

Sladidla používaná ve farmacii a potravinářství

2. Syntetická sladidla

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze

Článek podává přehled o sladidlech syntetického původu používaných ve farmacii i v běžném životě. Přináší informace o prověřených nekalorických sladidlech, jako jsou sacharin, cyklamát a aspartam. Upozorňuje i na novější sladidla acesulfam, alitam, neotam, či sukralosu, které se v současnosti etabloují jako významná nekalorická sladidla, vhodná zejména pro diabetiky.

Klíčová slova: syntetická sladidla, sacharin, acesulfam, cyklamát, aspartam, alitam, neotam, sukralóza.

Prakt. lékařem. 2009; 5(1): 29–31

Druhá část přehledu navazuje na úvodní článek, který se zabýval problematikou náhradních sladidel přírodního původu (1). Mezi nejpoužívanější syntetická, nekalorická sladidla patří sacharin, cyklamát, a především aspartam. Náhodné zjištění sladké chuti u této skupiny sloučenin bylo často spojeno s porušením pravidel správného chování v chemické laboratoři (kouření, požívání potravin, olizování prstů při listování písemnými dokumenty apod.). Z dalších sladce chutnajících organických sloučenin je možno připomenout *dulcin*, chemicky je to 4-ethoxyfenylmočovina, který se však podobně jako fenacetin metabolizuje na toxický 4-aminofenol. Izolací ze silice *Perilla nankinensis* byl získán perillaldehyd, jeho chemickou obměnou byl připraven *anti-perillaldehydoxim*, který se vyznačuje mimořádně sladkou chutí. Zajímavostí je, že *syn-perillaldehydoxim* je bez chuti. Ze starších sloučenin lze ještě zmínit *glucinin*, chemicky je to sodná sůl směsi disulfoky-

seliny a trisulfokyseliny triazinu či *suosan* (chemicky je to 4-nitrofenylkarbamidopropionová kyselina), který patří do skupiny aromatických nitrosloúčenin a dnes má již pouze historický význam (2).

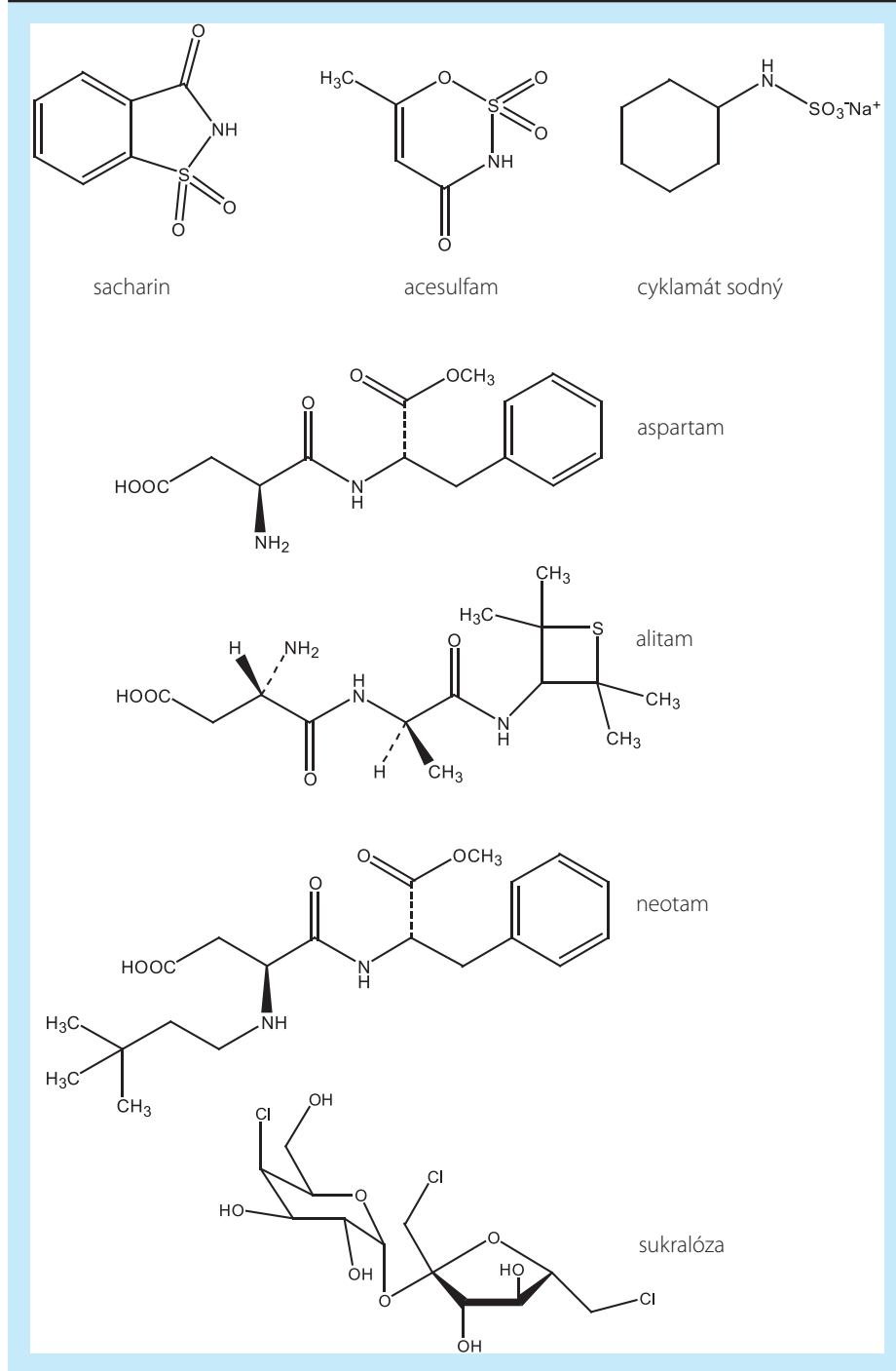
1. Sacharin

Objev prvního umělého sladidla je spojen se jmény Fahlberga a Remseny, kteří v laboratoři večereli a do jídla se jim náhodně dostal imid 2-sulfobenzoové kyseliny. Tento poznatek společně zveřejnili (1879), nicméně Fahlberg později patentoval *sacharin* (obrázek 1) samostatně a náležitě zbohatl. Sacharin je dodnes nejlevnější a nejpoužívanější náhrada cukru. Chemicky je to imid 2-sulfobenzoové kyseliny. Sacharin je poměrně kyselá sloučenina ($pK_a = 2,0$), tvoří nejčastěji sodné soli, které jsou výborně rozpustné ve vodě (1 g sodné soli se rozpustí v 1,2 ml vody). Ve farmacii se používá k úpravě chuti. Dále je využíván jako

přísada do zubních past, ústních vod, žvýkaček a dietních potravin. V minulosti se objevily pochybnosti o zdravotní nezávadnosti sacharinu, ale rozsáhlé studie na zvířatech i lidech nepotvrdily žádnou spojitost mezi užíváním sacharinu a nádorovým onemocněním (5). Pro úplnost je však třeba zmínit, že v dávkách značně převyšujících jeho běžné užívání jako sladidla je sacharin schopen zvýšit incidenci nádorového onemocnění močového měchýře u potkanů (u samčího potomstva zvířat) (6). Sacharin má dále nevýhodu, že v ústech zanechává nahořklou pachut. Chemicky velmi příbuzný sacharinu je *acesulfam* (obrázek 1), jedná se o 6-methyl-1,2,3-oxathiazin-4(3H)-on 2,2-dioxid. Acesulfam byl náhodně objeven r. 1967 Claussem, který si v laboratoři olízl prst při listování v papírech. Sloučenina je rovněž kyselá ($pK_a = 2,0$), používá se nejčastěji jako ve vodě dobře rozpustná draselná sůl. Acesulfam je sloučenina chemicky velmi stálá (7, 8, 9).

Tabulka 1. Přehled používaných přírodních a syntetických náhradních sladidel, jejich mezinárodní označení a příklady obchodních názvů (3, 4)

Sladidlo	Mezinárodní označení	Příklady obchodních názvů
sorbitol	E420	DIAVITA®, SORBIT®
mannitol	E421	
glycerol	E422	
acesulfam draselný	E950	NUTRINOVA®, SUPRASWEET®, FAN®, SULAR®, ASSUGRIN®, DIAVITA®, KANDISIN®
aspartam	E951	DIAVITA®, NUTRASWEET®, SUPRASWEET®, FAN SWEET®, VITAR SWEET®, SULAR®, ASSUGRIN®, IRBIS SWEET®, DIACHROM®
cyklamát sodný, vápenatý	E952	CLIO®, KANDISIN®, DUKARIL®, SPOLARIN®
isomalt	E953	
sacharin sodný, draselný, vápenatý	E954	ASSUGRIN®, CLIO®, DIAMANT®, SUALIN®, DIANER®, KANDISIN®
thaumatin I a II	E957	
glycyrrhizin	E958	
neohesperidin dihydrochalkon	E959	
sůl aspartamu s acesulfamem	E962	TWINSWEET®, SYNDI SWEET®
laktitol	E966	
xylitol	E967	

Obrázek 1. Struktury nejvýznamnějších syntetických sladidel (3)

2. Cyklamáty

Další významné syntetické sladidlo se podařilo objevit ve skupině **solí N-cyklohexylsulfamových kyselin** v r. 1937, kdy Sveda při vývoji antipyretik odložil cigaretu na laboratorní stůl se stopami připravovaných látek, po chvíli ji opět dal do úst a zjistil výrazně sladkou chuť. Sodná či vápenatá sůl N-cyklohexylsulfamové kyseliny se dnes používá pod názvem **cyklamát** (obrázek 1). Oproti sacharinu se vyznačuje přirozenější sladkou chutí a vyšší stabilitou při zvýšené teplotě, proto se často uplatňuje v potravinářském průmyslu. Rovněž v případě cykla-

mátů existují pochybnosti o jeho bezpečnosti, jeho používání bylo zakázáno ve Velké Británii a USA. U nás se používá (2, 8).

3. Peptidy

Zatím nejspěšnější umělá sladidla byla nalezena ve skupině **dipeptidů**. V r. 1965 Schlatter pracoval na vývoji nových antiulcerózních léčiv, v rámci projektu syntetizoval v laboratoři jako mezistupeň syntézy dipeptidový intermediát. Tento meziprodukt mu ulpěl na rukách, jeho sladkou chuť zjistil, když si slínil prsty při listování dokumentací. **Aspartam** (obrázek 1) je v součas-

nosti nejrozšířenějším náhradním sladidlem. Postrádá nahořklou pachutí, jeho užívání je velmi rozšířeno v potravinářském průmyslu, např. při výrobě dietních nealkoholických nápojů (s označením „light“). V těle je tento dipeptid, methylester L-aspartyl-L-fenylalaninu, metabolizován zpět na jednotlivé komponenty, tj. na asparagovou kyselinu, fenylalanin (pozor na fenylketonurii, potraviny obsahující aspartam musí být označeny varováním „obsahuje zdroj fenylalaninu“) a methanol. Posledně jmenovaný degradační produkt je toxická sloučenina, avšak při běžně používaných dávkách aspartamu prakticky žádné nebezpečí nehrozí. Aspartam není stálý při nižším pH a vyšších teplotách. **Sůl aspartamu s acesulfamem** je zdvojenou molekulou dvou různých sladidel, výsledkem je 350krát sladší sloučenina než sacharóza. Vývoj v této skupině peptidů směřuje k dalším sladkým sloučeninám, např. větší molekula **neotamu** (tripeptid je 8000krát sladší než sacharóza) či **alitam** (obrázek 1). Alitam je opět dipeptid, složený z alaninu a asparagové kyseliny, je 2000krát sladší než sacharóza (8, 10).

4. Halogenované disacharidy

Rovněž **halogenované disacharidy** jsou sladké. Relativně novým sladidlem je **sukralóza** (obrázek 1), trichlorovaný syntetický derivát sacharózy (chemický název: 4,1',6'-trichlorogalakto-sacharóza). Je to velmi sladká sloučenina, asi 500krát sladší než cukr. Sukralóza byla původně vyvíjena v r. 1976 pouze jako meziprodukt při syntéze oligosacharidů. Její sladká chuť však byla objevena náhodně pracovníkem, který ji v rozporu s bezpečnostními pravidly ochutnal. Během 15 let používání sukralózy (SPLEND[®]) byly publikovány celkem 3 případy, že vyvolává záchvaty migrény (11, 12). Synteticky získanou sukralózu najdeme obsaženou i v relativně novém nekalorickém směsném sladidle **shugr**, který je občas nesprávně označován jako přírodní produkt. Jedná se totiž o směs přírodního erythritolu, maltodextrinu a D-tagatasy a synteticky získané sukralózy. Rozšíření tohoto sladidla zatím brání jeho poměrně vysoká cena a dále skutečnost, že jeho sladivost je pouze srovnatelná se sacharózou (13).

Závěr

V odborném i populárně naučném tisku se často objevují zprávy o závadnosti některých náhradních sladidel, zejména ze skupiny synteticky získaných sloučenin. Při dodržování doporučeného dávkování se tyto obavy nepotvrdily, nicméně v některých státech jsou

určitá sladidla zakázána, popř. je jejich používání omezeno (5, 6, 14). Případné riziko lze redukovat jejich vzájemným kombinováním (tabulka 1). Pro diabetiky jsou nejvhodnější syntetická náhradní sladidla, při použití přírodních sladidel je totiž nutno připočítat energetickou hodnotu přírodních sladidel do celkového příjmu energie a vyvážit ji příslušnou dávkou inzulínu.

Práce je součástí výzkumného záměru MSM 0021620822.

Literatura

1. Doležal M. Sladidla používaná ve farmacii a potravinářství; 1. Přírodní sladidla. *Prakt. Lék.* 2008; 4: 213–215.
2. Melichar B, et al. *Chemická léčiva*. Praha: Avicenum 1987; 897–911 s.
3. The Merck Index 13th Edition CD-ROM, CambridgeSoft Corporation 2004.
4. Náhradní sladidla [online]. [cit. 2008-08-26]. Dostupné z <http://www.lekarna7.cz/diabetes/sladidla.html>.
5. Gallus S, Scotti L, Negri E, et al. Artificial sweeteners and cancer risk in a network of case-control studies. *Ann. Oncol.* 2007; 17: 40–44.
6. Weihsrauch MR, Diehl V. Artificial sweeteners – Do they bear a carcinogenic risk? *Ann. Oncol.* 2004; 15: 1460–1465.
7. Claus K, Jensen H. Oxathiazinone Dioxides – A New Group of Sweetening Agents. *Angew. Chem. Internat. Ed. Engl.* 1973; 12: 869–876.
8. Ellis JW. Overview of sweeteners. *J. Chem. Ed.* 1995; 72: 671–675.
9. Fahlberg C, Remsen I. Ueber die Oxydation des Orthothioalsulfamids. *Chem. Ber.* 1879; 12: 469–473.
10. Mazur RI. Discovery of aspartame. In: Stegink LD and Filer LJ, Jr., eds., *Aspartame, Physiology and Biochemistry*, New York: Marcel Dekker, 1983: 3–9.
11. Bigal ME, Krymchantowski AV. Migrain triggered by sucralose – A case report. *Headache* 2006; 46: 515–517.
12. Patel RM, Sarma R, Grimsley E. Popular sweetener sucralose as a migraine trigger. *Headache* 2006; 46: 1303–1304.
13. Čopíková J, Lapčík O, Uher M, Moravcová J, Drašar P. Cukerná nesacharosová sladidla a příbuzné látky. *Chem. Listy* 2007; 100: 778–783.
14. Kroger M, Meister K, Kava R. Low-calorie sweeteners and other sugar substitutes: A review of the safety issues. *Compr. Rev. Food Sci Food Safety.* 2006; 5: 35–47.

doc. PharmDr. Martin Doležal, Ph.D.

*Katedra farmaceutické chemie a kontroly léčiv
Farmaceutická fakulta UK
Heyrovského 1203, 500 05 Hradec Králové
martin.dolezal@faf.cuni.cz*
