

(19) **DANMARK**



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT**

(11) **162573 B**

(21) Patentansøgning nr.: **1886/82**

(51) Int.Cl.⁵ **A 23 L 1/236**

(22) Indleveringsdag: **27 apr 1982**

(41) Alm. tilgængelig: **30 okt 1982**

(44) Fremlagt: **18 nov 1991**

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: **29 apr 1981 GB 8113153**

(71) Ansøger: ***TATE & LYLE PUBLIC LIMITED COMPANY; Sugar Quay; Lower Thames Street; London EC3R 6DQ, GB**

(72) Opfinder: **Pamela Kay *Beyts; GB, Zdenek *Latymer; GB**

(74) Fuldmægtig: **Plougmann & Vingtoft Patentbureau A/S**

(54) **Synergistisk sødemiddelpræpat og dets anvendelse**

(56) Fremdragne publikationer

(57) **Sammendrag:**

1886-82

Synergistiske præparater indeholdende en blanding af forskellige sødemidler, af hvilke mindst ét er saccharin, steviosid, acesulpham K eller et andet sødemiddel med en bitter bismag, og af hvilke mindst ét andet er chlordeoxysaccharose, chlordeoxygalactosaccharose eller et andet sødemiddel, som er et chlordeoxysukker.

Den foreliggende opfindelse angår præparater indeholdende en blanding af sødemidler, især præparater, som omfatter opdagelsen af en synergistisk virkning mellem to klasser af sødemidler og anvendelse af præparaterne i nydelsesmidler, sødemidler og mundhulepræparater.

- 5 Saccharin, enten i sig selv eller i form af et salt deraf, anvendes i vid udstrækning som en syntetisk erstatning for saccharose. Især anvendes saccharin til fx sødning af sirupper, alkoholfri laskedrikke, diæt- og andre madvarer samt farmaceutiske præparater. Saccharin antages sædvanligvis at have en sødhed, der er ca. 280 gange
10 så høj som saccharose, når den sammenlignes med en 7% s w/v vandig opløsning af saccharose, skønt sødhedsværdien af og til afhænger af arten af det præparat, hvori der anvendes saccharin.

- Det er kendt, at der sammen med saccharinens søde smag ofte også anes en bitter smag. Til forskellige formål formuleres saccharin sædvanligvis sammen med andre bestanddele, der er beregnet til at modifi-
15 cere og formindske saccharinens bitre smag, og således også i saccharinholdige præparater som sådan. Eksempler på sådanne smagsmodificeringsmidler, der maskerer den bitre smag, omfatter carbonhydrater og vinsten.

- 20 Det er almindeligt kendt, at visse andre sødemidler ikke alene har en sød smag, men også en ledsagende bitter smag. Den bitre smag opfattes sædvanligvis omtrent samtidig med den søde smag, skønt den ikke er den dominerende smag. Denne virkning er blevet iagttaget med flere andre sødemidler, fx steviosid (det søde deterpenglycosid, der ekstraheres fra bladene af *Stevia rebaudiana*), og nogle af oxathiazin-
25 nondioxidierne (fx acesulpham K, hvilket er 6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3K)-on-2,2-dioxid).

- Det har nu overraskende vist sig, at der findes en klasse sødemidler, som, når de anvendes sammen med saccharin eller et andet sødemiddel,
30 som har en ledsagende bitter smag, kan føre til større sødhed, end det kunne forventes ved en enkel addition af den sødhed, som sødemiddelbestanddelene bidrager med. Denne opdagelse betyder på sin side, at der kræves mindre sødemiddel for at opnå en given sødhed.

Det har især vist sig, at der kan opnås en synergistisk sødevirkning ved at anvende en blanding af forskellige sødemidler, hvoraf det ene har en ledsagende bitter smag, og hvoraf det andet er et chlordeoxysukker.

- 5 Eksempler på sødemidler med en ledsagende bitter smag er allerede anført ovenfor. Eksempler på sødemidler, som er chlordeoxysukkerarter, omfatter de søde chlordeoxysaccharoser og chlordeoxygalactosaccharoser, som er beskrevet i britisk patentskrift nr. 1.544.167. De i dette britiske patentskrift beskrevne chlordeoxysukkerarter er
10 typisk flere hundrede gange sødere end saccharose, men har en tilsvarende smag som saccharose.

- Yderligere eksempler på søde chlordeoxysukkerarter omfatter de søde chlorsubstituerede disaccharider, der er beskrevet i britisk patentansøgning nr. 80.34.666, og andre ansøgninger, der påberåber prioritet derfra, herunder britisk patentansøgning nr. 81.31.110, offentliggørelsesnr. 2.088.855. De i britisk patentskrift nr. 2.088.855 beskrevne forbindelser er 4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosyl-1,4,6-trichlor-1,4,6-trideoxy- β -D-hexulofuranosider, i hvilke 3'- og 4'-substituenterne har en *trans*-konfiguration i forhold til hinanden.
20 Sådanne forbindelser omfatter 1,4,6-trichlor-1,4,6-trideoxy- β -D-fructofuranosyl-4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosid og kan let fremstilles ved direkte chlorering af saccharosederivater, der blokeres i 6-stillingen (fx ved esterificering), men som er frie i 4'-stillingen og i 4-, 1'- og 6'-stillingerne, efterfulgt af fjernelse
25 af blokeringsgruppen fra 6-stillingen. Ved chloreringen anvendes fortrinsvis sulfurylchlorid med pyridin og chloroform.

- Den foreliggende opfindelse angår et synergistisk præparat, der indeholder en blanding af forskellige sødemidler, hvilket præparat er ejendommeligt ved, at mindst ét er saccharin, steviosid eller ace-sulpham K med en bitter bismag, og mindst ét andet er en chlordeoxysaccharose, chlordeoxygalactosaccharose eller et andet sødemiddel,
30 som er et chlordeoxysukker, idet blandingen er i et forhold fra 1/x til 4/x af sødemidlet med bitter bismag til fra 1/y til 4/y af det søde chlordeoxysukker, hvor x er sødeevnen hos sødemidlet med bitter

bismag i forhold til en 5%'s saccharoseopløsning, og y er sødeevnen hos det søde chlordeoxysukker i forhold til en 5%'s saccharoseopløsning.

Det har overraskende vist sig, at sødheden af chlordeoxysukkersødemidlerne ikke forringes ved inkorporering af andre sødemidler med en ledsagende bitter smag. De søde chlordeoxysukkere synes at have en egenskab, der gør dem i stand til ikke alene at maskere den bitre smag forbundet med visse sødemidler, men også at muliggøre en bedre udvikling af en sand sød smag. Som følge af denne overraskende erkendelse er præparaterne ifølge opfindelsen betydeligt sødere end det, som kunne forudsiges på simpel additiv basis ud fra kendskab til sødeevnen hos de enkelte som komponenter indgående sødemidler.

Det har fx vist sig, at der kan opnås en stærk synergistisk sødevirkning med blandinger af saccharin eller et andet sødemiddel, der har en bitter smag, og 4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosyl-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosid, også kendt som 4,1',6'-trichlor-4,1',6'-trideoxygalactosaccharose, og her betegnet "TGS".

I praksis og som anført ovenfor er der en overraskende synergisme mellem søde chlordeoxysukkerarter og sødemidler, der har en bitter bismag, og dette medfører, at den samlede sødhed i virkeligheden er større end den værdi, der kunne forudsiges. Grunden til denne effekt er ikke klarlagt, især da der ikke er fundet tegn på synergisme mellem TGS og andre sødemidler såsom saccharose.

Der foretrækkes den sødhed, der tilvejebringes, når sødemidlet med bitter bismag og det søde chlordeoxysukker er i forholdet fra $1/x$ til $2/x$ af sødemidlet med bitter bismag til fra $1/y$ til $2/y$ af det søde chlordeoxysukker, hvor x er sødeevnen for sødemidlet med bitter bismag i forhold til en 5%'s saccharoseopløsning, og y er sødeevnen hos det søde chlordeoxysukker i forhold til en 5%'s saccharoseopløsning.

I særligt foretrukne præparater ifølge opfindelsen er den sødhed, der bibringes af de to klasser af sødemidler nogenlunde lige stor, og mængderne af de to sødemidler er omtrentligt i vægtforholdet $y:x$ for

forholdet mellem mængden af sødemidlet med bitter bismag og mængden af sødt chlordeoxysukker.

Præparaterne ifølge opfindelsen er nyttige til fremstilling af nydelsesmidler, sødemidler og mundhulepræparater, og anvendelse af præparaterne heri udgør også aspekter af den foreliggende opfindelse.

Sødemidlerne omfatter præparater, som skal anvendes til at søde andre kompositioner, herunder indtagelige kompositioner og mundhulekompositioner. Sødemidlerne kan bestå af en blanding som defineret ovenfor af det søde chlordeoxysukker og sødemidlet med en bitter bismag, men vil mere normalt yderligere indeholde en fast eller flydende bærer eller et fast eller flydende strækkemiddel. Sødemidlerne kan fx være i form af granuler, tabletter eller drops.

Mundhulepræparaterne omfatter præparater, der skal føres ind i munden, men ikke nedsvælges som sådanne, fx tandpasta, en dentallotion, en tyggegummi eller et mundskyllemiddel.

Det er velkendt for fagmanden at anvende konventionelle sødestoffer ved sammensætningen af nydelsesmidler, sødemidler og mundhulepræparater, og denne viden kan fagmanden uden vanskelighed anvende i forbindelse med sammensætningen af sådanne produkter i henhold til den foreliggende opfindelse.

Eksistensen af den synergistiske effekt, på hvilken den foreliggende opfindelse bygger, vises ved følgende forsøg:

I forbindelse med disse forsøg henvises der til tegningen, hvor fig. 1 viser, hvorledes sødhedsintensiteten af TGS og andre sødemidler varierer med koncentrationen, og fig. 2 viser den synergistiske virkning mellem TGS og saccharin.

Forsøgene er blevet udført i samarbejde med et smagspanel. Alle medlemmer af panelet var erfarne og kendte til metoderne til bedømmelse af sødhedsintensitet.

Sødhedsintensiteten blev bedømt ved en prøveparringsmetode. Ved denne metode blev der givet fem saccharoseopløsninger af tiltagende koncentration som referenceprøver, og hvert panelmedlem blev anmodet om at angive, hvilken af disse referenceprøver, der er lige så sød som en enkelt forsøgsopløsning med kendt koncentration. Fremgangsmåden gentages derefter ved forskellige koncentrationer til bestemmelse af relationen mellem sødhedsintensiteten og koncentrationen. Denne procedure blev udført med TGS, saccharin og aspartam.

FORSØG 1

10 Fig. 1 viser, hvorledes sødhedsintensiteten af TGS og saccharin varierer med koncentrationen. Af denne figur kan man se den mængde sødemiddel, der kræves i en blanding for at bibringe en sødhed, der har lige så stor intensitet som en given saccharoseopløsning.

15 Således skulle en opløsning, der indeholder 0,008% TGS eller 0,014% saccharin på simpel additiv basis have en sødhed, der er lig med sødheden af en 5%'s saccharoseopløsning, og en blandet opløsning indeholdende 0,008% TGS og 0,014% saccharin skulle være lige så sød som en 10%'s saccharoseopløsning.

20 Den iagttagne sødhedsintensitet hos blandinger af TGS og saccharose, saccharin eller aspartam blev bestemt. Der blev forelagt fem referencesaccharoseopløsninger med tiltagende koncentration, og paneldelta-gerne blev anmodet om at parre en enkelt forsøgsopløsning med en af disse saccharoseopløsninger. På denne måde blev det muligt at bestemme, om der var nogen synergisme mellem sødemidler eller ej.

25 Resultaterne fremgår af tabel 1 og 2, som viser henholdsvis den teoretiske og den faktiske sødhed (tabel 1) og sødhedsforskellen og synergismen (tabel 2).

Tabel 1

Sødhedsintensitet af blandinger af TGS:aspartam, TGS:saccharose og TGS:saccharin

	Blandingens sammensætning (procentvis bidrag)	Teoretisk lige så sød saccharosekon- centration (%)	Faktisk lige så sød saccharosekoncen- tration (%)
5	40% TGS med 60% aspartam	5,0	5,06
10	60% TGS med 40% aspartam	10,0	10,28
	40% TGS med 60% saccharose	5,0	4,94
15	60% TGS med 40% saccharose	10,0	10,56
	40% TGS med 60% saccharin	5,0	5,78
	60% TGS med 40% saccharin	10,0	11,48

Tabel 2

Sødhedsintensitet af blandinger af TGS:aspartam, TGS:saccharose og TGS:saccharin

	Blandingens sammensætning (procentvis bidrag)	Forskel	Synergisme
5	40% TGS med 60% aspartam	+1,1%	nej
10	60% TGS med 40% aspartam	+2,8%	nej
	40% TGS med 60% saccharose	-1,1%	nej
15	60% TGS med 40% saccharose	+5,6%	marginal
	40% TGS med 60% saccharin	+15,6%	ja
	60% TGS med 40% saccharin	+14,8%	ja
20			

Det ses klart af tabel 2, at der er påvist synergisme mellem TGS og saccharin, men ikke mellem TGS og aspartam eller mellem TGS og saccharose.

Der blev udført en mere detaljeret undersøgelse af sanseegenskaberne hos blandinger af TGS og saccharin. Resultaterne fremgår af tabel 3 og er grafisk vist i fig. 2.

Tabel 3

Detaljeret undersøgelse af TGS:saccharin-synergisme

	Blandingens sammensætning (procentvis bi- drag til den sam- lede sødhed)	Teoretisk lige så sød saccharosekon- centration (%)	Faktisk lige så sød saccharosekoncen- tration (%)	Forskel (%)
5	5% TGS med			
10	95% saccharin	7,0	7,17	+ 2,4
	10% TGS med			
	90% saccharin	3,0	3,28	+ 9,3
	20% TGS med			
	80% saccharin	7,0	7,93	+13,3
15	40% TGS med			
	60% saccharin	5,0	5,78	+15,6
	60% TGS med			
	40% saccharin	10,0	11,48	+14,8
	80% TGS med			
20	20% saccharin	7,0	7,52	+ 7,4
	90% TGS med			
	10% saccharin	3,0	3,13	+ 4,3

Det fremgår især af fig. 2, at der er en stærk synergisme mellem TGS
 25 og saccharin, der resulterer i en forøgelse af sødheden med op til
 16%.

På samme måde som forsøgene med TGS og saccharin blev egenskaberne af TGS sammen med acesulpham K og TGS sammen med steviosid undersøgt. Resultaterne er i tabel 4 og 5 angivet analogt med resultaterne i tabel 3.

5

Tabel 4

Detaljeret undersøgelse af TGS:acesulpham K-synergisme

	Blandingens sammensætning (procentvis bi- drag til den sam- lede sødhed)	Teoretisk lige så sød saccharose- koncentration (%)	Faktisk lige så sød saccharose- koncentration (%)	Forskel (%)
10	17% TGS med 83% acesulpham K	6	6,43	+ 7,2
15	33% TGS med 67% acesulpham K	6	6,53	+ 8,8
	50% TGS med 50% acesulpham K	6	6,54	+ 8,9
20	67% TGS med 33% acesulpham	6	6,59	+ 9,8
	83% TGS med 17% acesulpham K	6	5,89	- 1,8

Tabel 5

Detaljeret undersøgelse af TGS:steviosid-synergisme

	Blandingens sammensætning (procentvis bi- drag til den sam- lede sødhed)	Teoretisk lige så sød saccharose- koncentration (%)	Faktisk lige så sød saccharose- koncentration (%)	Forskel (%)
10	17% TGS med 83% steviosid	6	6,66	+11
	33% TGS med 67% steviosid	6	6,86	+14,3
	50% TGS med 50% steviosid	6	7,02	+17,0
15	67% TGS med 33% steviosid	6	6,77	+12,8
	83% TGS med 17% steviosid	6	6,63	+10,5

- 20 Det fremgår af tabel 4 og 5, at der er en stærk synergisme mellem TGS og acesulpham K eller steviosid, som fører til forøgelser af sødheden med op til 10% med acesulpham K og op til 17% for steviosid.

- Under udnyttelse af den information, der fremgår af tabellerne og figurerne, vil fagmanden ikke have nogen vanskeligheder ved at sam-
25 mensætte kompositioner, som med fordel udnytter synergismen.

Eksempler på præparater ifølge opfindelsen er anført i det følgende. Disse eksempler illustrerer synergismen mellem TGS og saccharin, men der kan i stedet for anvendes andre sødemidler. Fx kan saccharinet

erstattes med to gange sin vægt af steviosid eller acesulpham K i de følgende eksempler.

EKSEMPEL 1

Sødetabletter

- 5 Til en blanding af 97 g lactose og 3 g gummi arabicum sættes en tilstrækkelig mængde 20%'s gummi arabicumopløsning (12-13 g) til, at den pastaagtige blanding kan danne kugler. Efter grundig gennemblanding granuleres blandingen, og granulerne tørres. 42 g af denne basisblanding blandes med 5 g saccharin, 2,5 g TGS, 1 g gummi arabicum og
- 10 3 g natriumstearat. Denne blanding tabletteres derefter til tabletter, der hver vejer ca. 65 mg.

EKSEMPEL 2

Kulsyreholdig drik med lav kalorieindhold

- En kulsyreholdig drik med colasmag fremstilles med følgende sammensætning (vægtdele)
- 15

	phosphorsyre	12
	natriumcitrat	1
	natriumbenzoat	2,5
	karamel	25
20	colaessens	11
	saccharin	1,7
	TGS	0,8
	kulsyreholdigt vand	9946,0

PATENTKRAV

1. Synergistisk præparat indeholdende en blanding af forskellige sødemidler,
k e n d e t e g n e t ved, at mindst ét er saccharin, steviosid
5 eller acesulpham K med en bitter bismag, og mindst ét andet er en chlordeoxysaccharose, chlordeoxygalactosaccharose eller et andet sødemiddel, som er et chlordeoxysukker, idet blandingen er i et forhold fra $1/x$ til $4/x$ af sødemidlet med bitter bismag til fra $1/y$ til $4/y$ af det søde chlordeoxysukker, hvor x er sødeevnen hos sødemidlet
10 med bitter bismag i forhold til en 5%'s saccharoseopløsning, og y er sødeevnen hos det søde chlordeoxysukker i forhold til en 5%'s saccharoseopløsning.
2. Præparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at sødemidlet med bitter bismag er sac-
15 charin.
3. Præparat ifølge krav 1 eller 2,
k e n d e t e g n e t ved, at sødemidlet, som er et chlordeoxysukker, er 4-chlor-4-deoxy- α -D-galactopyranosyl-1,6-dichlor-1,6-dideoxy- β -D-fructofuranosid.
- 20 4. Præparat ifølge krav 1, 2 eller 3,
k e n d e t e g n e t ved, at sødemidlet med bitter bismag og det søde chlordeoxysukker er i forholdet fra $1/x$ til $2/x$ af sødemidlet med bitter bismag til fra $1/y$ til $2/y$ af det søde chlordeoxysukker, hvor x er sødeevnen for sødemidlet med bitter bismag i forhold til en
25 5%'s saccharoseopløsning, og y er sødeevnen hos det søde chlordeoxysukker i forhold til en 5%'s saccharoseopløsning.
5. Præparat ifølge krav 1,
k e n d e t e g n e t ved, at den sødhed, der bidrages med af de to klasser af sødemiddel, er omtrentlig lige stor, og at mængderne af de
30 to er omtrent lig vægtforholdet $y:x$ for forholdet mellem mængden af sødemiddel med bitter bismag til mængden af det søde chlordeoxysukker.

6. Anvendelse af det synergistiske præparat ifølge krav 1-5 i nydel-
sesmidler, sødemidler og mundhulepræparater.

