



(19) **REPUBLIKA HRVATSKA**
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P960462 A2

HR P960462 A2

(12) **PRIJAVA PATENTA**

(51) MKP⁶: **A 23 L 1/236**

(21) Broj prijave: **P960462A**

(22) Datum podnošenja prijave patenta: **09.10.1996.**

(43) Datum objave prijave patenta: **28.02.1998.**

(31) Broj prve prijave: 09500836 (32) Datum podnošenja prve prijave: 11.10.1995. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: **BE**

(62) Broj i datum prvobitne prijave u slučaju podjele patenta:

(71) Podnositelj prijave:

Holland Sweetener Company V.o.F., Blekerij 52, 6212 XW Maastricht, NL

(72) Izumitelj:

John Charles Fry, of Corte Raarberg 51, 6231 KP Meerssen, NL

Jacob Van Soolingen, of Haansberg 12, 6443 EC Brunssum, NL

(74) Zastupnik:

PRODUCTA d.o.o., Zagreb, HR

Hraste & Partneri odvjetničko društvo, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma: **SOLI ZA ZASLAĐIVANJE**

(57) Sažetak: Izum se odnosi na postupak priređivanja soli za zaslađivanje koje se sastoje od zaslađivača izvedenih iz asparaginske kiseline i jakog zaslađivača koji nije izveden iz asparaginske kiseline dodavanjem u tekući medij, bilo kojim redosljedom, (a) zaslađivača izvedenog iz asparaginske kiseline, (b) soli kiseline za zaslađivanje koja nije izvedena iz asparaginske kiseline, i (c) jake kiseline, nakon čega komponente koje su prisutne u sustavu reagiraju bar jednu minutu te se izolira nastala sol za zaslađivanje. Izum se također odnosi na nove soli za zaslađivanje koje su dobre termičke postojanosti, kao i na nove kristalne modifikacije soli za zaslađivanje aspartama i acesulfamne kiseline. Izum se nadalje odnosi na uporabu i priređivanje soli za zaslađivanje.

HR P960462 A2

Područje tehnike

Izum je iz područja prehrambene tehnologije.

Stanje tehnike

Izum se odnosi na postupak za priređivanje soli za zaslađivanje koje se sastoje iz dvije komponente. Izum se posebice odnosi na priređivanje u tekućem mediju soli za zaslađivanje koje se sastoje iz dvije komponente pri čemu se polazi od zaslađivača izvedenih iz asparaginske kiseline i derivata organske kiseline za zaslađivanje koji odgovara jakom zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline. Izum se također odnosi na takve nove soli za zaslađivanje koje su dobre termičke postojanosti i malog sadržaja vlage kao posebice i na nove kristalne modifikacije soli za zaslađivanje iz aspartama i acesulfamne kiseline. Nadalje, izum se odnosi na primjenu soli za zaslađivanje u različitoj hrani, poslasticama, slatkišima, žvakaćoj gumi i dr. Izum se također odnosi na priređivanje takvih soli za zaslađivanje.

U ES-8604766 prikazan je takav postupak za priređivanje, primjerice, aspartama koji je izveden iz soli asparaginske kiseline (α -L-aspartil-L-fenilalanin metilni ester, u daljnjem tekstu APM) i saharinske kiseline (3-okso-2,3-dihidro-1,2-benzizotiazol-1,1-dioksid).

Tehnički problem

U ES-8604766 također su navedene acesulfamna kiselina i glicirizična kiselina kao moguće polazne tvari. Sukladno ovoj publikaciji, organska kiselina za zaslađivanje - njen derivat - (što se u praksi čini se može provesti samo saharinskom kiselinom), sama organska kiselina za zaslađivanje se otapa u metanolu, nakon čega se dodaje ekvimolarna količina aspartama (ekvimolarna u odnosu na kiselinu) i smjesa se zagrije na 40-50°C dok se ne dobije otopina, otopina se zatim upari pomoću rotavapora (dok se ne dobije krutina ili do unaprijed određene koncentracije) i dobivena sol se uklanja, proizvoljno dodatkom organskog otapala koje se miješa s metanolom, te se dobiva netopljivi produkt bilo u otapalu koje je dodano ili u smjesi otapala koja je dobivena. Osnovni nedostatak ovoga postupka je u tome što se rabi organska kiselina. Zbog toga je primjenjivost ove metode praktički ograničena na priređivanje saharinata, jer su ostale iskoristive organske kiseline za zaslađivanje, dakle sve izuzev saharinsku kiselinu, općenito nepostojane i teško ih je dobiti. Podnosilac je našao da se slabi rezultati dobivaju kada se u postupku koji je opisan u ES-8604766, analogno priređivanju produkata iz saharinske kiseline, rabe organske kiseline za zaslađivanje koje nisu saharinska kiselina. Do danas, međutim, nije poznat neki drugi pogodan postupak za priređivanje takvih soli. Nadalje, kao što će biti objašnjeno u eksperimentalnom dijelu ovoga izuma, podnosilac je također našao da soli koje se dobiju korištenjem postupka u ES-A-8604766, koji je ograničen glede opće primjenjivosti, imaju razmjerno visoki sadržaj vlage i ograničenu termičku postojanost. To je posebice slučaj sa solima aspartama i acesulfamne kiseline, koje su priređene analogno postupku ES-A-8604766.

Trenutno je poznato mnogo jakih zaslađivača. Pretežit dio njih je izveden iz asparaginske kiseline. Aspartam (α -L-aspartil-L-fenilalanin metilni ester, APM), na primjer, jedan je od najznačajnijih jakih zaslađivača. Snaga zaslađivanja APM-a je oko 200 puta jača od šećera. Primjeri ostalih zaslađivača koji su izvedeni iz asparaginske kiseline su spojevi kao što su APM-odgovarajući niži alkilni esteri, esteri L-aspartil-D-serina i L-aspartil-D-treonina (Aryoshi et al., Buli. Chem. Soc. Jap., 47, 326 (1974)), esteri L-aspartil-D-alanil i L-aspartil-D-serinola US-A-3,971,822), 3-L- α -aspartil-D-alanilamido-2,2,4,4-tetrametiltilietanilamina (alitam, EP-A-0034876, približno 200 puta snage zaslađivanja šećera), te mnogi drugi.

K tome, poznati su različiti drugi umjetni jaki zaslađivači koji nisu izvedeni iz asparaginske kiseline nego iz ostalih kiselina. U ovoj patentnoj aplikaciji oni se navode kao organske kiseline za zaslađivanje. Primjeri su dobro poznati zaslađivači acesulfam-K zaslađivači (6-metil-1,2,3-oksotiazin-4(3K)-on-2,2-dioksid; u daljnjem tekstu AceK; 200x šećer; US-A-3,689,486), saharin-Na (natrij 2,3'-dihidro-3-oksobenziosulfonazol; 30x šećer). Pokazalo se da dobra zaslađivačka svojstva imaju osobito natrijeve, kalcijeve i kalijeve soli relevantnih kiselina. Ovi se zaslađivači također, kao i APM, koriste u velikim količinama za zaslađivanje hrane kao što su bezalkoholna pića, dijetni proizvodi, žvakaće gume, poslastice, slatkiši i dr. Same organske kiseline za zaslađivanje su manje pogodne kao zaslađivači jer ili su nepostojane ili imaju manje pogodan profil okusa. Nadalje, organske kiseline za zaslađivanje su u vodi slabo topljive.

Valja naglasiti da mogućnost uporabe jakih zaslađivača u različitim produktima može biti ograničena kao posljedica kemijske i/ili termičke nepostojanosti tijekom priređivanja i/ili skladištenja krajnjih produkata koji sadrže takve zaslađivače. Termička postojanost zaslađivača, na primjer, bit će značajan kriterij koji određuje izbor zaslađivača za uporabu u proizvodnji slastica. Uporaba, primjerice, aspartama ili njegovih derivata u takvim primjenama je ograničena zbog razmjerno neodgovarajuće termičke postojanosti. U ovom kontekstu navedeno je u US-A-4,439,460, stupac 1, 30 redak, da aspartamske soli trenutačno poznate imaju taj nedostatak da njihova termička postojanost nije onakva kakva bi

trebala biti, zbog čega nisu univerzalno primjenjive. Nakon toga, zaključuje se da samo specifične sulfatne (SO_4^{2-}) i organosulfatne (RSO_3^-) soli aspartama imaju dovoljnu termičku postojanost.

5 U ES-A-8604766 opisano je da soli na osnovi dvije jake zaslađivačke komponente mogu imati (sinergistička) zaslađivačka svojstva bez - u krutom obliku ili otopini - gorkog okusa kiseline, kao i prednosti glede brzine otapanja i dr., ali te soli do sada jedva da su našle praktičnu primjenu zbog njihove ograničene raspoloživosti i ograničene termičke postojanosti.

10 Osjećala se dakle potreba da se postigne univerzalniji, jednostavniji postupak za priređivanje soli za zaslađivanje koje se sastoje iz dvije zaslađivačke komponente, koje su građene od zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline i organske kiseline koja odgovara jakom zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline, što bi omogućilo da se sol za zaslađivanje u termički postojanom obliku s malim sadržajem vlage bez gore navedenih nedostataka, posebice bez ograničenja da se metoda priprema mora zasnivati na spomenutoj organskoj kiselini.

15 Iznenadujuće, nađeno je da se sol za zaslađivanje koja se sastoji iz dvije zaslađivačke komponente može prirediti na vrlo pogodan način i u termički postojanom obliku i s malim sadržajem vlage u tekućem mediju polazeći od zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline i zaslađivača organske kiseline za zaslađivanje koja odgovara jakom zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline dodavanjem u tekući medij, bilo kojim redoslijedom stupnjeva (a), (b) i (c):

- 20 a) komponenta (I) zaslađivača koja je izvedena iz asparaginske kiseline;
 b) kao komponenta (II) sol organske kiseline za zaslađivanje koja odgovara jakom zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline;
 c) kao komponenta (III) jaka kiselina; i
 d) komponente koje su prisutne u sistemu reagiraju, proizvoljno uz miješanje, bar jednu minutu tako da nastaje sol
 25 za zaslađivanje, i
 e) sol za zaslađivanje je izolirana iz nastale reakcijske smjese.

Na ovaj način, univerzalno primjenjiv, za priređivanje soli za zaslađivanje postala je dostupna jednostavna metoda bez inherentnih nedostataka kao što je nepostojanost relevantne organske kiseline za zaslađivanje koja se može rabiti kao
 30 polazna tvar.

U jednom od prvih odjeljaka ove aplikacije dana je jedna ne suviše iscrpna lista zaslađivača koji su izvedeni iz asparaginske kiseline koji se mogu rabiti kao polazna tvar u okviru ovoga izuma. Ove tvari se uobičajeno navode kao komponenta (I) ili polazni materijal (I) u aplikaciji; s prednošću koja se daje aspartamu i alitamu kao polaznom materijalu (I) iz ove grupe spojeva, da bi produkti izvedeni iz njih sukladno izumu bili dobrih svojstava glede okusa, malog sadržaja vlage i termičke postojanosti.

40 Gore su također navedeni primjeri, ne sasvim iscrpno, soli organskih kiselina za zaslađivanje, koje odgovaraju jakim organskim zaslađivačima koji nisu izvedeni iz asparaginske kiseline, koje se mogu rabiti kao polazna tvar u okviru ovoga izuma. Nadalje, ove tvari bit će navedene kao komponenta (II) ili polazni materijal (II); soli organskih kiselina za zaslađivanje koje se rabe u postupku sukladno ovome izumu se preferentno biraju iz grupe koju tvore kalij, natrij, kalcij, amonij i sekundarne ili tercijarne aminske soli. Osobito pogodne polazne tvari su relevantne soli organskih kiselina iz grupe koju čine acesulfamna kiselina, saharinska kiselina i ciklamna kiselina.

45 U postupku ovog izuma polazne tvari (I) i (II) ne treba rabiti u suhom ili gotovo suhom obliku. Dakle, moguće je na primjer koristiti masu vlažnih kristala koja se dobiva u postupku za priređivanje zaslađivača koji su izvedeni iz asparaginske kiseline, na primjer 2-6 tež. % APM kaše u vodi, ili vlažni APM kristalni kolač sa sadržajem vlage primjerice 30-70 tež. % koji se dobiva u stupnju procesa nakon solid/likvid separacije pomoću centrifuge ili drugom separacijskom tehnikom. Također je moguće kao polazni materijal koristiti vodenu suspenziju koja sadrži dispergirajući agens, na primjer 10-70 tež. % suspenzije APM u vodi, kao što je komercijalno dostupan NutraSweet Custom Liquid®.

Načelno se postupak sukladno ovom izumu može provesti u bilo kojem tekućem mediju. Onome koji je upoznat s ovom problematikom je jasno da je u reakcijskim uvjetima medij inertan prema (tj. ne reagira ireverzibilno sa) polaznim tvarima i produktima koji se dobivaju. Tekući medij je u smislu ove patentne aplikacije bilo koji medij koji je inertan
 55 relativno prema reagensima (komponentama (I) i (II) koje se rabe kao polazne tvari), konačnim produktima i jakom kiselini, i da je u području procesnih temperatura tekuć. Ako se, tijekom jednog ili više stupnjeva postupka i ovisno o izabranom tekućem mediju, pojavljuje krutina u tekućem mediju koji se sastoji od jednog ili više polaznih tvari (I) i (II) i/ili željenih soli za zaslađivanje ili anorganske soli koje nastaje tijekom postupka, u okviru ove patentne aplikacije rabi se naziv kaša. U postupku sukladno predmetnom izumu u mnogim slučajevima bit će prisutna kaša. To nije nikakva smetnja postupku. Čak je i bolje ako je bar 1,0 tež. % krute tvari prisutno u reakcijskoj smjesi nakon stupnja (d).

Obično, dakle, takva kaša ima sadržaj krutine od bar 1,0 tež. % relativno prema težini ukupnog tekućeg medija i

polaznih tvari koje se rabe i jake kiseline. Veći sadržaj krutine, međutim, sasvim je moguć; kaša može primjerice imati sadržaj krutine do primjerice 50 ili čak 60 tež. % relativno prema težini ukupnog tekućeg medija i polaznih tvari koje se rabe i jake kiseline, što je bez agitacije praktično nemoguće. Točna gornja granica za sadržaj krutine teško se dakle može navesti. Ona se određuje osobito praktičnim razmatranjem koje je povezano sa sposobnošću miješanja i viskoznosti sustava, tijekom i na kraju postupka. To može jednostavno načiniti onaj tko poznaje ovu problematiku. Sposobnost miješanja sustava može se poboljšati dodavanjem dispergirajućeg agensa, primjerice heksaetilceluloze (HEC). Zavisno o tekućem mediju i uvjetima postupka koji su odabrani, postupak sukladno izumu može se provesti potpuno ili većinom u otopini, tj. bez prisutnosti krutine (krutina).

Međutim, imajući na umu veće volumne prinose koji se mogu postići i veću čistoću konačnog produkta, postupak se poželjno provodi u takvim uvjetima da je bar 1,0 tež. % krutog materijala prisutno u reakcijskom sistemu, proizvoljno već prije stupnja (c), ali zasigurno na kraju stupnja (d). Krutina ne mora nužno biti sama željena sol za zaslađivanje već može biti, ovisno o odabranom tekućem mediju, anorganska sol. To će iscrpnije biti objašnjeno u nastavku.

Iz praktičnih i ekonomskih razloga tekući medij je odabran poglavito iz grupe koju čine voda, manje ili više polarna organska otapala, kao što su na primjer niži alkoholi (sa 1-8 atoma ugljika) ili ketoni, kao primjerice aceton ili metilzobutylketon (MIBK) ili halogenirani ugljikovodici sa 1-6 atoma ugljika, ili esteri (npr. etil acetat), ili eteri, kao na primjer metil-t-butyleter (MTBE), dibutil eter, dietil eter i tetrahidrofuran, i apolarna organska otapala kao alkani (npr. pentan, heksan, cikloheksan, petroleter), aromati (npr. toluen ili benzen), kao i otapala koja se miješaju ili ne miješaju s vodom, kao što su otopine, smiješane u odgovarajućim odnosima, metanola i metiletileketona (MEK), MIBK ili MTBE, ili ostale smjese s komponentama gore navedenih tekućina, uključujući vodeni medij. Ako tekući medij sadrži značajnu količinu vode, na primjer bar 50% ukupne težine tekućeg medija, on se u okviru ovoga izuma navodi kao vodeni medij. Tekući medij može proizvoljno već sadržavati određenu količinu jake kiseline, komponenta (III).

Kao tekući medij preferentno se rabi vodeni medij. S jedne strane tome se daje prednost jer ako se rabe alkalne (zemnoalkalne) metalne soli organskih kiselina za zaslađivanje, anorganska sol koja je prisutna na kraju postupka ostaje u otopini, dok se željena sol za zaslađivanje izlučuje izravno kao krutina iz tekućeg medija. Kada se postupak sukladno ovome izumu vrši u vodenom mediju, u pravilu nastaje kaša odmah nakon dodatka komponente (I) i veći dio krutine bit će prisutan na kraju postupka, te se ovaj postupak u vodenom mediju obično naziva 'kašasti konverzijski' postupak. Općenitije rečeno, da bismo uzeli u obzir postupke sukladne izumu koji se izvršavaju, zavisno o čimbenicima kao što je izabrani tekući medij, potpuno ili većinom bez prisutnosti krutine i u kojima željena sol za zaslađivanje na primjer ostaje u otopini, postupak se također navodi kao 'trans-salifikacijski postupak'. Kada se konverzija obavlja sukladno ovome izumu u, primjerice, (m)etanolu, talog anorganske soli na kraju postupka i sol za zaslađivanje koja općenito nastaje - ostaju u otopini. U tom slučaju, također, postupak se može nazvati 'kašasti konverzijski postupak'.

Izolacija poželjne soli za zaslađivanje iz reakcijske smjese u stupnju (e) postiže se solid-likvid separacijom. Ako je sama sol za zaslađivanje prisutna kao krutina na kraju stupnja (d), solid-likvid separacija može se provesti izravno, proizvoljno nakon što se reakcijska smjesa koncentrira do određenog stupnja djelomičnim uparavanjem tekućeg medija, poželjno pri sniženom tlaku. Ako je sol za zaslađivanje prisutna na kraju stupnja (d) u otopini i anorganska sol je prisutna kao krutina, primjerice kada se postupak provodi u (m)etanolu, prvo se može ukloniti anorganska sol solid-likvid separacijom, nakon čega se sol za zaslađivanje iskristalizira iz filtrata hlađenjem ili dodatkom druge tekućine, proizvoljno u kombinaciji s potpunim uklanjanjem tekućine (npr. sušenjem raspršenjem) ili sa stupnjem koncentriranja u kojem se tekućina djelomično isparava dok se ne stvori talog. Sol za zaslađivanje koja se staložila se zatim uklanja solid-likvid separacijom. Dobivena sol za zaslađivanje se proizvoljno naknadno suši. U svim slučajevima, dakle, može se reći da dolazi do selektivne kristalizacije soli za zaslađivanje.

Uklanjanje sve nastale anorganske soli ili njenog dijela u kašastom konverzijskom postupku za postupak sukladno ovom izumu nije neophodno. Pogodnim izborom tekućeg medija, takvim da je topljivost nastale soli za zaslađivanje i anorganske soli razmjerno velika, čak i na temperaturi od 20 do 40°C, reakcijska smjesa koja je nastala može se, gotovo izravno, rabiti za postupak sušenja raspršenjem. Razmjerno visoka topljivost soli za zaslađivanje i anorganske soli koja je nastala može se postići kombinacijama miješanog otapala, kao što su na primjer voda/(m)etanol sustavi s visokim sadržajem (m)etanola, na primjer oko 60 do oko 95% (v/v). Onaj tko poznaje ovu problematiku može jednostavno odrediti u kakvim uvjetima se može jednostavno provesti postupak sušenja raspršenjem bez (prethodnog ili intermedijernog) uklanjanja anorganske soli.

S druge strane vodeni medij je preferentan kao tekući medij jer je nađeno da soli za zaslađivanje koje se dobiju kada se rabi tekući medij imaju najbolja svojstva, poglavito glede malog sadržaja vlage i termičke postojanosti. Najpoželjniji vodeni medij je sama voda, jer se u vodi mogu dobiti veliki kristali, što je prednost za solid-likvid separaciju. Kao što će biti niže objašnjeno, kada se postupak sukladno izumu vrši u vodi kao tekućem mediju, dobivaju se u novoj, osobito pogodnoj kristalnoj modifikaciji sol za zaslađivanje aspartama i acesulamičke kiseline. Uz to, voda je osobito dobra kao tekući medij jer, bez obzira na male količine tekućine, nema organskih rezidua koje su prisutne u konačnom produktu. Postupak sukladno izumu može se pogodno provesti i u vodenom mediju kao i u mediju koji je više organske prirode

kada se kao polazni materijal koriste aminske ili amonijeve soli.

Koncentracija komponenata (I) i (II) koja se rabi u tekućem mediju nije kritična unutar vrlo širokih granica. Očigledno, iz razloga ekonomije postupka, koristit će se veće koncentracije, također kada je u sistemu prisutan kruti materijal, na primjer više od 10 tež. %, poželjnije 30-50 tež. %, ili čak veće koncentracije, na primjer 60 tež. %. Štoviše, samo po sebi je jasno da će najveće moguće koncentracije biti preferirane ne samo za tzv. 'kašasti postupak konverzije' nego i za postupak, s odabranim tekućim medijem i odabranom temperaturom, potpuno ili većinom provodi u otopini.

Odnos između polaznih tvari (I) i (II) u postupku sukladno ovom izumu može se općenito mijenjati unutar širokih granica. U pravilu, molarni odnos tvari (I) i (II) može se odabrati u opsegu od 0,2:1 do 5:1, poželjnije u opsegu od 0,5:1 do 2:1. Unutar ovih opsega pokazalo se da je vrlo lako moguće, pogodnim izborom kombinacija polaznih tvari (I) i (II), jake kiseline, tekućeg medija i ostalih uvjeta postupka, eventualno dobiti sol za zaslađivanje u krutom obliku koja se praktički isključivo sastoji od 1:1 soli zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline i organske kiseline za zaslađivanje. Ako molarni odnosi komponenata (I) i (II) i odstupaju od 1:1, svejedno se 1:1 sol većinom dobiva ako je tekući medij tako odabran da ili (a) komponenta (I) ili (II) preostaje na kraju postupka u otopini, što znači da je polazna tvar bila u suvišku, a sol za zaslađivanje je u obliku taloga, ili (b) sol za zaslađivanje ostaje u otopini dok je komponenta (I) ili (II) koja je u suvišku u obliku krutine. Inačica a) se zbiva, na primjer, u vodenom mediju; inačica b) na primjer u (m)etanolu.

Poželjno, količine komponenata (I), (II) i (III) odabrane su tako da se eventualno dobiveni produkt (sol za zaslađivanje) sastoji većinom, tj. bar 90 tež. %, osobito bar 95%, zasnovano na suhoj težini, od poželjne soli za zaslađivanje. Valja naglasiti da prisutnost anorganske soli, čak i u količini do oko 15 tež. % relativno prema soli za zaslađivanje, ne smatra se da izaziva neki utjecaj.

Zbog stehiometrije nastajanja soli i ekonomije postupka, odnos između polaznih tvari (I) i (II) je poželjno 1:1 u molovima. Proizvoljno može, onaj tko je u tome iskusan, pogodnim izborom korištenih količina i odnosom između komponenti (I) i (II) kao i, što će biti pokazano dalje, jake kiseline, koja pomaže da se sol za zaslađivanje dobije u krutom obliku kao željeni produkt na kraju postupka, zajedno s dijelom jedne od komponenti (I) ili (II) koja je prisutna u krutom obliku da se dobije poseban okus ili profil postojanosti.

Učinci koji se mogu dobiti pokušajem da se osigura prisutnost suviška polazne tvari u konačnom produktu nisu identični, ali se mogu najbolje usporediti sa učincima koji se postižu kombiniranjem različitih zaslađivača u određenim količinama. Korištenje kombinacija (smjesa) jakih zaslađivača (što može dovesti do, primjerice, međusobnog pojačanja snage zaslađivanja (sinergija)), ili s ostalim komponentama, da bi se poboljšao profil okusa ili da se ukloni gorak okus koji ostaje poslije ili drugi nepoželjni efekt, u praksi je sam po sebi poznat. Takve kombinacije zaslađivača mogu se općenito miješanjem pojedinačnih komponenata. Glavni nedostatak takvih kombinacija zaslađivača je u tome da može doći - u krutom obliku - do de-miješanja.

Kada se ova aplikacija poziva na miješanje, to znači da se sistem bar djelomično održava u gibanju, na primjer miješanjem ili mućkanjem, tako da se postiže relativno homogena razdioba različitih komponenti koje su prisutne te se sprječava lokalna previsoka, nepoželjna koncentracija jake kiseline. To može dovesti do nepoželjnih sporednih reakcija, kao što je hidroliza. Nema potrebe, međutim, za vrlo jako miješanje, čija je jačina također određena debljinom i sposobnošću miješanja kaše koja može biti prisutna u bilo kojem trenutku postupka. U pravilu potrebno je vrlo umjereno miješanje, te su čak i bez miješanja mogući dobri rezultati, možda također jer može doći do kristalizacije tijekom trans-salifikacije tijekom postupka, osobito kada se postupak vrši u vodenom mediju, te protiče čak i bolje kada nema miješanja. Kada se jaka kiselina dodaje postepeno, nema potrebe ili gotovo nema potrebe za miješanjem. Štoviše, kada je prisutna kaša, u pravilu dolazi do naglog smanjivanja taloga kada se kiselina naglo doda, što također otežava miješanje kaše.

Trans-salifikacija sukladno postupku ovoga izuma općenito je relativno brza. Načelno, dovoljno je da pustimo komponente reagirati u stupnju (d), čak i na sobnoj temperaturi, bar jednu minutu da se postigne puna konverzija, čak i kada postupak protiče kao 'kašasta reakcija konverzije'.

Pogodna jaka kiselina koja se može rabiti u okviru izuma je općenito organska ili anorganska kiselina koja ima pK_a koji je manji od pK_a zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline; međutim, ona se preferentno bira iz grupe koju čine klorovodična kiselina, sumporna kiselina ili fosforna kiselina. Jaka kiselina koja se rabi u stupnju (c), komponenta (III), može se primijeniti u obliku otopine (što može varirati od razrijeđene do jako koncentrirane) jake kiseline u tekućem mediju kao što se rabi u okviru predmetnog postupka. Poglavitno se jaka kiselina koristi kao otopina u istom tekućem mediju koji se rabi u primijenjenom postupku. Ako se kao jaka kiselina rabi klorovodična kiselina, dodavanje u stupnju (c) može se također izvršiti uvođenjem plinovitog HCl.

Bar dio jake kiseline dodaje se u stupnju (c), ali se dodavanjem može nastaviti, poželjno postepeno, tijekom stupnja (d).

Količina jake kiseline koja se rabi u stupnjevima (a)-(c) zajedno, pri čemu dio jake kiseline može proizvoljno već biti u tekućem mediju, te u stupnju (d), kada se dodavanje jake kiseline preferentno vrši postepeno, nije osobito kritično unutar širokih granica, i općenito iznosi do bar 25% (u H⁺ ekvivalentima) od količine komponente (I). Ako je ukupna količina jake kiseline koja se rabi manja od ekvivalenta (u H⁺) relativno prema zaslađivaču koji je izveden iz asparaginske kiseline, neće biti moguća 100% konverzija u željenu sol za zaslađivanje, pa će dio ove tvari ostati u konačnom produktu kao krutina uz krutu sol za zaslađivanje koja je nastala.

Nema argumenata da količina jake kiseline ne bude veća od 100% (u H⁺ ekvivalentima) prema količini komponente (I). Višak jake kiseline tada ostaje u otopini. Tako velika količina jake kiseline, međutim, nije odabrana da se pH reakcijskog sustava smanji do razine kada dolazi do nepoželjnih sporednih reakcija, kao što je hidroliza. Ako je ukupna količina upotrijebljene jake kiseline veća od ekvivalenta (u H⁺) relativno prema zaslađivaču koji je izveden iz asparaginske kiseline, to će biti manje prihvatljivo s ekonomske točke gledišta zbog nepotrebno velikog utroška jake kiseline i neutralizacija, koje su potrebne u sljedećim stupnjevima postupka. U prisutnosti ostatnog AceK u dobivenoj krutini produkt se smatra nepoželjnim, na primjer glede profila okusa, što može biti slučaj kada se primjerice rabi suvišak acesulfamne soli (npr. AceK) relativno prema APM u pripravku aspartam-acesulfamne soli, te se preporuča odabrati količinu jake kiseline (u H⁺) bar jednaku količini upotrijebljenog AceK. Kao što je već objašnjeno, to djelomice ovisi o tekućem mediju koji je odabran.

Redosljed kojim se doziraju svaka od komponenti (I), (II) i jaka kiselina (III) nije kritičan. Ako se želi može se odabrati bilo koji redosljed doziranja u tekući medij, bez nekakvog značajnog efekta na dobiveni produkt. Preporuča se, međutim, dozirati jednu od tri komponente (I), (II) i (III), te poželjno jaku kiselinu, drugim komponentama nakon što su ove dodane tekućem mediju. Proizvoljno, dvije od tri komponente mogu se dodati istovremeno u tekući medij, primjerice u pripravljanju soli aspartam acesulfamne kiseline, istovremeno dodavajući aspartam i jaku kiselinu, ili alternativno acesulfam-K i jaku kiselinu. U posljednjem slučaju to se može učiniti odvojeno ili u obliku smjese. Dodavanje komponente (komponenti) premda ne obvezno poželjno je vršiti postepeno.

Kada se ova aplikacija poziva na postepeno dodavanje jedne ili više komponenti u jednom ili više stupnjeva (a), (b), (c) ili (d), posebice što se tiče dodatka jake kiseline, podrazumijeva se da se ova dodaje polako, primjerice u 5 minuta do 2 sata, i kontinuirano u malim obrocima, u sistem, što ovisi o koncentraciji u sistemu i ukupnoj količini koju treba dodati, tako da se izbjegne nepoželjno visoka lokalna koncentracija, osobito jake kiseline. To se može jednostavno odrediti optimiziranjem što ga može postići onaj tko je u tome iskusan.

U posebno pogodnoj realizaciji postupka sukladno izumu komponente (I) i (III) nisu dodavane odvojeno, nego se počelo od dodatka soli zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline sa jakom kiselinom, npr. APM • HCl soli. To je preferentno učinjeno s količinom koja je iznad granične topljivosti soli. Nakon toga, dodaje se komponenta (II), nakon čega je ostavljeno da komponente koje su prisutne u sistemu reagiraju bar jednu minutu, čime se dobiva željena sol za zaslađivanje. Obrnuto, moguće je prvo dodati komponentu (II), nakon čega se dodaje sol zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline zajedno s jakom kiselinom. Ako se ova osobito poželjna realizacija postupka sukladno izumu provodi u vodenom mediju, prvenstveno se rabi 'postupak konverzije taloga', što znači da se primjenjuju koje su veće bar od 3,5 tež. %, ali koje su poželjnije mnogo veće, primjerice veće od 10 tež. %, čak veće od 30 tež. %, na primjer 50 tež. %.

Valja naglasiti da postupak koji je opisan u CA-A-1027113, kada se provodi u vodenom mediju, ima neke sličnosti s ovom specifičnom, osobito poželjnom realizacijom, ali se ne može izjednačiti s njom, jer prema ovoj kanadskoj patentnoj specifikaciji ako se postupak vrši u vodenom mediju valja ga provesti pri niskim koncentracijama, do maksimalno 2,5 tež. %, jer svi reagensi moraju biti u otopini. Štoviše, uklanjanje otapala za ovaj ekonomski neprivačan postupak vodi do konačnih produkata koji sadrže manje od 90% poželjne soli za zaslađivanje. Ovaj proces je dakle manje pogodan.

U drugoj pogodnoj realizaciji sol organske kiseline za zaslađivanje koja se rabi u stupnju (b) priređuje se in situ reakcijom organske kiseline za zaslađivanje s bazom. Odgovarajuće baze su amonijev i/ili alkalni (zemnoalkalni) metalni hidroksidi kao i primarni, sekundarni i tercijarni amini, te amonijak.

Postupak se sukladno izumu može načelno provesti na bilo kojoj temperaturi u području od -20 do +90°C, pod uvjetom da sustav ostaje u tekućem stanju i da se može miješati. Pri suviše niskoj temperaturi, za vodeni medij postoji rizik od smrzavanja, dok se, također uglavnom za vodeni medij, pri suviše visokoj temperaturi može desiti značajniji raspad polaznih tvari i produkata, primjerice esterskom hidrolizom. Ako se postupak cjelovito provodi na temperaturi okoline, dobivaju se dobri rezultati, glede termičke postojanosti i malog sadržaja vlage eventualno dobivenog krutog produkta. Međutim, stupanj (d) postupka se poželjno vrši na povišenoj temperaturi, osobito u području od 40 do 70°C, nakon čega se sistem postepeno hladi na temperaturu u području 0-20°C, jer sukladno toj realizaciji, osobito kada se vrši konverzija u vodenom mediju, sol za zaslađivanje ima odlična filtrirajuća svojstva te se eventualno postižu dobra manipulirajuća

svojstva.

Po želji, sol za zaslađivanje koja je eventualno dobivena u postupku sukladno izumu može, nakon odvajanja, naknadno biti isprana i osušena na poznati način. Nakon toga, moguće je provesti naknadnu rekristalizaciju i/ili naknadno pročišćavanje, također na poznati način. Osobito pogodni oblik za sušenje soli za zaslađivanje, pri čemu, ovisno o izboru tekućeg medija, prethodno odvajanje anorganske soli čak i nije nužno, je sušenje raspršenjem (sprej-sušenje).

Izum se također odnosi na nove soli za zaslađivanje, koje se sastoje od dvije zaslađivačke komponente, od zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline i organske kiseline koja odgovara jakom zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline, pri čemu se nove soli za zaslađivanje dobro ponašaju, tj. manje od 0,5% raspada nakon 60-minutnog zagrijavanja na 120°C, ili manje od 0,5% raspada nakon 70-satnog zagrijavanja na 70°C, termički su postojani i sa sadržajem vlage <0,5 tež. %, osobito <0,25 tež. %. Takve soli za zaslađivanje dobivaju se osobito ako se postupak sukladno izumu vrši u vodi kao tekućem mediju. Nađeno je, iznenađujuće, da takve soli za zaslađivanje dobivene iz vode pokazuju dobru termičku postojanost i mogu se jednostavno dobiti sa sadržajem vlage koji je, u usporedbi s ostalim poznatim zaslađivačima, često nizak, <0,5 tež. %, osobito <0,2 tež. %, a često čak <0,15 tež. %. Dobra termička postojanost u ovom kontekstu dakle podrazumijeva da dobiveni produkti ne pokazuju raspad veći od 0,5 tež. % kada se zagriju na 120°C tijekom jednog sata (odnosno na 70°C tijekom 70 sati). Ako raspad do kojega dolazi pri zagrijavanju na 140°C tijekom jednog sata ne premašuje 0,5 tež. %, može se reći da je termička postojanost vrlo dobra.

Podnosilac je našao da se sa smanjenjem sadržaja vlage u dobivenoj soli za zaslađivanje može pokazati bolja termička postojanost. Ovo je osobito pogodno kada se soli za zaslađivanje primjenjuju u, primjerice, slasticama.

Izum se odnosi također i na nove kristalne modifikacije soli za zaslađivanje aspartama i sulfamne kiseline. Slika rendgenske difrakcije za ovu novu kristalnu modifikaciju prikazana je na slici 1. Uočava se, usput, da se odnosi između intenziteta navedenih difrakcijskih linija mogu razlikovati što ne znači da su prisutne različite kristalne modifikacije. Radi usporedbe, slika 2 predstavlja sliku rendgenske difrakcije određene soli koja bi bila dobivena primjenom postupka prema ES-A-8604766. To će biti objašnjeno detaljnije u eksperimentalnom dijelu ove patentne aplikacije. Rendgenska difrakcijska slika nove kristalne modifikacije razlikuje se osobito karakterističnim linijama rendgenske difrakcije za D-vrijednosti od oko 11,8; 6,04 i 5,02; dok nema linija s D-vrijednostima od 13,6 i 6,76 (mjereno rendgenskom difraktometrijom uz Cu-K_α zračenje).

Valja naglasiti da su difraktogrami na slikama 1 i 2 predstavljeni u obliku u kojem se pojedine karakteristične difrakcijske linije (2 theta; 2θ) mogu jednostavno očitati. D-vrijednosti mogu se jednostavno odrediti iz vrijednosti 2θ pomoću sljedeće formule, koja se temelji na Braggovom zakonu:

$$D = \lambda / (2 \sin \theta)^2$$

gdje λ - 1,5418 Å (Cu-K_α zračenje)

Za difrakcijske linije koje su označene D-vrijednostima zgodno je naznačeno da su na slikama 1 i 2 one prisutne, odnosno odsutne na 2θ položajima:

| | | | |
|-----|------|------|-------|
| D = | 11,8 | 2θ = | 7,48 |
| | 6,04 | | 14,65 |
| | 5,02 | | 17,65 |
| | 13,5 | | 6,54 |
| | 6,76 | | 13,08 |

Soli za zaslađivanje koje su dobivene prema postupku ovoga izuma, posebice kada je postupak proveden u vodenom mediju, soli dobre termičke postojanosti, visoke čistoće i malog sadržaja vlage, su nove. Ova dobra termička postojanost, visoka čistoća i mali sadržaj vlage dokazano je da daju značajnu i neočekivanu prednost što se tiče široke primjenjivosti dobivenih produkata.

Predmetni izum nudi vrlo dobre potencijalne primjene za nekoliko soli za zaslađivanje koje se sastoje od zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline i organske kiseline za zaslađivanje koja odgovara zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline. Izum se dakle također odnosi na uporabu soli za zaslađivanje - koje su načinjene sukladno postupcima izuma - u hrani, slasticama, slatkima, žvakaćoj gumi itd., te osobito na uporabu novih kristalnih modifikacija soli za zaslađivanje aspartama i acesulfamne kiseline u takvim produktima. Ako se želi, soli za zaslađivanje primjenjuju se u obliku pripravaka, kao smjesa s ostalim komponentama ili, da bi se promijenilo tzv. otpuštanje slatkoće, s hidrofobnom prevlakom.

Soli za zaslađivanje prema ovom izumu mogu se odlično granulirati (primjerice vlažnim granuliranjem nakon dodatka oko 30-35% vode). One su također osobito pogodne za prešanje u tablete (primjerice izravnim prešanjem soli s ostalim komponentama tablete, ili podvrgavanju smjese koja je dobivena sprej-sušenjem, soli za zaslađivanje s primjerice laktozom, izravnom komprimiranju s ostalim komponentama tablete).

5 Dobivene soli za zaslađivanje sukladno izumu imaju nekoliko prednosti. Zbog niskog sadržaja ostatne vlage u suhim produktima, kao i zbog usklađenosti do koje dolazi između zaslađivačkih komponenti soli, produkti su dobiveni, osobito u realizaciji u kojoj se nastala anorganska sol uklanja prije skupljanja soli za zaslađivanje, tako da imaju, prema težinskoj osnovi, vrlo veliku snagu zaslađivanja u usporedbi sa smjesama koje se sastoje od pojedinih soli za zaslađivanje, ili sa samim pojedinim komponentama za zaslađivanje. Glede navedenoga, također je važno da sol za zaslađivanje sukladno izumu ne sadrži bilo kakav alkalni (zemnoalkalni) metal - koji na osnovi težine ne doprinosi ili jedva doprinosi snazi zaslađivanja. Treba naglasiti, zbog njihovih higroskopskih svojstava, da je obično teško dobiti pojedinačne komponente na jednostavan način s tako malim sadržajem vlage; saharin-Na, na primjer, obično ima sadržaj vlage do 15%, a ciklamat-Ca do 9%. Soli za zaslađivanje koje se dobivaju sukladno postupku ovoga izuma nisu higroskopske. Ako nisu prisutne druge anorganske soli, snaga zaslađivanja po gramu produkta soli sukladno izumu je značajna, primjerice 10-15% veća od ekvivalentne količine produkta koji se dobiva miješanjem pojedinačnih komponenti. U suhom obliku soli nadalje imaju dobru termičku postojanost na temperaturama 70-80°C i višim, zasigurno do 110-140°C (što je bitno za tzv. 'primjene pri pečenju'), kojima je postojanost (koja se ispoljava poglavito u većoj sačuvanosti snage zaslađivanja) mnogo bolja od one zaslađivača koji je 100% izveden iz asparaginske kiseline, na primjer APM. Zaslađivačka kvaliteta soli u otopini je također uravnoteženija od one ekvi-slatkih otopina na osnovi zaslađivača koji su izvedeni 100% iz asparaginske kiseline, na primjer APM, dok veća brzina otapanja soli predstavlja prednost u različitim primjenama (u vodi i puferiranim sistemima). Ova se prednost može pojačati korištenjem razlika u brzini otapanja i dr., što zavisi o razdiobi veličina čestica odabrane soli.

25 Nadalje, uporaba soli, u krutom obliku, ima dodatnu prednost, u usporedbi sa isključivim 1:1 smjesama komponenata, da su sve pojedine čestice jednakog okusa i da ne dolazi do segregacije konstitutivnih komponenata, zbog čega dolazi do promjena u osjetu okusa ovisno o slučajno odabranim uzorcima. Ovo je osobito važno za aplikacije kao što su žvakaće gume, slatkiši i praškaste smjese.

30 Pošto je gustoća soli za zaslađivanje sukladno izumu praktično jednaka onoj zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline koja se rabi kao polazni materijal (koja je, usput, razmjerno manja od gustoće soli organskih kiselina, na primjer kalijeve soli, koja se također rabi kao polazni materijal), eventualna prisutnost viška zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline u rezidualnom krutom produktu manje doprinosi segregaciji u tom krutom produktu. Bilo kakvi segregacijski efekti u tim slučajevima mogu se, međutim, smanjiti pogodnim izborom razdiobe veličina čestica. Soli su općenito osobito pogodne za uporabu u praškastim smjesama.

40 U posebnoj realizaciji otpuštanje slatkoće soli može se promijeniti po želji upotrijebe li se soli, proizvoljno s prethodno određenom/produciranom razdiobom veličine, s (hidrofobnom) prevlakom, čime se može usporiti difuzija vode u zaslađivač. Primjeri takvih prevlaka je nekoliko jestivih masti biljnog ili životinjskog podrijetla, mono-, di- i triglicerida, masnih kiselina i hidrogeniranih derivata gore navedenih produkata, lipoproteina kao i prirodnih i umjetnih voskova, kao što su pčelinji vosak ili parafini ili polietilenski voskovi.

Izum će u nastavku biti objašnjen temeljem nekih primjera (eksperimenata) i komparativnih primjera (komparativnih eksperimenata) ali on, međutim, nije ograničen na njih.

45 U sljedećim eksperimentima korištene su, kada su bile primjenjive, sljedeće tehnike:

- a. kemijska čistoća dobivenih soli za zaslađivanje je određena hplc kromatografijom pomoću tzv. reverzno-fazne kolone, približno 0,002 molarne otopine soli priređene su u pH 4,0 puferu 4% tetrabutilamonij hidroksida i fosforne kiseline u vodi; kao eluens korištena je 80/20 (v/v) smjesa vode i acetonitrila; sadržaj APM je određen spektrofotometrijski na 210 nm, a sadržaj saharinata i acesulfamata na 227 nm. Točnost ove metode je $\pm 2\%$. Za određeni broj produkata snimljen je i $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz; Bruker) zbog daljnje karakterizacije.
- b. sadržaj vlage u dobivenim produktima određen je pomoću Karl-Fischerove metode određivanja vode.
- c. brzina otapanja određena je pomoću spektrofotometrijskog određivanja krivulje otapanja, uvođenjem 0,1 tež. % produkta (ili njegove frakcije) na 23°C u pH 5,0 pufer (Merck titrisol, pH 5,0; u 1 litri Milli-Q vode) uz kontinuirano miješanje.
- d. testovi termičke postojanosti provedeni su stavljanjem uzoraka relevantnih produkata određeno vrijeme u termostatiranu pećnicu u otvorenoj posudi te određivanjem, pomoću hplc, koncentracije mogućih produkata raspada kao što su, u slučaju analize soli aspartama, diketopiperazima (DKP) i aspartil-fenilalanina (AP) u početnom i konačnom uzorku.
- e. slike rendgenske difrakcije su snimljene u laboratorijskim uvjetima (korištenjem stupnja skeniranja od 5° do 30° (2 theta; 2θ) s korakom od 0,05° i vremenom mjerenja od 1 sekunde po točki) sa Philipsovim goniometrom (PW

1820) sa Bragg-Brentanovom geometrijom, koji je postavljen na Philipsov generator (PW 1730). Korišteno je Cu- K_{α} zračenje (Ni filter, 40 kV-50 mA, LFF) s grafitnim monokromatorom u difraktiranom snopu; pukotine divergencije i raspršenja su bile svaka 1° , prihvatna pukotina bila je 0,2 mm. D-vrijednosti su jednostavno izvedene iz vrijednosti 20 prema sljedećoj formuli, koja se temelji na Braggovom zakonu:

$$D \cdot \lambda \cdot (2 \sin \theta)^{-1}$$

gdje $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ (Cu- K_{α} , zračenje)

Ako su vrijednosti D veće od 10 \AA točnost danih vrijednosti D je 0,1 \AA ; za D-vrijednosti koje su manje od 10 \AA točnost je 0,01 \AA .

Korištene kratice imaju sljedeća značenja:

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| APM: | aspartam |
| SacNa/SacK: | natrij/kalij saharinat |
| SacH: | saharinska kiselina |
| CycNa/CycH: | natrij ciklomat/ciklamička kiselina |
| AceK: | kalij acesulfamat |
| MTBE: | metil-t-butileter |

Eksperiment 1a-1b.

Priređivanje soli APM i SacH, odnosno CycH.

Eksp. 1a.

Čaša od 500 ml sa mješaćem je redom napunjena, na sobnoj temperaturi, sa 250 ml vode, 30,4 g APM (0,10 mol; 3 tež. % H_2O) i 21,0 g SacNa (0,10 mol). Tijekom 2 minute 10 g 37% otopine HCl u vodi (0,10 mol) dodano je u nastalu kašu, koja je u međuvremenu miješana. U početku je dobivena bistra otopina. Nastavljeno je miješanjem 30 minuta i nastao je voluminozan bijeli talog. Talog je filtriran na Büchnerovom lijevku i ispran malom količinom hladne vode na $5^{\circ}C$ te zatim sušen preko noći u vakuumskoj peći na $40^{\circ}C$. Dobiveno je 40,1 g bijelog produkta koji je pomoću, 1H -NMR identificiran kao 1:1 sol APM i SacH. Sadržaj vlage je bio 0,03%; sadržaj APM i saharinata bio je 60%, odnosno 39% (teorijske vrijednosti: 62% i 38%). Količina dobivenog produkta odgovara 0,084 mola, što znači da je prinos izoliranog produkta 84%. Rendgenska difraktometrija ovog produkta dala je istu difrakcijsku sliku kao što je ona dobivena za produkte komparativnih eksperimenata 1A i 1B, dotično 4B.

Eksp. 1b.

Analogno metodi eksperimenta 1a, 30,4 g APM, 21,0 g CycNa i (tijekom 2 minute) 10,0 g 37% otopine HCl u vodi dodano je u 200 ml vode, nakon čega je nastavljeno miješanjem 30 minuta. Voluminozna kaša je dobivena tek nakon hlađenja na $0^{\circ}C$. Kaša je filtrirana na $0^{\circ}C$ i isprana malom količinom ledeno hladne vode, nakon čega je dobiveni produkt sušen preko noći u vakuumskoj peći na $40^{\circ}C$. Dobiveno je 25,0 g suhog produkta (sadržaj vlage 0,16%) koji je identificiran pomoću 1H -NMR kao 1:1 sol APM i CycH. To odgovara prinosu izoliranog produkta od 53%. Ova vrijednost je razmjerno niska što se povezuje s visokom topljivošću soli za zaslađivanje.

Eksperiment 2: priređivanje soli APM-a acesulfamilne kiseline

Eksp. 2a-g.: redoslijed dodavanja

Eksp. 2a.

Analogno metodi u eksperimentu 1a, 250 ml vode, 30,4 g APM (0,10 mol) i 21,0 g AceK (0,10 mol) dodano je u čašu na sobnoj temperaturi. Tijekom 2 minute dodano je 10 g 37% otopine HCl u vodi (0,10 mol) u dobivenu kašu, koja je u međuvremenu miješana. U početku je dobivena bistra otopina. Nastavljeno je miješanjem 30 minuta, nakon čega je nastao voluminozni talog. Talog je odfiltriran na Büchnerovom lijevku i ispran malom količinom hladne vode na $5^{\circ}C$ te zatim sušen preko noći u vakuum peći na $40^{\circ}C$. Dobiveno je 40,2 g bijelog produkta, koji je pomoću 1H -NMR kao 1:1 sol APM i acesulfamne kiseline. Sadržaj vlage je bio 0,11%; sadržaj APM i acesulfamata bio je 62%, odnosno 35% (teorijske vrijednosti 64% i 36%). Količina dobivenog produkta odgovara 0,088 mola, što znači da je prinos 88%.

Eksp. 2b-2g.

Eksperiment 2a ponovljen je nekoliko puta, pri čemu je mijenjan redoslijed dodavanja reagensa. Redoslijed dodavanja

je bio sljedeći: (2b) voda, AceK, APM, HCl; (2c) voda, HCl, APM, AceK; (2d) voda, APM, HCl, AceK; (2e) voda, AceK, HCl, APM; (2f) voda, smjesa APM + AceK, HCl. U svim ovim eksperimentima HCl (kao 37% otopina u vodi) dodan je tijekom 2 minute. U svim su slučajevima dobiveni identični rezultati. Isto se dogodilo kada je umjesto krutog APM korišten tzv. vlažni kolač, sa sadržajem vlage 65%, koji je dobiven nakon centrifugiranja vlažne kristalne mase tijekom proizvodnje APM (2g). Eksperiment 2e, iz tog razloga, ponovljen je na višoj koncentraciji kaše (vidi eksp. 21).

Eksp. 2h-j.: koncentracija jake kiseline

Eksperiment 2a ponovljen je nekoliko puta uz različite koncentracije vodene otopine klorovodične kiseline, dotično 73 g 5% HCl (2h), 37 g 10% HCl (2i) i 18,5 g 20% HCl (2j), tj. svaki puta sa 0,10 mola HCl. U svim ovim slučajevima dobiveni su gotovo identični rezultati.

Eksp. 2k.: priroda jake kiseline

Postupak prema eksperimentu 2a ponovljen je također uz dodatak fosforne kiseline (11,6 g 85% vodene otopine) umjesto dodatka HCl, pri čemu je fosforna kiselina dodana nakon 10 minuta, nakon čega je smjesa miješana 10 minuta prije nego je dobivena kaša filtrirana, isprana i osušena. Tijekom miješanja kaša je bila uvijek prisutna. Dobiveno je 38,9 g bijelog kristaliničnog produkta (0,085 mol), koji je identificiran pomoću ¹H-NMR kao 1:1 sol; prinos je dakle bio 85%. Čistoća je bila >98%, a sadržaj vlage 0,10%.

Eksp. 21.: koncentracija taloga

Eksperiment 2e je također proveden, djelomično na povišenoj temperaturi, sa sadržajem krutine na kraju reakcije od 40%. Količine koje su ovdje korištene (redosljedom dodavanja): 50 g vode, 10 g 37% HCl u vodi, 21,0 g AceK i 30,4 g APM. APM je dodan u 5 obroka, svaki po 2 g, na sobnoj temperaturi (tijekom 5 minuta), te zatim, dok se temperatura smjese postepeno povećala na 50°C, također u obrocima od oko 2g (tijekom 15 minuta) dok nije dodan sav APM. Nakon odstojevanja od 30 minuta nakon miješanja, pri čemu se smjesa ohladila na sobnu temperaturu, slijedila je uobičajena obrada, te je dobiveno 43,0 g (94%, sadržaj vlage 0,07%) željene 1:1 soli.

Eksp. 3 (3a-d. i 3a'): uporaba različitih tekućih medija

Eksp. 3a.

Postupak prema eksperimentu 2a ponovljen je u 250 ml metanola umjesto u 250 ml vode. Nakon dodatka 37% vodene otopine HCl dobivena je bistra otopina, koja je miješana 30 minuta, nakon čega je nastao bijeli talog KCl. Nakon što je ovaj talog otfiltriran, matičnica je uparena do suhog u toploj vodenoj kupelji pomoću rotavapora i zatim smještena preko noći u vakuumsku peć na 40°C. Dobiveno je 45,2 g bijele krutine, koja je identificirana pomoću ¹H-NMR kao 1:1 sol APM i sulfamne kiseline (prinos 99%). Sadržaj vlage bio je 2,5%; sadržaj APM i acesulfamata nađen je da iznosi 62%, odnosno 33% (teorijske vrijednosti: 64% i 36%).

Eksperiment 3a također je proveden bez intermedijernog uklanjanja bijelog taloga KCl (eksperiment 3a'). Ovaj eksperiment je nakon sušenja u vakuumskoj peći dao 53,3 g bijele krutine sa sadržajem vlage od 0,5%; sadržaj APM i sadržaj acesulfamata nađeno je da iznose 54%, odnosno 31% (teorijske vrijednosti: 55% i 31%).

Eksp. 3b.

37,0 g tri-(n-butil) amonij saharinata (0,10 mol) otopljeno je sobnoj temperaturi u 500 ml 80/20 (v/v) smjesi MTBE i metanola.

Nakon toga, dodano je 30,4 g APM, tako da je dobivena kaša, te je tijekom 2 minute dodano 9,5 g 40% metanolne otopine HCl (0,10 mol). Dobivena kaša je zatim miješana 1 sat. Kruti produkt je odvojen filtriranjem i ispran sa MTBE prije sušenja u vakuumu na 40°C, uz prinos 35,8 g (tj. 75%) 1:1 soli APM i saharinata, čistoće >95%. Pomoću ¹H-NMR nije utvrđena prisutnost ostatne tri-(n-butil)-amonijeve soli ili rezidua otapala. Sadržaj vlage je bio 0,27%.

Eksp. 3c.

Na sobnoj temperaturi 2,35 g alitama (7 mmol), 0,65 g 40% otopine HCl u metanolu (7 mmola, nakon 2 minute) i 1,65 g SacK (7 mmol) dodano je u 100 ml etanola, te je nastala kaša. Kaša je miješana 1 sat, nakon čega je nastao KCl kao bijeli talog a ostale komponente su prešle u otopinu. Nakon što je nastali KCl otfiltriran, matičnica je uparena do suhog na rotavaporu, te je kruti materijal sušen u vakuumskoj peći na 40°C. Preostalo je 3,20 g (6,21 mmol; prinos 88%) krutog materijala, koji je pomoću ¹H-NMR identificiran kao 1:1 sol alitama i saharina.

Eksp. 3d.

Na sobnoj temperaturi 1,67 g alitama (5 mmola), 1,05 g AceK (5 mmol) i 0,48 g 40% otopine HCl u metanolu (5 mmol; tijekom 2 minute) dodano je u 50 ml etanola, te je nastala kaša. Ova kaša je miješana 1 sat, nakon čega je nastao talog KCl a ostale komponente su prešle u otopinu. Nakon što je nastali KCl ofiltriran, matičnica je uparena do suhog pomoću rotavapora, ostatni kruti materijal je sušen preko noći u vakuumskoj peći na 40°C. Preostalo je 2,30 g (4,65 mmola; prinos 93%) krute tvari, koja je pomoću ¹H-NMR identificirana kao 1:1 sol alitama i acesulfamne kiseline.

Eksp. 4 (4a-c.): postupno dodavanje jake kiseline

Eksp. 4a.

U 2 litre vode dodano je na 20°C 608 g APM i 410 g AceK (svaki 2,0 mol), nakon čega je temperatura dobivene kaše dovedena na 50°C i 370 g 20% vodene otopine HCl je dodano tijekom 30 minuta uz miješanje taloga. Kaša koja je u početku bila voluminozna, promijenila se u manje voluminoznu. Na kraju dodatka HCl dobivena kaša je ohlađena na 10°C tijekom oko 30 minuta, posrednim prijenosom topline uporabom na 0°C ohlađenog medija, te filtrirana. Dobivena kristalinična masa isprana je minimalnom količinom ledene vode i osušena u vakuumu na 40°C. Tako je dobiveno 820 g (tj. 90% prinos) bijelog, kristaliničnog produkta, koji se sukladno ¹H-NMR sastojao isključivo od 1:1 soli APM i acesulfamne kiseline, čistoće >99%. Sadržaj vlage je bio 0,12%. Produkt je zatim identificiran rendgenskom difrakcijskom analizom kao što je pokazano na slici 1. Ova kristalna modifikacija APM-acesulfamne kisele soli je nova, te se jako razlikuje od one koja je dobivena primjenom postupka kao što je opisano u komparativnim eksperimentima 1C i 1D (vidi također sliku 2). Produkti kao što su oni dobiveni u eksperimentima 2a-1. iste su kristalne modifikacije kao onaj prikazan na slici 1. Rendgenska difraktometrija je u svim slučajevima dokazala da produkti imaju difrakcijske linije s D-vrijednostima oko 11,8; 6,04 i 5,02; ali ne 13,5 i 6,76.

Eksp. 4b.

30,4 g APM i 21,0 g SacNa (svaki 0,10 mol) dodano je u 200 ml vode na 20°C, nakon čega je temperatura dobivene kaše povišena na 60°C i 19 g 20% HCl (0,10 mol) dodano je tijekom 30 minuta uz miješanje. Kaša, koja je u početku bila prilično voluminozna, promijenila se u tanji talog. Na kraju dodatka HCl dobivena kaša je ohlađena na 10°C tijekom oko 30 minuta, posrednim prijenosom topline uporabom na 0°C ohlađenog medija, te filtrirana. Dobivena kristalinična masa isprana je minimalnom količinom ledene vode i osušena u vakuumu na 50°C. Tako je dobiveno 39,1 g (tj. 82% prinos; sadržaj vlage 0,04%) bijelog, kristaliničnog produkta, koji se sukladno ¹H-NMR sastojao isključivo od 1:1 soli APM i saharina, čistoće >98%. Sadržaj vlage je bio 0,05%. Produkt je također analiziran snimanjem rendgenske difrakcijske slike; međutim ona se nije razlikovala od one koja se dobije aktualnim procesom kao što je opisano u komparativnim eksperimentima 1A i 1B.

Eksp. 4c.

Ponovljen je eksperiment 2h, ali ovaj put dodatak 73 g 5% vodene otopine HCl je vršen postepeno tijekom 1 sat (a ne u 2 minute). Dobivena je kaša s dobrim filtrirajućim svojstvima, iz koje je, nakon obrade koja je gore opisana, dobiveno 38,0 g (83% prinos) bijelog produkta koji je identificiran ¹H-NMR kao 1:1 sol APM i acesulfamne kiseline. Sadržaj vlage je bio 0,04%; sadržaj APM i acesulfamata nađeno je da iznosi 63%, odnosno 35% (teorijske vrijednosti: 64% i 36%). Rendgenska difraktometrija je pokazala da su difrakcijske linije s D-vrijednostima oko 11,8; 6,04 i 5,02; ali ne na 13,5 i 6,76.

Eksp. 5 (5a-b.): odnos polaznih tvari

Eksp. 5a.

Analogno postupcima u eksperimentima 2a, 250 ml vode, 15,2 g APM (0,05 mol) i 21,0 g AceK (0,10 mol) dodano je u čašu na sobnoj temperaturi. Tijekom 2 minute 5 g 37% otopina HCl u vodi (0,05 mol) dodano je u nastalu kašu, koja je u međuvremenu miješana. Eksperiment je daljnjim tijekom analogan eksperimentu 2a. Dobiveno je 19,0 g (prinos 83%) bijelog produkta, sa sadržajem vlage 0,09%, koji je identificiran pomoću ¹H-NMR kao 1:1 sol APM i acesulfamne kiseline. Suvišak AceK ostao je u filtratu.

Eksp. 5b.

Na sličan način proveden je eksperiment polazeći ponovno od različitih količina polaznog materijala, dotično 30,4 g APM (0,10 mol), 10,5 g AceK (0,05 mol) i 10 g 37% HCl (0,10 mol). Dobiveno je 18,3 g (prinos 80%) 1:1 soli APM i acesulfamne kiseline.

Eksp. 6: postupak na osnovi 2 soli

34,0 g APM • HCl dodano je na sobnoj temperaturi u 200 ml vode, te je nastala kaša. Nakon toga (10 minuta) dodano je uz miješanje 21,0 g AceK, što je učinjeno u 10 obroka - svaki po 2,1 g. Miješanjem je nastavljeno još jedan sat. Nakon filtriranja, ispiranja i sušenja nastalog krutog produkta dobiveno je 38,4 g (prinos 84%) 1:1 soli APM i acesulfamne kiseline (¹H-NMR; >98% čist), sa sadržajem vlage 0,15%.

Eksperiment 7: produkt sa suviškom APM

Ponovljen je postupak prema eksperimentu 2a, ovaj put sa dvostrukom količinom APM, dotično 60,8 g APM, dok su sve ostale količine i aktivnosti ostale iste. U ovom eksperimentu kaša je bila prisutna tijekom cijelog perioda miješanja. Nakon filtriranja i uobičajene obrade, dobiveno je 76,3 g krutog materijala, koje prema ¹H-NMR sadrži približno dvostruku količinu APM u odnosu na acesulfamat.

Komparativni eksperimenti 1A-D.: sukladni sa ES-A-8604766

Primjeri 1 i 2 ES-A-8604766 su ponovljeni (1A, odnosno 1B) uz količine SacH i APM u cmol kako je navedeno, kao i prema analogiji, premda nije opisano u ES-A-8604766, koristeći acesulfamnu kiselinu (koja je dobivena tako da je na kašu dodan AceK sa HCl u metanolu te je prvo filtriran nastali KCl a zatim je uparen filtrat pomoću rotavapora) umjesto SacH (1C, odnosno 1D).

Komp. eksperiment 1A.

U 200 ml metanola otopljeno je 9,15 g SacH (5 cmola) čemu je dodan 15,2 g APM (5 cmola), što je dalo kašu koja je zagrijana na 45°C (bolje nego na 40-41°C) da se dobije bistra otopina. Uparavanjem na rotavaporu na 36-37°C (35 minuta) dalo je 24,3 g bijele tvari, koja je identificirana pomoću ¹H-NMR kao 1:1 sol APM i SacH; talište je bilo 203°C. Količina dobivenog produkta grubo odgovara 5 cmola, što znači da je prinos izoliranog produkta gotovo 100%. Rendgenska difraktometrija ovoga produkta dala je gotovo istu difrakcijsku sliku kao što je dobivena, primjerice, za eksperimente 1a i 4b.

Komp. eksperiment 1B.

18,3 g SacH (10 cmola) otopljeno je u 450 ml metanola na 25°C i zatim je dodano 30,4 g APM (10 cmola), uz ispiranje sa 50 ml metanola, nakon čega je dobivena bijela kaša koja je nakon 15 minuta miješanja zagrijana na 45°C tijekom 6 minuta tako da je dobivena otopina. Otopina je zatim ohlađena na 26°C tijekom 6 minuta i uparena na 36°C koristeći rotavapor (tijekom 40 minuta). To je dalo 38,6 g bijele krutine, koja je pomoću ¹H-NMR identificirana kao 1:1 sol APM i SacH; talište je bilo 203°C. Količina dobivenog produkta odgovara približno 10 cmola, što znači da je prinos izoliranog produkta gotovo 100%. Rendgenska difraktometrija ovog produkta dala je sličnu difrakcijsku sliku kakva je dobivena u komparativnom eksperimentu 1A. U komparativnim eksperimentima 1A i 1B koje je proveo podnosilac nisu uočene razlike među produktima, premda ES-A-8604677 to sugerira.

Komp. eksperiment 1C.

Metodom koja je analogna komparativnom eksperimentu 1A načinjen je eksperiment sa 8,2 g acesulfamne kiseline (5 cmola) umjesto SacH. Kruti bijeli produkt koji je eventualno dobiven težio je 23,1 g i jasno je pomoću ¹H-NMR identificiran kao 1:1 sol APM i acesulfamne kiseline. Sadržaj vlage je bio 0,76%; sadržaj APM i acesulfamata nađen je da iznosi 62%, odnosno 38% (teorijske vrijednosti: 64% i 36%). Količina dobivenog produkta odgovara približno 5 cmola, što znači da je prinos izoliranog produkta gotovo 100%. Rendgenska difraktometrija ovog produkta dala je difrakcijsku sliku koja je prikazana na slici 2. Ovo je sasvim uočljivo različita kristalna modifikacija od produkata, primjerice, eksperimentata 4a i 2a-2k.

Komp. eksperiment 1D.

Pomoću metode koja je analogna onoj u komparativnom eksperimentu 1B načinjen je eksperiment sa 16,4 g acesulfamne kiseline (10 cmola) umesto SacH. Eventualno dobiveni kruti bijeli produkt težio je 46,4 g i jasno je identificiran pomoću ¹H-NMR kao 1:1 sol APM i acesulfamne kiseline. Sadržaj vlage je bio 0,89%; sadržaj APM i sulfamata nađeno je da iznosi 63%, odnosno 34% (teorijske vrijednosti: 64% i 36%). Količina dobivenog produkta odgovara oko 10 cmola, što znači da je količina izoliranog produkta bila oko 100%. Rendgenska difraktometrija ovog produkta dala je difrakcijsku sliku koja se može usporediti s onom na slici 2.

Ostali rezultati eksperimenata:

Na određenom broju produkata koji su dobiveni gore opisanim eksperimentima i komparativnim eksperimentima

5 određene su sljedeće vrijednosti: (a) termička postojanost (na 70°C i/ili 120°C) i (b) brzina otapanja. Pomoću usporedbe isto je načinjeno za određen broj referentnih tvari. Što se tiče termičke postojanosti tvari koje sadrže APM, pozornost je usmjerena poglavito na povećanje raspadnog produkta diketopiperazina (DKP) u tež. % relativno u odnosu na suhi produkt. Rezultati su prikazani u sljedećoj tablici. Također je utvrđeno da soli koje su navedene u tablici nisu hidroskopne.

Ovi rezultati jasno dokazuju da su produkti koji su dobiveni pomoću postupka ovog izuma i nove kristalne modifikacije soli APM i acesulfamne kiseline osobito dobrih svojstava.

| Eksperiment/ komparativni eksperiment ili referentna tvar | sadržaj vlage (tež. %) | sadržaj DKP (tež. %) | povećanje u sadržaju DKP (tež. %) 70 sati, 70°C | povećanje u sadržaju DKP (tež. %) 70 sati, 70°C | Brzina otapanja (minute) |
|--|---------------------------|-------------------------|--|--|-----------------------------|
| komp. eksp. IB (APM-SaC) | * | 0,21 | 0 | ≈ 0 | * |
| komp. eksp. IC (APM-Cyc) | 0,76 | 0,35 | 1,27 iii) | 2,04 iv) | * |
| komp. eksp. ID (APM-Ace) | 0,89 | 0,32 | 0,52 iii) | 2,18 iv) | * |
| APM granulati | 2,30 | 0,18 | 0,75 | 2,09 | 4 ** |
| APM prašak (ref) | 2,60 | 0,04 | 0,20 | 2,34 | 2-3 |
| AceH (ref) | * | * | * | raspad v) | * |
| SacH (ref) | * | * | * | postojan | * |

| Ekspiriment/ komparativni ekspiriment ili referentna tvar | sadržaj vlage (tež. %) | sadržaj DKP (tež. %) | povećanje u sadržaju DKP (tež. %) 70 sati, 70°C | povećanje u sadržaju DKP (tež. %) 70 sati, 70°C | Brzina otapanja (minute) |
|--|---------------------------|-------------------------|--|--|-----------------------------|
| eksp. 1a (APM- SaC) | 0,03 | 0,01 | 0 | 0 | 1 |
| eksp. 1b (APM- Cyc) | 0,16 | 0,18 | * | 0,14 i) | * |
| eksp. 2a (APM- Ace) | 0,11 | 0,01 | 0 | 0 | 1 |
| eksp. 4a (APM- Ace) | 0,12 | 0,01 | * | 0 ii) | 1 |
| eksp. 4c (APM- Ace) | 0,04 | 0,01 | 0 | 0 ii) | 1 |
| comp. Eksp. 1A (APM-Sac) | * | 0,53 | 0 | ≈ 0 | * |

Oznake u tablici:

- * nije određeno
- I) bljedožuto odbojenje; beznačajni raspad ciklamatnog dijela
- 5 II) sasvim postojano, bijeli produkt
- III) bljedožuto; pomoću hplc može se uočiti određeni raspad Ace dijela
- IV) žuta/žuto-smeđa boja, uz nešto raspada Ace dijela
- V) žuta/narančasta boja; jaki raspad, miris na sumporovodik
- 10 ** frakcija <200 μm (pažnja: frakcija 200-700 μm: 7 minuta)

Pojašnjenje dodanih slika

Slika 1

15 Slika rendgenske difrakcije nove kristalne modifikacije soli APM-a i acesulfamne kiseline. Ova difrakcijska slika je dobivena za produkt eksperimenata 4a. Za pojedinosti tehnike snimanja i dr. vidi točku e uvoda eksperimentalnog dijela.

Slika 2

20 Slika rendgenske difrakcije kristalne modifikacije soli APM-a i acesulfamne kiseline dobivena primjenom postupka prema ES-A-8604766. Ova difrakcijska slika je dobivena za produkt komparativnog eksperimenata 1C. Za pojedinosti tehnike snimanja i dr. vidi točku e uvoda eksperimentalnog dijela.

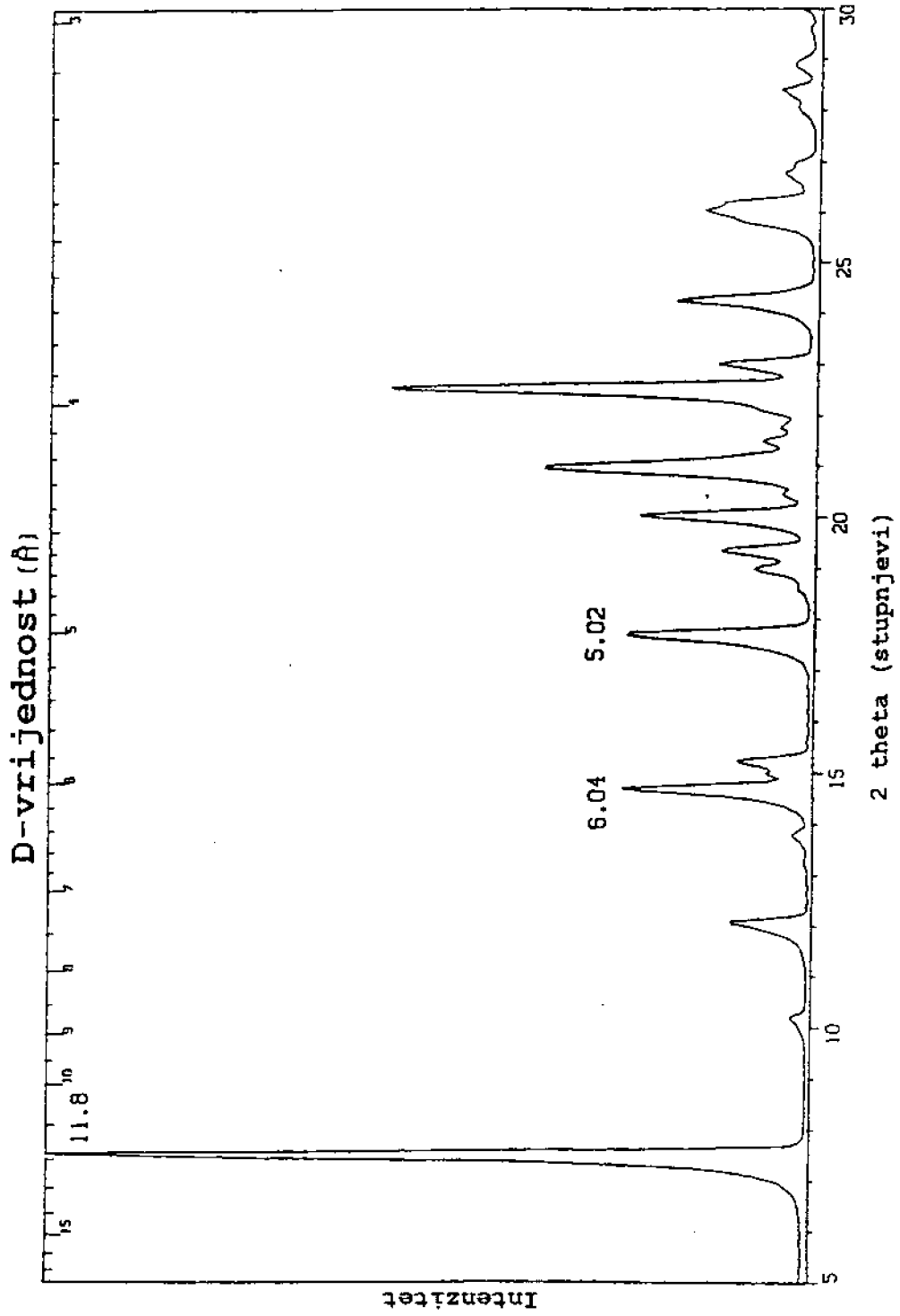
PATENTNI ZAHTJEVI

- 25 1. Postupak za priređivanje u tekućem mediju soli za zaslađivanje koje se sastoje iz dvije zaslađivačke komponente, polazeći od zaslađivača koji je izveden asparaginske kiseline i derivata organske kiseline za zaslađivanje koja odgovara zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline, **naznačen time** da se u tekući medij dodaju, bilo kojim redoslijedom stupnjeva (a), (b) i (c):
 - 30 a) kao komponenta (I) zaslađivač koji je izveden iz asparaginske kiseline;
 - b) kao komponenta (II) sol organske kiseline za zaslađivanje koja odgovara jakom zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline;
 - c) kao komponenta (III) jaka kiselina, i
 - d) komponente koje su u sustavu mogu, proizvoljno uz miješanje, reagirati bar jednu minutu, nakon čega nastaje sol za zaslađivanje, i
 - 35 e) sol za zaslađivanje se izolira iz reakcijske smjese.
2. Postupak prema zahtjevu 1, **naznačen time** da se bar na kraju stupnja (d) prisutno bar 1,0 tež. % krute tvari u reakcijskoj smjesi.
3. Postupak prema zahtjevima 1 i 2, **naznačen time** da se zaslađivač koji je izveden iz asparaginske kiseline i sol organske kiseline koja odgovara jakom zaslađivaču i nije izvedena iz asparaginske kiseline, primjenjuju u molarnom odnosu u području od 0,2:1 do 5:1, poglavito u području od 0,5:1 do 2:1.
- 40 4. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-3, **naznačen time** što su zaslađivač izveden iz asparaginske kiseline i sol organske kiseline koja odgovara jakom zaslađivaču i nije izvedena iz asparaginske kiseline, primjenjuju u molarnom odnosu oko 1:1.
5. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-4, **naznačen time** što je tekući medij odabran iz grupe koju čine voda, manje ili više polarna organska otapala, nepolarna organska otapala, kao i smjese otapala koja se miješaju i ne miješaju s vodom, te smjese gore navedenih tekućina, uključujući vodene medije.
- 45 6. Postupak prema zahtjevu 5, **naznačen time** što je tekući medij vodeni medij, poglavito voda.
7. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-6, **naznačen time** što je jaka kiselina odabrana iz grupe koju čine klorovodična kiselina, sumporna kiselina ili fosforna kiselina, te se kiselina koja se rabi u (c) primjenjuje u obliku otopine jake kiseline, koncentrirane ili nekoncentrirane, ili, ako je kiselina klorovodična, kao plinoviti HCl.
- 50 8. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-7, **naznačen time** što je ukupna molarna količina H⁺ jake kiseline jednaka bar 25%, ili ekvimolarna, molarnoj količini zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline.
9. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-8, **naznačen time** što se reakcija između komponenata u stupnju (d) provodi uz miješanje.
- 55 10. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-9, **naznačen time** što se jedna ili dvije od triju komponenti (I), (II) i (III) dodaju u tekući medij te se naknadno dodaje komponenta (komponente) koja nije (nisu) dodana (dodane).
11. Postupak prema zahtjevu 10, **naznačen time** što se dodavanje komponente (komponenti) koja nije dodana (nisu dodane) vrši postupno.
12. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 10 ili 11, **naznačen time** što se rabi sol komponente (I) s jakom kiselinom kada se dodaju komponente (I) i (III) u vodeni medij.
- 60 13. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 10 ili 11, **naznačen time** što je sol organske kiseline za zaslađivanje koja se rabi u stupnju (b) priređena in situ reakcijom organske kiseline za zaslađivanje s bazom.

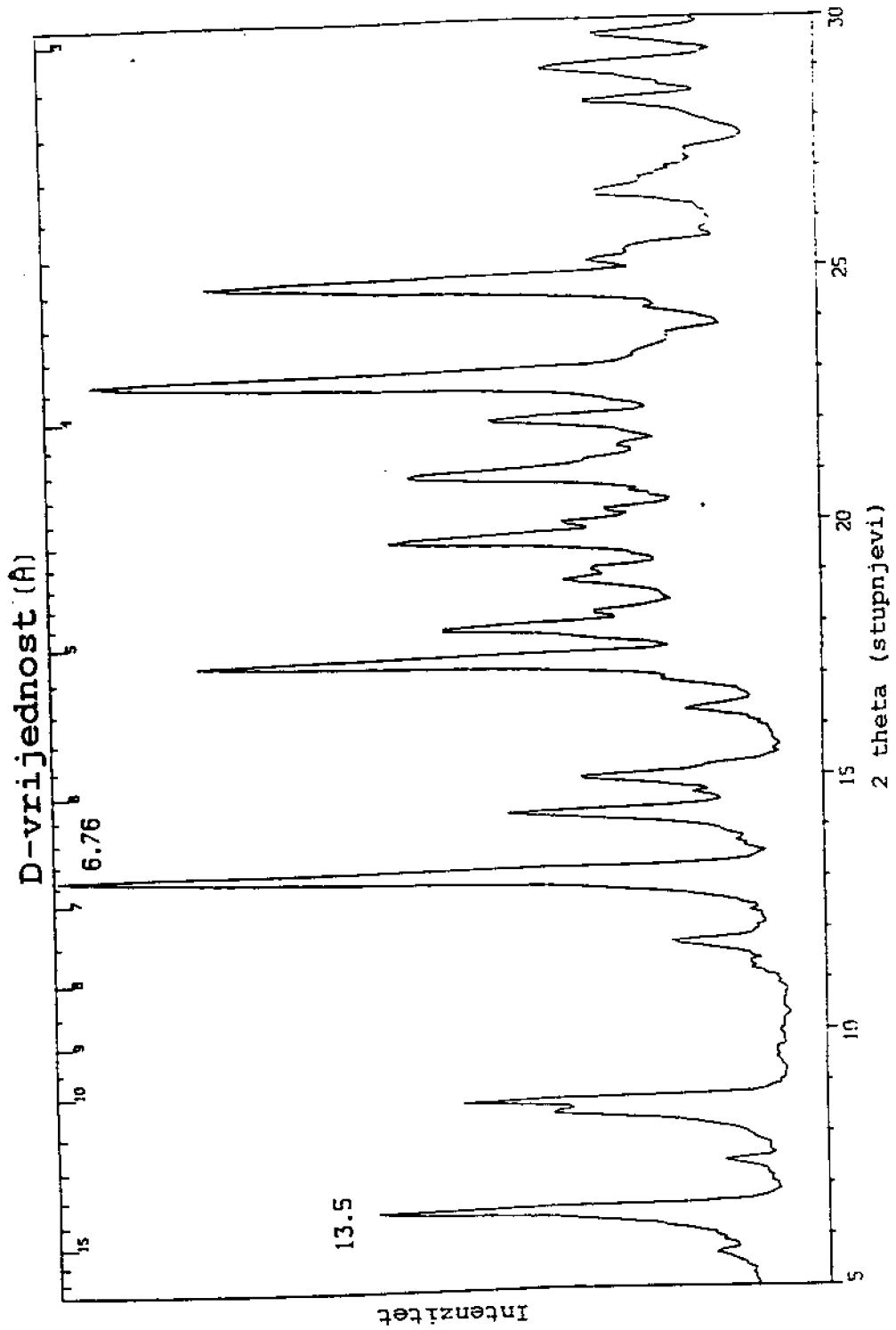
14. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-11, **naznačen time** što se bar dio jake kiseline dodaje u stupnju (c), a tijekom stupnja (d) nastavlja se postepenim dodatkom jake kiseline.
15. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-14, **naznačen time** što se reakcija između komponenata u stupnju (d) provodi na povišenoj temperaturi, osobito u području 40-70°C, te da se dobiveni sustav zatim postepeno hladi do temperature u području 0-20°C.
16. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-15, **naznačen time** što je sol za zaslađivanje izolirana u stupnju (e) odvajanjem soli za zaslađivanje u obliku produkta koji je već staložen u tekućem mediju, ili kristalizacijom i odvajanjem soli za zaslađivanje na poznati način iz tekućeg medija nakon što je izvršeno odvajanje taloga anorganske soli, a izbor ovisi o tekućem mediju koji je odabran.
17. Proces prema bilo kojem od zahtjeva 1-16, **naznačen time** što je sol za zaslađivanje izolirana u stupnju (e), isprana i osušena na poznati način, te naknadno proizvoljno rekristalizirana i/ili pročišćena na poznati način.
18. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-17, **naznačen time** što sol organske kiseline koja odgovara jakom zaslađivaču nije izvedena iz asparaginske kiseline, a odabrana je iz grupe koju čine kalij, natrij, kalcij, amonij i tercijarni amin.
19. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-18, **naznačen time** što je zaslađivač izveden iz asparaginske kiseline aspartam ili alitam.
20. Postupak prema bilo kojem od zahtjeva 1-19, **naznačen time** što organska kiselina koja odgovara jakom zaslađivaču nije izvedena iz asparaginske kiseline, a odabrana je iz grupe koju čine acesulfamna kiselina, saharinska kiselina ili ciklamna kiselina.
21. Sol za zaslađivanje, **naznačena time** što se sastoji iz dvije zaslađivačke komponente, zaslađivača koji je izveden iz asparaginske kiseline i organske kiseline koja odgovara jakom zaslađivaču koji nije izveden iz asparaginske kiseline, s manje od 0,5% raspada nakon zagrijavanja 60 minuta na 120°C, ili manje od 0,5% raspada kada se zagrijava 70 sati na 70°C, sa sadržajem vlage <0,5 tež. %, osobito <0,2%.
22. Kristalna modifikacija soli za zaslađivanje prema zahtjevu 21, aspartama ili acesulfamne kiseline, **naznačena time** da su prisutne karakteristične rendgenske difrakcijske linije s D-vrijednostima oko 11,8; 6,04 i 5,02, te odsutnošću jakih linija s D-vrijednostima oko 13,5 i 6,76 (izmjerenih rendgenskom difraktometrijom uz Cu-K_α zračenje).
23. Uporaba soli za zaslađivanje, **naznačena time** što je sol priređena prema bilo kojem od zahtjeva 1-20 ili prema bilo kojem od zahtjeva 21 ili 22 u hrani, slasticama, slatkišima ili žvakaćoj gumi.
24. Uporaba kristalne modifikacije soli za zaslađivanje, **naznačena time** da je od aspartama ili acesulfamne kiseline prema zahtjevu 22, u hrani, slasticama, slatkišima ili žvakaćoj gumi, osobito slasticama.
25. Pripravci soli za zaslađivanje, **naznačeni time** što su prema bilo kojem od zahtjeva 21 ili 22.
26. Postupak, produkti i primjene, **naznačeni time** što su iscrpno opisani i objašnjeni u uvodu ove specifikacije i 10 primjera.

SAŽETAK

Izum se odnosi na postupak priređivanja soli za zaslađivanje koje se sastoje od zaslađivača izvedenih iz asparaginske kiseline i jakog zaslađivača koji nije izveden iz asparaginske kiseline dodavanjem u tekući medij, bilo kojim redosljedom, (a) zaslađivača izvedenog iz asparaginske kiseline, (b) soli kiseline za zaslađivanje koja nije izvedena iz asparaginske kiseline, i (c) jake kiseline, nakon čega komponente koje su prisutne u sustavu reagiraju bar jednu minutu te se izolira nastala sol za zaslađivanje. Izum se također odnosi na nove soli za zaslađivanje koje su dobre termičke postojanosti, kao i na nove kristalne modifikacije soli za zaslađivanje aspartama i acesulfamne kiseline. Izum se nadalje odnosi na uporabu i priređivanje soli za zaslađivanje.



Slika 1



Slika 2