

PATENTE DE INVENCION

Case 1531-Spain

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION	C. A23
CLAS.	607
SUBCLAS.	C 2

375379



Memoria Descriptiva

sobre:

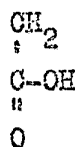
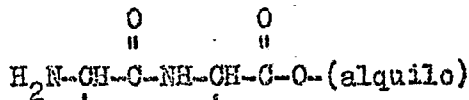
Procedimiento para la preparaci3n de composiciones
edulcorantes.

Solicitante G.D. SEARLE & CO.,

entidad norteamericana, residente en
P.O. Box 5110, Chicago, Illinois 60680,
EE. UU. de A.

La presente invenci3n se relaciona con un
procedimiento para la preparaci3n de composiciones edul-
corantes, a base de derivados dipeptidos de f3rmula ge-
neral:

375379



(I)

5.

en la que R se elige del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un radical hidroxil y un radical alcoxi que contenga de 1 a 7 átomos de carbono, conteniendo el radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y siendo la configuración estereoquímica DL-DL, L-L, DL-L ó L-DL.

10.

Ejemplos de radicales alquilo simbolizados en la anterior fórmula estructural son metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo y los isómeros de cadena ramificada de los mismos.

15.

Los derivados dipéptidos de la presente invención se encuentran unívocamente caracterizados por la propiedad, completamente inesperada, de poseer un sabor dulce. Así, en virtud de tener esta propiedad, estos compuestos pueden emplearse efectivamente para impartir dulzor a materiales comestibles. Por el término "materiales comestibles", tal como se emplea aquí y a lo largo de toda la memoria, se quiere dar a entender todas aquellas sustancias no tóxicas que pueden ser consumidas por las personas o animales en forma líquida.

20.

375379



-3-

- da o sólida. Ejemplos de tales sustancias son: alimentos, incluyendo sustancias alimenticias; artículos alimenticios preparados; goma de mascar y bebidas; aditivos alimentarios, incluyendo agentes sazonantes y colorantes así como realzantes del sabor; y preparados farmacéuticos.
- 5.
- Los compuestos de fórmula (I) proporcionan ventajas como agentes edulcorantes a la vista de su forma física y estabilidad. Así, por ejemplo, una especie representativa de fórmula (I), es decir, éster metílico de L- α -aspartil-L-hexahidrofénilalanina, ha resultado ser un material cristalino que no posee propiedades higroscópicas. En adición, su alta potencia edulcorante junto con su derivación de fuentes naturales, es decir, amino ácidos naturalmente producidos, implica la ausencia de propiedades tóxicas y la presencia de bajo contenido calórico en cantidades que son adecuadas para su listo uso como edulcorantes. En vista de su forma cristalina, solubilidad en agua y estabilidad, los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en varias formas adecuadas para su utilización como agentes edulcorantes. Las formas típicas que pueden emplearse son: formas sólidas, tales como polvos, tabletas, gránulos y grageas; y formas líquidas, tales como soluciones, suspensiones, jarabes, emulsiones, así como otras formas generalmente utilizadas, particularmente adecuadas para su combinación con materiales compatibles. Estas formas pueden consistir en los compuestos de fórmula (I), solos o en asociación con vehículos no tóxicos de agentes edulcorantes, es decir, sustancias no
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.

375379

9



-4-

- tóxicas normalmente empleadas en asociación con agentes edulcorantes. Dichos vehículos adecuados incluyen líquidos, tales como agua, etanol, sorbitol, glicerol, ácido cítrico, aceite de maíz, aceite de cacahuate, aceite de soja, aceite de sesamo, propilenglicol, dextrosa, miel y parafina líquida y sólidos tales como lactosa, celulosa, almidón, dextrina y otros almidones modificados, fosfato cálcico y sulfato di- y tri-cálcico.
5. Evidentemente incompatibles para su uso con los agentes edulcorantes de fórmula (I) serán los vehículos tóxicos, tales como metanol y dimetilsulfóxido.
- 10.

- Similarmente útiles y compatibles son las nuevas composiciones que contienen un dipéptido de fórmula (I) combinado con un agente edulcorante conocido, tal como sacarina o ciclamato, cuyas combinaciones, como resultado del efecto sinérgico observado, poseen una potencia edulcorante realizada.
- 15.

- Las sustancias que a continuación se citan constituyen materiales comestibles específicos que pueden edulcorarse por la adición de un compuesto de fórmula (I), o por la adición de una nueva combinación del agente edulcorante dipeptido de fórmula (I) con un agente edulcorante conocido, tal como sucrosa, sacarina o ciclamato, sólo o en combinación con un vehículo no tóxico de agente edulcorante para el mismo. Tales ejemplos incluyen: frutas; vegetales; zumos; productos cárnicos, tales como jamón, tocino y embutidos; productos de huevos; concentrados de frutas; gelatinas y productos similares a las gelatinas, tales como compotas, jalea, conservas, etc.; productos lácteos, tales
- 20.
- 25.
- 30.

375379



1974

-5-

- como crema de helado, crema de agrios y sorbetes; escarchados; jarabes que incluyen melazas; maiz, trigo, centeno, avena y productos del arroz, tales como pan, cereales, pasta y mezclas de pasteles; pescado; queso
5. y productos del queso; carnes de nueces y productos de nueces; bebidas, tales como café, té, bebidas dulces carbonatadas o no, cervezas, vinos y otros licores; y preparados tales como pastillas sazonadas de caramelos y frutas; y condimentos tales como hierbas, especias
10. y salsas; realzantes del sabor tales como glutamato monosódico; y goma de mascar. Ejemplos adicionales de los tipos de productos comerciales en los que puede emplearse un agente edulcorante de fórmula (1), o una combinación del mismo con un agente edulcorante conocido,
15. son: productos envasados preparados tales como azúcar dietético, edulcorantes líquidos, mezclas sazonantes granuladas que una vez reconstituídas con agua proporcionan bebidas no carbonatadas, mezclas de pudín instantáneas, café instantáneo y té, blanqueantes del café,
20. mezclas de leche malteadas, alimentos favoritos, pienso para ganado, tabaco y productos de tocador, tales como elixires y pasta de dientes, así como preparados farmacéuticos y otros productos de las industrias de alimentación, farmacéutica y otras diversas. Ejemplos de la
25. preparación de 4 de tales productos edulcorados se indican a continuación.

Café.

30. Se añadió a un café de infusión, caliente, rehidratado, una muestra de éster metílico de L-tyrosyl-L-hexahidrofénilalanina, hasta que el contenido

375379



-6-

5. del dipeptido en la solución alcanzara 0,033%. Tras comparación con soluciones similarmente comparadas de café edulcorado con sucrosa, se encontró que para alcanzar el mismo grado de dulzura era necesario una solución al 4% de sucrosa. Por consiguiente, en café negro, el dipeptido de fórmula (I) exhibía una potencia edulcorante de 150 veces la de la sucrosa.

Concentrado de bebida en polvo.

10. Se preparó el polvo mediante mezcla de 0,05 partes de ácido cítrico, 0,04 partes de un sazonnante de fresa de imitación, 0,09 partes de éster metílico de L- α -aspartil-L-hexahidrofénilalanina y 0,609 partes de lactosa. El polvo se disolvió entonces en 100 partes de agua de manantial y la bebida resultante

15. se evaluó a temperatura ambiente. La muestra se comparó con una muestra similar, preparada como anteriormente se ha indicado con la excepción de que el ingrediente dipeptido se sustituyó por 9 partes de sucrosa y 0,87 partes de dextrosa. Una vez saboreadas, se determinó que las dos muestras alcanzaron el mismo grado de

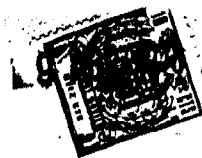
20. dulzura y por consiguiente se llegó a la conclusión de que en concentrados en polvo de este tipo, el compuesto de fórmula (1) exhibía 125 veces la potencia edulcorante de la sucrosa.

25. Refresco de naranja carbonatada.

30. Se preparó un suministro de jarabe de embotellador mediante mezcla de 5,5 ml de una solución acuosa al 50% de ácido cítrico con 150 ml de agua, disolución de 2 g de éster metílico de L- α -aspartil-L-hexahidrotirosina en aquella solución, adición

375379

-7-



5. sucesiva de 7,02 ml de base sazonzante de naranja y 2,7 g de benzoato sódico y dilución de aquella mezcla a 200 ml con agua. Se transfirieron muestras de 29,5 ml de ese jarabe de embotellador a botellas de 177 ml y se añadieron 100 ml de agua corriente fría a cada una de las botellas. A cada botella se añadieron a continuación 42 ml de agua fría de embotellamiento cargada (5 volúmenes de dióxido de carbono) para conseguir la carbonación. Se cerró cada botella y se mezclaron los contenidos. La comparación de las últimas muestras con refresco de naranja que contenía la cantidad de sucrosa 50 veces la del citado derivado dipéptido reveló la inexistencia de diferencia detectable en dulzura.
10. >

Formulación de la Solución Edulcorante.

15. Se calentaron 3,78 l. de agua destilada o desionizada a 71,1-82,2°C y se añadieron 10,3 ml de ácido benzoico y 5,16 ml de p-hidroxibenzoato de metilo. Una vez disueltos estos preservativos, se añadieron 3,78 l. mas de agua destilada o desionizada. Se llevó
20. la solución a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 0,14 kg. de éster metílico de L- α -aspartil-L-hexahidrofenilalanina. Se añadió agua destilada o desionizada para llevar el volumen a 9,45 l. Cada cucharilla de la solución edulcorante es equivalente a
25. 1,6 cucharillas de azúcar aproximadamente.

30. Se determinó que la propiedad edulcorante de las sustancias dipéptidas de esta invención es función de la estequiometría de los amino ácidos individuales, por ejemplo, ácido aspártico, fenilalanina, tirosina y O-alkil éteres de tirosina, de los cuales

375379

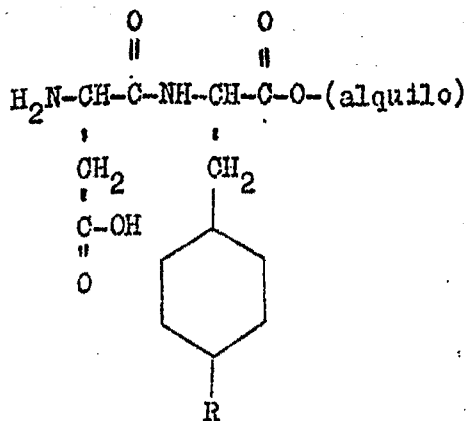
9 AB



-8-

5. se derivan los peptidos. Cada uno de los amino ácidos, pueden existir tanto en la forma D como en la L, pero se ha determinado que los isómeros L-L, por ejemplo, derivados de ésteres de L- α -aspartil-L-hexahidrofénilalanina, son especialmente dulces mientras no estén los correspondientes isómeros, D-D, D-L y L-D. Sin embargo, las mezclas que contienen los isómeros L-L, es decir, DL-DL, L-DL ó DL-L comparten igualmente aquella propiedad edulcorante.
10. Los agentes edulcorantes de la presente invención son especialmente útiles para diabéticos como sustituyentes del azúcar. Carecen adicionalmente del desagradable sabor ulterior exhibido por los edulcorantes sintéticos, tales como sacarina y ciclamato.
15. N O T A
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES EDULCORANTES; caracterizándose por lo siguiente:
- 20.
- 25.

1ª - Procedimiento para la preparación de composiciones edulcorantes, caracterizado porque comprende mezclar un compuesto de fórmula general:



(I)

5. en la que R se elige del grupo consistente en un átomo de hidrógeno, un radical hidroxilo y un radical alcoxi que contiene de 1 a 7 átomos de carbono, conteniendo el radical alquilo de 1 a 7 átomos de carbono y siendo la configuración estereoquímica DL-DL, L-L, DL-L o L-DL, con un vehículo edulcorante no tóxico.
10. 2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como compuesto activo se mezcla el éster metílico de L- α -aspartil-L-hexahidrofénilalanina.
15. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque como compuesto activo se mezcla el éster metílico de L- α -aspartil-L-hexahidrotirosina.
- 4ª - Procedimiento para la preparación de composiciones edulcorantes, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de nueve hojas escritas a máquina por una sola cara.

9 ABR 1970

Madrid,

G. J. SEARLE & CO.,

J. GOMEZ ACEBO Y MODA
 por F. Hernández Rul