

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 949**

51 Int. Cl.:

**A23L 29/00** (2006.01)

**A23D 7/005** (2006.01)

**A23D 7/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2006 E 12178192 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2526778**

54 Título: **Composiciones edulcorantes naturales de alta potencia con perfil temporal y/o perfil de sabor mejorado, métodos para su formulación y usos**

30 Prioridad:

**23.11.2005 US 739302 P**

**19.06.2006 US 805209 P**

**19.06.2006 US 805216 P**

**02.11.2006 US 556113**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.06.2017**

73 Titular/es:

**THE COCA-COLA COMPANY (100.0%)**

**One Coca-Cola Plaza, N.W.**

**Atlanta, GA 30301, US**

72 Inventor/es:

**PRAKASH, INDRA;**

**DUBOIS, GRANT E.;**

**JELLA, PRASHANTHI;**

**KING, GEORGE A.;**

**SAN MIGUEL, RAFAEL I.;**

**SEPCIC, KELLY H.;**

**WEERASINGHE, DEEPTHI K. y**

**WHITE, NEWTON R.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 619 949 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

Composiciones edulcorantes naturales de alta potencia con perfil temporal y/o perfil de sabor mejorado, métodos para su formulación y usos

## CAMPO DE LA INVENCIÓN

5 La presente invención se refiere en general a mejorar el sabor de edulcorantes naturales de alta potencia, no calóricos o de bajo contenido en calorías y a y composiciones edulcoradas con los mismos. En particular, la presente invención se refiere a composiciones que pueden mejorar los sabores de edulcorantes naturales de alta potencia, no calóricos o de bajo contenido en calorías al impartir un sabor o característica más parecida al del azúcar. En particular, las composiciones proporcionan un perfil temporal más similar al azúcar, incluyendo la  
10 aparición de dulzor y la persistencia del dulzor, y/o un perfil de sabor más parecido al del azúcar, incluyendo sabor osmótico.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

15 Azúcares calóricos naturales tales como sacarosa, fructosa y glucosa se utilizan mucho en bebidas, alimentos, productos farmacéuticos y las industrias higiénicas/cosméticas orales debido a su agradable sabor. En particular, la sacarosa imparte un sabor deseable para los consumidores. Aunque la sacarosa proporciona características de dulzor superiores, es calórica. Aun cuando las calorías son necesarias para las funciones corporales adecuadas, existe una necesidad en el mercado de proporcionar edulcorantes no calóricos o de bajo contenido en calorías alternativos con sabor similar al del azúcar para los consumidores con estilos de vida sedentarios o aquellos que se preocupan por las calorías. Sin embargo, en general, los edulcorantes no calóricos o de bajo contenido en calorías  
20 han asociado sabores indeseables a los consumidores tales como inicio del dulzor retardado; un regusto dulce persistente; un sabor amargo; un sabor metálico; un sabor astringente; un sabor refrescante; un sabor similar al regaliz; y/o similares.

25 Edulcorantes de alta potencia naturales tales como el rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, dulcósido A, dulcósido B, rubusósido, estevia, esteviósido, mogrósido IV, mogrósido V, edulcorante Luo Han Guo, siamenoside, monatina y sus sales (monatina SS, RR, RS, SR), curculina, ácido glicirricico y sus sales, taumatina, monelina, mabinlina, brazeína, hernandulcina, filodulcina, glicifilina, floridzina, trilobatina, baiyunósido, osladina, polipodósido A, pterocariósido A, pterocariósido B, mukuroziósido, flomisósido I, periandrina I, abrusósido A y ciclocariósido I exhiben generalmente un sabor dulce que tiene un perfil temporal diferente, respuesta máxima, perfil de sabor, sensación en la boca y/o comportamiento de adaptación  
30 diferente al del azúcar. P. ej., los sabores dulces de edulcorantes de alta potencia naturales son más lentos en el inicio y de mayor duración que el sabor dulce producido por el azúcar y, por lo tanto, cambian el equilibrio de sabor de una composición alimenticia. Debido a estas diferencias, el uso de un edulcorante natural de alta potencia para sustituir un edulcorante a granel, tal como azúcar, en un alimento o bebida, provoca un perfil temporal y/o un perfil de sabor desequilibrado. Además de la diferencia en el perfil temporal, edulcorantes de alta potencia exhiben generalmente (i) una menor respuesta máxima que el azúcar, (ii) sabores desagradables, incluyendo amargo, metálico, refrescante, astringente, sabor similar al regaliz, etc., y/o (iii) dulzor que disminuye en una degustación iterativa. Es bien conocido por los expertos en la técnica de formulación de alimentos/bebidas que cambiar el edulcorante en una composición requiere re-equilibrar el sabor y otros componentes del sabor (p. ej., acidulantes). Si el perfil de sabor de los edulcorantes naturales de alta potencia pudiera ser modificado para impartir características  
35 específicas de sabor deseado para ser más similares al azúcar, el tipo y la diversidad de composiciones que se pueden preparar con el edulcorante se ampliarían significativamente. Por consiguiente, sería deseable modificar selectivamente las características de sabor de los edulcorantes naturales de alta potencia. Como resultado, se han descrito varios procedimientos y o composiciones para modificar el perfil de sabor de bebidas, alimentos, productos farmacéuticos, nutracéuticos, tabaco y productos de higiene bucal/cosméticos endulzados con edulcorantes  
40 alternativos de azúcar no calóricos o de bajo contenido en calorías.

Sin embargo, todavía se desea mejorar el dulzor y caracteres similares al azúcar de edulcorantes naturales no calóricos o de bajo contenido en calorías para proporcionar la satisfacción del consumidor más parecido al de la sacarosa, fructosa, glucosa.

45 De acuerdo con el documento US 6.083.549 A se puede reducir el amargor, la astringencia y el dulzor persistente poseído comúnmente por los edulcorantes intensos para proporcionar un regusto ligeramente dulce, mediante la

adición de un derivado de aminoácido tal como N-(1-metil-4-oxo-2-imidazolina-2-il)alanina o análogos de los mismos.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

5 En general, esta invención aborda la necesidad descrita anteriormente, proporcionando una composición de un edulcorante natural de gran potencia (NHPS) con perfil temporal o perfil de sabor mejorado, o ambos, y composiciones endulzadas con NHPS con perfil temporal o perfil de sabor mejorado. En particular, esta invención mejora el perfil temporal y/o el perfil de sabor impartiendo un perfil temporal y/o perfil de sabor más similar al azúcar.

10 Más particularmente, esta invención proporciona una composición edulcorante que comprende al menos un aminoácido y rebaudiósido A, en donde: el rebaudiósido A tiene una pureza mayor que aproximadamente 80% en peso sobre una base seca; y el aminoácido está presente en una cantidad de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 15.000 ppm, así como una composición endulzada que comprende una composición endulzable y una composición de edulcorante, comprendiendo la composición de edulcorante al menos un aminoácido y rebaudiósido A, en donde: el rebaudiósido A tiene una pureza mayor que aproximadamente 80% en peso sobre una base seca; y el aminoácido está presente en una cantidad de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 15.000 ppm. Realizaciones preferidas se describen en las reivindicaciones dependientes.

20 Objetos y ventajas de la invención se expondrán en parte en la siguiente descripción, o pueden ser evidentes a partir de la descripción, o pueden aprenderse mediante la práctica de la invención. A menos que se defina lo contrario, todos los términos, expresiones y abreviaturas técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que el que se entiende comúnmente por un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Aunque los métodos y composiciones similares o equivalentes a los descritos en esta memoria se pueden utilizar en la práctica de la presente invención, se describen métodos y composiciones adecuados sin pretender que tales métodos y composiciones limiten la invención en esta memoria.

25 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición que mejora el sabor dulce está presente en la composición de edulcorante en una cantidad eficaz para que la composición de edulcorante imparta una osmolaridad de 10 mOsmol/L a 500 mOsmol/L a una disolución acuosa de la composición de edulcorante, y el edulcorante natural de alta potencia y/o el edulcorante natural de alta potencia modificado está presente en la disolución acuosa en una cantidad suficiente para impartir una intensidad máxima de dulzor equivalente a la de una disolución acuosa al 10% de sacarosa en peso.

30 En una realización preferida de la composición de edulcorante de la al menos una composición mejoradora del sabor dulce imparte un perfil de sabor más parecido al del azúcar a la composición de edulcorante que un edulcorante natural de alta potencia sin la composición la al menos una composición mejoradora del sabor dulce.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, el rebaudiósido A comprende rebaudiósido A con una pureza mayor que aproximadamente 90% de rebaudiósido A en peso sobre una base seca.

35 En una realización preferida de la composición de edulcorante, el rebaudiósido A comprende rebaudiósido A con una pureza mayor que aproximadamente 97% de rebaudiósido A en peso sobre una base seca.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, el rebaudiósido A comprende rebaudiósido A con una pureza mayor que aproximadamente 98% de rebaudiósido A en peso sobre una base seca.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, el rebaudiósido A comprende rebaudiósido A con una pureza mayor que aproximadamente 99% de rebaudiósido A en peso sobre una base seca.

40 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un poliaminoácido.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, el al menos un poliaminoácido comprende ácido poli-L-aspártico, poli-L- $\alpha$ -lisina, poli-L- $\epsilon$ -lisina, poli-L- $\alpha$ -ornitina, poli- $\epsilon$ -ornitina, poli-L-arginina, sales de los mismos, o combinaciones de los mismos.

45 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un ácido de azúcar o sal del mismo.

## ES 2 619 949 T3

En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un ácido inorgánico.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un compuesto amargo.

- 5 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un compuesto astringente.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es una proteína o un hidrolizado de proteínas

- 10 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un agente tensioactivo.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un emulsionante.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un flavonoide.

- 15 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un alcohol.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce comprende al menos una sal inorgánica.

- 20 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce comprende una sal de sodio, potasio, calcio o magnesio.

Una realización preferida de la composición de edulcorante comprende, además, al menos un fosfato inorgánico.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, el al menos un fosfato inorgánico comprende una sal de sodio, potasio, calcio o fosfato de magnesio.

Una realización preferida de la composición de edulcorante comprende, además, al menos un cloruro inorgánico.

- 25 En una realización preferida de la composición de edulcorante, el al menos un cloruro inorgánico comprende un cloruro de sodio, potasio, calcio o magnesio.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce comprende al menos un hidrato de carbono.

- 30 En una realización preferida de la composición edulcorante, el al menos un hidrato de carbono comprende sacarosa, jarabe de maíz de alto contenido en fructosa, glucosa, o sacarosa.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, el al menos un hidrato de carbono está presente en la composición edulcorante en una cantidad de aproximadamente 10.000 ppm a aproximadamente 80.000 ppm de la composición.

- 35 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un edulcorante sintético.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, el al menos un edulcorante de gran potencia sintético comprende sacarina o acesulfamo potásico u otras sales.

En una realización preferida de la composición de edulcorante, el al menos un edulcorante sintético está presente en la composición de edulcorante en una cantidad de aproximadamente 10 ppm a aproximadamente 100 ppm de la composición.

5 En una realización preferida de la composición de edulcorante, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce es un polímero seleccionado del grupo que consiste en poli-L- $\alpha$ -lisina, poli-L- $\epsilon$ -lisina, poli-L- $\alpha$ -ornitina, poli- $\epsilon$ -ornitina, polietilenimina, quitosano, éster de sacarosa, éster de ácido sórbico, sorbitán, éster de sorbitán, detergente aniónico, polisorbato, éster de polietileno-sorbitán, monoéster de propilenglicol, mono-éster de glicerol, éster de poliglicerol, éster de polietileno, éster complejo, detergente catiónico, goma de acacia Senegal, goma de acacia seyal, polímeros aniónicos, polietilenglicol, lecitinas, fosfato de inositol y saponinas.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición edulcorada, que comprende: una composición edulcorable y una composición de edulcorante, comprendiendo la composición de edulcorante al menos un aminoácido y el rebaudiósido A, en donde: el rebaudiósido A tiene una pureza mayor que aproximadamente 80% en peso sobre una base seca; y el aminoácido está presente en una cantidad de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 15.000 ppm.

15 En una realización preferida de la composición edulcorada, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce está presente en la composición edulcorada en una cantidad eficaz para el al menos un edulcorante natural de alta potencia y/o al menos un edulcorante natural de alta potencia modificado y al menos una composición mejoradora del sabor dulce en combinación para impartir una osmolaridad de 10 mOsmol/L a 500 mOsmol/L a una disolución acuosa de la combinación, y el edulcorante natural de alta potencia y/o el edulcorante natural de alta potencia modificado está presente en la disolución acuosa en una cantidad suficiente para impartir una intensidad de dulzor máxima equivalente a la de una disolución acuosa al 10% de sacarosa en peso.

20 En una realización preferida de la composición edulcorada, la al menos una composición mejoradora del sabor dulce imparte un perfil de sabor más similar al del azúcar a la composición edulcorada que un edulcorante natural de alta potencia y/o un edulcorante natural de alta potencia modificado, sin la al menos una composición mejoradora del sabor dulce.

25 En una realización preferida de la composición edulcorada, la composición edulcorable se selecciona del grupo que consiste en alimentos, bebidas, productos farmacéuticos, tabaco, nutracéuticos, productos de higiene oral y productos cosméticos.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

30 La Fig. 1 es una exploración de difracción de rayos x de polvo de rebaudiósido A polimorfo Forma 1 en un gráfico de la intensidad de dispersión en función del ángulo de dispersión de  $2\theta$ , de acuerdo con una realización de esta invención.

35 La Fig. 2 es una exploración de difracción de rayos x de polvo de rebaudiósido A polimorfo Forma 2 en un gráfico de la intensidad de dispersión en función del ángulo de dispersión de  $2\theta$ , de acuerdo con una realización de esta invención.

La Fig. 3 es una exploración de difracción de rayos x de polvo de rebaudiósido A polimorfo Forma 3A en un gráfico de la intensidad de dispersión en función del ángulo de dispersión de  $2\theta$ , de acuerdo con una realización de esta invención.

40 La Fig. 4 es una exploración de difracción de rayos x de polvo de rebaudiósido A polimorfo Forma 3B en un gráfico de la intensidad de dispersión en función del ángulo de dispersión de  $2\theta$ , de acuerdo con una realización de esta invención.

La Fig. 5 es una exploración de difracción de rayos x de polvo de rebaudiósido A polimorfo Forma 4 en un gráfico de la intensidad de dispersión en función del ángulo de dispersión de  $2\theta$ , de acuerdo con una realización de esta invención.

45 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES

#### I. Introducción

Se hará ahora referencia en detalle a las realizaciones actualmente ofrecidas de la invención. Cada uno de los ejemplos se proporciona a modo de explicación de realizaciones de la invención, no como limitación de la invención. Por ejemplo, las características ilustradas o descritas como parte de una forma de realización se pueden utilizar en otra realización para proporcionar una realización todavía adicional. Por lo tanto, se pretende que la presente invención cubra tales modificaciones y variaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

Tal como se resume anteriormente, esta invención abarca una composición de edulcorante natural de gran potencia (NHPS) con un perfil temporal y/o perfil del sabor mejorado y composiciones edulcoradas de NHPS con un perfil temporal y/o perfil del sabor mejorado. En particular, esta invención mejora el perfil temporal y/o el perfil del sabor de un NHPS impartiendo un perfil temporal y/o perfil del sabor más similar al azúcar a composiciones que comprenden un NHPS.

## II. Sabor dulce

### A. Sabor Similar al Azúcar

Tal como se utiliza en esta memoria, las frases "característica similar al azúcar", "sabor similar al azúcar", "dulzor similar al azúcar", "azucarado" y "similar al azúcar" son sinónimas. Características similares al azúcar incluyen cualquier característica similar a la de sacarosa e incluyen, pero no se limitan a respuesta máxima, perfil de sabor, perfil temporal, comportamiento de adaptación, sensación en la boca, concentración/función de respuesta, interacciones saborizante/y sabor/sabor dulce, selectividad de patrón en el espacio y efectos de la temperatura. Estas características son dimensiones en las que el sabor de sacarosa es diferente de los gustos de NHPSs. De éstas, sin embargo, el perfil de sabor y el perfil temporal son particularmente importantes. En una sola degustación de un alimento o bebida dulce, se puede observar las diferencias (1) en los atributos que constituyen el perfil del sabor de un edulcorante y (2) en las tasas de aparición y desaparición de dulzor, que constituyen un perfil temporal de un edulcorante, entre las observadas para la sacarosa y para un NHPS. Realizaciones deseables de esta invención exhiben un perfil temporal más similar al azúcar, un perfil de sabor similar al azúcar, o ambos, que las composiciones que comprenden un NHPS, pero sin una composición mejoradora del sabor dulce. El que una característica sea más parecida o no al azúcar se determina por un panel sensorial experto que degustan composiciones que comprenden azúcar y las composiciones que comprenden un NHPS, tanto con, como sin una composición mejoradora del sabor dulce, y proporcionan su impresión en cuanto a las similitudes de las características de composiciones que comprenden un NHPS, con y sin una composición mejoradora del sabor dulce, con las que comprenden azúcar. Un proceso adecuado para determinar si una composición tiene un sabor más similar al del azúcar se describe en las realizaciones descritas en lo que sigue en esta memoria.

En una realización particular, se utiliza un panel de evaluadores para medir la reducción de persistencia del dulzor. Descrito brevemente, un panel de evaluadores (generalmente de 8 a 12 individuos) está capacitado para evaluar la percepción del dulzor y medir el dulzor en varios puntos de tiempo desde que se toma inicialmente la muestra en la boca hasta 3 minutos después de que haya sido expectorada. Utilizando el análisis estadístico, se comparan los resultados entre las muestras que contienen aditivos y muestras que no contienen aditivos. Una disminución en la puntuación de un punto de tiempo medido después de que la muestra haya limpiado la boca indica que ha habido una reducción en la percepción del dulzor.

El panel de evaluadores puede ser entrenado utilizando procedimientos bien conocidos por los expertos normales en la técnica. En una realización particular, el panel de evaluadores puede ser entrenado por el Método de Análisis Descriptivo Spectrum™ (Meilgaard et al, Sensory Evaluation Techniques, 3ª edición, Capítulo 11). De manera deseable, el enfoque del entrenamiento debe ser el reconocimiento y la medida de los gustos básicos; específicamente, dulce. Con el fin de garantizar la precisión y reproducibilidad de los resultados, cada uno de los evaluadores debe repetir la medida de la reducción de la persistencia del dulzor aproximadamente tres a aproximadamente cinco veces por muestra, teniendo al menos un descanso de cinco minutos entre cada repetición y/o muestra y enjuagar bien con agua para limpiar la boca.

En general, el método de medir el dulzor comprende tomar una muestra de 10 mL en la boca, manteniendo la muestra en la boca durante 5 segundos y agitar suavemente la muestra en la boca, calificando la intensidad del dulzor percibido en 5 segundos, expectorar la muestra (sin tragar después de expectorar la muestra), aclarando con un trago de agua (p. ej., moviendo vigorosamente agua en la boca como en un enjuague bucal) y expectorar el agua de enjuague, calificando la intensidad de dulzor percibida inmediatamente después de expectorar el agua de enjuague, esperar 45 segundos y, mientras se espera esos 45 segundos, identificar el momento de máxima intensidad del dulzor percibido y calificar la intensidad de dulzor en ese momento (moviendo la boca normalmente y

tragando según sea necesario), calificando la intensidad de dulzor después de otros 10 segundos, calificando la intensidad de dulzor después de otros 60 segundos (120 segundos acumulados después del enjuague) y calificando la intensidad de dulzor después todavía otros 60 segundos (180 segundos acumulados después del enjuague). Entre muestras descansar 5 minutos y enjuagar bien con agua para limpiar la boca.

- 5 Con el fin de aclarar la naturaleza de las realizaciones preferidas de esta invención, puede ser útil una cierta explicación adicional de las diferencias de perfiles de sabor y temporales entre el azúcar y NHPs. Si bien no se desea estar ligado por la teoría, esta explicación adicional es la siguiente.

## B. Perfil del Sabor

10 El perfil de sabor de un edulcorante es un perfil cuantitativo de las intensidades relativas de todos los atributos de sabor expuestos. Tales perfiles se representan a menudo como histogramas o gráficos de radar. Sacarosa, hasta ahora, ha sido aceptada como que sólo exhibía un dulzor y generalmente se emplea como un patrón de calidad de sabor dulce puro. La mayoría de los edulcorantes de alta potencia exhiben otras cualidades de sabor, además de dulzor. Por lo tanto, como un ejemplo, se ha encontrado que la sacarina, que es un edulcorante sintético, exhibe sabores desagradables tanto amargos y metálicos. Como otro ejemplo, el ciclamato exhibe sabores desagradables amargos y salados. Para otro ejemplo, el esteviósido y hermandulcina, ambos NHPs, también tienen un sabor desagradable amargo. Otros atributos del sabor observados habitualmente en edulcorantes de alta potencia incluyen sabor refrescante y similar al regaliz, y un sabor astringente ocasional.

20 Se ha descubierto, sin embargo, que la sacarosa exhibe un atributo de sabor, o tal vez incluso atributos, más allá del dulzor. Los atributos amargo, agrio, salado y umami no lo describen. No obstante, su sabor se discierne fácilmente del de edulcorantes de alta potencia que exhiben solamente dulzor (p. ej., aspartamo) dentro de los primeros pocos segundos de degustación. Así, el sabor de la sacarosa es único entre los edulcorantes, incluso entre aquellos que no exhiben ninguno de los gustos "desagradables" antes mencionados.

25 En la bibliografía, a este carácter de sabor único de sacarosa se le ha aludido de diversas maneras. Se utilizan a menudo expresiones tales como "sensación en la boca" y "cuerpo", ambos términos sugerentes de viscosidad u otras sensaciones táctiles. "Sensación en la boca" también puede aludir a la textura, el cuerpo, la sensación física y general que un consumidor humano detecta en su boca cuando degusta la composición. Así, por ejemplo, una sensación en la boca similar al azúcar se refiere a la textura, cuerpo, sensación física y general similar a la del azúcar. Sin embargo, se cree ahora que el sabor único de sacarosa con relación a la de edulcorantes de alta potencia no es una sensación táctil. Una explicación plausible para el sabor único de sacarosa, así como otros edulcorantes de hidratos de carbono es que las disoluciones hiperosmóticas inducen una disminución rápida y sostenida en los volúmenes de células de las papilas gustativas. Efectos específicos acompañan la contracción de las papilas gustativas, incluyendo la señalización mejorada de las células de las papilas gustativas sensibles a la sal en respuesta a NaCl y señalizando las células de las papilas gustativas sensibles al agrio, incluso en ausencia de ácido. Aunque no se evaluaron los efectos sobre células de las papilas gustativas sensibles al dulzor, esto sugiere que la sacarosa, y los edulcorantes de hidratos de carbono en general, deben provocar respuestas gustativas por una vía adicional a la mediada por el receptor de edulcorante T<sub>1</sub>R<sub>2</sub>/T<sub>1</sub>R<sub>3</sub>. Esta vía adicional está mediada probablemente por la contracción de las células de las papilas gustativas inducida por el carácter hiperosmótico de disoluciones de azúcar. Por lo tanto, el sabor único de sacarosa probablemente deriva de una superposición de estas dos vías de señalización. La sacarosa no se percibe como agria o salada ni, para el caso, amarga o umami tampoco. Sin embargo, parece que el sabor único de sacarosa se deriva de la señalización al cerebro por las células de las papilas gustativas que normalmente señalizan modalidades distintas (p. ej., fuerte señalización de las células-sensibles al dulzor, señalización débil de las células sensibles al agrio, señalización débil de células sensibles a la sal, etc.). Se cree que este patrón de actividad es en parte significativa responsable del sabor único de sacarosa. En resumen, parece que la sacarosa no es solamente un estímulo de dulzor puro, sino que también exhibe un segundo atributo de sabor, y la superposición de estos dos atributos constituye el "sabor sacarosa". Dado que este segundo atributo sabor de la sacarosa es debido a su carácter osmótico, se le alude en esta memoria como "sabor osmótico".

40 En consonancia con la línea de razonamiento desarrollada anteriormente, el sabor osmótico de la sacarosa se puede observar en la ausencia de dulzor sacarosa. Lactisol es un inhibidor del dulzor bien conocido, y si la sacarosa se prueba al 10% (p/v) en presencia de lactisol a 0,2% (p/v), el carácter de sabor osmótico de sacarosa se puede observar no complicado por la presencia de un intenso dulzor. El sabor de esta formulación de sacarosa/lactisol exhibe dulzor leve, leve acidez, así como "grosor" o "cuerpo". Los NHPs no exhiben sabor osmótico y, por consiguiente, no reproducen el perfil de sabor de la sacarosa, a menos que se incluyan los aditivos que reproducen la osmolaridad de la disolución de sacarosa fijada como objetivo sin sabor desagradable.

En principio, cualquier nivel de osmolaridad mayor que el de la saliva normal exhibe al menos un cierto sabor osmótico en la boca. Concentraciones medias de iones inorgánicos presentes en la saliva, que son responsables de casi la totalidad de la osmolaridad de la saliva, son como se ilustra en la Tabla 1 que figura a continuación. A partir de los datos mostrados, es evidente que la saliva tiene típicamente una osmolaridad de 70 mOsM. La sacarosa al 10%, sin embargo, es 292 mOsM, más de 4 veces mayor y, por lo tanto, provocará una importante reducción del volumen de las células de las papilas gustativas y de señalización al sistema nervioso central (SNC).

Tabla 1

Iones inorgánicos	Concentración en la Saliva(mM)
Na <sup>+</sup>	10
K <sup>+</sup>	10-25
Ca <sup>2+</sup>	1,7-3
Mg <sup>2+</sup>	0,5-1
Cl <sup>-</sup>	15-29
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	4-5
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	5-7

En lo que antecede, se sugiere que el sabor único de sacarosa es un resultado de dos vías de señalización de células de las papilas gustativas, procediendo la primera vía solamente por la activación de células de las papilas gustativas sensibles al dulzor por acción directa en el receptor de edulcorante T<sub>1</sub>R<sub>2</sub>/T<sub>1</sub>R<sub>3</sub>, y procediendo la segunda vía por la activación de varios subtipos de células de las papilas gustativas (p. ej., células de las papilas gustativas sensibles a dulzor, agrio y sal) por un mecanismo mediado por la contracción celular debido a la osmolaridad incrementada del estímulo de sacarosa. Si bien se cree que este es el caso, podría ser que la explicación completa para el sabor único de sacarosa sea aún algo más complicada. Se sabe que el receptor de edulcorante T<sub>1</sub>R<sub>2</sub>/T<sub>1</sub>R<sub>3</sub> es un receptor heterodimérico constituido de dos proteínas asociadas entre sí, en donde cada una de ellas contiene un dominio extracelular al que se alude generalmente como el Dominio de Venus atrapamoscas (VFD). La evidencia ha sido proporcionada debido a que la sacarosa se une a ambos VFDs para activar el receptor. Al mismo tiempo, se sabe que los edulcorantes de alta potencia se unen de manera diferente. Por lo tanto, el aspartamo y el neotamo se unen sólo al VFD de T<sub>1</sub>R<sub>2</sub>, mientras que, al mismo tiempo, el ciclamato no se une a cualquier dominio VFD, sino más bien se une en el dominio de transmembrana de T<sub>1</sub>R<sub>3</sub>. El receptor de T<sub>1</sub>R<sub>2</sub>/T<sub>1</sub>R<sub>3</sub> activado que se deriva de la estimulación de sacarosa a través de la unión en ambos VFDs será de una forma algo diferente a la de los receptores activados que se derivan de la bastante diferente unión de los edulcorantes de alta potencia. Por lo tanto, la reproducción completa de sabor sacarosa con edulcorantes no calóricos también puede requerir una unión simultánea de los edulcorantes en ambos VFDs de T<sub>1</sub>R<sub>2</sub>/T<sub>1</sub>R<sub>3</sub>.

## C. Perfil Temporal

### 1. Inicio y Persistencia del dulzor

La sacarosa exhibe un sabor dulce en el que la respuesta máxima se percibe de forma rápida y en donde dulzor percibido desaparece con relativa rapidez al tragar un alimento o bebida. En contraste, los sabores dulces de esencialmente todos los edulcorantes de alta potencia alcanzan sus respuestas máximas algo más lentamente y después disminuyen en intensidad más lentamente que en el caso de la sacarosa. A esta disminución en el dulzor se la alude a menudo como "Persistencia del Dulzor" y es una limitación importante para los edulcorantes de alta potencia, incluyendo NHPs. La aparición lenta de dulzor también puede ser un problema. En general, sin embargo, la persistencia del dulzor es un problema más importante. Y así, las realizaciones preferidas de esta invención exhiben reducciones significativas en la persistencia del dulzor. Tal como se utiliza en esta memoria, "perfil temporal" de una composición significa la intensidad de dulzor percibido en el tiempo en la degustación de la composición por un ser humano. Tal como se explicó anteriormente, el sabor dulce del azúcar, así como otros edulcorantes de hidratos de carbono y de poliol, tiene un inicio rápido seguido de una rápida disminución del dulzor, mientras que un NHPs tiene típicamente un inicio más lento del sabor dulce que el azúcar seguido de una persistencia del dulzor que es mayor que la del azúcar.

Se cree que la mayoría, si no todos, de los NHPs se unen de forma no específica a través de la cavidad oral. Por lo tanto, se pueden adherir a la periferia de células, difundir en las membranas de las células e incluso difundir en células, la mayoría de las cuales no son incluso células de las papilas gustativas. Esto puede explicar un retraso en el inicio del dulzor, dado que la consecución de la ocupación máxima del receptor se producirá solamente después de la difusión del edulcorante no calórico pasada una enorme concentración de sitios de unión no específica y la demora en el inicio del dulzor máximo será proporcional a la propensión del edulcorante a participar en la unión no

específica. Al mismo tiempo, las moléculas de edulcorante que se liberan del receptor tienen una probabilidad muy alta de una unión no específica cerca del receptor sólo para difundirse de nuevo al receptor y estimularlo una y otra vez. Este proceso también podría demorar el tiempo requerido para el aclaramiento de edulcorante del receptor de edulcorante (es decir, el tiempo para la desaparición de la percepción de dulzor). Por lo tanto, dos enfoques para modular los perfiles temporales atípicos de un NHPS comprenden (i) inhibición de la unión no específica de un NHPS por parte de células de las papilas gustativas y epiteliales y (ii) inhibición de la tasa de salida de un NHPS de las células de las papilas gustativas y epiteliales y sus membranas.

Así, en realizaciones particularmente deseables de esta invención, la combinación de un NHPS con determinados aditivos mejoradores del sabor dulce reduce la unión no específica de los edulcorantes no calóricos a membranas de células en la cavidad oral. En particular, determinados aditivos mejoradores del sabor dulce son estímulos hiperosmóticos y provocan la contracción de membranas de células epiteliales y de las papilas gustativas, retardando así la capacidad de las membranas para participar en una absorción no específica de NHPSs. Aditivos que mejoran el sabor dulce particularmente deseables aumentan la osmolaridad sin introducir un excesivo sabor desagradable.

Además, aditivos que mejoran el sabor dulce particularmente deseables reducen la persistencia del dulzor retardando la velocidad de salida de edulcorantes de alta potencia no específicamente absorbidos de las membranas celulares. Por ejemplo, los polímeros que se unen a las superficies de las células con el fin de reducir las fluideces de las membranas celulares son eficaces de esta manera.

De acuerdo con todavía otras realizaciones de esta invención, la persistencia del dulzor de un NHPS está enmascarada por la presencia de otros ingredientes que exhiben características de sabor persistentes. Por ejemplo, los NHPSs se puede combinar con ácidos de los alimentos (p. ej., acidulantes tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico y ácido adípico) que exhiben una acidez que persiste con respecto a la de los ácidos minerales (p. ej.,  $H_3PO_4$ ), compuestos astringentes, y otros compuestos que introducen notas sensoriales persistentes. Estas realizaciones se superponen a persistencia objetable del dulzor con una persistencia de la acidez y otras características persistentes tales que el sabor general se mantiene en equilibrio con el tiempo.

## 2. Inhibición De La Unión No Específica De NHPS Por Células de Papilas Gustativas y Epiteliales

De nuevo, sin pretender estar ligados por la teoría, disoluciones de alta osmolaridad mejoran el perfil temporal de NHPSs para que sean más similares al del azúcar. Los NHPSs normalmente exhiben inicio lento del dulzor y un dulzor persistente. La naturaleza de alta osmolaridad de sacarosa y otras disoluciones de edulcorantes de hidratos de carbono o poliol contribuyen a la sensación de sabor dulce. En general, se sabe que (i) disoluciones de alta osmolaridad provocan una acusada contracción de células de las papilas gustativas y (ii) las células de las papilas gustativas absorben y/o adsorben edulcorantes de alta potencia de una diversidad de estructuras químicas. Por lo tanto, se plantea la hipótesis de que las disoluciones de alta osmolaridad provocan un estrecho empaquetamiento de las moléculas de lípidos de la membrana en células de las papilas gustativas, así como en otras células epiteliales de la cavidad oral y, por lo tanto, disminuyen la capacidad de este tipo de células de absorber NHPSs. Por lo tanto, cualquiera de los compuestos que imparten osmolaridades suficientes para afectar a las membranas de células de las papilas gustativas y epiteliales deben disminuir la unión no específica y, de ese modo, provocarían que los NHPSs exhibieran un dulzor con más perfiles temporales similares al azúcar. En una realización, cualquier composición que mejora el sabor dulce que imparta una osmolaridad incrementada será eficaz por este mecanismo.

## 3. Inhibición De La Tasa De Salida De NHPS De Células De Las Papilas Gustativas Y Epiteliales Y Sus Membranas

Otra vía por la cual los perfiles temporales de NHPSs pueden mejorarse es reducir las tasas de salida de los edulcorantes absorbidos de células de las papilas gustativas y epiteliales y sus membranas. Por lo tanto, en una realización, las composiciones que mejoran el sabor dulce que reducen la fluidez de las membranas celulares mejoran el perfil temporal de NHPS para que sea más similar al del azúcar. Ejemplos no limitantes de composiciones que retardan las tasas de salida de los edulcorantes absorbidos en el paladar y las células epiteliales y sus membranas incluyen aditivos surfactantes que mejoran el sabor dulce, aditivos de polímeros catiónicos que mejoran el sabor dulce, aditivos de hidrocoloides que mejoran el sabor dulce y otros aditivos para polímeros que mejoran el sabor dulce. En aún otra realización, composiciones adecuadas que ralentizan las tasas de salida de edulcorantes absorbidos de las células de las papilas gustativas y epiteliales y sus membranas incluyen, pero no se limitan a agentes poliméricos catiónicos tales como poli-L-lisinas (p. ej., poli-L- $\alpha$ -lisina y poli-L- $\epsilon$ -lisina), poli-L-ornitina (p. ej., poli-L- $\alpha$ -ornitina y poli-L- $\epsilon$ -ornitina), polietilenimina y quitosano, así como composiciones tensioactivas incluyendo ésteres de sacarosa, ésteres de ácido sórbico, sorbitán, ésteres de sorbitán, detergentes aniónicos,

5 polisorbatos, ésteres de polietileno sorbitán, ésteres de propilenglicol, ésteres de glicerol, ésteres de poliglicerol, ésteres de polietileno, ésteres complejos, (p. ej., lactato, tartrato, y similares), detergentes catiónicos, goma de acacia senegal, goma de acacia seyal, polímeros aniónicos (p. ej., ácido poliaspártico), polietilenglicol, lecitina y saponinas. Se hipotetiza que los agentes poliméricos se unen a las superficies celulares y participar en múltiples puntos de contacto de unión y reducen la fluidez de las membranas celulares.

## II. Edulcorante NHPS y Composiciones Edulcoradas

Se ha descubierto que al menos un NHPS y/o NHPS modificado, en combinación con al menos una composición mejoradora del sabor dulce imparte un sabor más parecido al del azúcar.

### A. Composiciones Edulcorables Ingeribles Por Vía Oral

10 Una composición edulcorable adecuada pueden ser cualquier material adecuado para edulcorar con un edulcorante y de manera deseable es una composición ingerible por vía oral. Por la expresión "composición ingerible por vía oral", tal como se utiliza en esta memoria, se entienden sustancias que están en contacto con la boca del hombre o animal, incluyendo sustancias que se toman y posteriormente se expulsan de la boca y sustancias que son bebidas, comidas, tragadas o ingeridas de otro modo, y son seguras para el consumo humano o animal cuando se utiliza en un intervalo generalmente aceptable.

No existen restricciones sobre el tipo de composiciones ingeribles por vía oral abarcadas por realizaciones de esta invención, siempre y cuando sean seguras para el consumo humano cuando se utilizan en un intervalo generalmente aceptable. Estas composiciones incluyen alimentos, bebidas, productos farmacéuticos, tabaco, productos nutracéuticos, productos de higiene oral/cosméticos, y similares. Ejemplos no limitantes de estos productos incluyen bebidas no carbonatadas y carbonatadas tales como refrescos de cola, refrescos de gengibre, bebidas de zarzaparrilla, sidras, refrescos con sabor a frutas (p. ej., refrescos con sabor a cítricos tales como limón o naranja), refrescos en polvo (p. ej., refrescos de cola, zumo, té, agua, café), y similares; zumos de frutas procedentes de frutas o verduras, zumos de frutas incluyendo zumos exprimidos o similares, zumos de frutas que contienen partículas de frutas, bebidas de frutas, bebidas de zumo de fruta, bebidas que contienen zumos de frutas, bebidas con aromas de frutas, zumos de verduras, zumos que contienen verduras y jugos mixtos que contienen frutas y verduras; bebidas para deportistas, bebidas energéticas, bebidas cercanas y similares al agua (p. ej., agua con saborizantes naturales o artificiales); bebidas tipo té o tipo favorito tales como café, cacao, té negro, té verde, té oolong y similares; bebidas que contienen componentes de la leche tales como bebidas de leche, café que contiene componentes de la leche, café con leche, té con leche, bebidas lácteas de fruta, yogur bebible, bebidas de bacterias del ácido láctico o similares; productos lácteos; productos de panadería; postres tales como yogur, mermeladas, jaleas bebibles, pudines, crema bávara, flan de harina de maíz y leche, pasteles, bizcochos de chocolate, mousse y similares, productos alimenticios edulcorados que se comen a la hora del té o después de las comidas; alimentos congelados; confites fríos, p. ej., tipos de helado tales como helados, leche helada, lacto-hielo y similares (productos alimenticios en los que se añaden edulcorantes y otros diversos tipos de materias primas a los productos lácteos, y la mezcla resultante es agitada y congelada) y artículos de confitería helados tales como sorbetes, helados de postre y similares (productos alimenticios en los que se añaden otros diversos tipos de materias primas a un líquido azucarado, y la mezcla resultante se agita y congela); helado; dulces en general, p. ej., dulces horneados o dulces cocidos al vapor tales como pasteles, galletas, bizcochos, bollos con relleno de mermelada de frijol y similares; tortas de arroz y aperitivos; productos de mesa; dulces de azúcar en general tales como goma de mascar (p. ej., incluyendo composiciones que comprenden una base de goma de mascar sustancialmente insoluble en agua tales como chicle o sustitutos de los mismos, incluyendo jetulong, caucho guttakay o determinadas resinas sintéticas naturales comestibles o ceras), caramelo duro, caramelo blando, mentas, turrón, gominolas y similares; salsas incluyendo salsas con sabor a frutas, salsas de chocolate y similares; geles comestibles; cremas, incluyendo cremas de mantequilla, pastas de harina, crema batida y similares; mermeladas, incluyendo mermelada de fresa, mermelada y similares; panes, incluyendo panes dulces y similares u otros productos del almidón; especia; condimentos en general, incluyendo salsa de soja condimentada utilizada en las carnes asadas, pollo asado, carne de barbacoa y similares, así como la salsa de tomate catsup, salsas, caldo de fideos y similares; productos agrícolas procesados, productos animales o mariscos; productos cárnicos procesados tales como salchichas y similares; productos alimenticios de retorta, encurtidos, conservas hervidas en salsa de soja, delicias, guarniciones; aperitivos tales como patatas fritas, galletas o similares; productos de cereales; fármacos o cuasi-fármacos que se administran por vía oral o se utilizan en la cavidad oral (p. ej., vitaminas, jarabes para la tos, pastillas para la tos, pastillas de medicamentos masticables, aminoácidos, agentes de sabor amargo, acidulantes o similares), en donde el fármaco puede estar en forma sólida, líquida, de ge, o en forma de gas tales como una píldora, comprimido, aerosol, cápsula, jarabe, gota, agente trocisco, polvo, y similares; productos para el cuidado personal tales como otras composiciones orales utilizadas en la cavidad oral tales como agentes para refrescar la boca, agentes para hacer gárgaras, agentes de

5 enjuague bucal, pasta de dientes, esmalte de dientes, dentífricos, aerosoles bucales, agente para el blanqueo de los  
 dientes y similares; suplementos dietéticos; productos de tabaco, incluidos los productos de tabaco de humo y sin  
 humo tales como rapé, cigarrillos, tabaco para pipas y cigarros, y todas las formas de tabaco tales como relleno  
 10 triturado, hoja, tallo, caña, hoja homogeneizada curada, aglutinantes reconstituidos y tabaco reconstituido a partir de  
 polvo de tabaco, porciones finas o fuentes de éter en lámina, gránulos u otras formas, sucedáneos del tabaco,  
 formulados a partir de materiales que no contienen tabaco, tabaco en polvo o de mascar; alimentos para animales;  
 productos nutracéuticos que incluyen cualquier alimento o parte de un alimento que puede proporcionar beneficios  
 15 medicinales o para la salud, incluyendo la prevención y el tratamiento de enfermedades (p. ej., las enfermedades  
 cardiovasculares y colesterol alto, diabetes, osteoporosis, inflamación o trastornos autoinmunes), ejemplos no  
 limitativos de nutracéuticos incluyen alimentos ricos en nutrientes de forma natural o medicamento activos tales  
 como ajo, soja, antioxidantes, fitoesteroles y fitoestanoles y sus ésteres, fibras, glucosamina, sulfato de condroitina,  
 ginseng, ginko, Echinacea, o similares; otros nutrientes que proporcionan beneficios para la salud tales como  
 20 aminoácidos, vitaminas, minerales, carotenoides, fibra dietética, ácidos grasos tales como ácidos grasos omega-3 u  
 omega-6, DHA, EPA o ALA, que se pueden derivar de fuentes vegetales o animales (p. ej., salmón y otros peces de  
 agua fría o algas), flavonoides, fenoles, polifenoles (p. ej., catequinas, proantocianidinas, procianidinas,  
 antocianinas, quercetina, resveratrol, isoflavonas, curcumina, punicalagina, ellagitannina, flavonoides cítricos tales  
 como hesperidina y naringina, y ácido clorogénico), polioles, prebióticos/probióticos, fitoestrógenos, sulfuros/tioles,  
 25 policosanol, saponina, péptidos rubisco, supresores del apetito, agentes de hidratación, agentes autoinmunes,  
 agentes reductores de proteína C o agentes anti-inflamatorios; o cualquier otro ingrediente funcional que sea  
 beneficioso para el tratamiento de enfermedades o afecciones específicas tales como diabetes, osteoporosis,  
 inflamación, o niveles altos de colesterol en sangre. Por ejemplo, de acuerdo con una realización particular de esta  
 invención, una bebida edulcorada con NHPS comprende una composición de bebida ingerible por vía oral tal como  
 una composición acuosa de bebidas o similares, y una composición NHPS con un perfil temporal y/o perfil de sabor  
 30 más similar al azúcar tal como se describe en esta memoria. Además, de acuerdo con una realización particular de  
 esta invención, un alimento edulcorado con NHPS comprende una composición de alimentos ingerible por vía oral y  
 una composición NHPS con un perfil temporal y/o perfil de sabor más similar al azúcar tal como se describe en esta  
 memoria. Además, de acuerdo con una realización particular de esta invención, un producto farmacéutico  
 edulcorado con NHPS comprende una composición farmacéuticamente activa y/o sus sales farmacéuticamente  
 35 aceptables, y una composición de NHPS con un perfil temporal y/o perfil de sabor más similar al azúcar tal como se  
 describe en esta memoria. Alternativamente, además, de acuerdo con una realización particular de esta invención,  
 un producto farmacéutico edulcorado con NHPS comprende una composición farmacéuticamente activa y/o sales  
 farmacéuticamente aceptables de la misma y un recubrimiento que comprende una composición ingerible por vía  
 oral y una composición de NHPS con un perfil temporal y/o perfil de sabor más similar al azúcar tal como se describe  
 40 en esta memoria. Además, de acuerdo con una realización particular de esta invención, un producto de tabaco  
 edulcorado con NHPS comprende una composición de tabaco y NHPS con un perfil temporal y/o perfil de sabor más  
 similar al azúcar tal como se describe en esta memoria. Además, de acuerdo con una realización particular de esta  
 invención, producto nutracéutico edulcorado con NHPS comprende una composición nutracéutica ingerible por vía  
 oral y una composición de NHPS con un perfil temporal y/o perfil de sabor más similar al azúcar tal como se describe  
 45 en esta memoria. Además, de acuerdo con una realización particular de esta invención, un producto higiénico oral  
 edulcorado con NHPS comprende una composición higiénica oral ingerible por vía oral y una composición de NHPS  
 con un perfil temporal y/o perfil de sabor más similar al azúcar tal como se describe en esta memoria. Además, de  
 acuerdo con una realización particular de esta invención, un producto cosmético edulcorado con NHPS comprende  
 una composición cosmética ingerible por vía oral y una composición de NHPS con un perfil temporal y/o perfil de  
 50 sabor más similar al azúcar tal como se describe en esta memoria.

#### 45 **B. Edulcorantes Naturales de Alta Potencia**

Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "edulcorante natural de gran potencia" o "NHPS" significa cualquier  
 edulcorante que se encuentra en la naturaleza que puede estar en una forma bruta, extraída, purificado, o cualquier  
 otra forma, individualmente o en combinación de los mismos y que característicamente tiene un poder edulcorante  
 mayor que sacarosa, fructosa o glucosa, pero tiene menos calorías. Ejemplos de NHPSs no limitantes incluyen  
 50 edulcorantes naturales de alta potencia tales como el rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido  
 D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, dulcósido A, dulcósido B, rubusósido, estevia, esteviósido, mogróside IV,  
 mogróside V, edulcorante Luo Han Guo, siamenósido, monatina y sus sales (monatina SS, RR, RS, SR), curculina,  
 ácido glicirrónico y sus sales, taumatina, monelina, mabinlina, brazeína, hernandulcina, filodulcina, glicifilina,  
 floridzina, trilobatina, baiyunósido, osladina, polipodósido A, pterocariósido A, pterocariósido B, mukuroziósido,  
 55 flomisósido I, periandrina I, abrusósido A y ciclocariósido I. Alternativamente, el NHPS bruto, extraído o purificado  
 puede estar modificado. NHPSs modificados incluyen NHPSs que han sido alterados de forma natural o sintética.  
 Por ejemplo, un NHPS modificado incluye, pero no se limita a NHPSs que han sido fermentados, puestos en  
 contacto con la enzima o derivatizados, o el producto de cualquier procedimiento en el que al menos un átomo ha  
 sido añadido a, separado de o sustituido en el NHPS. Se puede utilizar al menos un NHPS modificado en

combinación con al menos un NHPS. Se puede utilizar al menos un NHPS modificado sin un NHPS. Por lo tanto, un NHPS modificado puede ser sustituido por un NHPS o puede utilizarse en combinación con un NHPS. En aras de brevedad, sin embargo, en la descripción, un NHPS modificado no se describe expresamente como una alternativa a un NHPS no modificado, pero debe entenderse que un NHPS modificado puede ser sustituido por un NHPS.

5 Extractos de NHPS se pueden utilizar en cualquier porcentaje de pureza. Cuando se utiliza un NHPS como un no-extracto, la pureza de la NHPS puede variar, por ejemplo, de aproximadamente 25% a aproximadamente 100%. La pureza del NHPS puede variar de aproximadamente 50% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 70% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 80% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 90% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 95% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 95% a aproximadamente 99,5%; de aproximadamente 97% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 98% a aproximadamente 100%; y de aproximadamente 99% a aproximadamente 100%.

10 Pureza, tal como se utiliza en esta memoria, representa el porcentaje en peso de un compuesto de NHPS respectivo presente en un extracto de NHPS, en forma bruta o purificada. Un extracto de esteviolglucósido comprende un esteviolglucósido particular en una pureza particular, comprendiendo el resto del extracto de esteviolglucósido una mezcla de otros esteviolglucósidos.

15 Para obtener un extracto particularmente puro de un NHPS, tal como rebaudiósido A, puede ser necesario purificar el extracto bruto a una forma sustancialmente pura. Tales métodos son generalmente conocidos por los expertos ordinarios en la técnica.

20 Un método a modo de ejemplo para purificar un NHPS, tal como un rebaudiósido A, se describe en la solicitud de patente en tramitación nº 60/805.216, titulada "Rebaudioside A Composition and Method for Purifying Rebaudioside A", presentada el 19 de junio de 2006 por los inventores DuBois, et al .

25 Descrito brevemente, rebaudiósido A sustancialmente puro se cristaliza en una sola etapa a partir de una disolución orgánica acuosa que comprende al menos un disolvente orgánico y agua en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 25% en peso, más particularmente de aproximadamente 15% a aproximadamente 20% por peso. Disolventes orgánicos comprenden deseablemente alcoholes, acetona y acetonitrilo. Ejemplos no limitantes de alcoholes incluyen etanol, metanol, isopropanol, 1-propanol, 1-butanol, 2-butanol, terc.-butanol e isobutanol. Deseablemente, el al menos un disolvente orgánico comprende una mezcla de etanol y metanol presente en la disolución orgánica acuosa en una relación en peso que varía de aproximadamente 20 partes a aproximadamente 1 parte de etanol por 1 parte de metanol, más deseablemente de aproximadamente 3 partes a aproximadamente 1 parte de etanol por 1 parte de metanol.

30 Deseablemente, la relación ponderal del disolvente orgánico acuoso y rebaudiósido A bruto oscila entre aproximadamente 10 y aproximadamente 4 partes de disolvente orgánico acuoso a 1 parte de rebaudiósido A bruto, más particularmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 3 partes de disolvente orgánico acuoso a 1 parte de rebaudiósido A bruto.

35 En una realización a modo de ejemplo, el método de purificar rebaudiósido A se lleva a cabo a aproximadamente la temperatura ambiente. En otra realización, el método de purificar rebaudiósido A comprende, además, la etapa de calentar la disolución de rebaudiósido A a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 40°C o, en otra forma de realización, a una temperatura de reflujo, durante aproximadamente 0,25 horas a aproximadamente 8 horas. En otra realización a modo de ejemplo, en donde el método para purificar el rebaudiósido A comprende la etapa de calentar la disolución de rebaudiósido A, el método comprende, además, la etapa de enfriar la disolución de rebaudiósido A a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 4°C a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas.

40 La pureza del rebaudiósido A puede variar de aproximadamente 80% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 90% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 95% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 95% a aproximadamente 99,5%; de aproximadamente 96% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 97% a aproximadamente 100%; de aproximadamente 98% a aproximadamente 100%; y de aproximadamente 99% a aproximadamente 100%. De acuerdo con realizaciones particularmente deseables, tras la cristalización de rebaudiósido A bruto, la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A comprende rebaudiósido A con una pureza mayor que aproximadamente 95% en peso hasta aproximadamente 100% en peso sobre una base seca. En otras realizaciones a modo de ejemplo, rebaudiósido A sustancialmente puro comprende niveles de pureza de rebaudiósido A mayores que aproximadamente 97% hasta aproximadamente 100% de

rebaudiósido A en peso sobre una base seca, mayores que aproximadamente 98% hasta aproximadamente 100% en peso sobre una base seca, o mayores que aproximadamente 99% hasta aproximadamente 100% en peso sobre una base seca. La disolución de rebaudiósido A durante la única etapa de cristalización solo se puede agitar o no agitar.

5 En una realización a modo de ejemplo, el método de purificar rebaudiósido A comprende, además, la etapa de sembrar (etapa opcional) la disolución de rebaudiósido A a una temperatura apropiada con cristales de alta pureza de rebaudiósido A suficientes para fomentar la cristalización del rebaudiósido A para formar rebaudiósido A puro. Una cantidad de rebaudiósido A suficiente para fomentar la cristalización de rebaudiósido A sustancialmente puro comprende una cantidad de rebaudiósido A de aproximadamente 0,0001% a aproximadamente 1% en peso del rebaudiósido A presente en la disolución, más particularmente de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% en peso. Una temperatura adecuada para la etapa de siembra comprende una temperatura en un intervalo de aproximadamente 18°C a aproximadamente 35°C.

15 En otra realización a modo de ejemplo, el método de purificar rebaudiósido A comprende, además, las etapas de separar y lavar la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A. La composición sustancialmente pura de rebaudiósido A se puede separar de la disolución orgánica acuosa por una diversidad de técnicas de separación sólido-líquido que utilizan la fuerza centrífuga, que incluyen, sin limitación, centrífuga de cesta perforada vertical y horizontal, centrífuga de cuenco, centrífuga decantadora, centrífuga tipo pelador, centrífuga de tipo empuje, centrífuga de tipo Heinkel, centrífuga de pilas de discos y separación por ciclón. Adicionalmente, la separación puede mejorarse por cualesquiera métodos de presión, vacío y filtración por gravedad, que incluyen, sin limitación, el uso de correa, tambor, tipo nutsche, hoja, placa, tipo Rosenmund, de tipo bengala, y los filtros de bolsa y filtro prensa. El funcionamiento del dispositivo de separación sólido-líquido de rebaudiósido A puede ser continuo, semi-continuo o en modo de lotes. La composición sustancialmente pura de rebaudiósido A también se puede lavar en el dispositivo de separación utilizando diversos disolventes orgánicos acuosos y mezclas de los mismos. La composición sustancialmente pura de rebaudiósido A se puede secar parcial o totalmente en el dispositivo de separación utilizando cualquier número de gases, incluyendo, sin limitación, nitrógeno y argón, para evaporar disolvente líquido residual. La composición sustancialmente pura de rebaudiósido A se puede separar de forma automática o manualmente del dispositivo de separación utilizando líquidos, gases o medios mecánicos, ya sea disolviendo el sólido o manteniendo la forma sólida.

20 En aún otra realización a modo de ejemplo, el método de purificar rebaudiósido A comprende, además, la etapa de secar la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A utilizando técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen el uso de un secador de vacío rotatorio, secador de lecho fluido, secador de túnel giratorio, secador de placas, secador de bandeja, secador de tipo Nauta, secador de pulverización, secador instantáneo, secador de micras, secador de bandeja, secador de paletas de alta y baja velocidad y secador de microondas. En una realización a modo de ejemplo, la etapa de secado comprende secar la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A utilizando una purga de nitrógeno o argón para separar el disolvente residual a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 40°C a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 5 horas a aproximadamente 100 horas.

25 En aún otra realización a modo de ejemplo, en donde la mezcla de rebaudiósido A bruta comprende sustancialmente ninguna impureza de rebaudiósido D, el método de purificar rebaudiósido A comprende, además, la etapa de suspender la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A con un disolvente orgánico acuoso antes de la etapa de secar la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A. La suspensión es una mezcla que comprende un sólido y un disolvente orgánico u orgánico acuoso, en donde el sólido comprende la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A y es soluble sólo escasamente en el disolvente orgánico acuoso u orgánico. En una realización, la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A y el disolvente orgánico acuoso están presentes en la suspensión en una relación en peso que varía de aproximadamente 15 partes a 1 parte de disolvente orgánico acuoso a 1 parte de composición sustancialmente pura de rebaudiósido A. En una realización, la suspensión se mantiene a temperatura ambiente. En otra realización, la etapa de suspender comprende calentar la suspensión a una temperatura en un intervalo de aproximadamente 20 a aproximadamente 40°C. La composición sustancialmente pura de rebaudiósido A se suspende durante aproximadamente 0,5 horas a aproximadamente 24 horas.

30 En aún otra realización a modo de ejemplo, el método de purificar rebaudiósido A comprende, además, las etapas de separar la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A del disolvente orgánico acuoso u orgánico de la suspensión y lavar la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A, seguido de la etapa de secar la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A.

Si se desea una purificación adicional, el método de purificar rebaudiósido A descrito en esta memoria se puede repetir o la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A puede purificarse adicionalmente utilizando un método de purificación alternativo tal como la cromatografía en columna.

5 También se contempla que puedan purificarse otros NHPSs utilizando el método de purificación descrito en esta memoria, que requiere sólo una experimentación menor que sería evidente para los expertos ordinarios en la técnica.

10 La purificación de rebaudiósido A por cristalización tal como se describe anteriormente da como resultado la formación de al menos cuatro polimorfos diferentes: Forma 1: un hidrato de rebaudiósido A; Forma 2: un rebaudiósido A anhidro; Forma 3: un solvato de rebaudiósido A; y Forma 4: un rebaudiósido A amorfo. La disolución orgánica acuosa y la temperatura del proceso de purificación influyen en los polimorfos resultantes en la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A. Las Figuras 1-5 son exploraciones a modo de ejemplo de difracción de polvo de rayos x (XRPD) de polimorfos Forma 1 (hidrato), Forma 2 (anhidrato), Forma 3A (solvato de metanol), Forma 3B (solvato de etanol) y Forma 4 (amorfo), respectivamente.

Las propiedades del material de los cuatro polimorfos de rebaudiósido A se resumen en la siguiente tabla:

15 Tabla 2: Polimorfos de Rebaudiósido A

	<b>Polimorfo Forma 1</b>	<b>Polimorfo Forma 2</b>	<b>Polimorfo Forma 3</b>	<b>Polimorfo Forma 4</b>
Velocidad de disolución en H <sub>2</sub> O a 25°C	Muy baja (<0,2%/ 60 minutos)	Intermedio (<30%/5 minutos)	Alta (> 30%/5 minutos)	Alta (> 35%/5 minutos)
Contenido de alcohol	<0,5%	<1%	1-3%	
Contenido de humedad	> 5%	<1%	<3%	6,74%

El tipo de polimorfo formado depende de la composición de la disolución acuosa orgánica, la temperatura de la etapa de cristalización y la temperatura durante la etapa de secado. La Forma 1 y la Forma 3 se forman durante la etapa de cristalización única, mientras que la Forma 2 se forma durante la etapa de secado después de la conversión de la Forma 1 o la Forma 3.

20 Las bajas temperaturas durante la etapa de cristalización, en el intervalo de aproximadamente 20°C a aproximadamente 50°C, y una baja relación de agua a disolvente orgánico en el disolvente orgánico acuoso resulta en la formación de la Forma 3. Las altas temperaturas durante la etapa de cristalización, en el intervalo de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, y una alta relación de agua al disolvente orgánico en el disolvente orgánico acuoso resulta en la formación de la Forma 1. La Forma 1 puede ser convertida en la Forma 3 por suspensión en un disolvente anhidro a temperatura ambiente (2-16 horas) o a reflujo durante aproximadamente (0,5-3 horas). La Forma 3 se puede convertir en la Forma 1 suspendiendo el polimorfo en agua a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas o a reflujo durante aproximadamente 2-3 horas. La Forma 3 se puede convertir en la Forma 2 durante el proceso de secado; sin embargo, aumentar, ya sea la temperatura de secado por encima de 70°C o el tiempo de secado de una composición sustancialmente pura de rebaudiósido A puede resultar en la descomposición del rebaudiósido A y en el aumento de la impureza rebaudiósido B que permanece en la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A. La Forma 2 se puede convertir en la Forma 1 con la adición de agua.

35 La Forma 4 puede formarse a partir de la Forma 1, 2, 3, o combinaciones de las mismas, utilizando métodos bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Ejemplos no limitativos de tales métodos incluyen el procesamiento en masa fundida, molienda con bolas, cristalización, liofilización, crio-molienda y secado por pulverización. En una realización particular, la Forma 4 puede prepararse a partir de una composición sustancialmente pura de rebaudiósido A obtenida por los métodos de purificación descritos anteriormente en esta memoria por secado por pulverización de una disolución de la composición sustancialmente pura de rebaudiósido A.

**C. Composiciones Que Mejoran El Sabor Dulce**

40 Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "composición que mejora el sabor dulce" incluye cualquier composición que imparte un perfil temporal más parecido al azúcar o un perfil de sabor parecido al azúcar, o ambos, a un NHPS.

Ejemplos de composiciones que mejoran el sabor dulce incluyen, pero no se limitan a hidratos de carbono y otros aditivos saborizantes que mejoran el sabor dulce que imparten tales características similares al azúcar.

La expresión "hidrato de carbono" se refiere, en general, a compuestos de aldehído o cetona sustituidos con múltiples grupos hidroxilo, de la fórmula general  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ , en donde n es 3-30, así como sus oligómeros y polímeros.

5 Los hidratos de carbono de la presente invención pueden, además, ser sustituidos o desoxigenados en una o más posiciones. Hidratos de carbono, tal como se utiliza en esta memoria, abarca los hidratos de carbono no modificados, derivados de hidratos de carbono, hidratos de carbono sustituidos e hidratos de carbono modificados. Hidratos de carbono modificados se refiere a cualquier hidrato de carbono en el que al menos un átomo se ha  
10 añadido, separado, sustituido, o combinaciones de los mismos. Por lo tanto, derivados de hidratos de carbono o hidratos de carbono sustituidos incluyen monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos sustituidos y no sustituidos. Los derivados de hidratos de carbono o hidratos de carbono sustituidos opcionalmente pueden ser desoxigenados en cualquier posición C correspondiente, y/o ser sustituidos con uno o más restos tales como hidrógeno, halógeno, haloalquilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados de carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, sulfo, mercapto, imino, sulfonilo, sulfenilo, sulfinilo, sulfamilo, carboalcoxi, carboxamido, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfino, tioéster, tioéter, oximino, hidrazino, carbamilo, fosfo,  
15 fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable, con la condición de que el derivado de hidrato de carbono o hidrato de carbono sustituido funcione para mejorar el sabor dulce de un NHPS.

Ejemplos no limitantes de hidratos de carbono en realizaciones de esta invención incluyen tagatosa, trehalosa, galactosa, ramnosa, ciclodextrina (p. ej.,  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina y  $\gamma$ -ciclodextrina), maltodextrina (incluyendo  
20 maltodextrinas resistentes tales como Fibersol-2™), dextrano, sacarosa, glucosa, ribulosa, fructosa, treosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, manosa, idosa, lactosa, maltosa, azúcar invertido, isotrehalosa, neotrehalosa, palatinosa o isomaltulosa, eritrosa, desoxirribosa, gulosa, idosa, talosa, eritrolosa, xilulosa, psicosa, turanosa, celobiosa, amilopectina, glucosamina, manosamina, fucosa, ácido glucurónico, ácido glucónico, gluconolactona, abecucosa, galactosamina, oligosacáridos de remolacha, isomalto-oligosacáridos (isomaltosa, isomaltotriosa, panosa y similares), xilo-oligosacáridos (xilotriosa, xilobiosa y similares), gentio-oligosacáridos (gentiobiosa, gentiotriosa, gentiotetraosa y similares), sorbosa, nigero-oligosacáridos, oligosacáridos de palatinosa, fucosa, fructooligosacáridos (questosa, nistosa y similares), maltotetraol, maltotriol, malto-oligosacáridos (maltotriosa, maltotetraosa, maltopentaosa, maltohexaosa, maltoheptaosa y similares), lactulosa, melibiosa, rafinosa, ramnosa, ribosa, azúcares líquidos isomerizados tales como maíz de alto contenido en fructosa/jarabe de almidón (p. ej., HFCS55, HFCS42 o HFCS90), azúcares de acoplamiento, oligosacáridos de soja y jarabe de glucosa. Adicionalmente, los hidratos de carbono pueden estar en la configuración D o L.

El término "alquilo", como se utiliza en esta memoria, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario, típicamente de  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_{18}$ , e incluye específicamente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo,  
35 hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo y 3,3-dimetilbutilo. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, carboxamido, carboalcoxi, acilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, sulfo, sulfato, fosfo, fosfato o fosfonato.

El término "alquenilo", tal como se alude en esta memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico de  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_{10}$  con al menos un doble enlace. Los grupos alquenilo pueden estar  
40 opcionalmente sustituidos de la misma manera a como se describe anteriormente para los grupos alquilo y también puede estar opcionalmente sustituido con un grupo alquilo sustituido o no sustituido.

El término "alquinilo", tal como se alude en esta memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un hidrocarburo  $\text{C}_2$  a  $\text{C}_{10}$  lineal o ramificado con al menos un triple enlace. Los grupos alquinilo pueden estar  
45 opcionalmente sustituidos de la misma manera a como se describe anteriormente para los grupos alquilo y también pueden estar opcionalmente sustituidos con un grupo alquilo sustituido o no sustituido.

El término "arilo", tal como se utiliza en esta memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo, y preferiblemente fenilo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, amino, halo, carboxi, carboxamido, carboalcoxi,  
50 alquilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, sulfo, sulfato, fosfo, fosfato o fosfonato.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un resto cíclico aromático o insaturado que incluye al menos un azufre, oxígeno, nitrógeno o fósforo en el anillo aromático. Ejemplos

no limitantes son furilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, isotiazolilo, imidazolilo, tetrazolilo, pirazinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, purinilo, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isooxazolilo, pirrolilo, quinazolinilo, piridazinilo, pirazinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, xantinilo, hipoxantinilo y pteridinilo. El grupo heteroarilo o heteroaromático puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, amino, halo, alquilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, sulfo, sulfato, fosfo, fosfato o fosfonato.

El término "heterocíclico" se refiere a un grupo cíclico no aromático saturado que puede estar sustituido, y en el que hay al menos un heteroátomo tal como oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo en el anillo. El grupo heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido de la misma manera a como se ha descrito anteriormente para el grupo heteroarilo.

El término "aralquilo", tal como se utiliza en esta memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo arilo tal como se define anteriormente unido a la molécula a través de un grupo alquilo tal como se define anteriormente. El término alquilarilo, tal como se utiliza en esta memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un grupo alquilo tal como se define anteriormente unido a la molécula a través de un grupo arilo tal como se define anteriormente. El grupo aralquilo o alcarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, carboxamido, carboalcoxi, acilo, amino, halo, alquilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, sulfo, sulfato, fosfo, fosfato o fosfonato.

El término "halo", tal como se utiliza en esta memoria, incluye específicamente cloro, bromo, yodo, y fluoro.

El término "alcoxi", tal como se utiliza en esta memoria, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un resto de la estructura -O-alquilo, en donde alquilo es como se define anteriormente.

El término "acrilo", tal como se utiliza en esta memoria, se refiere a un grupo de la fórmula C(O)R', en donde R' es un grupo alquilo, arilo, alcarilo o aralquilo, o alquilo, arilo, aralquilo o alcarilo sustituido, en donde estos grupos son como se define anteriormente.

Aminoácidos adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a ácido aspártico, arginina, glicina, ácido glutámico, prolina, treonina, teanina, cisteína, cistina, alanina, valina, tirosina, leucina, isoleucina, asparagina, serina, lisina, histidina, ornitina, metionina, carnitina, ácido aminobutírico (isómeros alfa, beta, o gamma), glutamina, hidroxiprolina, taurina, norvalina, sarcosina, y sus formas de sales tales como sales de sodio o de potasio o sales de ácido. Los aminoácidos también pueden estar en la configuración D o L y en la forma mono, di o tri de los mismos o diferentes aminoácidos. Adicionalmente, los aminoácidos pueden ser isómeros  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - y  $\epsilon$  si es apropiado. Combinaciones de los aminoácidos anteriores y sus sales correspondientes (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio, magnesio u otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los mismos, o sales de ácido) son también aditivos mejoradores del sabor dulce adecuados en realizaciones de esta invención. Los aminoácidos pueden ser naturales o sintéticos. Los aminoácidos también pueden estar modificados. Aminoácidos modificados se refiere a cualquier aminoácido en el que al menos un átomo se ha añadido, separado, sustituido, o combinaciones de los mismos (p. ej., N-alquil-aminoácido, N-acil-aminoácido, o N-metil-aminoácido). Ejemplos no limitativos de aminoácidos modificados incluyen derivados de aminoácidos tales como trimetil-glicina, N-metil-glicina y N-metil-alanina. Tal como se utiliza en esta memoria, aminoácidos modificados abarcan tanto aminoácidos modificados como no modificados. Tal como se utiliza en esta memoria, los aminoácidos también abarcan tanto péptidos como polipéptidos (p. ej., dipéptidos, tripéptidos, tetrapéptidos y pentapéptidos) tales como glutatión y L-alanil-L-glutamina.

Aditivos de poliaminoácidos mejoradores del sabor dulce adecuados incluyen poli-L-ácido aspártico, poli-L-lisina (p. ej., poli-L- $\alpha$ -lisina o poli-L- $\epsilon$ -lisina), poli-L-ornitina (p. ej., poli-L- $\alpha$ -ornitina o poli-L- $\epsilon$ -ornitina), poli-L-arginina, otras formas poliméricas de aminoácidos, y formas de sal de los mismos (p. ej., magnesio, calcio, potasio, o sales de sodio tales como sal monosódica del ácido L-glutámico). Los aditivos de poliaminoácidos mejoradores del sabor dulce también pueden estar en la configuración D o L. Adicionalmente, los poliaminoácidos pueden ser isómeros  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ - y  $\epsilon$  si es apropiado. Combinaciones de los poliaminoácidos anteriores y sus sales correspondientes (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio, magnesio u otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los mismos, o sales de ácido) son también aditivos mejoradores del sabor dulce adecuados en realizaciones de esta invención. Los poliaminoácidos descritos en esta memoria también pueden comprender co-polímeros de aminoácidos diferentes. Los poliaminoácidos pueden ser naturales o sintéticos. Los poliaminoácidos pueden estar también modificados de tal manera que al menos un átomo se ha añadido, separado, sustituido, o combinaciones de los mismos (p. ej., ácido N-alquil-poli-amino o ácido N-acil-poli-amino). Tal como se utiliza en esta memoria, poliaminoácidos abarcan tanto poliaminoácidos modificados como no modificados. De acuerdo con realizaciones particulares de esta invención, poliaminoácidos modificados incluyen, pero no se limitan a poliaminoácidos de diversos pesos moleculares (PM),

tales como poli-L- $\alpha$ -lisina con un PM de 1.500, PM de 6.000, PM de 25.200, PM de 63.000, PM de 83.000 o PM de 300.000.

5 Aditivos mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aldónico, urónico, aldárico, algínico, glucónico, glucurónico, glucárico, galactárico, galacturónico, y sus sales (p. ej., sales de sodio, potasio, calcio, magnesio u otras sales fisiológicamente aceptables), y combinaciones de los mismos.

10 Aditivos mejoradores del sabor dulce adecuados incluyen cualquier compuesto que comprende un resto -COOH. Aditivos mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a ácidos carboxílicos C2-C30, ácidos carboxílicos C1-C30 sustituidos con hidroxilo, ácido benzoico, ácidos benzoicos sustituidos (p. ej., ácido 2,4-dihidroxibenzoico), ácidos cinámicos sustituidos, hidroxiacidos, ácidos hidroxibenzoico sustituidos, ácidos ciclohexil-carboxílicos sustituidos, ácido tánico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glucónico, ácidos glucoheptónicos, ácido adípico, ácido hidroxicítrico, ácido málico, ácido frutárico (una mezcla de ácidos málico, fumárico y tartárico), ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido clorogénico, ácido salicílico, creatina, glucono-delta-lactona, ácido cafeico, ácidos biliares, ácido acético, ácido 15 ascórbico, ácido algínico, ácido eritórbico, ácido poliglutámico, y sus derivados de sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los mismos. Además, los aditivos de ácidos orgánicos también pueden estar en la configuración D o L.

20 Sales de aditivos de ácidos orgánicos mejoradores del sabor dulce adecuadas incluyen, pero no se limitan a sales de sodio, calcio, potasio y magnesio de todos los ácidos orgánicos tales como sales de ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido láctico (p. ej., lactato de sodio), ácido algínico (p. ej., alginato de sodio), ácido ascórbico (p. ej., ascorbato de sodio), ácido benzoico (p. ej., benzoato de sodio o benzoato de potasio) y ácido adípico. Los ejemplos de aditivos de ácido orgánico mejoradores del sabor dulce descritos pueden estar 25 opcionalmente sustituidos con uno o más de los siguientes restos seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados de carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, sulfo, tiol, imina, sulfonilo, sulfenilo, sulfínico, sulfamilo, carboxalcoxi, carboxamido, fosfonilo, fosfinilo, fosforilo, fosfino, tioéster, tioéter, anhídrido, oximino, hidrazino, carbamilo, fosfo, fosfonato, o cualquier otro grupo funcional viable, con la condición de que los aditivos de ácidos orgánicos sustituidos funcionen para mejorar el sabor dulce de un NHPS.

30 Aditivos de ácidos inorgánicos mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a ácido fosfórico, ácido fosforoso, ácido polifosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido carbónico, dihidrógeno-fosfato de sodio y sus correspondientes sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de los mismos (p. ej., hexafosfato de inositol Mg/Ca).

35 Aditivos de compuestos amargos mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a cafeína, quinina, urea, aceite de naranja amarga, naringina, quassia, y sales de los mismos.

40 Aditivos de aromatizantes e ingredientes aromatizantes mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a vainillina, extracto de vainilla, extracto de mango, canela, cítricos, coco, gengibre, viridiflorol, almendra, mentol (incluyendo mentol sin menta), extracto de piel de uva y extracto de semilla de uva. "Saborizante" e "ingrediente saborizante" son sinónimos y pueden incluir sustancias naturales o sintéticas o combinaciones de las mismas. Aromatizantes también incluyen cualquier otra sustancia que imparta sabor y puede incluir sustancias naturales o no naturales (sintéticas) que son seguras para el hombre o los animales cuando se utiliza en un intervalo generalmente aceptado. Ejemplos no limitantes de saborizantes exclusivos más importantes incluyen Döhler™ Potenciador de Dulzor de Aroma Natural K14323 (Döhler™, 45 Darmstadt, Alemania), Symrise™ Enmascarador del Sabor Natural para Edulcorantes 161453 y 164126 (Symrise™, Holzminden, Alemania), Natural Advantage™ Bloqueadores del Amargor 1, 2, 9 y 10 (Natural Advantage™, Freehold, Nueva Jersey, EE.UU.), y Sucramask™ (Creative Research Management, Stockton, California, EE.UU.).

50 Aditivos de polímeros mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a quitosano, pectina, ácido péctico, pectínico, poliurónico, poligalacturónico, almidón, hidrocoloide de alimentos o extractos brutos de los mismos (p. ej., goma de acacia senegal (Fibergum™), goma de acacia seyal, carragenano), poli-L-lisina (p. ej., poli-L- $\alpha$ -lisina o poli-L- $\epsilon$ -lisina), poli-L-ornitina (p. ej., poli-L- $\alpha$ -ornitina o poli-L- $\epsilon$ -ornitina), polipropilenglicol, polietilenglicol, poli(etilenglicol-metil-éter), poliarginina, ácido poliaspártico, ácido

poliglutámico, polietilenimina, ácido alginico, alginato sódico, alginato de propilenglicol, y polietilenglicolalginato de sodio, hexametáfosfato de sodio y sus sales, y otros polímeros catiónicos y polímeros aniónicos.

5 Aditivos de proteínas o hidrolizado de proteínas mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, albúmina de suero bovino (BSA), proteína de suero lácteo (incluyendo fracciones o concentrados de los mismos tales como aislado de proteína de suero lácteo instantánea al 90%, proteína de suero lácteo al 34%, proteína de suero lácteo hidrolizada al 50% y concentrado de proteína de suero lácteo al 80%), proteína de arroz soluble, proteína de soja, aislados de proteínas, hidrolizados de proteínas, productos de reacción de hidrolizados de proteínas, glicoproteínas y/o proteoglicanos que contienen aminoácidos (p. ej., glicina, alanina, serina, treonina, asparagina, glutamina, arginina, valina, isoleucina, leucina, norvalina, metionina, prolina, tirosina, hidroxiprolina y similares), colágeno (p. ej., gelatina), colágeno parcialmente hidrolizado (p. ej., colágeno de pescado hidrolizado) e hidrolizados de colágeno (p. ej., hidrolizado de colágeno porcino).

10

Aditivos de tensioactivos mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a polisorbatos (p. ej., monooleato de polioxietilen-sorbitán (polisorbato 80), polisorbato 20, polisorbato 60), dodecilsulfonato de sodio, sulfosuccinato de dioctilo o dioctil-sulfosuccinato de sodio, dodecil-sulfato de sodio, cloruro de cetilpiridinio (cloruro de hexadecilpiridinio), bromuro de hexadeciltrimetilamonio, colato de sodio, carbamoilo, cloruro de colina, glicocolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio, arginato láurico, estearoil-lactilato de sodio, taurocolato de sodio, lecitinas, ésteres de oleato de sacarosa, ésteres de estearato de sacarosa, ésteres de palmitato de sacarosa, ésteres de laurato de sacarosa y otros emulsionantes, y similares.

15

Aditivos de flavonoides mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en formas de realización de esta invención generalmente se clasifican como flavonoles, flavonas, flavanonas, flavan-3-oles, isoflavonas o antocianidinas. Ejemplos no limitantes de aditivos de flavonoides incluyen catequinas (p. ej., extractos de té verde tales como Polyphenon™ 60, Polyphenon™ 30 y Polyphenon™ 25 (Mitsui Norin Co., Ltd., Japón), polifenoles, rutinas (p. ej., rutina modificada con enzimas Sanmelin™ AO (San-fi Gen F.F.I., Inc., Osaka, Japón)), neohesperidina, naringina, neohesperidina dihidrochalcona, y similares.

20

Aditivos de alcoholes mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a etanol.

25

Aditivos de compuestos astringentes mejoradores del sabor dulce adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido tánico, cloruro de europio ( $\text{EuCl}_3$ ), cloruro de gadolinio ( $\text{GdCl}_3$ ), cloruro de terbio ( $\text{TbCl}_3$ ), alumbre, ácido tánico y polifenoles (p. ej., polifenoles del té).

Aditivos de edulcorantes sintéticos mejoradores del sabor dulce adecuados para uso en realizaciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, sucralosa, acesulfamo potásico u otras sales, aspartamo, alitamo, sacarina, neohesperidina dihidrochalcona, ciclamato, neotamo, éster 1-metílico de N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propil]-L- $\alpha$ -aspartil]-L-fenilalanina, éster 1-metílico de N-[N-[3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)-3-metilbutil]-L- $\alpha$ -aspartil]-L-fenilalanina, éster 1-metílico de N-[N-[3-(3-metoxi-4-hidroxifenil)propil]-L- $\alpha$ -aspartil]-L-fenilalanina, sales de los mismos y similares. Realizaciones específicas de composiciones edulcorantes sintéticas que comprenden las composiciones mejoradoras del sabor dulce se describen en la Solicitud Provisional de EE.UU. N° 60/739.124. titulada "Synthetic Sweetener Compositions with Improved Temporal Profile and/or Flavor Profile, Methods for Their Formulation and Uses", presentada el 23 de noviembre de 2005, por DuBois, et al., cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia en su totalidad.

30

35

Las composiciones mejoradoras del sabor dulce también pueden estar en forma de sal, que pueden obtenerse utilizando procedimientos estándares bien conocidos en la técnica. El término "sal" se refiere también a complejos que conservan la actividad química deseada de las composiciones mejoradoras del sabor dulce de la presente invención y son seguros para el consumo humano o animal en un intervalo generalmente aceptable. También se pueden hacer sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio o potasio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio). Las sales también pueden incluir combinaciones de metales alcalinos y alcalinotérreos. Ejemplos no limitantes de tales sales son (a) sales por adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos y sales formadas con ácidos orgánicos; (b) sales por adición de bases formadas con cationes de metales tales como calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio, sodio, potasio, y similares, o con un catión formado a partir de amoniaco, N,N-dibenciletilendiamina, D-glucosamina, tetraetilamonio o etilendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b). Por lo tanto, cualquier forma de sal que se pueda derivar de composiciones mejoradoras del sabor dulce se puede utilizar con las realizaciones de la presente invención, siempre que las sales de los aditivos mejoradores del sabor dulce no afecten adversamente al sabor de NHPs o las composiciones oralmente ingeribles

40

45

50

que comprende NHPSS. Las formas de sal de los aditivos se pueden añadir a la composición edulcorante de NHPSS en las mismas cantidades como sus formas de ácido o base.

5 En realizaciones particulares, aditivos de sales inorgánicas mejoradores del sabor dulce adecuados, útiles como mejoradores del sabor dulce incluyen, pero no se limitan a cloruro de sodio, cloruro de potasio, sulfato de sodio, citrato de potasio, cloruro de europio ( $\text{EuCl}_3$ ), cloruro de gadolinio ( $\text{GdCl}_3$ ), cloruro de terbio ( $\text{TbCl}_3$ ), sulfato de magnesio, alumbre, cloruro de magnesio, fosfato de magnesio, sales mono-, di-, tri-básicas de sodio o de potasio de ácido fosfórico (p. ej., fosfatos inorgánicos), sales de ácido clorhídrico (p. ej., cloruros inorgánicos), carbonato de sodio, bisulfato de sodio y bicarbonato de sodio. Además, en realizaciones particulares, sales orgánicas adecuadas, útiles como aditivos mejoradores del sabor dulce incluyen, pero no se limitan a cloruro de colina, sal sódica del ácido algínico (alginato sódico), sal sódica del ácido glucoheptónico, sal sódica del ácido glucónico (gluconato de sodio), sal potásica del ácido glucónico (gluconato potásico), guanidina HCl, glucosamina HCl, glutamato monosódico (MSG), sal de monofosfato de adenosina, amilorida HCl, gluconato de magnesio, tartrato de potasio (monohidrato) y tartrato de sodio (dihidrato).

15 Realizaciones de composiciones mejoradoras del sabor dulce de esta invención pueden impartir una sensación más nítida y limpia para el sabor de NHPSS. Además de ello, realizaciones de composiciones mejoradoras del sabor dulce de la presente invención tienen un efecto superior en mejorar el perfil temporal y/o el perfil de sabor de NHPSS, mientras que al mismo tiempo proporcionan una composición de edulcorante con un contenido bajo en calorías o sin calorías, impartiendo más características similares al azúcar.

#### D. Modulación del Perfil Temporal

20 De acuerdo con una realización de esta invención, la composición de edulcorante comprende al menos una composición mejoradora del sabor dulce presente en la composición de edulcorante en una cantidad eficaz para que la composición de edulcorante imparta una osmolaridad de al menos 10 mOsmol/L a una disolución acuosa de la composición de edulcorante, en donde el rebaudiósido A está presente en la disolución acuosa en una cantidad suficiente para impartir una intensidad máxima de dulzor equivalente a la de una disolución acuosa al 10% de sacarosa en peso. Tal como se utiliza en esta memoria, "mOsmoles/L" se refiere a miliosmoles por litro. De acuerdo con otra realización, una composición de edulcorante comprende al menos una composición mejoradora del sabor dulce en una cantidad eficaz para que la composición de edulcorante imparta una osmolaridad de 10 a 500 mOsmoles/L, preferiblemente de 25 a 500 mOsmoles/L preferiblemente, más preferiblemente de 100 a 500 mOsmoles/L, más preferiblemente de 200 a 500 mOsmoles/L, y aún más preferiblemente de 300 a 500 mOsmoles/L a una disolución acuosa de la composición de edulcorante, en donde el rebaudiósido A está presente en la disolución acuosa en una cantidad suficiente para impartir una intensidad máxima de dulzor equivalente a la de una disolución acuosa al 10% de sacarosa en peso. En realizaciones particulares, una pluralidad de composiciones mejoradoras del sabor dulce se puede combinar con rebaudiósido A, y en ese caso, la osmolaridad impartida es la de la combinación total de la pluralidad de composiciones mejoradoras del sabor dulce.

35 Osmolaridad se refiere a la medida de osmoles de soluto por litro de disolución, en donde osmol es igual al número de moles de partículas osmóticamente activas en una disolución ideal (p. ej., un mol de glucosa es un osmol), mientras que un mol de cloruro de sodio son dos osmoles (un mol de sodio y un mol de cloruro). Por lo tanto, con el fin de mejorar la calidad del sabor de NHPSS, los compuestos osmóticamente activos o los compuestos que imparten osmolaridad no deben introducir un sabor desagradable significativo a la formulación.

40 En una realización, composiciones mejoradoras del sabor dulce adecuadas que mejoren el perfil temporal del edulcorante natural de alta potencia o composición edulcorable para que sea más similar al azúcar incluyen hidratos de carbono, otros aditivos mejoradoras del sabor dulce (p. ej., ácidos de azúcar y sus sales, ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, sales orgánicas, incluyendo sales orgánicas de ácidos y sales de bases orgánicas, sales inorgánicas, compuestos amargos, compuestos astringentes, proteínas o hidrolizados de proteínas, tensioactivos, emulsionantes, flavonoides, alcoholes y edulcorantes sintéticos).

50 En realizaciones más preferidas, ejemplos no limitativos de compuestos adecuados que imparten osmolaridad incluyen aditivos de hidratos de carbono mejoradores del sabor dulce, aditivos de alcoholes mejoradores del sabor dulce, aditivos de ácidos inorgánicos mejoradores del sabor dulce, aditivos de ácidos orgánicos mejoradores del sabor dulce, aditivos de sales inorgánicas mejoradores del sabor dulce, aditivos de sales orgánicas mejoradores del sabor dulce, aditivos de sales con bases orgánicas mejoradores del sabor dulce, aditivos amargos mejoradores del sabor dulce y aditivos astringentes mejoradores del sabor dulce. En una realización, compuestos adecuados que imparten osmolaridad incluyen, pero no se limitan a sacarosa, fructosa, glucosa, maltosa, lactosa, manosa,

galactosa, tagatosa, eritritol, glicerol, propilenglicol, etanol, ácido fosfórico (incluyendo correspondientes sales de sodio, potasio y magnesio de los mismos), ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido adípico, glucosamina y sal de glucosamina, sal de colina, sal de guanidina, proteína o hidrolizado de proteínas, glicina, alanina, serina, treonina, teanina, cafeína, quinina, urea, naringina, ácido tánico,  $\text{AlNa}(\text{SO}_4)_2$ ,  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$  y otras formas de alumbre, y combinaciones de los mismos.

En una realización, aditivos de hidratos de carbono mejoradores del sabor dulce adecuados para la presente invención tienen un peso molecular de menos de o igual a 500 y, deseablemente, tienen un peso molecular de 50 a 500. En realizaciones particulares, hidratos de carbono adecuados con un peso molecular de menos de o igual a 500 incluyen, pero no están limitados a sacarosa, fructosa, glucosa, maltosa, lactosa, manosa, galactosa y tagatosa. Generalmente, de acuerdo con realizaciones deseables de esta invención, un hidrato de carbono está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 100.000 ppm. (A lo largo de esta memoria descriptiva, el término ppm significa partes por millón en peso o volumen. Por ejemplo, 500 ppm significa 500 mg en un litro). De acuerdo con otras realizaciones deseables de esta invención, un hidrato de carbono está presente en las composiciones edulcoradas con NHPS en una cantidad de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 10.000 ppm. En otra realización, aditivos de hidratos de carbono mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a aditivos de hidratos de carbono mejoradores del sabor dulce con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 50 y aproximadamente 500.

En general, de acuerdo con otra realización de esta invención, un alcohol mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 625 a aproximadamente 10.000 ppm. En otra realización, aditivos de alcohol mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a aditivos de alcohol mejoradores del sabor dulce con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 46 y aproximadamente 500. Un ejemplo no limitante de aditivo de alcohol mejorador del sabor dulce con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 46 y aproximadamente 500 incluye etanol.

En una realización, aminoácidos adecuados tienen un peso molecular menor que o igual a 250 y, deseablemente, tienen un peso molecular de 75 a 250. En realizaciones particulares, aditivos de aminoácidos mejoradores del sabor dulce adecuados con un peso molecular menor que o igual a 250 incluyen, pero no se limitan a glicina, alanina, serina, valina, leucina, isoleucina, prolina, teanina y treonina. Aminoácidos preferidos incluyen los que son de sabor dulce a altas concentraciones, pero están deseablemente presentes en realizaciones de esta invención en cantidades por debajo o por encima de su umbral de detección del sabor dulce. Incluso más preferidas son mezclas de aminoácidos en cantidades por debajo o por encima de su umbral de detección del sabor dulce. En general, un aminoácido está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 100 ppm a aproximadamente 15.000 ppm, más particularmente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 10.000 ppm y aún más particularmente de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 5.000 ppm. De acuerdo con otras realizaciones deseables de esta invención, un aminoácido está presente en las composiciones edulcoradas con NHPS en una cantidad de aproximadamente 250 ppm a aproximadamente 7.500 ppm. En una sub-realización, aditivos de aminoácidos mejoradores del sabor dulce imparten osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a aminoácidos con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 250.

Generalmente, de acuerdo con aún otra realización de esta invención, un aditivo de sal de aminoácido está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 10.000 ppm, más particularmente de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 7.500 ppm, y aún más particularmente de aproximadamente 2.500 a aproximadamente 5.000 ppm. En otra realización, aditivos de sales de aminoácidos adecuados para impartir osmolaridades oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a aditivos de aminoácidos mejoradores del sabor dulce con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 300. Ejemplos no limitantes de aditivos de sales de aminoácidos mejoradores del sabor dulce con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 300 incluyen sales de glicina, alanina, serina, teanina y treonina.

Generalmente, de acuerdo con todavía otra realización de esta invención, un aditivo de proteína o hidrolizado de proteínas mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 50.000 ppm. En otra realización, aditivos de proteína o hidrolizado de proteínas mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a

aditivos de proteína o hidrolizado de proteínas mejoradores del sabor dulce con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 300. Ejemplos no limitantes de aditivos de proteína o hidrolizado de proteínas mejoradores del sabor dulce con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 75 y aproximadamente 300 incluyen proteínas o hidrolizados de proteínas que contienen glicina, alanina, serina, teanina y treonina.

Generalmente, de acuerdo con otra realización de esta invención, un aditivo de ácido inorgánico mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 5.000 ppm. En otra realización, aditivos de ácido inorgánico mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a ácido fosfórico, HCl y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y cualesquiera otros aditivos de ácidos inorgánicos que son seguros para el consumo humano o animal cuando se utilizan en un intervalo generalmente aceptable. En una sub-realización, aditivos de ácido inorgánico mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a aditivos de ácido inorgánico mejoradores del sabor dulce con un peso molecular que oscila entre aproximadamente 36 y aproximadamente 98.

Generalmente, de acuerdo con aún otra realización de esta invención, un aditivo de sal de ácido inorgánico mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 5.000 ppm. En otra realización, aditivos de sal de ácido inorgánico mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos inorgánicos, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y magnesio de ácido fosfórico, y cualesquiera otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de otros aditivos de ácido inorgánico (p. ej., bisulfato de sodio) que son seguros para el consumo humano o animal cuando se utilizan en un intervalo generalmente aceptable. En una realización particular, aditivos de sales de ácido inorgánico mejoradores del sabor dulce adecuados incluyen cloruro de magnesio, sulfato de magnesio, cloruro de sodio, o combinaciones de los mismos. En una sub-realización, aditivos de sales de ácido inorgánico mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a aditivos de sales de ácido inorgánico mejoradores del sabor dulce con un intervalo de pesos moleculares de aproximadamente 58 a aproximadamente 120.

Generalmente, de acuerdo con aún otra realización de esta invención, un aditivo de ácido orgánico mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 5.000 ppm. En otra realización, aditivos de ácido orgánico mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a creatina, ácido cítrico, ácido málico, ácido succínico, ácido hidroxícitrico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glutárico, ácido adípico y cualesquiera otros aditivos de ácidos orgánicos mejoradores del sabor dulce que son seguros para el consumo humano o animal cuando se utilizan en un intervalo generalmente aceptable. En una realización, el aditivo de ácido orgánico mejorador del sabor dulce comprende un intervalo de pesos moleculares de aproximadamente 60 a aproximadamente 208.

Generalmente, de acuerdo con aún otra realización de esta invención, un aditivo de sal de ácido orgánico mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 10.000 ppm. En otra realización, aditivos de sal de ácido orgánico mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a sales del aditivo de ácido orgánico mejorador del sabor dulce tales como sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, y otras sales de metales alcalinos o alcalinotérreos de ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido adípico, ácido hidroxícitrico, ácido succínico, ácido glutárico, y sales de cualesquiera otros aditivos de ácido orgánico mejoradores del sabor dulce que son seguros para el consumo humano o animal cuando se utiliza en un intervalo generalmente aceptable. En una realización, el aditivo de sal ácido orgánico mejorador del sabor dulce comprende un intervalo de pesos moleculares de aproximadamente 140 a aproximadamente 208.

Generalmente, de acuerdo con aún otra realización de esta invención, un aditivo de sal de base orgánica mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 5.000 ppm. En otra realización, los aditivos sal de base orgánica mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente

500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a sales de ácidos inorgánicos y orgánicos de bases orgánicas tales como sales de glucosamina, sales de colina y sales de guanidina.

5 Generalmente, de acuerdo con aún otra realización de esta invención, un aditivo astringente mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 25 a aproximadamente 1.000 ppm. En otra realización, aditivos astringentes mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a ácido tánico, polifenoles del té, catequinas, sulfato de aluminio,  $\text{AlNa}(\text{SO}_4)_2$ ,  $\text{AlK}(\text{SO}_4)_2$  y otras formas de alumbre.

10 Generalmente, de acuerdo con aún otra realización de esta invención, un aditivo de poliaminoácido mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 30 a aproximadamente 2.000 ppm. En otra realización, aditivos de poliaminoácido mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a poli-L-lisina (p. ej., poli-L- $\alpha$ -lisina o poli-L- $\epsilon$ -lisina), poli-L-ornitina (p. ej., poli-L- $\alpha$ -ornitina o poli-L- $\epsilon$ -ornitina) y poli-L-arginina.

15 Generalmente, de acuerdo con aún otra realización de esta invención, un aditivo de polímero mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 30 a aproximadamente 2.000 ppm. En otra realización, aditivos de polímero mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a quitosano, pectina, hidrocoloides tales como goma de  
20 acacia senegal, propilenglicol, polietilenglicol, y poli(etilenglicol-metil-éter).

Generalmente, de acuerdo con otra realización de esta invención, un aditivo de tensioactivo mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 5.000 ppm. En otra realización, aditivos de tensioactivo mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500  
25 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a polisorbatos, cloruro de colina, taurocolato de sodio, lecitinas, ésteres de oleato de sacarosa, ésteres de estearato de sacarosa, ésteres de palmitato de sacarosa y ésteres de laurato de sacarosa.

Generalmente, de acuerdo con otra realización de esta invención, un aditivo de flavonoide mejorador del sabor dulce adecuado está presente en las composiciones de NHPS en una cantidad de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1.000 ppm. En otra realización, aditivos de flavonoide mejoradores del sabor dulce adecuados para impartir osmolaridades que oscilan entre aproximadamente 10 mOsmoles/L y aproximadamente 500  
30 mOsmoles/L a una composición edulcorable incluyen, pero no se limitan a naringina, catequinas, rutinas, neohesperidina y neohesperidina dihidrochalcona.

#### E. Modulación del Perfil del Sabor

35 Como se ha hipotetizado antes, el perfil del sabor imparte una característica similar al azúcar a NHPS.

#### F. Combinaciones de NHPSs y Composiciones que Mejoran el Sabor Dulce

Se proporciona una composición que comprende rebaudiósido A (REBA) en combinación con al menos un aditivo de aminoácido mejorador del sabor dulce. El al menos un aditivo de aminoácido mejorador del sabor dulce está presente en una cantidad de aproximadamente 100 a aproximadamente 15.000 ppm de la composición. Ejemplos no  
40 limitantes incluyen REBA en combinación con glicina, L-alanina, L-serina, L-treonina,  $\beta$ -alanina, ácido aminobutírico (isómeros alfa, beta y gamma), ácido L-aspártico, ácido L-glutámico, L-lisina, glicina y mezcla de L-alanina, derivados de sales o combinaciones de los mismos.

En general, la relación ponderal del rebaudiósido A a composición mejoradora del sabor dulce puede oscilar, por ejemplo, entre 10.000:1 y aproximadamente 1:10.000; un ejemplo no limitante adicional puede oscilar entre  
45 aproximadamente 9.000:1 y aproximadamente 1:9.000; aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 8.000:1 y aproximadamente 1:8.000; un ejemplo adicional puede oscilar entre aproximadamente 7.000:1 y aproximadamente 1:7.000; otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 6.000:1 y aproximadamente 1:6.000; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 5.000:1 y aproximadamente 1:5.000; en aún otro ejemplo

5 puede oscilar entre aproximadamente 4000:1 y aproximadamente 1:4.000; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 3.000:1 y aproximadamente 1: 3.000; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 2.000:1 y aproximadamente 1:2.000; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 1.500:1 y aproximadamente 1:1.500; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 1.000:1 y aproximadamente 1:1.000; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 900:1 y aproximadamente 1:900; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 800:1 y aproximadamente 1:800; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 700:1 y aproximadamente 1:700; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 600:1 y aproximadamente 1:600; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 500:1 y aproximadamente 1:500; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 400:1 y aproximadamente 1:400; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 300: 1 y aproximadamente 1:300; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 150:1 y aproximadamente 1:150; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 100:1 y aproximadamente 1:100; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 90:1 y aproximadamente 1:90; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 80:1 y aproximadamente 1:80; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 70:1 y aproximadamente 1:70; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 60:1 y aproximadamente 1:60; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 50:1 y aproximadamente 1:50; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 40:1 y aproximadamente 1:40; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 30:1 y aproximadamente 1:30; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 20:1 y aproximadamente 1:20; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 1:15; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 1:10; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 9:1 y aproximadamente 1:9; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 8:1 y aproximadamente 1:8; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 7:1 y aproximadamente 1:7; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 6:1 y aproximadamente 1:6; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 5:1 y aproximadamente 1:5; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 4:1 y aproximadamente 1:4; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 1:3; en aún otro ejemplo puede oscilar entre aproximadamente 2:1 y aproximadamente 1:2; y en aún otro ejemplo puede ser de aproximadamente 1:1.

30 Se contempla que la combinación de rebaudiósido A a al menos una composición mejoradora del sabor dulce se pueda llevar a cabo en cualquier intervalo de pH que no afecte materialmente ni afecte adversamente al sabor de REBA o la composición ingerible por vía oral que comprende REBA. Un ejemplo no limitante del intervalo de pH puede ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 8. Un ejemplo adicional incluye un intervalo de pH de aproximadamente 2 a aproximadamente 5.

35 Un experto ordinario en la técnica puede combinar REBA con al menos una composición mejoradora del sabor dulce de tal forma que no afecte material o adversamente al sabor de la composición ingerible por vía oral. Por ejemplo, REBA puede ser añadido a la composición ingerible por vía oral antes de la composición mejoradora del sabor dulce. En otro ejemplo, REBA puede ser añadido a la composición ingerible por vía oral después de la composición mejoradora del sabor dulce. En aún otro ejemplo, REBA puede ser añadido a la composición ingerible por vía oral simultáneamente con la composición mejoradora del sabor dulce.

40 En otra realización, REBA se puede combinar con la composición mejoradora del sabor dulce antes de ser añadido a la composición ingerible por vía oral. Por ejemplo, REBA puede estar en una forma pura, diluida o concentrada como un líquido (p. ej., disolución), sólido (p. ej., polvo, trozo, nódulo, grano, bloque, cristalino o similares), suspensión, estado de gas, o combinaciones de los mismos pueden ponerse en contacto con la composición mejoradora del sabor dulce que puede estar en una forma pura, diluida o concentrada como un líquido (p. ej., disolución), sólido (p. ej., polvo, trozo, nódulo, grano, bloque, cristalino o similares), suspensión, estado de gas, o combinaciones de los mismos antes de que ambos se pongan en contacto con una composición ingerible por vía oral. En aún otra realización, cuando hay más de una composición mejoradora del sabor dulce, cada uno de los componentes de la composición mejoradora del sabor dulce se puede añadir de forma simultánea, en un patrón alternativo, en un patrón aleatorio, o en cualquier otro patrón que no afecte adversamente al sabor de la composición ingerible por vía oral.

### 3. Composiciones de Mesa

55 En una realización particular de la presente invención, las composiciones de REBA comprenden una composición de edulcorante de mesa que comprende -REBA en combinación con al menos un agente conferidor de consistencia y, opcionalmente, al menos una composición mejoradora del sabor dulce y/o agente antiapelmazante con perfil temporal y/o de sabor mejorado.

- De acuerdo con realizaciones particulares, "agentes conferidores de consistencia" adecuados incluyen maltodextrina (10 DE, 18 DE o 5 DE), sólidos de jarabe de maíz (20 o 36 DE), sacarosa, fructosa, glucosa, azúcar invertido, sorbitol, xilosa, ribulosa, manosa, xilitol, manitol, galactitol, eritritol, maltitol, lactitol, isomalta, maltosa, tagatosa, lactosa, inulina, glicerol, propilenglicol, polioles, polidextrosa, fructo-oligosacáridos, celulosa y derivados de celulosa, y similares, y mezclas de los mismos. Adicionalmente, de acuerdo con aún otras realizaciones de la invención, el azúcar granulado (sacarosa) u otros edulcorantes calóricos tales como fructosa cristalina, otros hidratos de carbono o azúcar-alcoholes se pueden utilizar como un agente conferidor de consistencia debido a su provisión de una buena uniformidad de contenido sin la adición calorías significativas. En una realización, un agente conferidor de consistencia se puede utilizar como una composición mejoradora del sabor dulce.
- 5 Tal como se utiliza en esta memoria, la frase "agente anti-apelmazante" y "agente de flujo" se refiere a cualquier composición que previene, reduce, inhibe o suprime al menos una molécula de edulcorante de alta potencia natural y/o sintético que se adhiera, una o ponga en contacto con otra molécula de edulcorante de alta potencia natural y/o sintético. Alternativamente, el agente anti-apelmazante puede referirse a cualquier composición que ayude en la uniformidad de contenido y disolución uniforme. De acuerdo con realizaciones particulares, ejemplos no limitativos de agentes antiapelmazantes incluyen cremor tártaro, silicato de calcio, dióxido de silicio, celulosa microcristalina (Avicel, FMC Biopolymer, Philadelphia, Pennsylvania) y fosfato tricálcico. En una realización, los agentes anti-apelmazantes están presentes en la composición de edulcorante funcional de mesa en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 3% en peso de la composición de edulcorante funcional de mesa.
- 10 Composiciones de mesa REBA están se incorporan y envasan en numerosas formas diferentes y se pretende que las composiciones de mesa REBA de la presente invención puedan ser de cualquier forma conocida en la técnica. De acuerdo con realizaciones particulares, ejemplos no limitantes incluyen forma de polvo, forma granular, paquetes, tabletas, sobres, nódulos, terrones, sólidos y líquidos.
- 15 En una realización, una composición REBA de mesa comprende un paquete de una sola porción (porción control) que comprende una mezcla seca de una formulación de edulcorante funcional. Generalmente, formulaciones de mezcla seca pueden comprender polvo o gránulos. Aunque la composición de NHPS de mesa puede estar en un paquete de cualquier tamaño, un ejemplo ilustrativo no limitante de paquetes de edulcorante de control de mesa de porción convencional son de aproximadamente 2,5 por 1,5 pulgadas y contienen aproximadamente 1 gramo de una composición de edulcorante que tiene un dulzor equivalente a 2 cucharaditas de azúcar granulado (~ 8 g). En una realización particular, una formulación de REBA de mesa de mezcla seca puede comprender un REBA en una cantidad de aproximadamente 1% (p/p) a aproximadamente 10% (p/p) de la composición de NHPS de mesa.
- 20 Realizaciones de REBA de mesa sólidas incluyen terrones y tabletas. Un ejemplo no limitante de terrones convencionales son equivalentes en tamaño a un terrón estándar de azúcar granulado, que es de aproximadamente 2,2 x 2,2 x 2,2 cm<sup>3</sup> y pesan aproximadamente 8 g. En una realización, un edulcorante de mesa sólido está en forma de una tableta o cualquier otra forma conocida por los expertos en la técnica.
- 25 Una composición REBA de mesa también se puede realizar en forma de un líquido, en donde el REBA se combina con un soporte líquido. Ejemplos no limitantes adecuados de agentes de soporte para edulcorantes de mesa funcionales líquidos incluyen agua, alcohol, polirol, base de glicerina o base de ácido cítrico disuelto en agua, y mezclas de los mismos. Debido a las potencias variables de los diferentes edulcorantes de alta potencia, la cantidad de edulcorante de alta potencia en una formulación REBA líquida de mesa también puede variar. El equivalente de dulzor de una composición REBA de mesa para cualquiera de las formas descritas en esta memoria o conocidos en la técnica se puede variar para obtener un perfil de dulzor deseado. Por ejemplo, una composición de NHPS de mesa puede comprender un dulzor comparable al de una cantidad equivalente de azúcar estándar. En otra realización, la composición de REBA de mesa puede comprender una dulzor de hasta 100 veces mayor que la de una cantidad equivalente de azúcar. En otra realización, la composición REBA de mesa puede comprender una dulzor de hasta 90 veces, 80 veces, 70 veces, 60 veces, 50 veces, 40 veces, 30 veces, 20 veces, 10 veces, 9 veces, 8 veces, 7 veces, 6 veces, 5 veces, 4 veces, 3 veces y 2 veces el de una cantidad equivalente de azúcar.
- 30 En una realización, la composición REBA de mesa también puede formularse para usos específicos, por ejemplo, en bebidas, alimentos, productos farmacéuticos, cosméticos, hierbas/vitaminas, tabaco, y en cualquier otro producto que puede ser edulcorado. Por ejemplo, una composición REBA de mesa para la cocción se puede formular con agentes protectores adicionales tales como encapsulantes. Otras formas resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica de edulcorantes de mesa.
- 35
- 40
- 45
- 50

Métodos comúnmente utilizados para la fabricación de formulaciones de REBA en polvo o granuladas para paquetes incluyen los procesos de aglomeración en lecho fluido. Otros métodos para preparar composiciones de edulcorantes de mesa son bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica.

5 Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad de REBA y la cantidad y los tipos de la composición mejoradora del sabor dulce, agente conferidor de consistencia y/o agente antiapelmazante pueden ser modificadas con el fin de adaptar el sabor de la composición de edulcorante de mesa a un perfil y uso final deseados.

10 Realizaciones específicas de composiciones de edulcorante de mesa y métodos de fabricación de composiciones edulcorantes de mesa funcionales se describen en la solicitud provisional de EE.UU. N° 60/805.209, titulada "Natural High-Potency Tabletop Sweetener Compositions with Improved Temporal and/or Flavor Profile, Methods for Their Formulation, and Uses", presentada el 19 de junio de 2006 por DuBois, et al., cuya descripción se incorpora en esta memoria como referencia en su totalidad.

#### 4. Composiciones Edulcoradas Ingeribles por Vía Oral

15 Tal como se ha explicado anteriormente, las composiciones edulcoradas de acuerdo con realizaciones de esta invención comprenden una composición edulcorable, REBA y/o al menos un REBA modificado, y al menos una composición mejoradora del sabor dulce. Se describen anteriormente en esta memoria una multitud de composiciones edulcorables adecuadas.

20 Generalmente, la cantidad de REBA presente en una composición edulcorada varía ampliamente dependiendo del tipo particular de composición edulcorada y de su dulzor deseado. Los expertos ordinarios en la técnica pueden discernir fácilmente la cantidad adecuada de edulcorante a poner en la composición edulcorada. En una realización particular, el REBA está presente en la composición edulcorada en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5.000 ppm de la composición edulcorada, y la al menos una composición mejoradora del sabor dulce está presente en la composición edulcorada en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100.000 ppm de la composición edulcorada.

#### **IV. Ejemplos**

25 La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que no deben interpretarse en modo alguno como imposición de limitaciones en el alcance de la misma. Por el contrario, se ha de entender claramente que puede recurrirse a diversas otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de los mismos que, después de leer la descripción, pueden sugerir a los expertos en la técnica sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. A menos que se especifique lo contrario, los % son en peso.

##### **30 A. Ejemplo A**

35 Un método a modo de ejemplo de la evaluación sensorial se proporciona en el siguiente protocolo, similar al descrito anteriormente. En este protocolo de ensayo, se tragó ninguna de las muestras. Todas las muestras se expectoraron y la boca se enjuagó con agua después de la degustación. En el paso 1, la muestra de control de sacarosa al 10% se probó mediante la distribución de aprox. 10 mL de muestra rápidamente a través de la cavidad oral, en donde se midió la máxima "Intensidad de Dulzor". Esta intensidad se define como un 10 en una escala de 0-15, en donde 0 se define como nada de dulzor perceptible y 15 el dulzor de sacarosa al 15%. Inmediatamente después de detectar el dulzor máximo, la muestra se expectoró, la boca se enjuagó con agua y se midió la velocidad de desintegración del dulzor ("Persistencia del Dulzor"), en donde la atención se centró en el dulzor 3-4 min después del enjuague con agua. La persistencia del dulzor fue calificada por un panel de expertos en la evaluación sensorial de alimentos y bebidas utilizando la siguiente escala: 0 = sin persistencia de dulzor, 1 = persistencia de dulzor muy ligera, 2 = persistencia de dulzor ligera, 3 = persistencia de dulzor moderada, 4 = persistencia de dulzor moderadamente alta, 5 = persistencia de dulzor alta. Después de completarse la degustación de la muestra, se masticó una galleta salada seguido de un enjuague con agua, y pasaron por lo menos 5 minutos antes de probar la siguiente muestra.

45 La calificación "Persistencia del Dulzor" para la sacarosa observada por este protocolo se definió como 0. Las muestras experimentales fueron degustadas por el mismo protocolo, siempre dejando tiempo suficiente entre muestras para asegurar un re-equilibrado del sistema sensorial. Se permitió y alentó la degustación renovada de muestras de control durante el curso del experimento.

Se realizó la prueba de comparación de sabor entre dos controles y la adición de aditivo mejorador del sabor dulce en el inicio y/o la persistencia del dulzor.

### B. Serie de Ejemplos B

5 En los casos en los que en los ejemplos se proporcionan intervalos, un cierto número de bebidas que comprenden rebaudiósido-A (REBA), se hicieron 5-7 niveles desde el intervalo superior al inferior, utilizando una dilución 1:1 de las correspondientes composiciones mejoradoras del sabor dulce. La calificación de persistencia del dulzor reseñada era la persistencia del dulzor (el valor numérico más bajo) más similar al azúcar logrado de todas las muestras (es decir, la persistencia más corta del dulzor). El protocolo de degustación y las puntuaciones sensoriales descritas en el protocolo del Ejemplo A se utilizaron en los Ejemplos de la serie B.

### 10 Muestras de Control

REBA es un edulcorante no calórico natural con un perfil de sabor muy nítido (es decir, sólo el dulce) y una tasa de aparición del dulzor aceptable, pero con una dulzor que persiste bastante notablemente más que el de los edulcorantes de hidratos de carbono.

15 Se evaluaron los efectos del cambio en la formulación en la persistencia del dulzor de 400 ppm de REBA (equivalentes a 8 g de sacarosa) en una composición de ácido cítrico/citrato de potasio equivalente a la de una bebida dietética de lima-limón. Se determinó que la calificación de la persistencia del dulzor de esta disolución era 5.

8 g de azúcar se disolvieron en 100 ml de tampón citrato. Se determinó que la calificación de la persistencia del dulzor de esta muestra de control era 0.

### Ejemplo B1

20 400 ppm de REBA se disolvieron en una composición de ácido cítrico/citrato de potasio equivalente a la de una bebida dietética de lima-limón. 100 ppm de D/L-alanina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 3.

### Ejemplo B2

25 400 ppm de REBA se disolvieron en una composición de ácido cítrico/citrato de potasio equivalente a la de una bebida dietética de lima-limón. 5.000 ppm de glicina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2.

### Ejemplo B3

30 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de una composición de ácido cítrico/citrato de potasio equivalente a la de una bebida dietética de lima-limón. 100 ppm a 300 ppm de poli- $\alpha$ -lisina, PM 83.000, se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2.

### F. Serie de Ejemplos F

35 Composiciones mejoradoras del sabor dulce se combinaron con una disolución de REBA para determinar su efecto sobre la persistencia del dulzor. El rastreo de la muestra inicial, o diluciones adicionales, permitió la identificación de concentraciones que estaban justo por encima del umbral, definidas en esta memoria como "concentraciones próximas al umbral". Las concentraciones de aditivo próximas al umbral, una concentración de aditivo de 6 a 100 veces más alta (dependiendo de la intensidad de sabor desagradable), y una concentración de aditivo de nivel medio (a medio camino entre la concentración de aditivo próxima al umbral y la alta) fueron evaluadas para determinar el efecto sobre la persistencia del dulzor de una disolución REBA.

40 Formulaciones de un REBA de 500 ppm en una disolución de ácido fosfórico (al 75%) a un pH de 2,5 con ácido fosfórico o un pH de 3,1 con ácido cítrico y citrato de potasio se prepararon antes de la adición de los aditivos en los tres niveles de concentración.

La evaluación sensorial utilizando el protocolo descrito en la Serie de Ejemplos G se utilizó para evaluar la persistencia del dulzor de las disoluciones de REBA.

#### **Muestras de Control**

5 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. Se determinó que la evaluación de la persistencia del dulzor de esta muestra de control era 5.

10 g de azúcar se disolvieron en 100 ml de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. Se determinó que la evaluación de la persistencia del dulzor de esta muestra de control era 0.

10 Los siguientes Ejemplos ilustran combinaciones de rebaudiósido A y composiciones mejoradoras del sabor dulce de acuerdo con realizaciones particulares de esta invención:

#### **Ejemplo F1**

15 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 15.000 ppm de glicina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 1. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

#### **Ejemplo F2**

20 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 3.750 ppm de glicina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 3,5. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

#### **Ejemplo F3**

25 500 ppm de REBA se disolvió en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 7.000 ppm de glicina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

#### **Ejemplo F4**

30 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 5.000 ppm de L-alanina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

#### **Ejemplo F5**

35 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 2.500 ppm y 7.000 ppm a 10.000 ppm de L-alanina se disolvieron entonces en sus respectivas disoluciones de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de ambas disoluciones era 3. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

#### **Ejemplo F6**

40 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 5.000 ppm a 25.000 ppm de L-serina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 3.

**Ejemplo F7**

500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 150 ppm a 15.000 ppm de L-treonina se mezclaron entonces en sus respectivas disoluciones de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de estas disoluciones era 4.

5 **Ejemplo F8**

500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 2.500 ppm y 10.000 ppm de  $\beta$ -alanina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de ambas disoluciones era 2. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

10 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 5.000 ppm de  $\beta$ -alanina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de ambas disoluciones era 3. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

**Ejemplo F9**

15 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 100 ppm a 10.000 ppm de ácido  $\gamma$ -aminobutírico se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 3.

**Ejemplo F10**

20 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 10 ppm a 100 ppm de ácido  $\gamma$ -aminobutírico se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 4.

**Ejemplo F11**

25 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 100 ppm de ácido L-aspártico se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 4.

**Ejemplo F12**

500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 1.000 ppm de ácido L-aspártico se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 3.

30 **Ejemplo F13**

500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 4.000 ppm de ácido L-glutámico, sal Na se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 4.

**Ejemplo F14**

35 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 150 ppm a 750 ppm de L-lisina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 4.

**Ejemplo F15**

500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 1.500 ppm de L-lisina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 3.

**Ejemplo F16**

- 5 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 5.000 ppm de glicina y 2.500 ppm de L-lisina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

**Ejemplo F17**

- 10 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 3.750 ppm de glicina y 3.750 ppm de L-alanina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2. Se encontró que esta formulación tenía características de sabor similares al azúcar.

**Ejemplo F18**

- 15 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 25 ppm a 400 ppm de D/L-alanina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 3.

**Ejemplo F19**

- 20 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 25 ppm a 800 ppm de treonina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2.

**Ejemplo F20**

**Ejemplo F21**

- 25 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. 312 ppm a 10.000 ppm de glicina se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2.

**Ejemplo F22**

- 30 500 ppm de REBA se disolvieron en un litro de agua tratada con carbono y se añadió ácido fosfórico (al 75%) hasta que se alcanzó un pH entre 2,4 y 2,5. Glicina al, 0,75%, 250 ppm de KCl, 650 ppm de KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> se mezclaron entonces con la disolución de base. Se determinó que la persistencia del dulzor de esta disolución era 2.

Los siguientes Ejemplos G1-G3, H1-H3, I, J1-J3, y K ilustran métodos de preparar rebaudiósido A purificado:

**G. Serie de Ejemplos G**

Tabla 3: Resumen de los Ejemplos G1-3

	Rebaudiósido A Bruto (g)	Etanol (al 95%) (mL)	Disolvente Metanol (al 99%) (mL)	Agua (ml)	Calentamiento T (° C)	Secado T (° C)	Rendimiento (g)	HPLC Pureza (p/p %)
G1	400	1200	400	320	50	50	130	98,9
G2	100	320	120	50	30-40	60	72	98,3
G3	50	160	60	25	~ 30	60	27.3	98,2

**Ejemplo G1**

Mezcla de rebaudiósido A bruto (77,4% de pureza) se obtuvo de una fuente comercial. Se identificaron las impurezas (6,2% de esteviósido, 5,6% de rebaudiósido C, 0,6% de rebaudiósido F, 1,0% de otros esteviolglicósidos 2, 3,0% de rebaudiósido D, 4,9% de rebaudiósido B, 0,3% de esteviolbiósido) y se cuantificaron utilizando HPLC sobre una base seca, contenido de humedad 4.7 %.

Rebaudiósido A bruto (400 g), etanol (al 95%, 1200 mL), metanol (al 99%, 400 mL) y agua (320 mL) se combinaron y calentaron a 50°C durante 10 minutos. La disolución transparente se enfrió a 22°C durante 16 horas. Los cristales blancos se filtraron y lavaron dos veces con etanol (2 x 200 mL, al 95%) y se secaron en una estufa de vacío a 50°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm).

La composición final de rebaudiósido A sustancialmente puro (130 g) comprendía 98,91% de rebaudiósido A, 0,06% de esteviósido, 0,03% de rebaudiósido C, 0,12% de rebaudiósido F, 0,13% de otros esteviolglicósidos, 0,1% de rebaudiósido D, 0,49% de rebaudiósido B y 0,03% de esteviolbiósido, todo en peso.

**Ejemplo G2**

Rebaudiósido A bruto (80,37%) se obtuvo de una fuente comercial. Las impurezas (6,22% de esteviósido, 2,28% de rebaudiósido C, 0,35% de dulcósido, 0,78% de rebaudiósido F, 0,72% de otros esteviolglicósidos, 3,33% de rebaudiósido B, 0,07% de esteviolbiósido) se identificaron mediante HPLC sobre una base seca, contenido de humedad 3,4 %.

Rebaudiósido A bruto (100 g), etanol (al 95%, 320 mL), metanol (al 99%, 120 mL) y agua (50 mL) se combinaron y calentaron a 30-40°C durante 10 minutos. La disolución transparente se enfrió a 22°C durante 16 horas. Los cristales blancos se filtraron y lavaron dos veces con etanol (2 x 50 mL, al 95%). La torta de filtración húmeda (88 g) se suspendió en etanol (al 95%, 1320 mL) durante 16 horas, se filtró, se lavó con etanol (al 95%, 2 x 100 mL) y se secó en una estufa de vacío a 60°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm).

La composición final de rebaudiósido A sustancialmente puro (72 g) comprendía 98,29% de rebaudiósido A, 0,03% de esteviósido, 0,02% de rebaudiósido C, 0,17% de rebaudiósido F, 0,06% de rebaudiósido D y 1,09% de rebaudiósido B. No se detectó esteviolbiósido mediante HPLC.

**Ejemplo G3**

Rebaudiósido A bruto (80,37%) se obtuvo de una fuente comercial. Las impurezas (6,22% de esteviósido, 2,28% de rebaudiósido C, 0,35% de dulcósido, 0,78% de rebaudiósido F, 0,72% de otros esteviolglicósidos, 3,33% de rebaudiósido B, 0,07% de esteviolbiósido) se identificaron mediante HPLC sobre una base seca, contenido de humedad 3,4 %.

Rebaudiósido A bruto (50 g), etanol (al 95%, 160 mL), metanol (al 99%, 60 mL) y agua (25 mL) se combinaron y calentaron a aproximadamente 30°C durante 10 minutos. La disolución transparente se enfrió a 22°C durante 16 horas. Los cristales blancos se filtraron y lavaron dos veces con etanol (2 x 25 mL, al 95%). La torta de filtración húmeda (40 g) se suspendió en metanol (al 99%, 600 mL) durante 16 horas, se filtró, se lavó con metanol (al 99%, 2 x 25 mL) y se secó en una estufa de vacío a 60°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm).

La composición final de rebaudiósido A sustancialmente puro (27,3 g) comprendía 98,22% de rebaudiósido A, 0,04% de esteviósido, 0,04% de rebaudiósido C, 0,18% de rebaudiósido F, 0,08% de rebaudiósido D y 1,03% de rebaudiósido B. No se detectó esteviolbiósido mediante HPLC.

**H. Serie de Ejemplos H**

40

Tabla 4: Resumen de los Ejemplos H1-H3

	Rebaudiósido A bruto (g)	Disolvente			Disolvente de Lavado	Rendimiento (g)	HPLC Pureza (%)
		Etanol (al 95%) (mL)	Co-disolvente Orgánico (ml)	Agua (mL)			
H1	5	15	Metanol (6)	3,5	EtOH / MeOH (3: 1 v/v)	2,6	> 99
H2	5	15	Metanol (5)	4	EtOH / MeOH (3: 1 v/v)	2,3	> 99
H3	5	16	Metanol (6)	2,5	* EtOH / MeOH (8:3 / v/v)	3,2	> 98

**Ejemplo H1**

5 Una mezcla de rebaudiósido A bruto (80,37% de pureza, 5 g), etanol (al 95%, 15 mL), metanol (5 mL) y agua (3,5 mL) se combinó y se calentó a reflujo durante 10 minutos. La disolución transparente se enfrió a 22°C durante 16 horas mientras se agitaba. El producto cristalino blanco se filtró, se lavó dos veces con mezcla de etanol:metanol (5,0 mL, 3: 1, v/v) y se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm) para proporcionar 2,6 g de producto purificado (> 99% por HPLC).

**Ejemplo H2**

10 Una mezcla de rebaudiósido A bruto (80,37% de pureza, 5 g), etanol (al 95%, 15 mL), metanol (5 mL) y agua (4,0 mL) se combinó y se calentó a reflujo durante 10 minutos. La disolución transparente se enfrió a 22°C durante 16 horas mientras se agitaba. El producto cristalino blanco se filtró, se lavó dos veces con mezcla de etanol:metanol (5,0 mL, 3:1, v/v) y se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm) para proporcionar 2,3 g de producto purificado (> 99% por HPLC).

**Ejemplo H3**

15 Una mezcla de rebaudiósido A bruto (80,37% de pureza, 5 g), etanol (al 95%, 16 mL), metanol (6 mL) y agua (2,5 mL) se combinó y se calentó a reflujo durante 10 minutos. La disolución transparente se enfrió a 22°C durante 2 horas. Durante este tiempo empezaron a aparecer cristales. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. El producto cristalino blanco se filtró, se lavó dos veces con mezcla de etanol:metanol (5,0 mL, 8:3, v/v) y se secó en una estufa de vacío a 50°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm) para proporcionar 3,2 g de producto purificado (> 98% por HPLC).

20

**I. Serie de Ejemplos I**

Tabla 5: Resumen del Ejemplo I

	Rebaudiósido A bruto (g)	Disolvente		Disolvente de Lavado	Rendimiento (g)	HPLC Pureza (%)
		Disolvente Orgánico (mL)	Agua (mL)			
I	50	EtOH (160)	40	EtOH	19,8	99,5

25 Una mezcla de rebaudiósido A bruto (80,37% de pureza, 50 g), etanol (al 95%, 160 mL) y agua (40 mL) se combinó y se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se dejó enfriar después a temperatura ambiente durante 16-24 horas. El producto cristalino blanco se filtró, se lavó dos veces con etanol (al 95%, 25 mL) y se secó en una estufa de vacío a 60°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm) para dar 19,8 g de producto purificado (99,5 % por HPLC).

**J. Serie de Ejemplos J**

30

Tabla 6: Resumen de los Ejemplos J1-J3

	Rebaudiósido A bruto (g)	Etanol (al 95 %) (mL)	Co-disolvente Orgánico (mL)	Agua (mL)	Suspensión de Metanol (mL)	Rendimiento (g)	HPLC Pureza (%)
J1	50	160	Metanol (60)	25	200	12,7	> 97
J2	50	160	Metanol (60)	25	300	18,6	> 97
J3	50	160	Metanol (60)	25	350	22,2	> 97

**Ejemplo J1**

5 Una mezcla de rebaudiósido A bruto (41% de pureza, 50 g), etanol (al 95%, 160 mL), metanol (al 99,8%, 60 mL) y agua (25 mL) se combinó mediante agitación a 22°C. Un producto blanco cristalizó en 5-20 horas. La mezcla se agitó durante 48 horas adicionales. El producto cristalino blanco se filtró y se lavó dos veces con etanol (al 95%, 25 mL). La torta húmeda de un producto cristalino blanco se suspendió a continuación en metanol (al 99,8%, 200 mL) durante 16 horas, se filtró, se lavó dos veces con metanol (al 99,8%, 25 mL) y se secó en una estufa de vacío a 10 60°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm) para proporcionar 12,7 g de producto purificado (> 97% por HPLC).

**Ejemplo J2**

15 Una mezcla de rebaudiósido A bruto (48% de pureza, 50 g), etanol (al 95%, 160 mL), metanol (al 99,8%, 60 mL) y agua (25 mL) se combinó mediante agitación a 22°C. El producto blanco cristalizó en 3-6 horas. La mezcla se agitó durante 48 horas adicionales. El producto cristalino blanco se filtró y se lavó dos veces con etanol (al 95%, 25 mL). La torta húmeda de un producto cristalino blanco se suspendió a continuación en metanol (al 99,8%, 300 mL) durante 16 horas, se filtró, se lavó dos veces con metanol (al 99,8%, 25 mL) y se secó en una estufa de vacío a 60°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm) para proporcionar 18,6 g de producto purificado (> 97% por HPLC).

**Ejemplo J3**

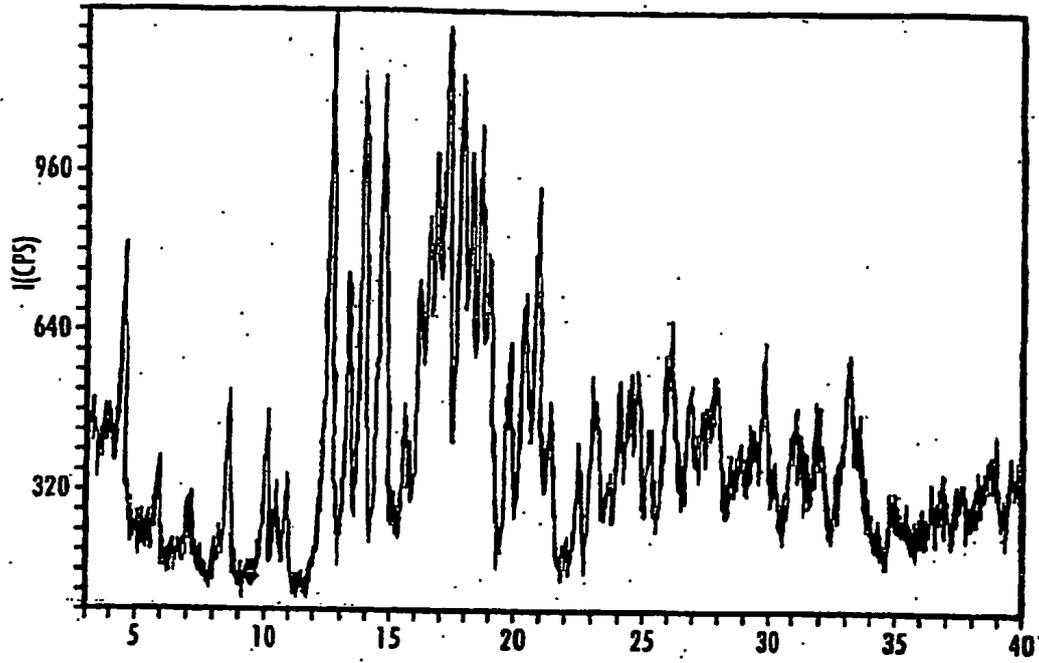
20 Una mezcla de rebaudiósido A bruto (55% de pureza, 50 g), etanol (al 95%, 160 mL), metanol (al 99,8%, 60 mL) y agua (25 mL) se combinó mediante agitación a 22°C. El producto blanco cristalizó en 15-30 minutos. La mezcla se agitó durante 48 horas adicionales. El producto cristalino blanco se filtró y se lavó dos veces con etanol (al 95%, 25 mL). La torta húmeda de un producto cristalino blanco se suspendió a continuación en metanol (al 99,8%, 350 mL) durante 16 horas, se filtró, se lavó dos veces con metanol (al 99,8%, 25 mL) y se secó en una estufa de vacío a 25 60°C durante 16-24 horas bajo presión reducida (20 mm) para proporcionar 22,2 g de producto purificado (> 97% por HPLC).

**K. Ejemplo K**

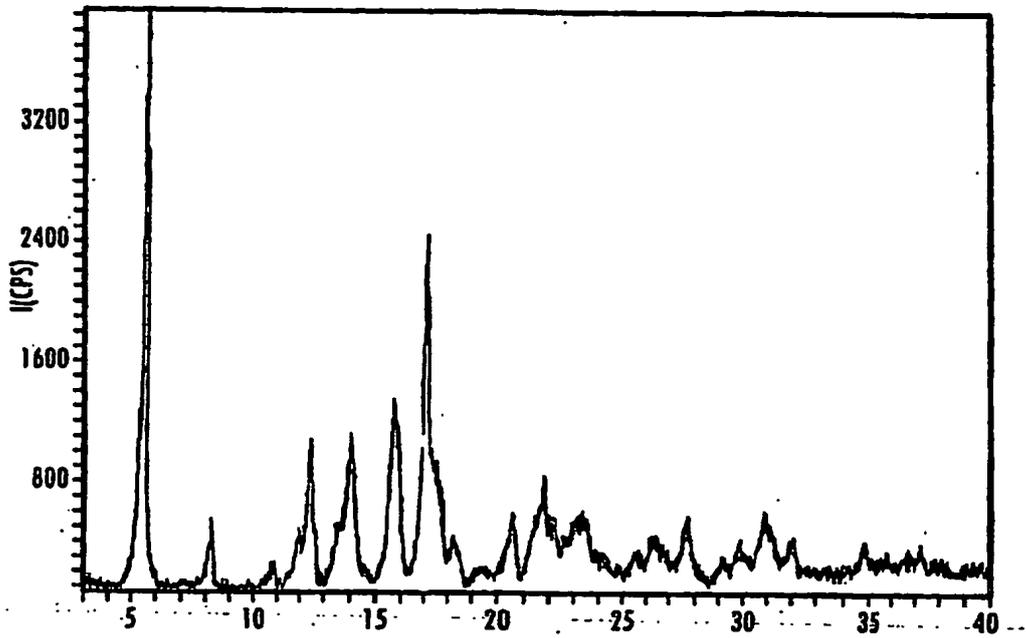
30 Una solución de rebaudiósido A (> 97% de pureza por HPLC) se preparó en agua destilada doble (12,5 g en 50 mL, concentración 25%) agitando la mezcla a 40°C durante 5 minutos. Un polimorfo de rebaudiósido A amorfo se formó utilizando inmediatamente la disolución transparente para el secado por pulverización con el instrumento secador por pulverización Lab-Plant SD-04 (Lab-Plant Ltd., West Yorkshire, Reino Unido). La disolución se alimentó a través de una bomba de alimentación en el atomizador de boquilla que la atomizó en una pulverización de gotitas con ayuda de un flujo constante de nitrógeno / aire. La humedad se evaporó de las gotitas en condiciones de temperatura controlada (aproximadamente 90 a aproximadamente 97°C) y condiciones de flujo de aire en la cámara de secado y dio como resultado la formación de partículas secas. Este polvo seco (11-12 g) se descargó de forma 35 continua de la cámara de secado y se recogió en una botella. Se determinó que la solubilidad en agua a temperatura ambiente era > 35,0%.

**REIVINDICACIONES**

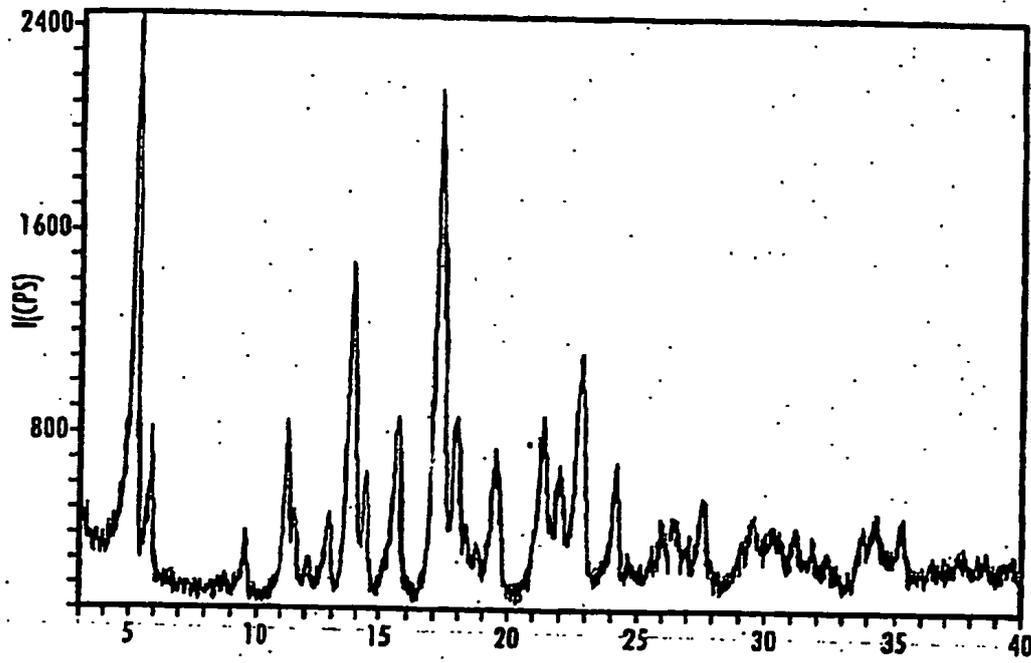
1. Una composición de edulcorante, que comprende al menos un aminoácido y rebaudiósido A, en donde: el rebaudiósido A tiene una pureza mayor que 80% en peso sobre una base seca; y el aminoácido está presente en una cantidad de 100 ppm a 15.000 ppm.
- 5 2. La composición de edulcorante de la reivindicación 1, en donde el rebaudiósido A tiene una pureza mayor que 95% en peso sobre una base seca.
- 10 3. La composición de edulcorante de la reivindicación 1, en que el al menos un aminoácido se selecciona del grupo que consiste en ácido aspártico, arginina, glicina, ácido glutámico, prolina, treonina, teanina, cisteína, cistina, alanina, valina, tirosina, leucina, isoleucina, asparagina, serina, lisina, histidina, ornitina, metionina, carnitina, ácido aminobutírico (isómeros alfa, beta o gamma), glutamina, hidroxiprolina, taurina, norvalina, sarcosina, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.
4. La composición de edulcorante de la reivindicación 1, en que el al menos un aminoácido está en la configuración D o L.
- 15 5. La composición de edulcorante de la reivindicación 1, que comprende, además, al menos una composición mejoradora del sabor dulce, seleccionada del grupo que consiste en hidratos de carbono, poliaminoácidos y sus sales correspondientes, ácidos de azúcar y sus sales correspondientes, ácidos orgánicos, ácidos inorgánicos, sales orgánicas, sales inorgánicas, compuestos ácidos, saborizantes, compuestos astringentes, polímeros, proteínas, hidrolizados de proteínas, tensioactivos, emulsionantes, flavonoides, alcoholes, edulcorantes sintéticos y combinaciones de los mismos.
- 20 6. Una composición edulcorada que comprende una composición edulcorable y una composición de edulcorante, comprendiendo la composición de edulcorante al menos un aminoácido y rebaudiósido A, en donde: el rebaudiósido A tiene una pureza mayor que 80% en peso sobre una base seca; y el aminoácido está presente en una cantidad de 100 ppm a 15.000 ppm.
- 25 7. La composición edulcorada de la reivindicación 6, en donde el rebaudiósido A tiene una pureza mayor que 95% en peso sobre una base seca.
- 30 8. La composición edulcorada de la reivindicación 6, en que el al menos un aminoácido se selecciona del grupo que consiste en ácido aspártico, arginina, glicina, ácido glutámico, prolina, treonina, teanina, cisteína, cistina, alanina, valina, tirosina, leucina, isoleucina, asparagina, serina, lisina, histidina, ornitina, metionina, carnitina, ácido aminobutírico, glutamina, hidroxiprolina, taurina, norvalina, sarcosina, sales de los mismos y combinaciones de los mismos.
- 35 9. La composición edulcorada de la reivindicación 6, en donde la composición edulcorable es una bebida seleccionada del grupo que consiste en bebidas no carbonatadas, bebidas carbonatadas, refrescos de cola, bebidas de zarzaparrilla, refrescos con sabor a frutas, bebidas con sabor a cítricos, zumos de frutas, bebidas que contienen frutas, bebidas de frutas, zumos de verduras, bebidas que contienen verduras, té, café, bebidas lácteas, bebidas para deportistas, bebidas energéticas y agua saborizada.
10. La composición edulcorada de la reivindicación 6, en donde el al menos un aminoácido está en la configuración D o L.



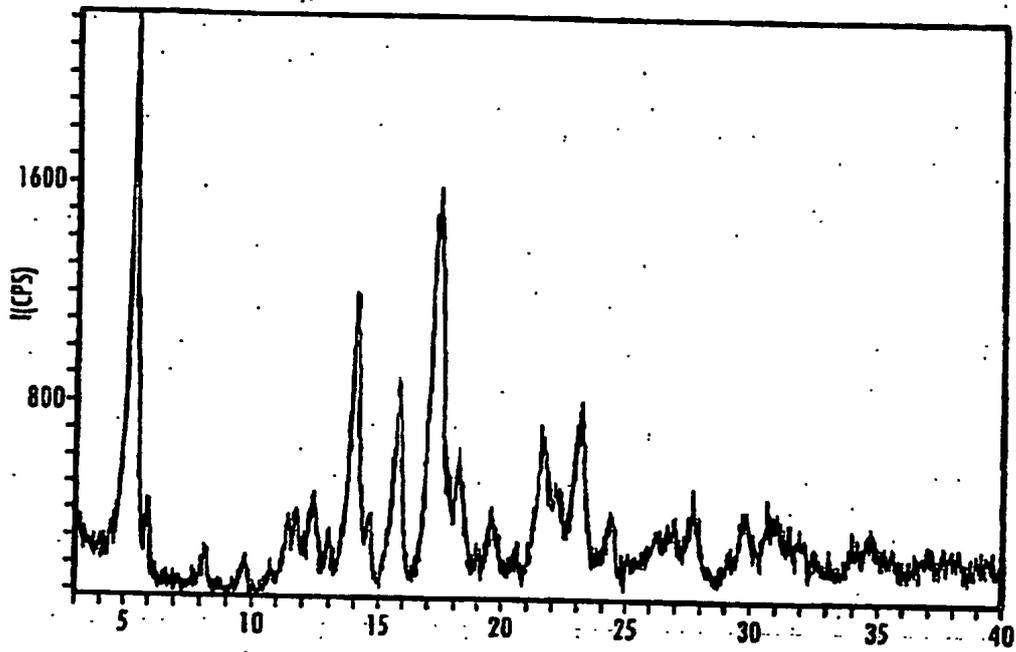
**Fig. 1**



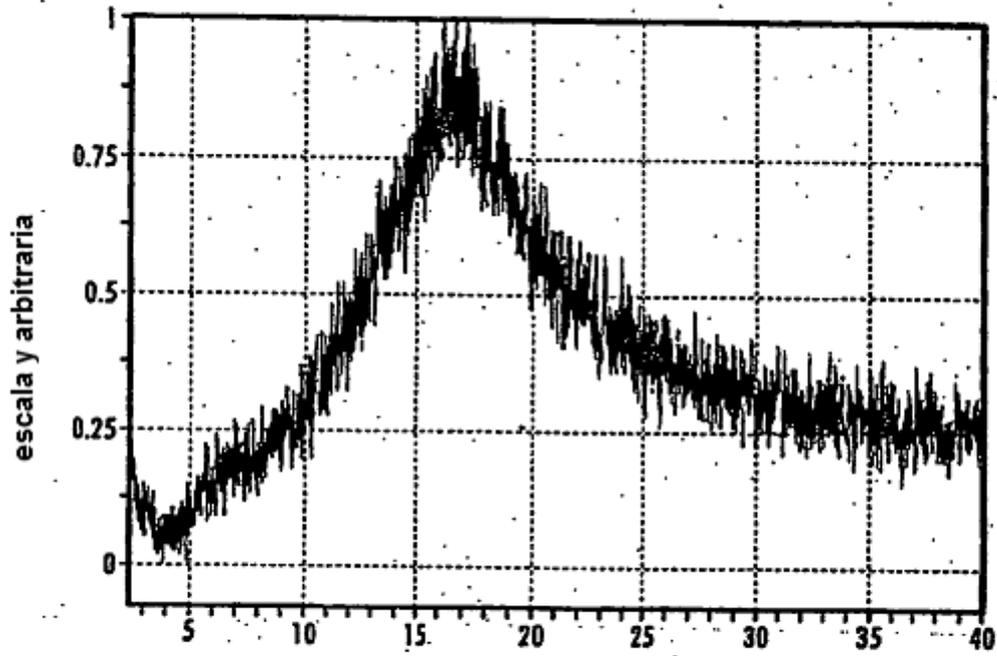
**Fig. 2**



**Fig. 3**



**Fig. 4**



**Fig. 5**