



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 77670
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti- ja rekisterihallitus
 Patenttijulkaisu 10/01/1989

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 K 5/06, A 23 L 1/236

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning 830726
 (22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 03.03.83
 (23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag 03.03.83
 (41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 05.09.83
 (44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
 Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.12.88
 (86) Kv. hakemus - Int. ansökan
 (32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet 04.03.82
 USA(US) 354574 Toteennäytetty-Styrkt

(71) G.D. Searle & Co., P.O. Box 5110, Chicago, Illinois, USA(US)

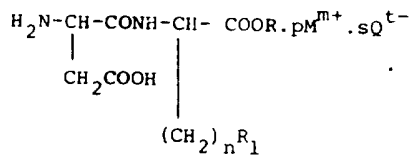
(72) Josef Hengko Tsau, Prospect Heights, Illinois, USA(US)

(74) Oy Kolster Ab

(54) Aspartaami-makeutusaineen metallikomplekseja ja niitä sisältäviä koostumuksia - Metallkomplexer av aspartam-sötningemedel och kompositioner som innehåller dessa

(57) Tiivistelmä

Keksintö koskee dipeptidimakeutusaineen metallikomplekseja, joilla on kaava:



jossa stereokemiallinen konfiguraatio on:

DL-DL, DL-L, L-DL tai L-L, jossa R on

a) alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia,

b) alkyyliaryyli, jonka alkyylisosassa on 1 - 6 hiiliatomia ja aryyliosassa 6 - 10 hiiliatomia, tai

c) sykloalkyyli, jossa 3 - 7 hiiliatomia, jossa R₁ on:

a) alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia,

b) tyydyttynyt, tyydyttymätön tai osittain tyydyttynyt kuusi hiiliatomia sisältävä rengas, joka voi olla substituoitu R₂:lla,

jossa R₂ on:

a) hydroksiryhmä,

b) alkoksiryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia,

c) alkyyli, jossa on 1 - 6 hiiliatomia,

d) halogeeni tai

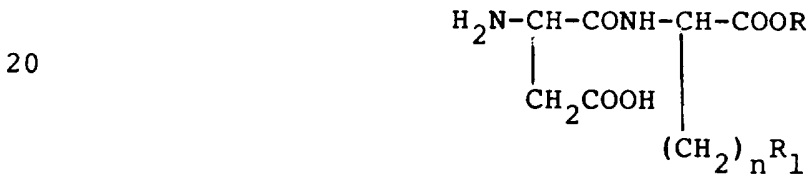
e) -S(O)_f(CH₂)_k(CH₃), jossa f on 0, 1 tai 2, k on kokonaisluku väliltä 0 - 5 sillä ehdolla,

että n on 1 tai 2, jossa n on kokonaisluku väliltä 0 - 5, jossa m ja t ovat kokonaislukuja joko samoja tai erilaisia, väliltä 1 - 3, jossa p on M^{m+}/dipeptidi makeutusaine -suhde, ja se voi olla 0,1 - 3, jossa s on Q^{t-}:n suhde dipeptidi makeutusaineeseen, ja jossa p x m = s x t, jossa M^{m+} on farmakologisesti hyväksyttävä metalli-ioni, tai farmakologisesti hyväksyttävien metalli-ionien yhdistelmä, jossa Q^{t-} on farmakologisesti hyväksyttävä anioni, tai farmakologisesti hyväksyttävien anionien yhdistelmä, jossa dipeptidi makeutusaineen metallikompleksi voi olla hydratoitunut tai hydratoitumaton. Näiden yhdisteiden liukenemisnopeus, liukoisuus ja stabiilisuus eri lämpötiloissa on parantunut ilman merkittävää makeuden vähenemistä.

Aspartaami-makeutusaineen metallikomplekseja ja niitä sisältäviä koostumuksia

Tämä keksintö koskee uusia makeutusaineita. Erityisesti tämä keksintö koskee aspartaami-makeutusaineiden metallikomplekseja, joiden liukenemisnopeus, liukoisuus ja stabiilisuus eri lämpötiloissa on parantunut ilman merkittävää makeuden vähenemistä.

On havaittu, että tietyt dipeptidiyhdisteet ovat hyvin makeita. Esimerkkejä näistä yhdisteistä on esitetty US-patenteissa no. 3 475 403, julkaistu 28. p:nä lokakuuta 1969, ja 3 492 131, julkaistu 27. p:nä tammikuuta 1970, ja lisäksi seuraavissa patenteissa: ZA-patentti no. 695 083, julkaistu 12. p:nä heinäkuuta 1969, ja no. 695 910, julkaistu 14. p:nä elokuuta 1969, ja DE-patentti no. 2 054 545, julkaistu 19. p:nä toukokuuta 1971. Yleisesti näitä yhdisteitä edustaa kaava:



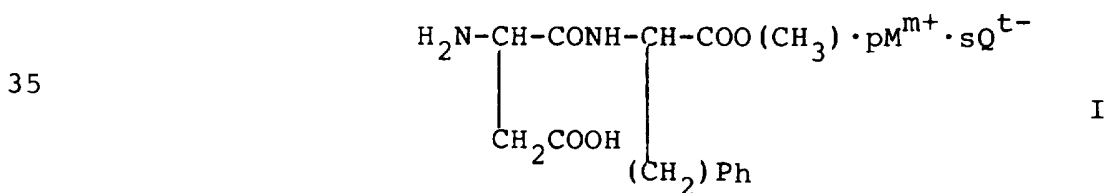
jossa R on alempi alkyyli, alempi alkyyliaryyli tai sykloalkyyli, n vastaa kokonaislukua 0-5, R₁ on a) fenyyli-ryhmä, b) alempi alkyyli, c) sykloalkyyli, d) R₂, jossa R₂ on hydroksi, alempi alkoksi, alempi alkyyli tai halogeeni, e) S(O)_m (alempi alkyyli), jossa m on 0, 1 tai 2, edellyttäen, että n on 1 tai 2, f) R₃, jossa R₃ merkitsee hydroksi- tai alkoksiryhmää, ja g) yksin- tai kaksinkertaisesti tyydyttymätön sykloalkyyli, jossa on enintään 8 hiiliatomia. Sopivimpia näiden yhdisteiden joukosta on aspartyyli-fenyylialaniinin alkyylesterit (US-patentti no. 3 492 131), jossa stereokemiallinen konfiguraatio on DL-L, L-L, DL-DL tai L-DL. Kuvaavia alempia alkyylestereitä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, butyyli-, pentyyli-, heksyyli-, hep-

tyyli- ja näiden kanssa isomeeriset haaraketjuiset alkyyliesterit, joista metyyliesteri on edullisin.

Näillä kaavan (I) mukaisilla dipeptideillä on merkittävät makeutusominaisuudet. Ongelmia on kuitenkin syntynyt näiden yhdisteiden käytössä kuivissa systeemeissä siten, että liukenemisnopeus vesiliuokseen on merkittävästi alhaisempi kuin sakkaroosin, absoluuttinen liukoisuus on heikko, ja yhdisteet hajoavat helposti yli 80°C lämpötilassa, esimerkkinä L-aspartyyli-L-fenyylialaniinin metyyliesteri (APM).

Dipeptidimakeuttajat ovat alalla hyvin tunnettuja, kuten aiemmin on kuvattu. Vaikka stabiilisuus-, liukene- misnopeus- ja liukoisuusongelmasta on paljon kirjoitettu, ongelman voittamiseksi ei ole tehty paljoa. US-patentissa no. 4 139 639 on kuvattu purukumiseos, jossa APM on kiinnitetty arabikumiin ja/tai moniarvoisen metalli-ionin sisältävän yhdisteen ja hyytelöitymättömän tärkkelyksen substituoidun dikarboksyylihapon happoesterin happoesterin reaktiotuotteeseen, ja näin saatiin kapseloitu APM-kumiseos, joka lisää APM:n stabiiliutta. Lisäksi US-patentissa no. 4 029 701 kuvataan dipeptidimakeutusaineiden vetyhalogenidisuoloja, joiden mainitaan parantavan liukene- misnopeutta. Mutta vetykloridisuoloilla ei ole lämpö- stabiilisuutta eikä liukoisuus ole havaittavasti parempi. Clickman kuvaa US-patentissa 3 761 288 aspartaamin spray- kuivausta, joka nostaa aspartaamin liukoisuutta ja mahdollistaa aspartaamin spraykuivauksen 100°C tai sitä korkeam- massa lämpötilassa ilman, että huomattavaa hajoamista ta- pahtuu, mutta vain jos kontaktiaika on lyhyt kuten nor- maaleissa spraykuivaustekniikoissa.

Tämä keksintö koskee aspartaami (APM)-metallikom- pleksi-makeutusainetta, jolle on tunnusomaista, että



jossa a) stereokemiallinen konfiguraatio on: DL-DL, DL-L, L-DL tai L-L, b) Ph on fenyylirengas, c) m ja t ovat kononaislukuja 1-3, d) p on metallin M^{m+} ja dipeptidi-makeutusaineen välinen suhde ja sen arvo on välillä 0,1-3,0, e) s on anionin Q^{t-} suhde dipeptidi-makeutusaineeseen, jolloin $p \times m = s \times t$, f) M^{m+} on farmakologisesti hyväksyttävä metalli-ioni, edullisesti Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} tai Fe^{3+} , tai farmakologisesti hyväksyttävien metalli-ioninen yhdistelmä, g) Q^{t-} on halogenidi tai niiden yhdistelmä, ja h) dipeptidi-makeutusaineen metallikompleksi voi olla joko hydratoitunut tai ei-hydratoitunut.

Lisäksi keksintö koskee nestemäistä vähäkalorista makeutusainetta, joka valmistetaan yllä kuvatusta vähäkalorisesta makeutusainekompleksista, liuottamalla sitä sopivaan liuottimeen tai liuotinyhdistelmään sellainen määrä, että saadaan hyvin väkevä nestemäinen vähäkalorinen makeutusaine.

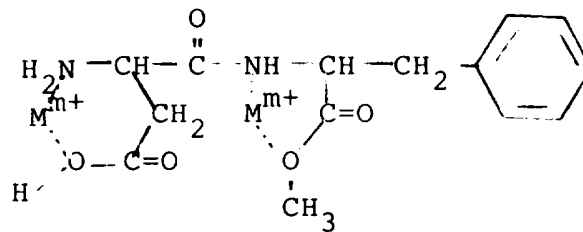
Keksintö koskee myös dipeptidimakeutusaineen metallikompleksia sekoitettuna farmakologisesti hyväksyttävään vahvaan kelatoivaan aineeseen, ja sitä voidaan käyttää alkalisissa virvoitusjuomissa tai meijerituoteluoksissa.

Halogeeneja ovat esimerkiksi kloori, bromi tai fluori, nämä ovat farmakologisesti hyväksyttäviä anioneja.

Farmakologisesti hyväksyttäviä metalli-ioneja ovat esimerkiksi Ca^{++} , Zn^{++} , Mg^{++} , Al^{+++} , Fe^{++} , Fe^{+++} yms. Tämän keksinnön mukaan näitä metalli-ioneja voidaan käyttää yksinään tai yhdistelmänä.

Sopivia liuottimia vähäkaloriselle makeutusaineelle ovat esimerkiksi etanoli, vesi, glykoli, glyseroli ja näiden sopivat yhdistelmät.

Dipeptidimakeutusaineiden kemiallinen rakenne sallii kompleksirakenteen muodostumisen siten, että metalli-ioni ja makeutusaineen aminohappupuolisko yhdistyvät. Esimerkiksi APM voisi muodostaa joko viisi- tai kuusijäsenisen rengaskompleksin, tai molemmat, metalli-ionin kanssa.



5

Dipeptidimakeutusaineiden metallikomplekseilla on lukuisia ominaisuuksia, jotka ovat valtavia parannuksia aiempiin dipeptidimakeutusaineisiin. Kompleksin liukene-
 misnopeus on paljon parempi. Siten ei tarvita mitään li-
 10 sämenetelmiä tai mekaanisia valmisteluja nopean liukene-
 misen varmistamiseksi esim. pöytäkäytössä olevalle dipep-
 tidimakeutusaineelle. Siksi kompleksit ovat myös erittäin
 hyödyllisiä virvoitusjuomasysteemeissä. Niitä voidaan li-
 sätä nestemäisiin virvoitusjuomiin tablettimuodossa tms.
 15 Kuiviin virvoitusjuomiin ne voidaan sekoittaa muiden ai-
 neiden kanssa. Massamuodossa olevia, sakkaroosia muistutta-
 via sokerin korvikkeita voidaan helposti valmistaa joko
 sekoittamalla, spraykuivaamalla tai liuottamalla ja de-
 hydratoimalla tunnettujen täyteaineiden kanssa. Koska di-
 20 peptidin metallikompleksien liukenemisnopeus vesiliuoksis-
 sa on suuri, ne ovat ihanteellisia makeutusaineita kuivis-
 sa systeemeissä, jotka vaativat nopean valmistumisen, ku-
 ten virvoitusjuomissa. Kompleksit liukenevat helposti huo-
 neen lämpötilassa veteen, kun taas dipeptidimakeutusaineet
 25 eivät. Tämän keksinnön edullinen toteutus on helposti
 spraykuivattava, ei-lämpöherkkä dipeptidimakeutusaineen
 metallikompleksi. Sen lisäksi, että liukenemisnopeus ja
 liukoisuus vesipitoisissa systeemeissä on parempi, liukoi-
 suus alkoholiin on myös paljon suurempi. Siksi dipeptidi-
 30 makeutusaineen kompleksia voitaisiin käyttää esimerkiksi
 alkoholipitoisten virvoitusjuomien makeuttamiseen. Hyvin
 konsentroitua dipeptidin makeutuskompleksiliuosta voitai-
 siin myös käyttää nestemäisenä, vähäkalorisena makeutus-
 aineena. Sellaista nestemäistä, vähäkalorista makeutusai-
 35 netta voidaan käyttää sellaisissa elintarvikkeissa kuin
 esim. gelatiinijälkiruoissa, hedelmänmakuisissa virvoitus-

juomissa, viljavalmisteissa, kakkujauheissa, hedelmätuoremuhiissa, siirapeissa, salaattikastikkeissa, lemmikkieläinten ruoissa jne. Alaa tunteville pitäisi kuitenkin olla ilmeistä, että sen käyttö ei rajoitu tässä esitetyihin systeemeihin, ja että sillä voi olla korvaamattoman arvokasta käyttöä yskänlääkkeissä, virkistysaineissa jne. Edullinen keksinnön toteutus on sukroosin ja aiemmin tuotetut nestemäiset makeutusaineet korvaava nestemäinen makeutusaine pöytäkäyttöön.

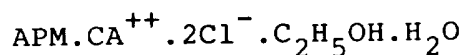
10 APM:lle on saatu seuraavat pitoisuudet alkoholissa:

	<u>Kompleksi</u>	<u>p-% APM</u>
	Mg ⁺⁺ -APM-Cl ₂	20 %
	Fe ⁺⁺⁺ -APM-Cl ₃	19 %
15	Al ⁺⁺⁺ -2APM-Cl ₃	37 %

Liukenemisnopeus on myös parempi, liukeneminen tapahtuu välittömästi, ja tällöin mekaanisen sekoituksen tarve liukenemisen aikaansaamiseksi vähenee suuresti. Kompleksien terminen stabiilisuus on paljon suurempi kuin dipeptidimakeutusaineiden tai niiden suolojen. Esimerkiksi lämmitettäessä APM- tai APM-HCl -näytettä 20 minuuttia 170°C:ssa väri häviää ja se on vailla makeaa makua. Metallikompleksi, joka koostuu suhteessa 1:1 kalsium-APM-kompleksista, pitää alkuperäisen värinsä, ulkonäkönsä ja makeutensa. Tämä on erittäin hyödyllistä esim. leivonnassa, ja johtaa tällaisten keinotekoisien makeutettujen tuotteiden pitempään säilytysaikaan.

Tämän keksinnön mukaisia dipeptidin metallikompleksi -makeutusaineita voidaan valmistaa esim. sekoittamalla ja jauhamalla yhdessä dipeptidimakeutusainetta metallilogenidin kanssa, ja antamalla niiden reagoida orgaanisessa liuottimessa, kuten etanolissa. Kompleksit voidaan myös valmistaa in situ esim. leivottaessa, jolloin valmistusaineet ovat leivonta-aineissa. Ca⁺⁺ voitaisiin saada esim. meijerituotteista tms. ja APM läsnäolevasta vapaasta emäksestä. Orgaaninen liuotin voidaan poistaa haihdut-

tamalla. On myös mahdollista, että puhdas tai jäljelle jäänyt orgaaninen liuotin jää kompleksiseen kiderakenteseen ja voi olla olennainen haluttujen parempien fysikaalisten ominaisuuksien kannalta. Jotta saataisiin kompleksille korkea konsentraatio alkoholiliuoksessa, alkoholi-
 5 liuos suodatetaan haihduttamisen sijasta. Se metallin ja dipeptidimakeutusaineen suhde, jolla saadaan optimaaliset tulokset, voidaan määrittää systemaattisesti, mutta yleisesti dipeptidimakeutusaineen ja metalli-ionin suhde on
 10 n. 0,5 - 2. Yleisesti hyväksyttynä käytäntönä kompleksin muodostuksessa makeuttaja voidaan tehdä liukoisesti ja stabiloida sopivalla metallianionilla. Hydratoitumisen määrä, jos sitä yleensä tapahtuu, riippuu kyseisestä kompleksista. Esimerkiksi kompleksin Ca^{++} -APM- Cl_2 molekyy-
 15 lirakenteeksi on määritetty:



On myös havaittu, että tietyillä makeutusaineiden hybridikomplekseilla on parempi liukenemisnopeus tai liukoisuus kuin puhtaalla makeutusaineen metallikompleksilla. Hybridimakeutusainekompleksi on kompleksiseos, jossa käytetään kahta tai useampaa metalli-ionia, kahta tai useampaa anionia tai molempia. APM-metallikompleksin käyttö emäksisissä juomissa, kuten kahvissa ja teessä kerman kanssa tai ilman kermaa, voi aiheuttaa jonkin verran saostumista. On havaittu, että saostumien muodostuminen tällaisissa emäksisissä liuoksissa voidaan kokonaan estää
 20 lisäämällä 0,5 - 10 % dinatriumedetaattia (EDTA) tai muuta farmakologisesti hyväksyttävää voimakasta kelatoivaa ainetta APM-metallikompleksiin.
 25

Keksintöä valaistaan seuraavilla esimerkeillä. Nämä esimerkit on annettu vain keksinnön kuvaamiseksi eikä ne rajoita keksinnön suojapiiriä, ja alaa tunteville modifikaatiot sekä materiaaleissa että menetelmissä
 35 ovat ymmärrettäviä.

Esimerkki 1

APM-kalsium -kompleksi, 1:1

1:1 APM-kalsium -kompleksia valmistetaan sekoittamalla ja jauhamalla 20,0 g APM ja 10,0 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Lisätään n. 150 ml dehydratoitua USP-alkoholia ja seosta sekoitetaan voimakkaasti noin minuutin ajan. Seos muuttuu viskoosiksi massaksi, joka suihkutetaan alumiinilevyille ja kuivataan vakuumiunissa kaksi tuntia 90°C lämpötilassa, jolloin saadaan otsikon mukainen APM-kalsium -kompleksi (1:1). Kuivattu materiaali jauhetaan hienoksi valkoiseksi pulveriksi.

Esimerkki 2

APM-magnesium -kompleksi, 1:1-alkoholiliuos

Väkevää APM-magnesiumkompleksi -liuosta suhteessa 1:1 valmistetaan sekoittamalla ja jauhamalla 20,0 g APM ja 7,3 g MgCl_2 (98 % puhdasta). Lisätään n. 100 ml etanolia ja seosta sekoitetaan kymmenen minuuttia ja sitten suodatetaan, jolloin saadaan otsikon mukainen APM-magnesium -kompleksi (1:1) alkoholiliuoksena.

Esimerkki 3

APM-rauta(III) -kompleksi, 1:1-alkoholiliuos

Väkevää APM-rauta(III) -kompleksiliuosta suhteessa 1:1 alkoholissa saadaan esimerkin 3 mukaisella menetelmällä käyttäen 11,0 g FeCl_3 ja 20,0 g APM.

Esimerkki 4Väkevä APM-Ca^{++} -kompleksin vesiliuos

Väkevää APM-Ca^{++} -kompleksin vesiliuosta valmistetaan muodostamalla ensin liete, jossa on 6,0 g APM 100 ml:ssa tislattua vettä. Lisätään kaikkiaan 43 g $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ viidessä erässä sekoittaen voimakkaasti. Liuoksen pH voidaan säätää arvoon 4,5 käyttäen 10 % NaOH-liuosta. Sitten liuos suodatetaan, jolloin saadaan otsikon mukainen väkevä APM-CA^{++} -kompleksin vesiliuos.

Esimerkki 5APM- Zn^{++} -kompleksi, 1:1

Jauhetaan 20,0 g APM ja 9,26 g ZnCl_2 hienoksi pul-

veriksi. Lisätään 150 ml etanolia voimakkaasti sekoittaen. Reaktio tapahtuu noin yhdessä minuutissa ja suurin osa alkoholista imeytyy. Seos levitetään alumiinilevylle ja kuivataan vakuuissa, ja lämmitetään 90°C lämpötilaan
 5 kahdeksi tunniksi, jolloin saadaan otsikon mukainen APM-Zn⁺⁺ -kompleksi (1:1).

Esimerkki 6

APM-Ca⁺⁺-Zn⁺⁺ -hybridikompleksi

Jauhetaan 20,0 g APM, 4,63 g vedetöntä ZnCl₂ ja
 10 5,0 g CaCl₂·2H₂O hienoksi pulveriksi. Lisätään 70 ml etanolia. Sekoitetaan hyvin ja jauhetaan 10 minuuttia homogeeniseksi seokseksi. Seos levitetään alumiinilevylle ja kuivataan 90°C:ssa vakuuissa kaksi tuntia, jolloin saadaan otsikon mukainen APM-Ca⁺⁺-Zn⁺⁺ -hybridikompleksi.

15 Esimerkki 7

APM-Al⁺⁺⁺ -kompleksin (2:1) alkoholiliuos

Jauhetaan 20,0 g APM ja 8,2 g AlCl₃·6H₂O hienoksi pulveriksi. Lisätään 30 ml etanolia. Jäljelle jääneitä kiinteitä aineita sekoitetaan ja jauhetaan, kunnes ne
 20 ovat miltei täydellisesti lienneet. Annetaan liuoksen selvitä ja suodatetaan, jolloin saadaan otsikon mukainen APM-Al⁺⁺⁺ -kompleksi (2:1) alkoholiliuoksena.

Esimerkki 8

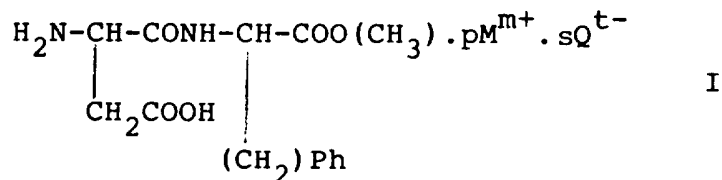
APM-Ca⁺⁺ -kompleksi EDTA:n kanssa

25 240 ml kahvikuppiin lisättiin 57 mg APM-Ca⁺⁺ -kompleksia. Muodostuu pieni Ca(OH)₂ saostuma. Sakka liuotetaan täysin lisäämällä 5 mg EDTA:a, jolloin saadaan otsikon mukainen APM-Ca⁺⁺ -kompleksi EDTA:n kanssa. 5 mg EDTA sekoitettuna 57 mg:aan APM-CA⁺⁺ -kompleksia antaa ma-
 30 keutusaineen, joka liukenee helposti 240 ml:aan kahvia muodostamatta sakkaa.

Patenttivaatimukset

1. Aspartaami (APM)-makeutusaineen metallikompleksi,
t u n n e t t u siitä, että sillä on kaava

5



10

jossa

- a) stereokemiallinen konfiguraatio on: DL-DL, DL-L, L-DL tai L-L,
- b) Ph on fenyylirengas,
- 15 c) m ja t ovat kokonaislukuja 1-3,
- d) p on metallin M^{m+} ja dipeptidimakeutusaineen välinen suhde ja sen arvo on välillä 0,1-3,0,
- e) s on anionin Q^{t-} suhde dipeptidimakeutusaineeseen, jolloin $p \times m = s \times t$,
- 20 f) M^{m+} on farmakologisesti hyväksyttävä metalli-ioni, edullisesti Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} tai Fe^{3+} , tai farmakologisesti hyväksyttävien metalli-ionien yhdistelmä,
- g) Q^{t-} on halogenidi tai niiden yhdistelmä, ja
- 25 h) dipeptidimakeutusaineen metallikompleksi voi olla joko hydratoitunut tai ei-hydratoitunut.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että M^{m+} on farmakologisesti hyväksyttävien metalli-ionien yhdistelmä.

30

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että se on $\text{APM}-\text{Ca}^{2+}-\text{Zn}^{2+}$ -hybridikompleksi.

35

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että M^{m+} on farmakologisesti hyväksyttävä metalli-ioni.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että Q on Cl.

6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on APM-Ca²⁺-kompleksi.

7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on APM-Fe³⁺-kompleksi.

5 8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on APM-Mg²⁺-kompleksi.

9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on APM-Al³⁺-kompleksi.

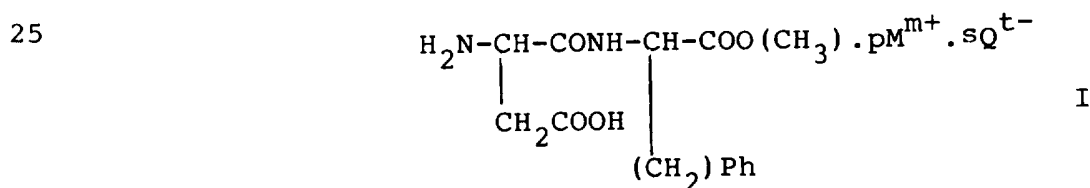
10 10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että se on APM-Zn²⁺-kompleksi.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen aspartaami-makeutusaineen metallikompleksi, tunnettu siitä, että se käsittää lisäksi farmakologisesti hyväksyttävää vahvaa kelatoivaa ainetta.

15 12. Patenttivaatimuksen 11 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että kelatoivaa ainetta on 0,5-10 % aspartaami-makeutusaineen metallikompleksin painosta.

20 13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että kelatoiva aine on EDTA:n dinatriumsuola.

14. Nestemäinen, vähäkalorinen makeutusaine, tunnettu siitä, että se sisältää aspartaamin metallikompleksin, jonka kaava on



30 jossa

a) stereokemiallinen konfiguraatio on: DL-DL, DL-L, L-DL tai L-L,

b) Ph on fenyylirengas,

c) m ja t ovat kokonaislukuja 1-3,

35 d) p on metallin M^{m+} ja dipeptidimakeutusaineen välinen suhde ja sen arvo on välillä 0,1-3,0,

- e) s on anionin Q^{t-} suhde dipeptidimakeutusaineeseen, jolloin $p \times m = s \times t$,
- f) M^{m+} on farmakologisesti hyväksyttävä metalli-ioni, edullisesti Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} tai Fe^{3+} ,
5 tai farmakologisesti hyväksyttävien metalli-ionien yhdistelmä,
- g) Q^{t-} on halogenidi tai niiden yhdistelmä,
- h) dipeptidimakeutusaineen metallikompleksi voi olla joko hydratoitunut tai ei-hydratoitunut, ja
- 10 i) jossa dipeptidimakeutusaineen metallikompleksi on liuotettu sopivaan liuottimeen tai liuottimien yhdistelmään, jolloin saadaan hyvin väkevä nestemäinen, vähäkalorinen makeutusaine.

15 15. Patenttivaatimuksen 14 mukainen nestemäinen vähäkalorinen makeutusaine, t u n n e t t u siitä, että liuotin on etanoli.

20 16. Patenttivaatimuksen 15 mukainen makeutusaine erittäin väkevän etanoliliuoksen muodossa, t u n n e t t u siitä, että dipeptidimakeutusaineen metallikompleksi on $APM-Mg^{2+}$.

17. Patenttivaatimuksen 15 mukainen makeutusaine erittäin väkevän etanoliliuoksen muodossa, t u n n e t t u siitä, että dipeptidimakeutusaineen metallikompleksi on $APM-Fe^{3+}$.

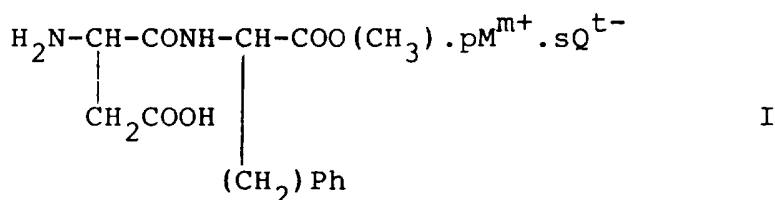
25 18. Patenttivaatimuksen 15 mukainen makeutusaine erittäin väkevän etanoliliuoksen muodossa, t u n n e t t u siitä, että dipeptidimakeutusaineen metallikompleksi on $APM-Al^{3+}$.

30 19. Patenttivaatimuksen 14 mukainen nestemäinen vähäkalorinen makeutusaine, t u n n e t t u siitä, että liuotin on vesi.

Patentkrav

1. Metallkomplex av aspartam (APM)-sötningemedel,
k ä n n e t e c k n a t därav, att det har formeln:

5



10

vari

- a) den stereokemiska konfigurationen är DL-DL, DL-L, L-DL eller L-L,
- 15 b) Ph är en fenyling,
- c) m och t är heltalen 1-3,
- d) p är förhållandet mellan metallen $\text{M}^{\text{m}+}$ och dipeptidsötningemedlet och har ett värde mellan 0,1-3,0,
- e) s är förhållandet anjonen $\text{Q}^{\text{t}-}$ till dipeptidsötningemedlet, varvid $\text{p} \times \text{m} = \text{s} \times \text{t}$,
- 20 f) $\text{M}^{\text{m}+}$ är en farmakologiskt godtagbar metalljon, företrädesvis Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} eller Fe^{3+} , eller en kombination av farmakologiskt godtagbara metalljoner,
- 25 g) $\text{Q}^{\text{t}-}$ är en halogenid eller en kombination därav, och
- h) metallkomplexet av dipeptidsötningemedlet kan vara hydratiserat eller ohhydratiserat.

2. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att $\text{M}^{\text{m}+}$ är en kombination av farmakologiskt godtagbara metalljoner.

30

3. Förening enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a t därav, att den är $\text{APM}-\text{Ca}^{2+}\text{Zn}^{2+}$ -hybridkomplex.

4. Förening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att $\text{M}^{\text{m}+}$ är en farmakologiskt godtagbar metalljon.

35

5. Förening enligt patentkravet 4, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att Q är Cl.

6. Förening enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är ett APM-Ca²⁺-komplex.

7. Förening enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är ett APM-Fe³⁺-komplex.

8. Förening enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är ett APM-Mg²⁺-komplex.

9. Förening enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är ett APM-Al³⁺-komplex.

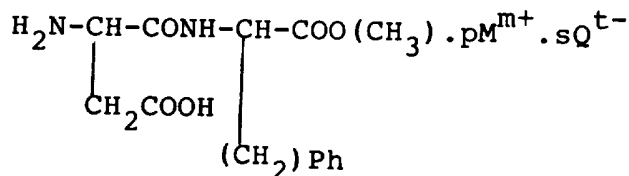
10. Förening enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är ett APM-Zn²⁺-komplex.

11. Metallkomplex av aspartam-söttningsmedlet enligt
patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att det
ytterligare omfattar ett farmakologiskt godtagbart starkt
kelateringsmedel.

12. Förening enligt patentkravet 11, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att mängden kelateringsmedel utgör
0,5-10 vikt-% av metallkomplexet av aspartam-söttnings-
medlet.

13. Förening enligt patentkravet 12, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att kelateringsmedlet är EDTA-di-
natriumsalt.

14. Vätskeartad, kalorifattigt sötningsmedel,
k ä n n e t e c k n a d därav, att det innehåller ett
metallkomplex av aspartam med formeln:



vari

a) den stereokemiska konfigurationen är DL-DL, DL-L, L-DL
eller L-L,

b) Ph är en fenylring,

c) m och t är heltalen 1-3,

- d) p är förhållandet mellan metallen M^{m+} och dipeptidsötningsmedlet och har ett värde mellan 0,1-3,0,
- e) s är förhållandet anjonen Q^{t-} till dipeptidsötningsmedlet, varvid $p \times m = s \times t$,
- 5 f) M^{m+} är en farmakologiskt godtagbar metallanjon, företrädesvis Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} eller Fe^{3+} , eller en kombination av farmakologiskt godtagbara metalljoner,
- g) Q^{t-} är en halogenid eller en kombination därav,
- 10 h) metallkomplexet av dipeptidsötningsmedlet kan vara hydratiserat eller ohydratiserat, och
- i) vari metallkomplexet av dipeptidsötningsmedlet har lösts i ett lämpligt sötningsmedel eller i en kombination av lösningsmedel för erhållande av ett högkon-
- 15 centrerat, vätskeartat kalorifattigt sötningsmedel.

15. Vätskeartat kalorifattigt sötningsmedel enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är etanol.

20 16. Sötningsmedel enligt patentkravet 15 i form av högkoncentrerad etanollösning, k ä n n e t e c k n a t därav, att metallkomplexet av dipeptidsötningsmedlet är $APM-Mg^{2+}$.

25 17. Sötningsmedel enligt patentkravet 15 i form av högkoncentrerad etanollösning, k ä n n e t e c k n a t därav, att metallkomplexet av dipeptidsötningsmedlet är $APM-Fe^{3+}$.

30 18. Sötningsmedel enligt patentkravet 15 i form av högkoncentrerad etanollösning, k ä n n e t e c k n a t därav, att metallkomplexet av dipeptidsötningsmedlet är $APM-Al^{3+}$.

19. Vätskeartat kalorifattigt sötningsmedel enligt patentkravet 14, k ä n n e t e c k n a t därav, att lösningsmedlet är vatten.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 4 031 258 (A 23 L 1/236),
4 029 701 (A 23 L 1/236).