийся тем, что разделение твердой и жидкой фаз отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

a, во время разделения твердой и жидкой фаз растворитель, используемый в качестве среды, контактирует с неочищенным продуктом, и под действием центрифугирования или давления растворитель удаляет примеси, способствуя разделению;

b, растворитель, используемый в качестве среды при разделении твердой и жидкой фаз, подается распылением;

c, количество растворителя, используемого в качестве среды во время разделения твердой и жидкой фаз, превышает массу неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты более чем в 0,5 раза;

d, разделение твердой и жидкой фаз проводят с помощью промышленной центрифуги или фильтрующего пресса и предпочтительно фильтрующей центрифуги, оснащенной фильтрующей сеткой или фильтрующей тканью.

13. Способ по пункту 11 или 12, отличающийся тем, что температура T растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, причем предпочтительно, чтобы температура на следующем этапе была равна или была выше температуры на предыдущем этапе;

предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °C, и при этом температуру по меньшей мере на одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °C до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в

диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 10 °С, и при этом температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 20 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

14. Способ по пункту 11 или 12, отличающийся тем, что если в качестве растворителя при получении неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты используют воду или содержание примеси длинноцепочечной жирной кислоты в неочищенном продукте N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 10 мас.% или более, температура T растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, при этом температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 6 °С, а температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 3 °С, а температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 20 °С до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

15. Способ по любому из пунктов 10-14, отличающийся тем, что после первого разделения твердой и жидкой фаз проводят n разделений твердой и жидкой фаз, где n равно не менее 1, и предпочтительно температура при следующем разделении твердой и жидкой фаз равна или превышает температуру

предыдущего разделения твердой и жидкой фаз;

каждое разделение твердой и жидкой фаз включает: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно с перемешиванием, контроль температуры  $T_n$  системы смеси в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты, и проведение разделения твердой и жидкой фаз, при этом растворитель представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя; или в альтернативном варианте: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно с перемешиванием, контроль температуры  $T_n$  системы в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты и проведение разделения твердой и жидкой фаз, при этом разделение твердой и жидкой фаз обеспечивается за счет использования растворителя в качестве среды, имеющего определенную температуру, что позволяет контролировать температуру  $T_n$  в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты, и при этом растворитель представляет собой воду, органический растворитель или смешанный раствор воды и органического растворителя.

16. Способ по пункту 15, отличающийся тем, что температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С, а температуру  $T_n$  по меньшей мере при одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С до температуры

плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты;

более предпочтительно, температуру T при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 10 °C, а температуру T<sub>n</sub> при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из n последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 20 °C до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

17. Способ по пункту 15, отличающийся тем, что проводят три или большее количество разделений твердой и жидкой фаз; температуру T при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 8 °C, а температуру T<sub>n</sub> в по меньшей мере одном промежуточном разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 8 °C до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 18 °C, и температуру T<sub>n</sub> при последнем разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +24 °C до температуры плавления N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

18. Способ по пункту 15, отличающийся тем, что если в качестве растворителя при получении неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты используют воду или содержание длинноцепочечной жирной кислоты в неочищенном продукте N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 10 % или более, температуру T при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты +6 °C, а температуру T<sub>n</sub> в по меньшей

мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделениях твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 15 °С до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты;

более предпочтительно, температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты до температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 3 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления длинноцепочечной жирной кислоты + 20 °С до температуры плавления  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты.

19. Способ по любому из пунктов 10-18, отличающийся тем, что неочищенный продукт  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты представляет собой коммерчески доступный продукт  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты;

в альтернативном варианте неочищенный продукт  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты, описанный в любом из пунктов 7-9;

в альтернативном варианте продукт  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты с процентным содержанием длинноцепочечных жирных кислот по массе 5% или более;

в альтернативном варианте неочищенный продукт  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты, полученный способом, включающим: (1) реакцию исходного материала, содержащего аминокислоту, и основания, с получением раствора соли аминокислоты; (2) добавление галогенида длинноцепочечной кислоты и необязательно основания в полученный раствор соли аминокислоты с получением соли  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты; и (3) подкисление полученной соли  $N$ -длинноцепочечной ациламинокислоты; или

в альтернативном варианте неочищенный продукт  $N$ -длинноцепочечной

ациламинокислоты, полученный способом, включающим реакцию аминокислоты и/или ее соли с галогенидом длинноцепочечной кислоты в присутствии основания с получением соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты, подкисление полученной соли N-длинноцепочечной ациламинокислоты, постепенное осаждение твердого вещества, отстаивание, разделение твердой и жидкой фаз и, необязательно, промывание и сушка с получением неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты.

20. Способ по любому из пунктов 10-19, отличающийся тем, что длинноцепочечная жирная кислота представляет собой насыщенную или ненасыщенную линейную или разветвленную жирную кислоту, имеющую 8-22 атома углерода; при этом N-длинноцепочечная ацильная группа в N-длинноцепочечной ациламинокислоте получена из насыщенной или ненасыщенной линейной или разветвленной жирной кислоты, имеющей 8-22 атома углерода; аминокислота в N-длинноцепочечной ациламинокислоте получена из одной или большего количества из следующих аминокислот: глицин, аланин, глутаминовая кислота, саркозин, аспарагиновая кислота, лейцин, изолейцин, валин, треонин, пролин, фенилаланин, аргинин и лизин; органический растворитель представляет собой органический растворитель, в котором длинноцепочечная жирная кислота и N-длинноцепочечная ациламинокислота слабо растворимы, практически нерастворимы или нерастворимы, при этом термин «слаборастворимый», «практически нерастворимый» или «нерастворимый» означает, что растворимость длинноцепочечной жирной кислоты и N-длинноцепочечной ациламинокислоты в органическом растворителе при 20 °C составляет менее 1 г/100 г, предпочтительно менее 0,01 г/100 г и более предпочтительно менее 0,001 г/100 г.

21. Способ по пункту 20, отличающийся тем, что длинноцепочечную жирную кислоту выбирают из одной или большего количества следующих кислот:

октиловая кислота, каприновая кислота, ундекановая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пентадекановая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота, изостеариновая кислота, жирная кислота кокосового масла или жирная кислота пальмового масла, предпочтительно жирная кислота кокосового масла или лауриновая кислота и наиболее предпочтительно лауриновая кислота;

соответственно, N-длинноцепочечную ацильную группу в N-длинноцепочечной ациламинокислоте выбирают из одной или большего количества следующих групп: октаноил, каприноил, ундеканоил, лауроил, миристоил, пентадеканоил, пальмитоил, стеароил, олеоил, линолеоил, изостеароил, жирный ацил кокосового масла или жирный ацил пальмового масла, предпочтительно жирный ацил или лауроил кокосового масла, и наиболее предпочтительно лауроил;

аминокислота в N-длинноцепочечной ациламинокислоте получена из аланина, глицина, глутаминовой кислоты, саркозина, аргинина или лизина и предпочтительно L-аланина.

22. Способ разделения компонентов в твердой смеси с использованием разницы температур плавления, включающий: (а) добавление растворителя к твердой смеси, (b) после добавления растворителя, контроль температуры T системы в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления, (с) после контроля температуры в системе, разделение твердой и жидкой фаз, при этом растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми, при этом термин «слаборастворимый», «практически нерастворимый» или «нерастворимый» означает, что растворимость разделяемых компонентов в растворителе при 20 °C составляет менее 1 г/100 г, предпочтительно менее 0,01 г/100 г и более предпочтительно менее 0,001 г/100 г; при этом температура

кипения растворителя больше температуры плавления компонента с низкой температурой плавления, а температура  $T$  системы не выше температуры кипения растворителя.

23. Способ по пункту 22, отличающийся тем, что разница между температурами плавления разделяемых компонентов составляет  $10\text{ }^{\circ}\text{C}$  или более, предпочтительно  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  или более, и более предпочтительно  $30\text{ }^{\circ}\text{C}$  или более;

и/или процентное содержание по массе компонента с низкой температурой плавления составляет  $50\%$  или менее, предпочтительно  $40\%$  или менее и более предпочтительно  $30\%$  или менее.

24. Способ по пункту 22 или 23, отличающийся тем, что разделение твердой и жидкой фаз проводят под действием центрифугирования или давления; предпочтительно для разделения твердой и жидкой фаз используют растворитель с определенной температурой в качестве среды, что позволяет контролировать температуру  $T$  в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления, а растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми.

25. Способ по любому из пунктов 22-24, отличающийся тем, что разделение твердой и жидкой фаз отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

а, во время разделения твердой и жидкой фаз растворитель, используемый в качестве среды, контактирует со смесью, подлежащей разделению, и под действием центрифугирования или давления растворитель удаляет компонент с низкой температурой плавления, способствуя разделению;

б, растворитель, используемый в качестве среды при разделении твердой и

жидкой фаз, подается распылением;

с, количество растворителя, используемого в качестве среды при разделении твердой и жидкой фаз, превышает массу разделяемой смеси более чем в 0,5 раза;

d, разделение твердой и жидкой фаз проводят с помощью промышленной центрифуги или фильтрующего пресса и предпочтительно фильтрующей центрифуги, оснащенной фильтрующей сеткой или фильтрующей тканью.

26. Способ по пункту 24 или 25, отличающийся тем, что температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, причем предпочтительно, чтобы температура на следующем этапе была равна или была выше температуры на предыдущем этапе;

предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, и при этом температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления; и

Более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, и при этом температуру на по меньшей мере одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

27. Способ по пункту 24 или 25, отличающийся тем, что процентное содержание по массе компонента с низкой температурой плавления составляет

10%-40%, предпочтительно 15%-30%; при этом температура  $T$  растворителя, используемого в качестве среды, имеет множество температурных этапов, при этом температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления  $+6\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а температуру на по меньшей мере одном последующем этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления  $+15\text{ }^{\circ}\text{C}$  до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления;

более предпочтительно, температуру на первом этапе контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления  $+3\text{ }^{\circ}\text{C}$ , и при этом температуру по меньшей мере на одном из последующих этапов контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления  $+20\text{ }^{\circ}\text{C}$  до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

28. Способ по любому из пунктов 22-27, отличающийся тем, что после первого разделения твердой и жидкой фаз проводят  $n$  разделений твердой и жидкой фаз, где  $n$  равно не менее 1, и предпочтительно температура при следующем разделении твердой и жидкой фаз равна или превышает температуру предыдущего разделения твердой и жидкой фаз;

каждое разделение твердой и жидкой фаз включает: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательное перемешивание, контроль температуры  $T_n$  системы смеси в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления и проведение разделения твердой и жидкой фаз; при этом растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми; или

в альтернативном варианте: смешивание твердого вещества, полученного в результате предыдущего разделения твердой и жидкой фаз, с растворителем, необязательно перемешивание, контроль температуры  $T_n$  системы в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления и проведения разделения твердой и жидкой фаз, при этом разделение твердой и жидкой фаз ускоряется за счет использования растворителя в качестве среды, имеющего определенную температуру, что позволяет контролировать температуру  $T_n$  в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления, и при этом растворитель представляет собой растворитель, в котором компоненты, подлежащие разделению, являются слаборастворимыми, практически нерастворимыми или нерастворимыми.

29. Способ по пункту 28, отличающийся тем, что температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления;

предпочтительно температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 10 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления

компонента с высокой температурой плавления.

30. Способ по пункту 28, отличающийся тем, что проводят три или большее количество разделений твердой и жидкой фаз; температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 8 °С, температуру  $T_n$  при по меньшей мере промежуточном разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 8 °С до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 18 °С, и температуру  $T_n$  при последнем разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления +24 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

31. Способ по пункту 28, отличающийся тем, что процентное содержание по массе компонента с низкой температурой плавления составляет 10%-40%, и предпочтительно 15%-30%; температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 6 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 15 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления;

более предпочтительно температуру  $T$  при первом разделении твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления компонента с низкой температурой плавления до температуры плавления компонента с низкой температурой плавления + 3 °С, а температуру  $T_n$  при по меньшей мере одном разделении твердой и жидкой фаз из  $n$  последующих разделений твердой и жидкой фаз контролируют в диапазоне от температуры плавления

компонента с низкой температурой плавления + 20 °С до температуры плавления компонента с высокой температурой плавления.

32. Способ получения супрамолекулы аминокислоты, включающий этап удаления примеси из неочищенного продукта N-длинноцепочечной ациламинокислоты, описанного в любом из пунктов 10-21, при котором структурная реконструкция происходит во время удаления примеси.

33. Супрамолекула аминокислоты, полученная способом по пункту 32.

34. Супрамолекула аминокислоты по пункту 33, отличающаяся тем, что процентное содержание по массе длинноцепочечной жирной кислоты составляет 5% или менее, предпочтительно 3% или менее, и наиболее предпочтительно 0,5%-3%;

и/или процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 3% или более, предпочтительно 5% или более, более предпочтительно 8% или более и наиболее предпочтительно 10% или более.

35. Супрамолекула аминокислоты, содержащая супрамолекулярную структуру, самособирающуюся из N-длинноцепочечной ациламинокислоты и дипептида N-длинноцепочечной аминокислоты, при этом процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной аминокислоты составляет 3% или более, предпочтительно 5% или более, более предпочтительно 8% или более, и наиболее предпочтительно 10% или более.

36. Супрамолекула аминокислоты по пункту 35, отличающаяся тем, что указанная супрамолекула аминокислоты представляет собой супрамолекулу аминокислоты, имеющую среднее содержание дипептида, и процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 5% или более, предпочтительно 10% или более и менее 15% по массе; или

в альтернативном варианте супрамолекула аминокислоты представляет собой

супрамолекулу аминокислоты, имеющую высокое содержание дипептида, и процентное содержание по массе дипептида N-длинноцепочечной ациламинокислоты составляет 15% или более, и предпочтительно 20% или более.

37. Супрамолекула аминокислоты по пункту 35 или 36, отличающаяся тем, что процентное содержание по массе длинноцепочечной жирной кислоты составляет 5% или менее, предпочтительно 3% или менее, и наиболее предпочтительно 0,5%-3%.

38. Супрамолекула аминокислоты по любому из пунктов 33-37, отличающаяся тем, что супрамолекула аминокислоты имеет характерный ионный пик в диапазоне 541-545 в масс-спектре, детектируемом на масс-спектрометре AB4500 с режимом сканирования Q1SCAN, режимом ионизации ESI (-) и диапазоном сканирования  $m/z = 200-600$ ;

и/или супрамолекула аминокислоты имеет 3 или 4 групповых пика в диапазоне времени удерживания 30-45 мин на хроматограмме, детектируемой на высокоэффективном жидкостном хроматографе, оснащенном ультрафиолетовым детектором с колонкой ODS-2 HYPERSIL C18 250 × 4,6 мм × 5 мкм, длиной волны 210 нм и подвижной фазой – метанол:20 ммоль/л калийный дигидрогенфосфатный буфер (pH 3,0) = 70:30 (об./об.).

39. Супрамолекула аминокислоты по любому из пп. 33-38, отличающаяся тем, что супрамолекула аминокислоты отвечает одному или большему количеству из следующих условий: а, твердый порошок супрамолекулы аминокислоты имеет столбчатую, стержнеобразную, нитевидную или веревчатую микроморфологию; б, супрамолекула аминокислоты имеет начальную температуру плавления 78 °С или выше и конечную температуру плавления 87 °С или выше, и предпочтительно начальную температуру плавления 80 °С или выше и конечную температуру плавления 90 °С или выше, при измерении капиллярным методом; с, супрамолекула аминокислоты имеет пиковую температуру DSC 86 °С или выше, предпочтительно 88 °С или выше и более

предпочтительно 90 °С или выше; d, натриевая соль супрамолекулы аминокислоты имеет среднечисловую молекулярную массу 5000-250000, предпочтительно 10000-150000 и более предпочтительно 15000-100000.

40. Супрамолекула аминокислоты по любому из пунктов 33-39, отличающаяся тем, что указанная супрамолекула аминокислоты отвечает одному или большему количеству из следующих условий:

a, N-длинноцепочечную ацильную группу в N-длинноцепочечной ациламинокислоте и дипептид N-длинноцепочечной ациламинокислоты выбирают из одной или большего количества следующих групп: октаноил, каприноил, ундеканоил, лауроил, миристоил, пентадеканоил, пальмитоил, стеароил, олеоил, линолеоил, изостеароил, жирный ацил кокосового масла или жирный ацил пальмового масла, предпочтительно жирный ацил или лауроил кокосового масла, и наиболее предпочтительно лауроил;

b, аминокислоту в N-длинноцепочечной ациламинокислоте и дипептиде N-длинноцепочечной ациламинокислоты получают из одной или большего количества следующих аминокислот: глицин, аланин, глутаминовая кислота, саркозин, аспарагиновая кислота, лейцин, изолейцин, валин, треонин, пролин, фенилаланин, аргинин и лизин, предпочтительно аланин, глицин, глутаминовая кислота, саркозин, аргинин или лизин и наиболее предпочтительно L-аланин;

c, длинноцепочечную жирную кислоту выбирают из одной или большего количества следующих кислот: октиловая кислота, каприновая кислота, ундекановая кислота, лауриновая кислота, миристиновая кислота, пентадекановая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, олеиновая кислота, линолевая кислота, изостеариновая кислота, жирная кислота кокосового масла или жирная кислота пальмового масла, предпочтительно жирная кислота кокосового масла или лауриновая кислота и наиболее предпочтительно лауриновая кислота.

41. Супрамолекула аминокислоты по любому из пунктов 33-40, отличающаяся тем, что N-длинноцепочечная ациламинокислота представляет собой N-лауроил-L-аланин, дипептид N-длинноцепочечной ациламинокислоты представляет собой N-лауроил-L-аланил-L-аланин, а длинноцепочечная жирная кислота представляет собой лауриновую кислоту.

42. Соль супрамолекулы аминокислоты, образованная из супрамолекулы аминокислоты по любому из пунктов 33-41, и основания.

43. Соль супрамолекулы аминокислоты по пункту 42, отличающаяся тем, что основание выбирают из одного или большего количества следующих оснований: неорганическое основание, органический амин и основная аминокислота; при этом неорганическое основание выбирают из одного или большего количества следующих оснований: гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия и карбонат калия и предпочтительно гидроксид натрия или гидроксид калия; органический амин выбирают из амина и алканоламина; основную аминокислоту выбирают из одной или большего количества следующих аминокислот: аргинин, лизин и гистидин, предпочтительно аргинин или лизин.

44. Применение супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов 33-43 в чистящей композиции, моющей композиции, косметической композиции или медицинской композиции;

или в качестве поверхностно-активного вещества или эмульгатора.

45. Применение супрамолекулы аминокислоты и/или ее соли по любому из пунктов 33-43 для адсорбции масляных пятен или микроорганизмов или для стерилизации, дезодорации или удаления остатков пестицидов.

46. Чистящая композиция, содержащая супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов 33-43 и предпочтительно содержащая соль аргинина или соль лизина супрамолекулы аминокислоты.

47. Чистящая композиция по пункту 46, отличающаяся тем, что указанная

чистящая композиция представляет собой детергентное средство, жидкость для стирки, мыло, стиральный порошок, средство для мытья посуды, маску для лица, шампунь, гель для душа, очищающее средство для лица, средство для снятия макияжа, жидкость для полоскания рта, средство для бритья, дезинфицирующее средство для рук, чистящий лосьон или очищающий крем.

48. Зубная паста, содержащая супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов 33-43 и предпочтительно содержащая соль аргинина или соль лизина супрамолекулы аминокислоты.

49. Косметическая композиция, содержащая супрамолекулу аминокислоты и/или ее соль по любому из пунктов 33-43 и предпочтительно содержащая соль аргинина или соль лизина супрамолекулы аминокислоты.

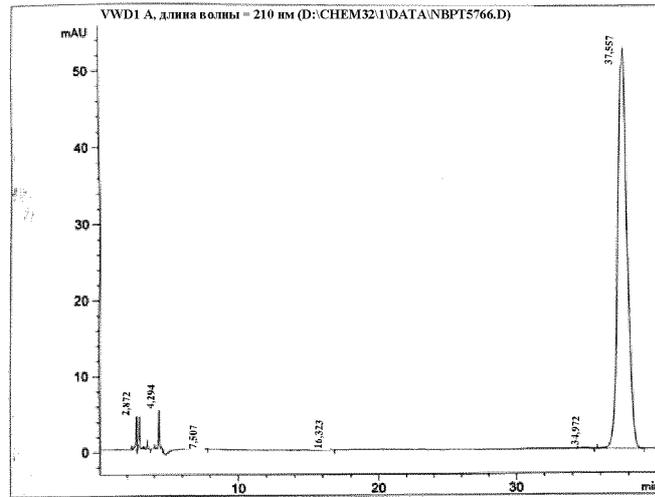


Рис. 1

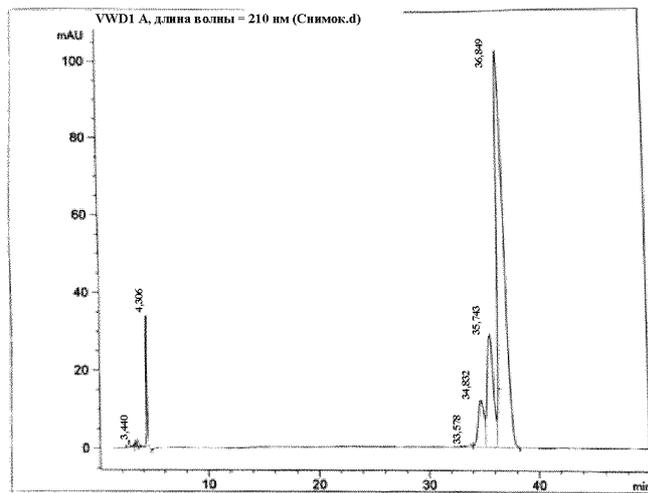


Рис. 2

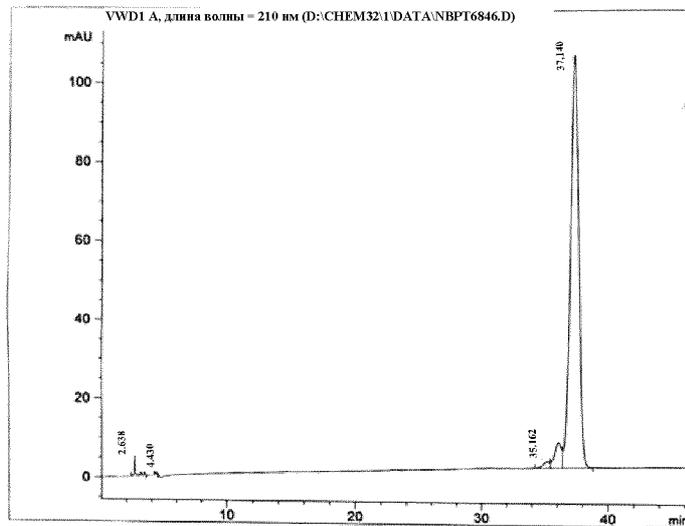


Рис. 3

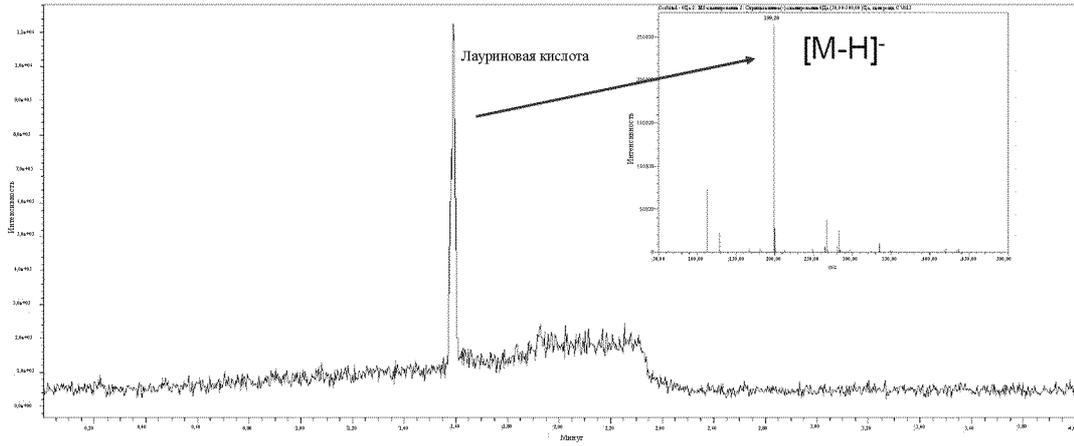


Рис. 4

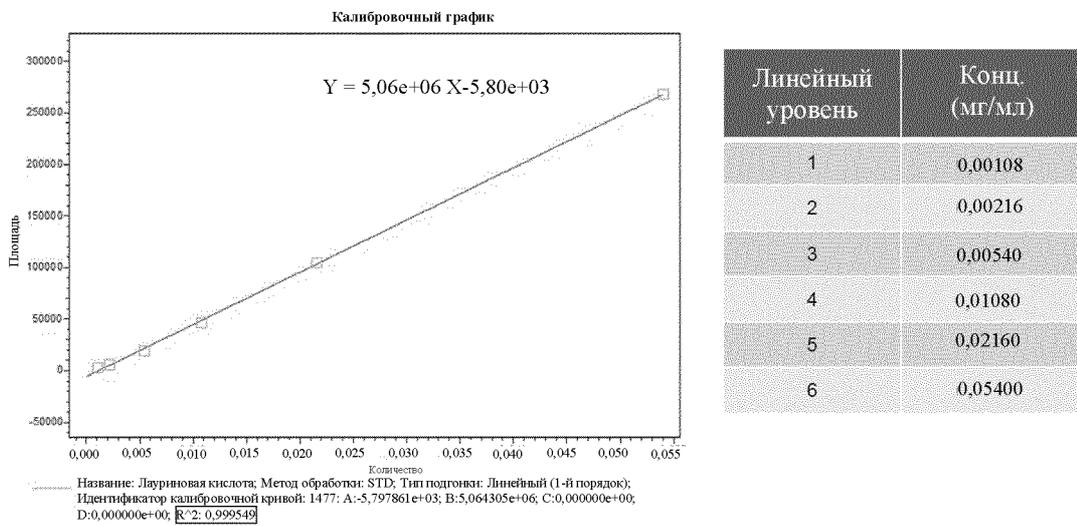


Рис. 5

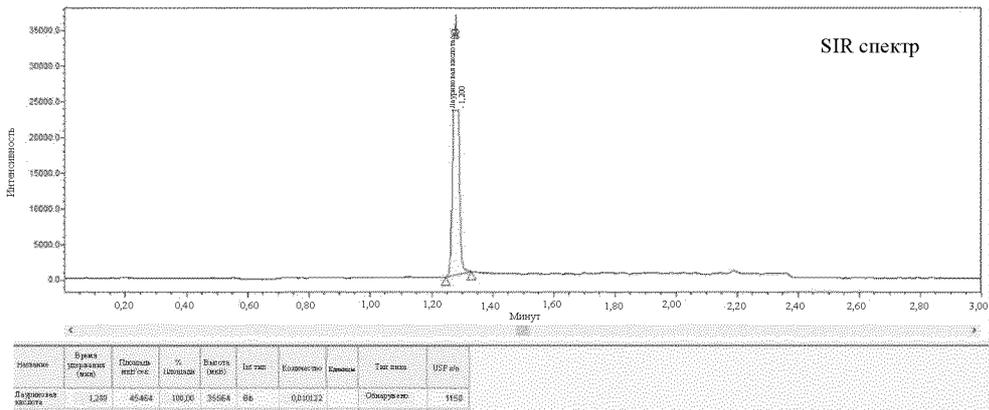


Рис. 6

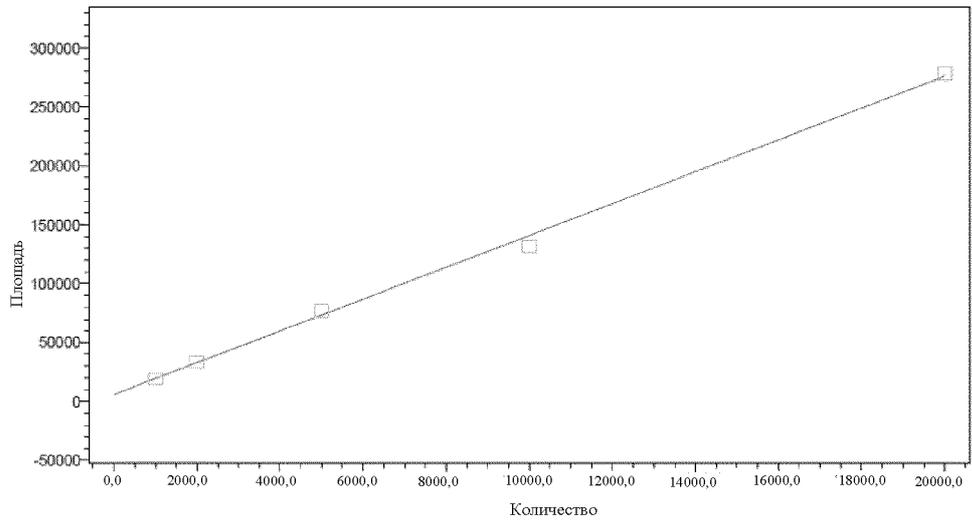


Рис. 7

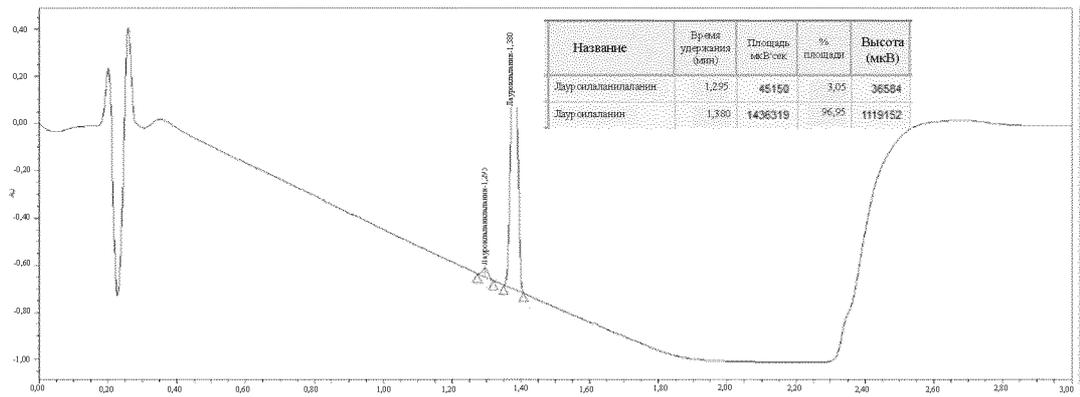


Рис. 8

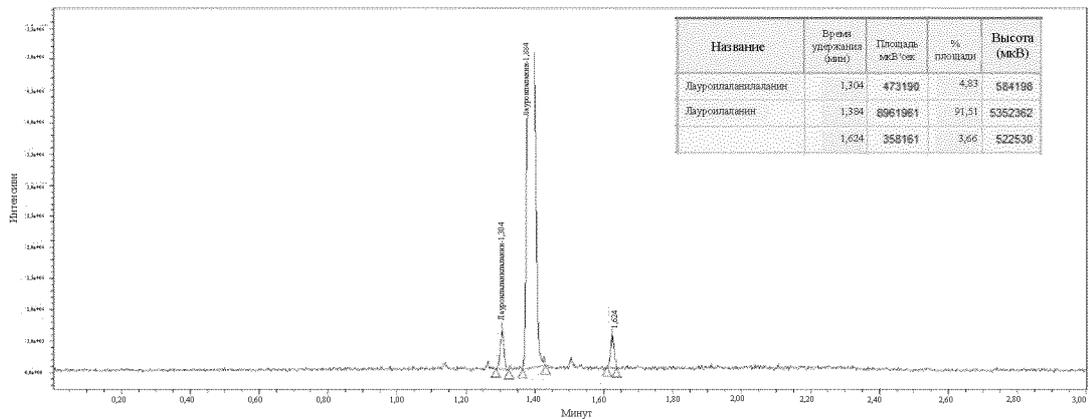


Рис. 9

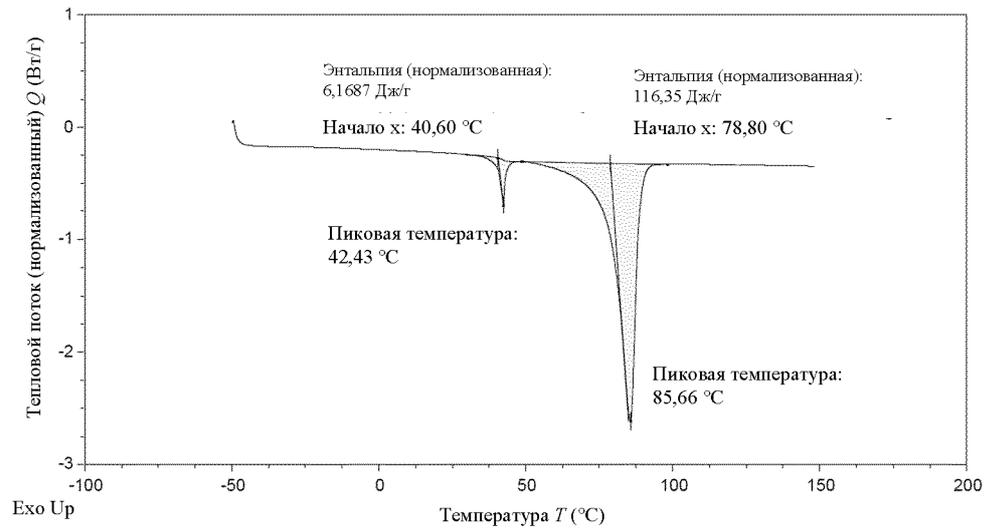


Рис. 10

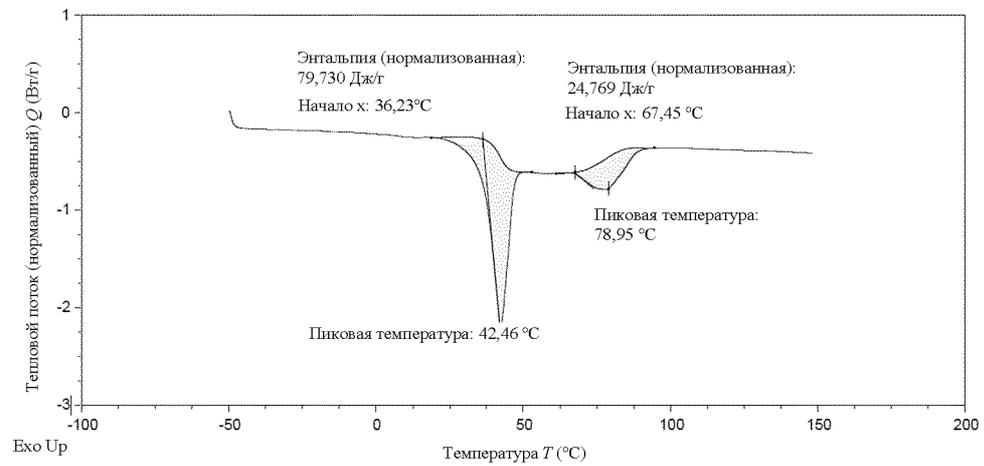


Рис. 11

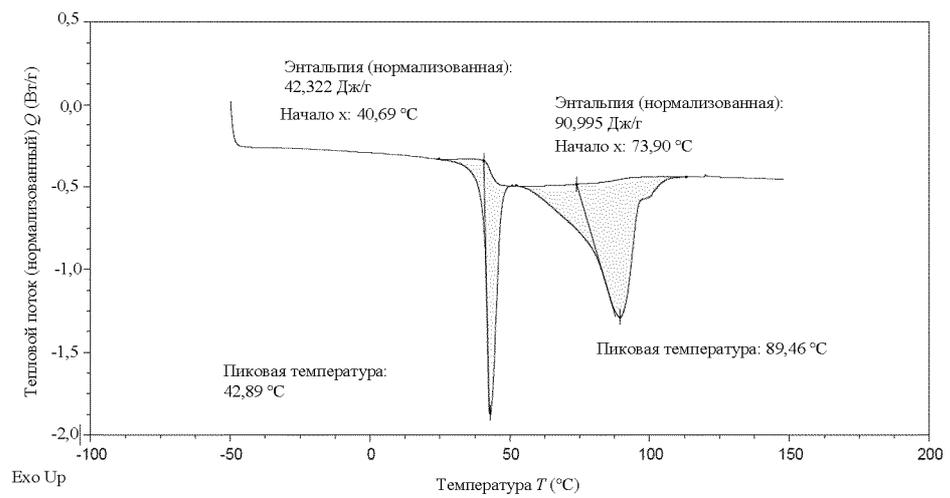


Рис. 12

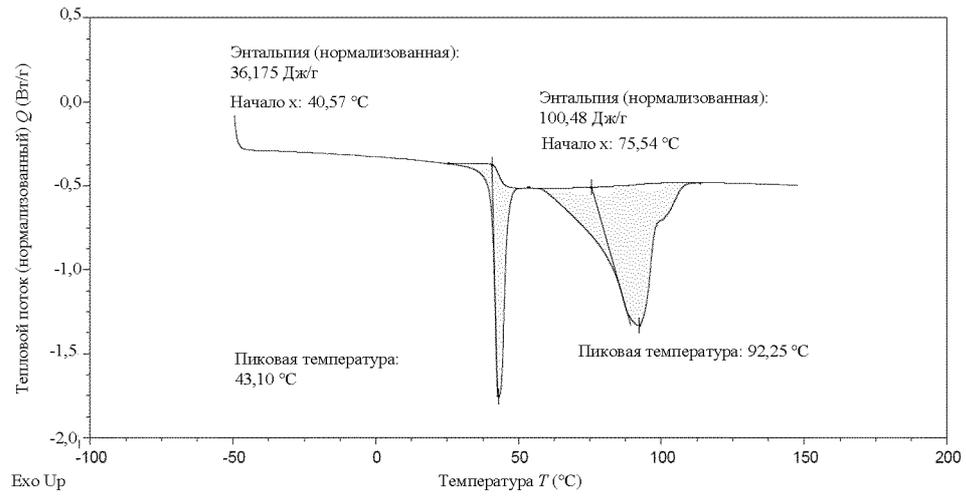


Рис. 13

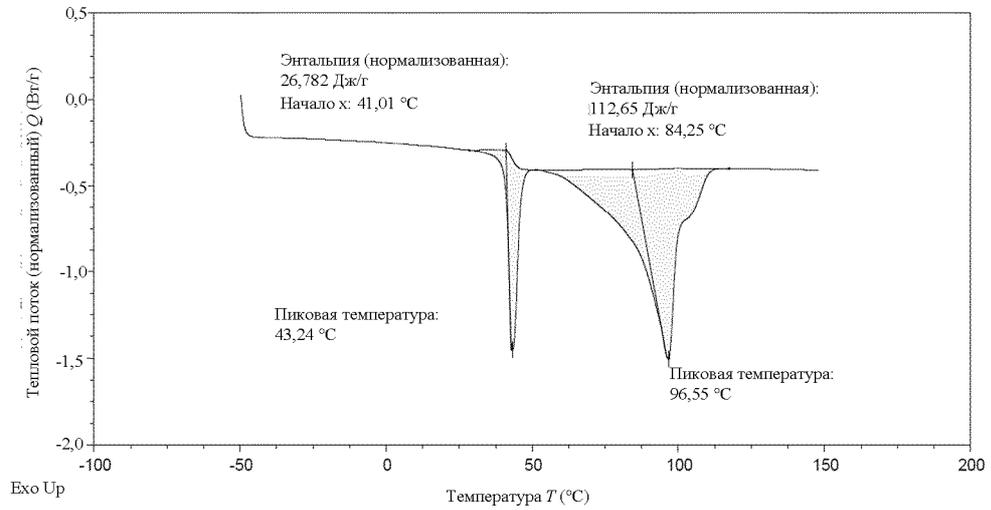


Рис. 14

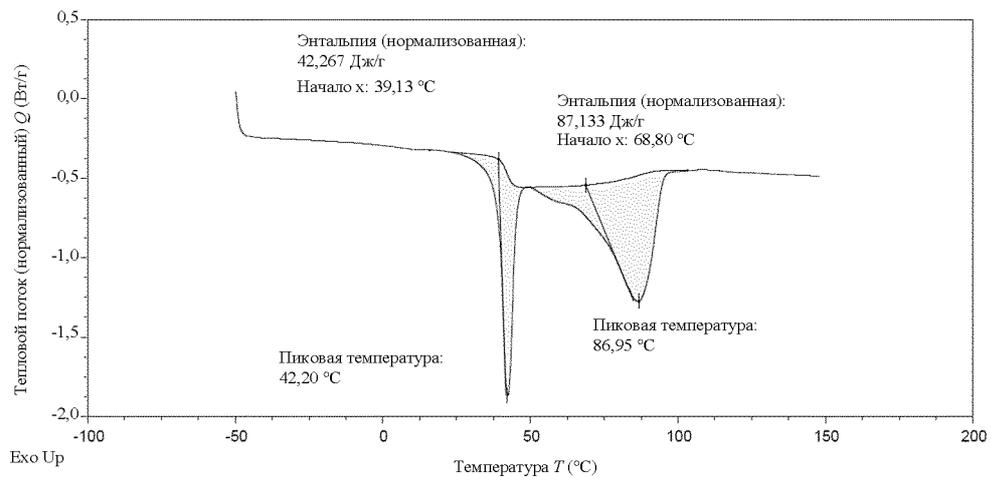


Рис. 15

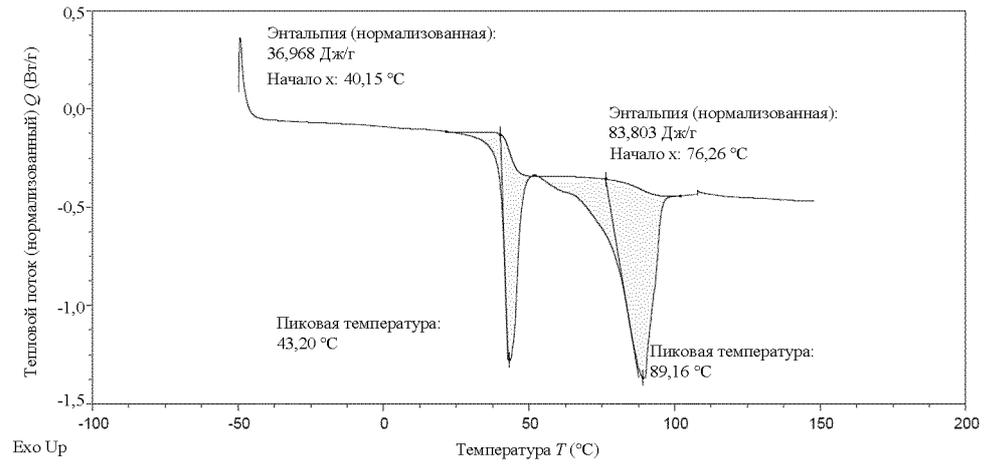


Рис. 16

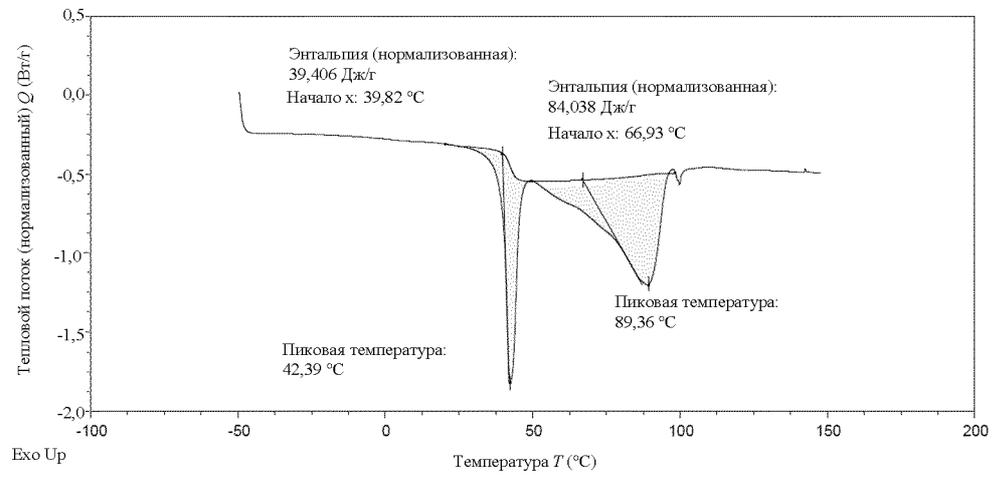


Рис. 17

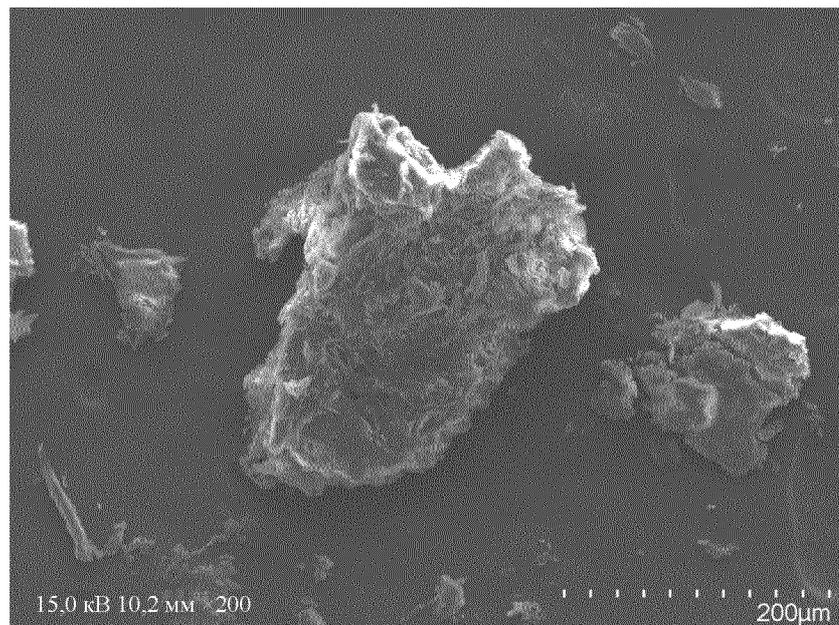


Рис. 18а

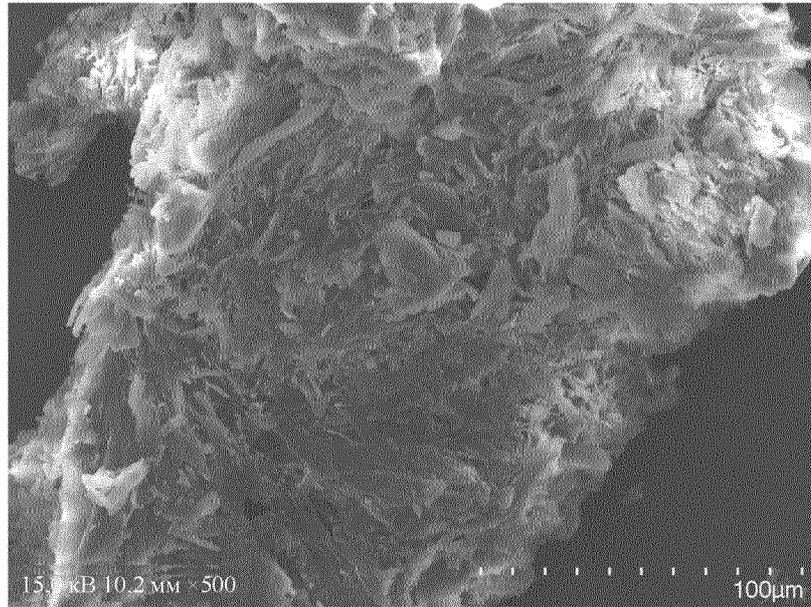


Рис. 18b

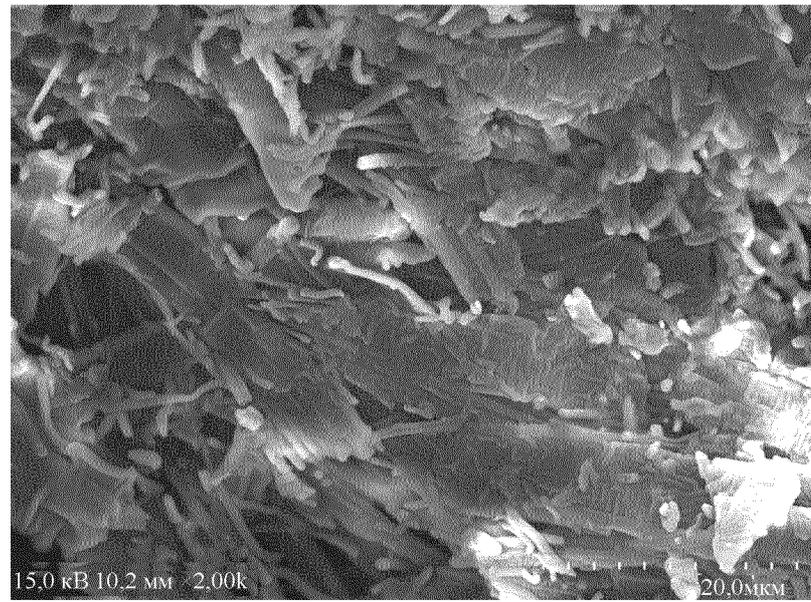


Рис. 18с

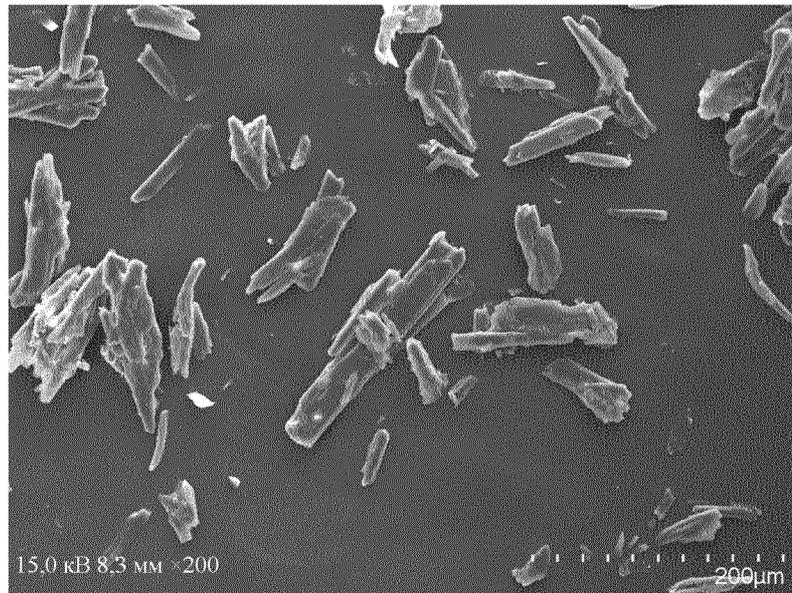


Рис. 19а

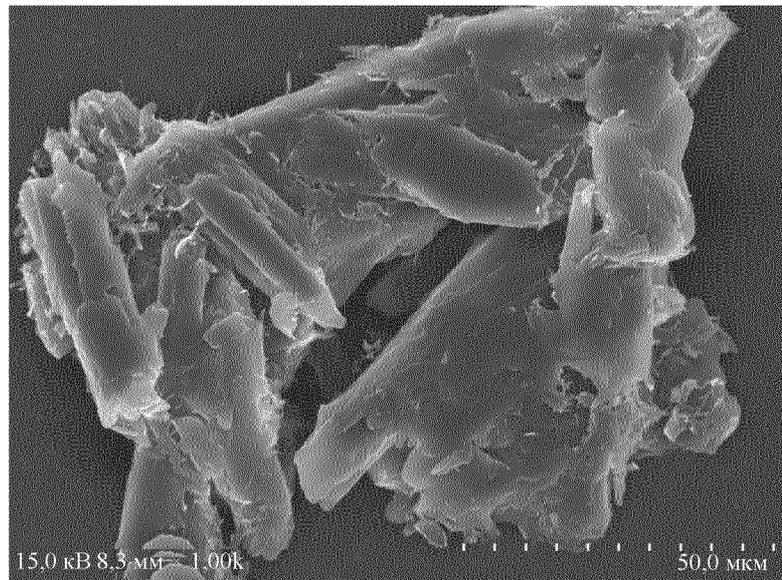


Рис. 19б

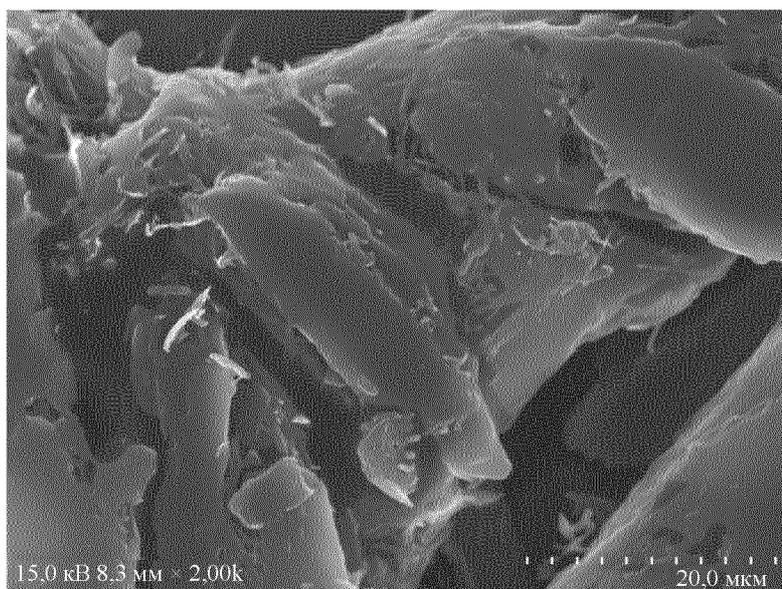


Рис. 19с

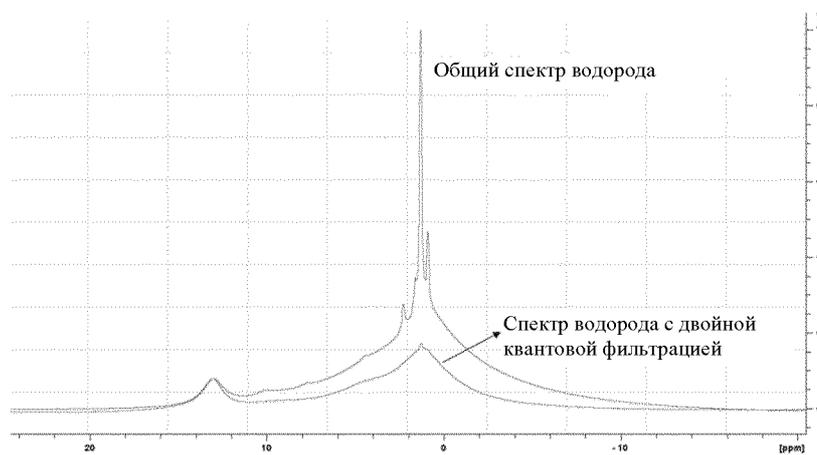


Рис. 20а

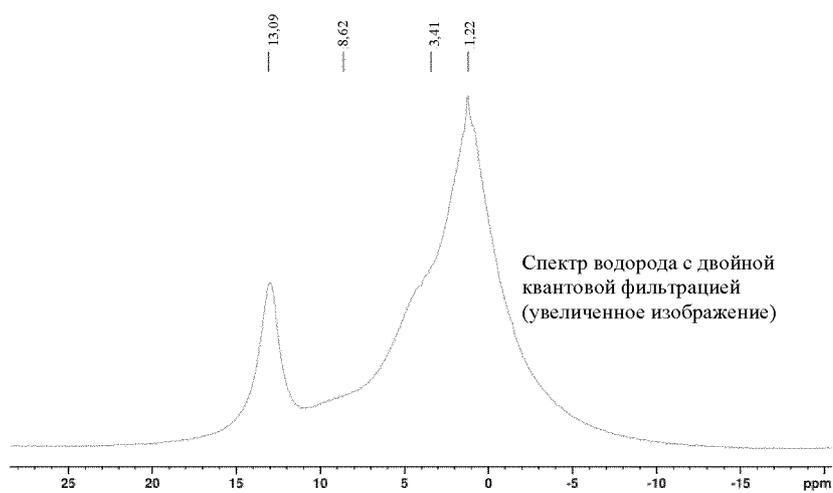


Рис. 20б

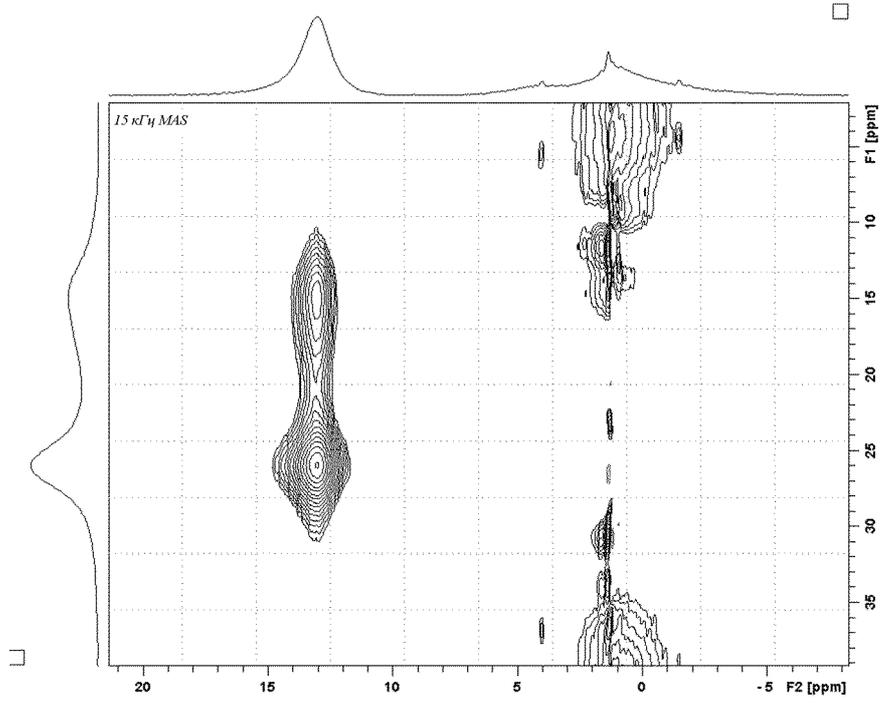


Рис. 20с

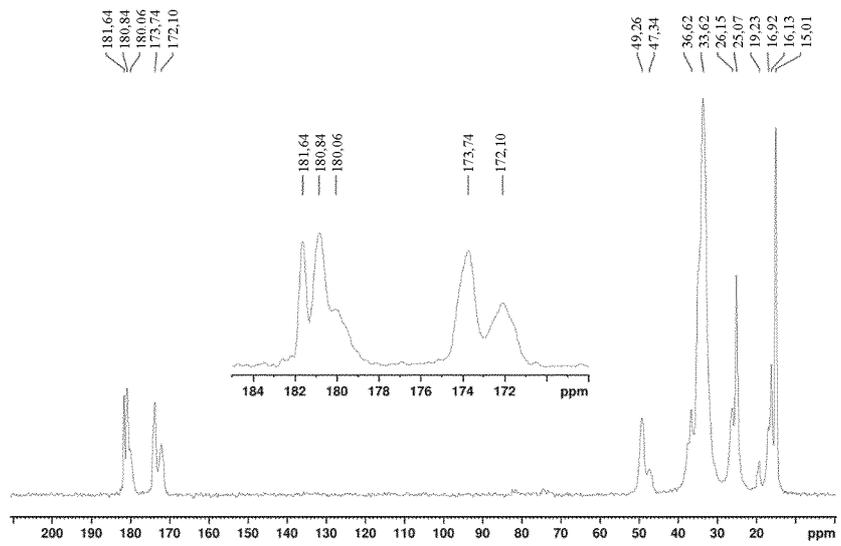


Рис. 20d

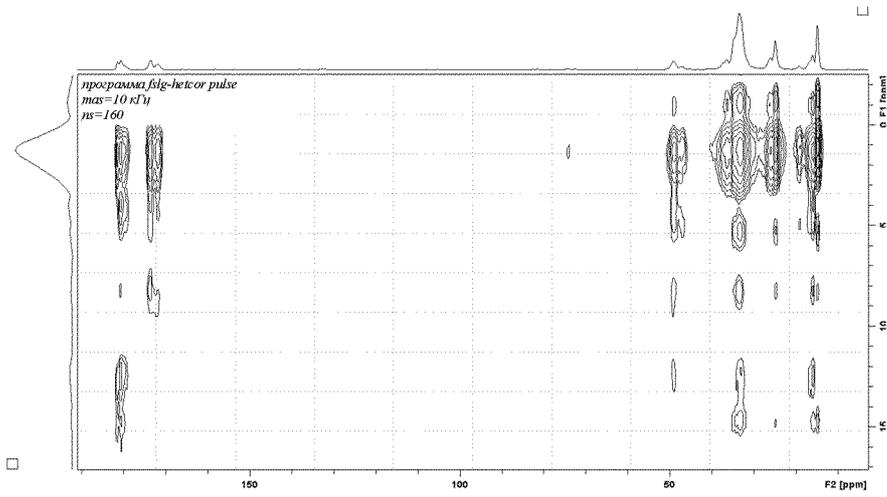


Рис. 20е

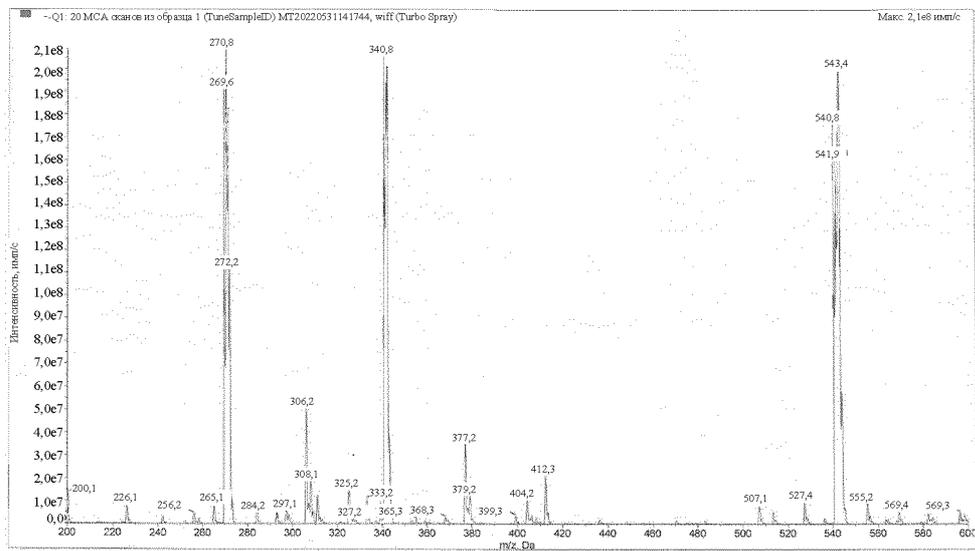


Рис. 21

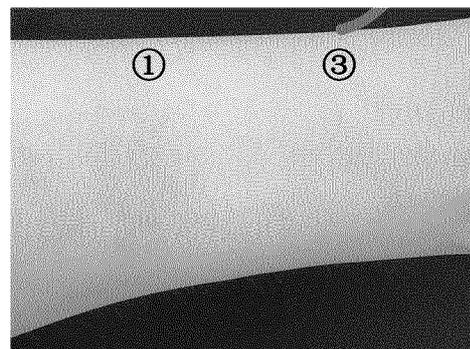
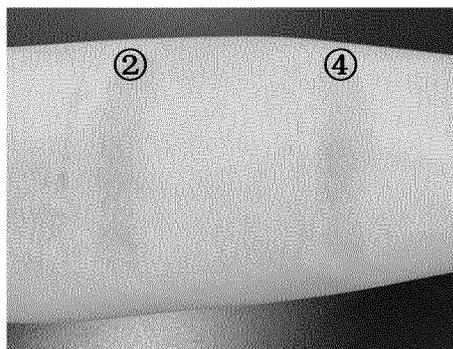


Рис. 22

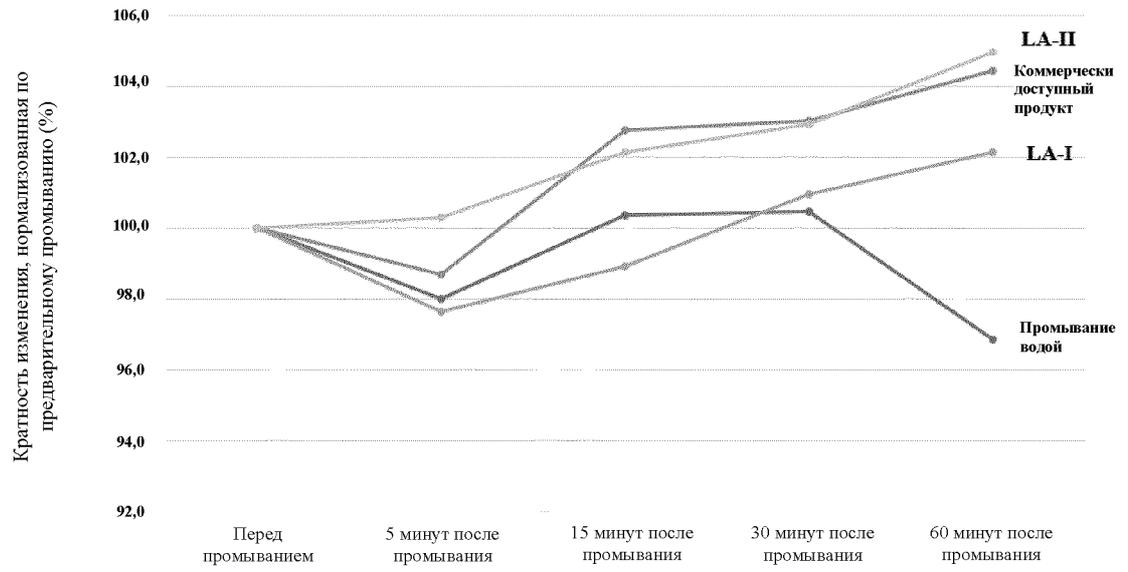


Рис. 23