

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 256**

51 Int. Cl.:

<b>A23L 29/30</b>	(2006.01) <b>A23P 10/22</b>	(2006.01)
<b>A23L 27/30</b>	(2006.01) <b>A23P 10/20</b>	(2006.01)
<b>A23L 27/60</b>	(2006.01) <b>C13B 50/00</b>	(2011.01)
<b>A23L 5/00</b>	(2006.01)	
<b>A23L 2/60</b>	(2006.01)	
<b>A23C 9/13</b>	(2006.01)	
<b>A23G 4/06</b>	(2006.01)	
<b>A23G 3/36</b>	(2006.01)	
<b>A23C 9/156</b>	(2006.01)	
<b>A21D 2/18</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.12.2013 PCT/EP2013/076635**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14095674**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2013 E 13811164 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2019 EP 2934193**

54 Título: **Edulcorantes cocristalizados**

30 Prioridad:

**21.12.2012 US 201261745412 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.04.2020**

73 Titular/es:

**FIRMENICH SA (100.0%)  
7, Rue de la Bergère  
1242 Satigny, CH**

72 Inventor/es:

**GREGSON, CHRISTOPHER M.;  
SILLICK, MATTHEW P.;  
BARRA, JÉRÔME y  
DI PIETRO, ANGELA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 753 256 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Edulcorantes cocrystalizados

**Campo**

5 Se desvela en la presente memoria un sistema de administración para un modulador del receptor del sabor dulce y un azúcar. También se desvela un procedimiento para producir una composición de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizada con azúcar, sin dispersión de partículas y soluble en agua, así como bebidas, productos lácteos fluidos, condimentos, productos horneados, glaseados, rellenos de panadería, dulces, gomas de mascar o edulcorantes de mesa preparados con las composiciones de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizadas con azúcar y sus procedimientos de preparación.

**Antecedentes**

15 El uso de moduladores del receptor del sabor dulce requiere tomar en consideración la capacidad de administrar el modulador, así como su solubilidad. Por lo tanto, los medios eficaces para administrar moduladores del receptor del sabor dulce en las composiciones deseadas serían muy útiles. En particular, es altamente deseable proporcionar un medio para acelerar la tasa de disolución acuosa de un modulador del receptor del sabor dulce poco soluble tal como el Compuesto I. Además, también es deseable lograr una mezcla uniforme de sacarosa y Compuesto I para evitar la separación de la mezcla, y para evitar que se formen grumos antiestéticos del potenciador del dulzor cuando una bebida en polvo que contiene las composiciones se añade a agua.

20 Las realizaciones descritas a continuación cumplen al menos una de estas y otras necesidades de la industria mediante la provisión de un azúcar cocrystalizado con el Compuesto I.

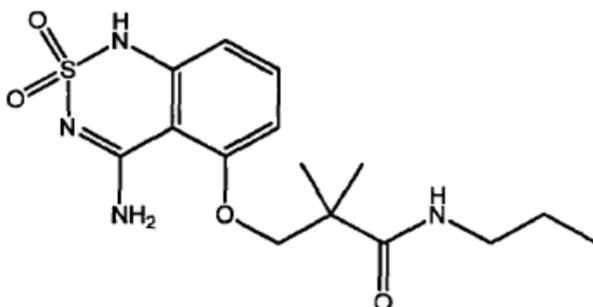
El documento WO 2010/014813 A2 describe composiciones sólidas y líquidas que comprenden 5-(neopentiloxi)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-4-amino-2,2-dióxido o 3-(4-amino-2,2-dióxido-1 H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida y procedimientos de fabricación de las composiciones por secado por pulverización y fusión por rotación.

25 El documento WO 2012/001547 A1 describe un sistema de administración en forma de una dispersión sólida que comprende un vehículo que consiste esencialmente en un material de matriz cristalina, un ingrediente activo sólido que tiene la estructura del compuesto I, en la que el ingrediente activo sólido se dispersa a través de una matriz del material del vehículo.

**Sumario**

30 La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar un producto edulcorante cocrystalizado con azúcar de acuerdo con la reivindicación 1 y a un producto que se puede obtener por dicho procedimiento. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para endulzar un producto de acuerdo con la reivindicación 6 y a un producto que se puede obtener por el presente procedimiento.

Se proporciona en la presente memoria la cocrystalización de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) que tiene la estructura:

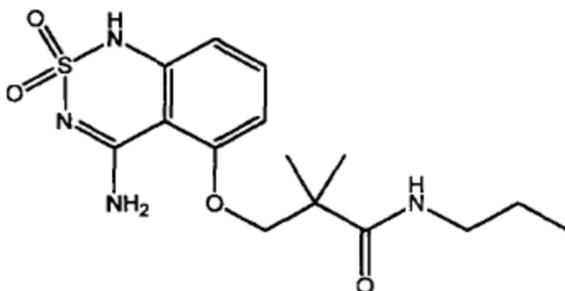


35

o sus sales con azúcar en varias proporciones. Además, las realizaciones proporcionadas en la presente proporcionan la dispersión uniforme del Compuesto I en cualquier aplicación. La composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar proporcionada en la presente memoria comprende azúcar y un potenciador del dulzor tal como el Compuesto I. Las composiciones proporcionadas en la presente memoria se pueden usar, por ejemplo, como un edulcorante para la incorporación en alimentos y bebidas procesados o como un edulcorante de mesa.

40

Además, se proporciona en la presente memoria una composición que comprende una mezcla de azúcar y de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 50%, del peso total de la mezcla, del Compuesto I que tiene la estructura:



5 en la que la mezcla se ha formulado de manera tal que el tiempo en que el 50% del Compuesto 1 en la mezcla se disuelve en agua es más rápido que el tiempo en que el Compuesto I, proporcionado en la misma cantidad en una mezcla simple de Compuesto I y azúcar, se disuelve en agua.

En otra realización, una mezcla de azúcar y 0,5 a menos que 10%, del peso total de la solución, del Compuesto I en la que el Compuesto I en la mezcla se disuelve en agua en una cantidad de tiempo menor o igual que aproximadamente  
10 cinco minutos, en particular el Compuesto I se disuelve en agua en menos que 2 minutos, más en particular en menos que 2 segundos.

En otra realización de la composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar proporcionada en la presente memoria, el Compuesto I está presente en una cantidad de 0,001 % a 50% en peso del producto final. En aún otra realización, el intervalo de concentración del Compuesto I es de 0,001% a 5%. En otra realización adicional, el intervalo de concentración  
15 del Compuesto I es de 0,001% a 2,5%.

Sin suscribir a teoría alguna, se considera que el azúcar cocrystalizado con la composición del Compuesto I puede comprender aglomerados.

En otra realización adicional proporcionada en la presente memoria, la composición del Compuesto I cocrystalizado con  
20 azúcar comprende adicionalmente otro edulcorante, que se selecciona de un edulcorante natural, un edulcorante de alta intensidad o una mezcla de los mismos.

También se desvela en la presente memoria un procedimiento para preparar una composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar. Este procedimiento comprende mezclar azúcar con agua con agitación, calentar la mezcla resultante para formar un jarabe concentrado caliente de sacarosa/agua; incorporar la 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) en el jarabe para formar una dispersión  
25 uniforme, retirar la mezcla del calor y dejar enfriar la mezcla con agitación vigorosa; y tamizar los aglomerados resultantes.

En otra realización, el procedimiento comprende mezclar el azúcar con agua con agitación y calentar la mezcla resultante a aproximadamente 120°-130° C para formar un jarabe concentrado caliente de sacarosa/agua de aproximadamente 95 a 98 grados brix; incorporar la 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) en el jarabe para formar una dispersión uniforme, retirarla mezcla del calor y dejar  
30 enfriar la mezcla con agitación vigorosa; y tamizar los aglomerados resultantes para controlar la granulometría.

También se desvela un procedimiento para endulzar bebidas, postres, condimentos, dulces, gomas de mascar y composiciones edulcorantes de mesa mediante la adición de una composición de Compuesto I cocrystalizado con azúcar en una cantidad eficaz para endulzar dicha composición.

Las composiciones de Compuesto I cocrystalizado con azúcar se pueden incluir en diversas composiciones comestibles tal como bebidas, productos lácteos fluidos, condimentos, productos horneados, glaseados, rellenos de panadería, dulces y goma de mascar con la composición edulcorante cocrystalizada con azúcar presente en una cantidad eficaz para endulzar las composiciones.  
35

Las composiciones de Compuesto I cocrystalizado con azúcar también se pueden proporcionar en forma de un edulcorante de mesa.

#### 40 **Breve descripción de las figuras**

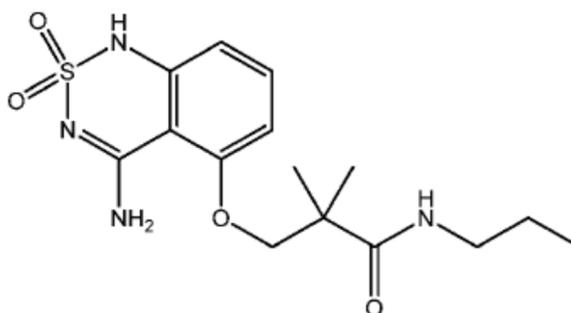
La Fig. 1 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de los cocrystalos del Compuesto I de diferentes concentraciones.

La Fig. 2 es un gráfico que muestra los perfiles de disolución de mezclas de polvo simples del Compuesto I de diferentes concentraciones.

### Descripción detallada

El término "azúcar" se usa para hacer referencia a sacarosa, fructosa o glucosa en forma seca o en jarabe.

- 5 Las composiciones proporcionadas en la presente memoria usan 3-(4-amino-2,2-dióxido-1 H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) que tiene la estructura:



Las sales y complejos del Compuesto I también son adecuados para tales usos.

- 10 Un aspecto proporcionado en la presente memoria es un procedimiento para preparar un azúcar cocrystalizado con 3-(4-amino-2,2-di(oxo)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I).

- 15 En una realización, una primera etapa del presente procedimiento, se obtiene un jarabe concentrado caliente de sacarosa/agua de aproximadamente 95 a 98 grados brix mediante la mezcla de azúcar con agua con agitación y el posterior calentamiento del jarabe con agitación para eliminar el agua, por cualquier medio convencional. También se puede usar un jarabe de azúcar disponible comercialmente para preparar el jarabe concentrado caliente de sacarosa/agua de aproximadamente 95 a 98 grados brix. El líquido viscoso resultante permite que el Compuesto I se disperse dentro del jarabe.

En una realización particular, el jarabe resultante se mantiene a una temperatura no menor que aproximadamente 120°C.

En otro aspecto, el jarabe resultante se mantiene a una temperatura tal para evitar la cristalización prematura.

- 20 En una realización adicional, el contenido de sólidos del jarabe resultante es de 95-98% en peso del jarabe.

En otro aspecto, se proporciona en la presente memoria una segunda etapa del procedimiento identificado anteriormente en la que el Compuesto I poco soluble en agua se incorpora al jarabe para formar una dispersión uniforme para evitar "puntos calientes". Una mezcla uniforme facilita también la humectación y disolución del Compuesto I cuando el producto final se coloca en agua.

- 25 En una realización, se prepara una premezcla seca que comprende 3-(4-amino-2,2-di(oxo)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) o su sal y azúcar. La relación en peso del Compuesto I al azúcar en esta premezcla oscila de 0,001:1 a 1:1. También se pueden añadir otros componentes, tal como aromas u otros edulcorantes de alta potencia en cantidades extremadamente pequeñas, a condición de que la cantidad añadida no afecte adversamente el sabor total de la composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar. Por ejemplo, se puede añadir un tensioactivo tal como, pero sin limitación, lecitina, monoglicéridos, diglicéridos, CITREM® y DATEM®, un agente modificador de disolventes tal como un ácido o base para influir en el pH o algún otro parámetro de solubilidad del solvente en la zona de disolución, o para impactar en la forma cristalina del aroma poco soluble en agua tal como el Compuesto I. Opcionalmente, se puede añadir un segundo ingrediente saborizante para impartir un sabor deseado.

- 35 En una etapa de procedimiento adicional, se añade una cantidad predeterminada de la premezcla al jarabe con agitación mecánica vigorosa o impacto dirigido dentro de una zona de cristalización adecuada, tal como un homogenizador en línea, un Mezclador Hobart o un Turbulador.

- 40 Alternativamente, el jarabe concentrado se puede añadir a una cantidad predeterminada de la premezcla y mezclar de manera similar. La cantidad de premezcla añadida puede oscilar de manera de dar como resultado productos finales con contenido variable de 3-(4-amino-2,2-di(oxo)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I). En una realización particular proporcionada en la presente memoria, 3-(4-amino-2,2-di(oxo)-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) está presente en una cantidad de 0,001%

5 a 50% en peso del producto final. En otra realización proporcionada en la presente memoria, el Compuesto I está presente en una cantidad de 0,001% a 5% en peso del producto final. En otra realización adicional, el Compuesto I está presente en una cantidad de 0,001% a 2,5% en peso del producto final. Después de la adición de la premezcla, el jarabe de azúcar se retira del calor. Durante la cristalización, es deseable eliminar el calor para evitar el sobrecalentamiento dentro de la zona de cristalización. El calor de cristalización se puede eliminar o disipar mediante intercambio de calor indirecto, por ejemplo, rodeando la zona de cristalización con una chaqueta de agua, o mediante flujo de aire forzado a través del batidor-cristalizador, por ejemplo, con un separador de vapor.

10 En una etapa adicional del procedimiento, la mezcla se enfría rápidamente con agitación vigorosa. Esta etapa de agitación es esencial dado que inicia la cristalización exotérmica de sacarosa. Simultáneamente, el agua se hierve y se forman aglomerados de cristales de sacarosa de tamaño de fondant y Compuesto I. La agitación continúa hasta que la mezcla se transforma, cristaliza y aglomera. Cuando la mezcla alcanza el estado aglomerado relativamente seco, el producto resultante es una mezcla homogénea del azúcar cocrystalizado y 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I).

15 El calor latente de cristalización es generalmente suficiente para evaporar la humedad, por lo que la composición de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizada con azúcar es sustancialmente seca. Si se desea, la composición del Compuesto I cocrystalizado con azúcar se puede secar adicionalmente. La estructura física de la composición de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizada con azúcar es altamente dependiente de la tasa y temperatura de agitación y cristalización, y del grado de transformación del azúcar. En general, es mejor que la cantidad de tiempo que pase la mezcla a alta temperatura sea lo menor posible.

20 En una etapa adicional del procedimiento, la granulometría de los aglomerados resultantes se controla mediante tamizado. El control de la granulometría mediante tamizado es esencial para asegurar que los aglomerados puedan ser de un tamaño de partícula deseado. Por ejemplo, esta etapa elimina los agregados grandes para que el producto pueda tener a simple vista el aspecto del azúcar de mesa.

25 Las composiciones de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizada con azúcar proporcionadas en la presente memoria están generalmente en la forma de agregados o aglomerados de cristales de sacarosa íntimamente asociados con los edulcorantes de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I). Los aglomerados forman una red de reticulación floja unida en sus interfaces por puntos de contacto. En consecuencia, el líquido acuoso puede penetrar rápidamente en el grupo poroso de los aglomerados y liberar cada una de las partículas que forman los aglomerados. Por lo tanto, las partículas se dispersan y/o disuelven fácilmente en el líquido acuoso.

30 En una composición del Compuesto I cocrystalizado con azúcar proporcionada en la presente memoria, el edulcorante 3-(4-amino-2,2-dióxido-1 H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) se incorpora como una parte integral de la matriz de azúcar y no existe una tendencia del edulcorante 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) a separarse o sedimentarse durante la manipulación, envasado o almacenamiento. El producto resultante es granular, de flujo libre, antiaglomerante, y se dispersa o disuelve de manera fácil y uniforme en agua.

35 Algunas realizaciones comprendidas en la presente memoria proporcionan características de administración mejoradas.

40 Algunas realizaciones comprendidas en la presente memoria proporcionan la dispersión uniforme del Compuesto I en cualquier aplicación y, por lo tanto, evitan los "puntos calientes" o áreas de aglomerados.

45 Las composiciones de la 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizada con azúcar proporcionadas en la presente memoria son adecuadas para usar en cualquier alimento para reemplazar los edulcorantes naturales, así como otros edulcorantes de alta intensidad, normalmente usados como edulcorantes. El Compuesto I cocrystalizado con azúcar se puede administrar en forma seca, por ejemplo, en bebidas en polvo, cereales escarchados o mezclas madres (es decir, mezclas concentradas de potenciador del Compuesto I/sacarosa que se diluyen adicionalmente por los consumidores que preparan alimentos con bajo contenido de azúcar).

50 El término "alimento" como se usa en la presente memoria incluye, por ejemplo, bebidas, productos lácteos fluidos, condimentos, productos horneados, glaseados, rellenos de panadería, dulces y gomas de mascar.

55 Las bebidas incluyen, sin limitación, bebidas gaseosas, que incluyen bebida cola, lima-limón, cerveza de raíz, cítricos pesados ("tipo dew"), gaseosas con sabor a frutas y gaseosas de vainilla; refrescos en polvo, así como concentrados líquidos tal como jarabes y refrescos para máquinas; café y bebidas a base de café, sustitutos de café y bebidas a base de cereales; té, que incluyen productos de mezcla seca, así como té listos para consumir (a base de hierbas y hojas de té); jugos de frutas y verduras y bebidas con sabor a jugo así como zumos, néctares, concentrados, ponches y "ades"; aguas endulzadas y saborizadas, tanto con gas como sin gas; bebidas deportivas/energizantes/saludables; bebidas alcohólicas y productos sin alcohol y otros con bajo contenido de alcohol, que incluyen cerveza y bebidas de malta, sidra

y vinos (no espumantes, espumantes, vinos fortificados y refrescos de vino); otras bebidas procesadas con calentamiento (infusiones, pasteurización, temperatura ultra alta, calentamiento óhmico o esterilización aséptica comercial) y bebidas envasadas y llenadas a alta temperatura; y productos llenados a baja temperatura fabricados a través de filtración u otras técnicas de conservación.

5 Los productos lácteos fluidos incluyen, sin limitación, productos lácteos fluidos no congelados, parcialmente congelados y congelados, tal como, por ejemplo, leches, helados, sorbetes y yogures. Los condimentos incluyen, sin limitación, kétchup, mayonesa, aderezo para ensaladas, salsa Worcestershire, salsa con sabor a fruta, salsa de chocolate, salsa de tomate, salsa de chile y mostaza.

10 Los productos horneados incluyen, sin limitación, tartas, galletas, pasteles, panes, donas y similares. Los rellenos de panadería incluyen, sin limitación, rellenos con un pH bajo o neutro, rellenos con contenido de sólidos alto, medio o bajo, relleno a base de fruta o leche (tipo budín o tipo mousse), rellenos complementarios calientes o fríos y rellenos sin grasa a enteros.

15 Las composiciones alimenticias endulzadas, tal como las descritas anteriormente, se obtienen al incluir una cantidad eficaz edulcorante de la composición de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizada con azúcar para endulzar la composición alimenticia.

La determinación de la cantidad de la composición de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizada con azúcar para añadir a la composición alimenticia puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica.

20 La composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar se puede usar para este propósito por sí sola o en combinación con agentes de carga conocidos. Los agentes de carga adecuados incluyen, pero sin limitación, dextrosa, maltodextrina, lactosa, inulina, polioles, polidextrosa, celulosa y derivados de celulosa y ácidos orgánicos que incluyen, pero sin limitación, ácido cítrico y ácido málico. Un producto tal puede ser adecuado para uso especialmente para edulcorantes de mesa y refrescos en polvo. Un edulcorante de mesa que comprende la presente composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar también puede incluir cualquier otro ingrediente comúnmente presente en los edulcorantes de mesa para  
25 adaptar el sabor del producto a un uso final específico. Un edulcorante de mesa que comprende la presente composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar puede adoptar cualquier forma conocida. Las formas adecuadas incluyen, pero sin limitación, sobres que incluyen el edulcorante en forma de polvo o granulada, comprimidos, edulcorantes líquidos, y en frasco, bolsas, bolsitas u otras formas en las que se puede medir el edulcorante, por ejemplo, una cuchara para forma de cuchara.

30 Las composiciones de 3-(4-amino-2,2-dióxido-1H-benzo[c][1,2,6]tiadiazin-5-iloxi)-2',2'-dimetil-N-propilpropanamida (Compuesto I) cocrystalizada con azúcar también puede incluir edulcorantes naturales conocidos, así como otros edulcorantes de alta intensidad. Los edulcorantes que se pueden emplear incluyen, sin limitación, aspartamo, acesulfamo-K, sucralosa, sacarina, alítame, ciclamatos, derivados de stevia, taumatina, sacarosa (líquida y granulada), jarabe de maíz de alto contenido de fructosa, jarabe de maíz de alta conversión, fructosa cristalina, glucosa (dextrosa), alcoholes de  
35 azúcar (poliol), azúcar invertido y sus mezclas.

También se contemplan realizaciones adicionales de las composiciones desveladas en la presente memoria y sus usos, en las que las composiciones consisten o consisten esencialmente en los componentes citados.

### Ejemplo

40 Las realizaciones se describirán a continuación con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se presentan como una ilustración de ciertas realizaciones, y no implican ninguna limitación.

#### Ejemplo 1

Cocrystal de 1% de Compuesto I y 99% de sacarosa

45 Se disolvieron 20 g de sacarosa granular (Domino Foods) en 14 ml de agua desionizada caliente dentro de un vaso de precipitados de cristal de 50 ml. El jarabe resultante se hirvió en un horno de microondas para reducir el contenido de humedad. El jarabe se retiró del horno periódicamente y se agitó con un termómetro para liberar burbujas y controlar la temperatura. Cuando el jarabe alcanzó una temperatura de 128°C, el jarabe se retiró del horno y se añadieron 220 mg de polvo seco del Compuesto I. El polvo se incorporó al jarabe mediante agitación manual. Después de lograr una dispersión uniforme, el vaso de precipitados se enfrió colocándolo momentáneamente en un recipiente que contenía agua a temperatura ambiente y se aumentó la velocidad de agitación. Una vez que la sacarosa comenzó a cristalizar, el vaso de  
50 precipitados se retiró del recipiente de enfriamiento. La agitación vigorosa se continuó a medida que la mezcla burbujeaba y la sacarosa continuaba cristalizando. Después de 30 segundos, el material tomó la forma de aglomerados granulares de sacarosa y compuesto de tamaño de fondant y Compuesto I. Los agregados se disgregaron con mortero y pilón hasta que el producto pasó a través de un tamiz de 500 µm.

#### Ejemplo 2

Cocristal de 5% de Compuesto I y 95% de sacarosa

Preparado como en el Ejemplo 1 excepto porque se añadieron 1,100 g del Compuesto I al jarabe de sacarosa.

**Ejemplo 3**

Cocristal de 10% de Compuesto I y 90% de sacarosa

5 Preparado como en el Ejemplo 1 excepto porque se añadieron 2,200 g del Compuesto I al jarabe de sacarosa.

**Ejemplo 4**

Cocristal de 5% de Compuesto I, 94,4% de sacarosa y 0,6% de acetato de sodio.

Preparado como en el Ejemplo 2 excepto porque se disolvieron 0,1364 g de acetato de sodio en agua junto con la sacarosa para constituir el jarabe de partida.

10 **Ejemplo 5**

Cocristal de 5% de Compuesto I, 94,4% de sacarosa y 0,6% de heptahidrato de fosfato dibásico

Preparado como el Ejemplo 2 excepto porque se disolvieron 0,1402 g de heptahidrato de fosfato dibásico de sodio en agua junto con la sacarosa para constituir el jarabe de partida.

**Ejemplo 6**

15 Cocristal de 5% Compuesto I, 94,6% de sacarosa y 0,4% de hidróxido de sodio

Preparado como en el Ejemplo 2 excepto porque se añadieron 2 ml de solución de hidróxido de sodio 1 N al jarabe concentrado inmediatamente antes de añadir el Compuesto I.

**Muestras comparativas**

20 Se prepararon mezclas de polvo simples mediante la colocación de cantidades medidas de sacarosa granular seca en un vial de cristal de 14,78 ml. Se prepararon mezclas físicas simplemente agitando los dos polvos con una espátula durante 2 minutos.

*Mediciones de disolución*

25 El rendimiento del producto cocristalizado de sacarosa/Compuesto I se comparó con el del material de partida del Compuesto I y las mezclas de polvo de sacarosa/Compuesto I en condiciones estándar usando un sistema de disolución Distek 2100B USP 2. Se añadieron cantidades suficientes de cada muestra para crear soluciones de 20 ppm del Compuesto I. Estas cantidades fueron 20 mg del Compuesto I puro, 200 mg de las mezclas al 10%, 400 mg de las mezclas al 5% y 2,00 g de las mezclas al 1% en 1 L de agua desionizada. Se usó una velocidad de agitación de 200 rpm.

30 La concentración del Compuesto I en solución se controló continuamente en función del tiempo usando una sonda de espectrómetro UV/Vis que midió la absorbancia a 324 nm. Se proporcionan en las siguientes tablas resultados seleccionados en puntos de tiempo específicos que muestran que la cantidad del Compuesto I en solución aumentó más rápidamente para los productos cocristalizados que en el caso del Compuesto I puro o las mezclas en polvo.

*Evaluación*

35 La comparación de las mezclas físicas en la Tabla 1 y las muestras cocristalizadas se muestra en la Tabla 2 y demuestra la tasa de liberación mejorada experimentada por el Compuesto I cuando se cocristaliza. El tiempo hasta el 50% de disolución de la mezcla simple al 5% fue de 29,3 minutos, que fue más de 5 veces mayor que el tiempo medido para la muestra cocristalizada al 5%, es decir, se alcanzó un 50% de disolución del Ejemplo 2 en 6,8 minutos.

Además, la superficie de los líquidos a los que se añadieron polvos cocristalizados estaba libre de los grupos o manchas que se formaron en las muestras comparativas.

40 Los ejemplos 1-3 tienen un aspecto muy similar al del azúcar de mesa. De las muestras que contenían aditivos modificadores del pH, el Ejemplo 5 se disolvió rápidamente con un ligero color marrón. Como se muestra en la Tabla 2 y la Figura 2, la tasa de disolución de las mezclas de polvo simples depende de la relación de Compuesto I a sacarosa. Si bien las mezclas diluidas se disuelven razonablemente rápido, aquellas con 5% de Compuesto I, o más, solo alcanzan el 50% de disolución después de ~ 30 minutos. La humectación y dispersión del polvo fino del Compuesto I mejora su disolución.

45 Como se muestra en la Tabla 1 y la Figura 1, la tasa de disolución de las muestras de cocristal fue menos sensible a la

concentración. La disolución fue rápida incluso con 1% y 5% de Compuesto I. El cocrystal de 10% de Compuesto I se disolvió ligeramente en forma más lenta, llegando al 50% de disolución a los 6,8 minutos.

Como se muestra en la Tabla 1 y la Figura 1, la muestra de cocrystal de 5% se disuelve mucho más rápido que la mezcla simple de 5%. Su perfil de disolución es similar a la mezcla simple muy diluida (0,06%).

- 5 Los símbolos proporcionados en el gráfico de la Figura 1 y la Figura 2 no están destinados a representar puntos de datos reales, sino que se proporcionan para permitir la identificación de las diversas muestras.

Como se muestra en la Tabla 1, se incorporaron aditivos tal como sales de base y básicas en la estructura del cocrystal. El NaOH lleva a una disolución inicial muy rápida (50% en <10 segundos). Las sales de sodio tienen menos impacto. El polvo tomó un ligero color marrón cuando se procesó con estos aditivos.

10

Tabla 1: Muestra cocrystalizada

Tiempo (min)	Concentración en solución (ppm)					
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6
0,083	2,2	0,4	0,7	0,9	0,7	8,6
2	12,0	10,1	6,2	11,2	7,0	14,4
5	16,3	15,9	11,0	17,1	12,9	17,1
10	19,5	19,5	15,3	21,1	18,0	18,5
25	22,6	22,3	19,7	23,4	22,9	19,6
50	23,6	23,3	21,3	24,6	23,5	20,2
100	24,3	23,6	23,3	24,8	24,1	20,5

Tabla 2: Muestras comparativas

Tiempo (min)	Concentración en solución (ppm)			
	Puro	Mezclas en polvo simples		
	100% de Compuesto I	10% de Compuesto I	5% de Compuesto I	1 % de Compuesto I
0,083333	-0,5	0,8	-0,3	1,1
2	0,4	1,9	2,4	4,9
5	1,4	3,8	4,3	9,2
10	3,5	5,9	6,8	12,9
25	8,3	11,8	11,6	18,3
50	14,5	17,8	17,4	21,0
100	20,9	22,2	22,6	23,1

15

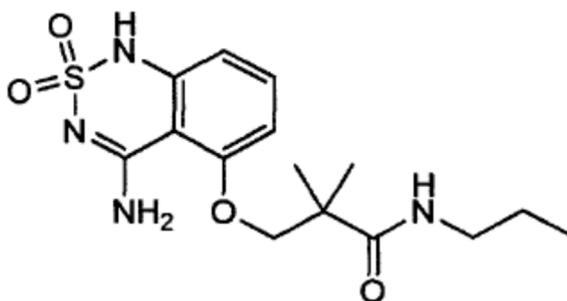
## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de una composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar que comprende un azúcar cocrystalizado con un Compuesto I, el procedimiento comprende:

mezclar azúcar con agua con agitación para formar una mezcla;

- 5                   calentar la mezcla para formar un jarabe concentrado caliente de sacarosa/agua;

incorporar el Compuesto I en el jarabe para formar una dispersión uniforme, en el que el Compuesto I tiene la estructura:



o una de sus sales;

- 10                   retirar la mezcla del calor;

dejar enfriar la mezcla con agitación vigorosa; y

tamizar los aglomerados resultantes.

- 15                   2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el procedimiento comprende mezclar el azúcar con agua con agitación y calentar la mezcla resultante a aproximadamente 120-130 °C para formar un jarabe concentrado caliente de sacarosa/agua de 95 a 98 grados brix.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el Compuesto I se incorpora en el jarabe en la forma de una premezcla seca que comprende el Compuesto I y un azúcar, en el que la relación de peso del Compuesto I al azúcar en dicha premezcla es de 0,001:1 a 1:1.

- 20                   4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la cantidad del Compuesto I y azúcar en un producto final es de 0,001% a 50% en peso, de 0,001 % a 5% en peso, o de 0,001% a 2,5% en peso.

5. Una composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar que comprende un azúcar cocrystalizado con un Compuesto I o una de sus sales que se puede obtener por un procedimiento definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

- 25                   6. Un procedimiento de endulzado de un producto por la inclusión en el mismo de una composición de edulcorante cocrystalizado con azúcar de acuerdo con la reivindicación 5 en una cantidad eficaz para endulzar dicho producto.

7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el producto es una bebida seleccionada del grupo que consiste en:

30                   bebidas gaseosas, refrescos en polvo, cafés, té, jugos, aguas endulzadas y saborizadas, bebidas deportivas/energizantes/saludables, bebidas alcohólicas, bebidas procesadas por calentamiento y bebidas envasadas y llenadas a alta temperatura y llenadas a baja temperatura; o

un producto lácteo fluido seleccionado del grupo que consiste en leches no congeladas, parcialmente congeladas y congeladas, helados, sorbetes y yogures; o

un condimento seleccionado del grupo que consiste en ketchup, mayonesa, aderezo para ensaladas, salsa Worcestershire, salsa de tomate, salsa de chile y mostaza; o

- 35                   un producto horneado seleccionado del grupo que consiste en tartas, galletas, pasteles, panes y donas; o

un glaseado; o

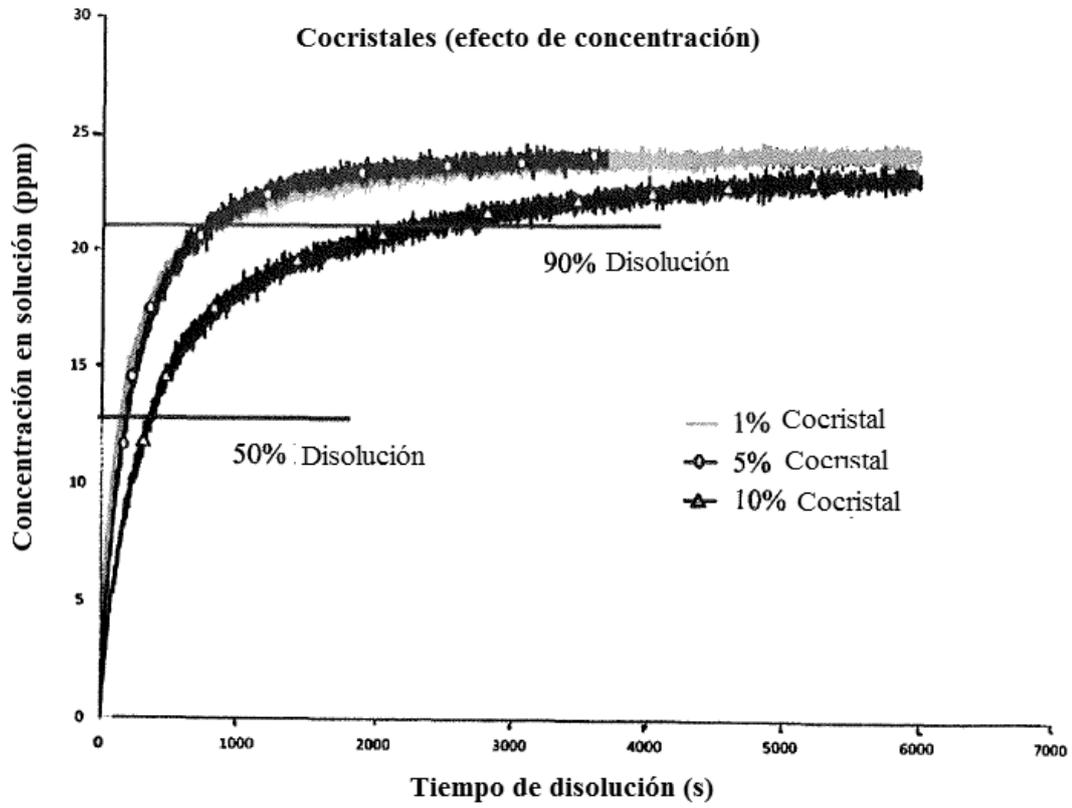
un relleno de panadería con un relleno de pH bajo o neutro, un relleno con contenido de sólidos alto, medio o bajo, un relleno a base de fruta o leche, un relleno complementario caliente o frío y un relleno sin grasa a entero; o

un dulce o una goma de mascar; o

5 un edulcorante de mesa.

8. Un producto obtenible por una cualquiera de los procedimientos mencionados en las reivindicaciones 6 y 7.

**Figura 1**



**Figura 2**

