Composiciones para endulzar y enmascarar sabores, productos y usos de estos.

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente europea EP17382503.5 presentada el 27 de julio de 2017.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención hace referencia al campo de endulzar y enmascarar sabores, en particular, hace referencia a las composiciones edulcorantes y enmascarantes de sabor que comprenden neoesperidina dihidrochalcona.

TÉCNICA PREVIA

El consumo de bebidas y productos alimenticios edulcorados con azúcar se ha ligado a un mayor riesgo de obesidad, diabetes y enfermedades cardíacas, y también es perjudicial para la salud dental. Por lo tanto, hoy en día se suele coincidir en que es necesario reducir el consumo de sacarosa, así como de otros edulcorantes calóricos, tales como glucosa, fructosa o jarabes de maíz con alto contenido de fructosa.

Esta necesidad de reducir el consumo de azúcar ha impulsado el uso de edulcorantes bajos en calorías, tales como extracto de estevia, fruto del monje, sacarina, aspartamo, acesulfamo K, ciclamato, sucralosa o neohesperidina dihidrochalcona, entre otros.

En particular, la neohesperidina dihidrochalcona (también conocida como neohesperidina DC o NHDC) es un edulcorante bajo en calorías conocido que es un derivado del producto natural neohesperidina, una flavanona que se encuentra en los frutos cítricos. Es un edulcorante de alta intensidad, alrededor de 1500 veces más dulce que la sacarosa, y es útil para endulzar alimentos y bebidas, así como también productos farmacéuticos.

Sin embargo, el uso de edulcorantes de alta intensidad y bajos en calorías como sustitutos del azúcar conlleva varios desafíos, porque no solo es importante la intensidad de la dulzura, sino que también se requieren otras propiedades organolépticas. Por lo tanto, se suele coincidir en que un edulcorante ideal debe tener un sabor agradable, de actuación inmediata y sin resabio persistente. De hecho, cuanto más sabe y funciona un edulcorante como sacarosa, más ampliamente aceptado será por el consumidor. Por otro lado, también es deseable, por razones económicas, lograr el nivel de dulzura deseado mediante el uso de una cantidad mínima de edulcorante.

Por lo tanto, por ejemplo, aunque la neohesperidina dihidrochalcona es intensamente dulce, tiene el inconveniente de presentar un inicio de dulzura relativamente tardío y un resabio persistente similar al regaliz, lo que dificulta un uso más extendido como sustituto del azúcar.

Hasta ahora, en el estado de la técnica se han propuesto varias soluciones para superar esos inconvenientes y mejorar el perfil de sabor de los edulcorantes bajos en calorías, en particular, de la neohesperidina dihidrochalcona.

Una primera estrategia combina edulcorantes bajos en calorías con edulcorantes calóricos. Los edulcorantes bajos en calorías permiten reducir los edulcorantes calóricos hasta cierto punto. Por otro lado, la cantidad de edulcorante bajo en calorías es suficientemente bajo, de manera que no afecta significativamente el perfil edulcorante de la mezcla de edulcorante resultante. En este contexto, la neohesperidina dihidrochalcona es un candidato edulcorante hipocalórico muy interesante, ya que tiene sinergias muy fuertes con edulcorantes calóricos. Estas sinergias permiten reducciones de edulcorante calórico más altas de lo esperado sin comprometer el perfil edulcorante. Por supuesto, existe un interés y una necesidad de aumentar aún más estas sinergias para reducir adicionalmente los edulcorantes calóricos.

Una segunda estrategia es usar mezclas de dos o más edulcorantes bajos en calorías, ya que varias de esas mezclas dan como resultado un efecto sinérgico, por lo que se puede lograr el nivel deseado de dulzura mediante el uso de cantidades inferiores de edulcorantes, lo que resulta en una reducción de costos. Además, algunas de esas mezclas también proporcionan una sinergia cualitativa, es decir, la calidad del sabor de las mezclas es a menudo mejor que la de los componentes individuales, por ejemplo, se pueden reducir los resabios indeseables.

Por ejemplo, la patente estadounidense US4158068 describe que el uso de una mezcla de acesulfamo K con otros edulcorantes, por ejemplo, con neohesperidina DC, proporciona un sabor dulce que es más parecido a la sacarosa que cuando se usan los edulcorantes individualmente.

Además, la solicitud de patente europea EP0507598-A1 describe que la combinación de neohesperidina DC y sucralosa proporciona sinergia y también una mejora en la calidad de la dulzura.

En el artículo de Chung H. J., «The effect of β-cyclodextrin on the taste quality of neohesperidin dihydrochalcone», *J. Food Sci. Nutr.*, 1996, 1 (2), 186-189, se investigó el efecto de la beta-ciclodextrina en la dulzura y el resabio del NHDC, y se concluyó que la adición de beta-ciclodextrina redujo tanto la intensidad de la dulzura como el resabio de NHDC. Se descubrió que la intensidad de la dulzura disminuyó más rápidamente que el resabio. Por lo tanto, el autor concluyó que no era posible suprimir el resabio de NHDC al tiempo que se mantenía el sabor dulce mediante el uso de beta-ciclodextrina. En otras palabras, la calidad dulce de la mezcla resultante fue inferior a la de la NHDC sola.

Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de nuevas composiciones edulcorantes de alta intensidad con características mejoradas, a saber, que sean capaces de proporcionar el sabor dulce deseado con la cantidad mínima de edulcorante, y que presenten una calidad de sabor mejorada, sin

resabios y más similares al sabor de la sacarosa.

Por otro lado, surge otro problema relacionado debido al sabor desagradable de una serie de sustancias que se suelen encontrar en alimentos, bebidas y productos farmacéuticos.

Los principales sabores o sensaciones gustativas que normalmente se perciben como desagradables son la amargura, la astringencia y los sabores metálicos.

Solo en algunas ocasiones los consumidores aceptan el sabor amargo / astringente de alimentos y bebidas, por ejemplo, en café negro, té negro o verde, cerveza, vino tinto, productos de pomelo o limón amargo. En la mayoría de los demás casos, esos gustos no son deseables y se deben eliminar o enmascararse.

Por ejemplo, muchas sustancias consideradas saludables y agregadas expresamente a las preparaciones alimenticias saludables son, por el contrario, percibidas negativamente por los consumidores debido al sabor. Este puede ser el caso del sabor amargo de ciertas vitaminas, minerales, péptidos o hidrolizados de proteínas o el sabor amargo o astringente de ciertos fenoles, flavonoides, isoflavonas, terpenos y glucosinolatos de origen vegetal, los que tienen propiedades antioxidantes y anticarcinogénicas positivas.

Otro ejemplo es el resabio amargo asociado al cloruro de potasio, el que se usa cada vez más para proporcionar sabor salado a los productos alimenticios, como un sustituto más saludable que el cloruro de sodio.

Un grupo de bienes de consumo particularmente problemático en términos de sabor son los productos farmacéuticos, los que suelen contener ingredientes activos que tienen sabores amargos, astringentes o metálicos. Esta percepción adversa puede incluso afectar negativamente el cumplimiento del paciente, en especial en aquellos grupos de población que son particularmente sensibles a los malos gustos, particularmente de los niños.

En consecuencia, dado que el sabor del producto de consumo cumple una función importante en su aceptación por parte del consumidor, se han realizado esfuerzos para suprimir o reducir esos sabores desagradables en los bienes de consumo, es decir, en alimentos, bebidas y productos farmacéuticos.

Dependiendo de cada sustancia particular y de cada producto de consumo en particular, se pueden usar diferentes soluciones para enmascarar el sabor, tal como se ha informado exhaustivamente en la técnica previa, por ejemplo, algunas estrategias posibles son eliminar parcialmente las sustancias amargas, recubrirlas o microencapsularlas, agregando sabores y/o edulcorantes, o agregando sustancias específicas para enmascarar el sabor.

El uso de sustancias que enmascaran el sabor, las cuales son capaces de modular, reducir o suprimir los sabores desagradables, en particular, el sabor amargo, astringente o metálico, ha

demostrado ser útil para muchas aplicaciones particulares.

Se ha informado en la técnica de una buena cantidad de sustancias para su uso como agentes para enmascarar el sabor en alimentos y productos farmacéuticos, según el análisis, por ejemplo, de Ley J. P. en el artículo «Masking bitter taste by molecules», *Chem. Percept.*, 2008, 1, 58-77. Entre las muchas sustancias que enmascaran el sabor citadas se encuentran algunos edulcorantes, tales como taumatina y neohesperidina dihidrochalcona; polímeros y agentes formadores de complejos, tales como ciclodextrinas, ácido poli-γ-glutámico y quitosano; neodiosmina; L-ornitina y derivados tales como L-ornitil-β-alanina o L-ornitiniltaurina; varios dipéptidos que contienen ácido aspártico tales como sal de potasio de L-aspartil-L-fenilalanina; sales sódicas de ácidos grasos saturados, tales como estearato, palmitato y laurato de sodio; fosfatos, fosfonatos, vanadatos, tiofosfatos y bifosfatos orgánicos; flavanonas tales como eriodictyol y homoeriodictyol; entre muchos otros.

En particular, se ha informado sobre la neohesperidina dihidrochalcona como una sustancia eficaz para enmascarar el sabor, por ejemplo, se ha utilizado para enmascarar el sabor amargo de sustancias como paracetamol, dextrometorfano y otros productos farmacéuticos, así como en alimentos especiales, tal como lo describen Borrego et ál., «Neohesperidin Dihydrochalcone», en: L O'Brien Nabors, eds. *Alternative Sweeteners*, cuarta edición, CRC Press, 2012, 94-95.

Sin embargo, lograr un nivel aceptable de enmascaramiento del sabor generalmente requiere el uso de cantidades considerables de la sustancia para enmascarar el sabor, lo cual no es satisfactorio en términos de costos y sabores residuales.

Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de nuevas composiciones para enmascarar el sabor, las cuales sean capaces de modular, reducir o suprimir eficazmente los sabores desagradables y requieran el uso de cantidades reducidas de la composición para enmascarar el sabor.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 representa las concentraciones de neohesperidina dihidrochalcona (NHDC) que son equisweet con respecto a soluciones de sacarosa al 1 % y 3 % en agua. La abscisa representa los dos niveles de dulzura evaluados, es decir, soluciones de sacarosa al 1 % y 3 %, y la ordenada representa las concentraciones de NHDC necesarias para alcanzar estos niveles de dulzura. En pruebas sucesivas, la neohesperidina dihidrochalcona se usó sola (NHDC, círculos negros), en combinación con gamma-ciclodextrina (cuadrados negros, rombos, triángulos, cruces y línea recta - Ej. A - E), y en combinación con beta-ciclodextrina (cuadrados y rombos grises).Se observa una superposición parcial entre las líneas correspondientes a los Ejemplos D (NHDC:gCD 1:6) y E (NHDC:gCD 1:10).

La Figura 2 es una sección ampliada de la gráfica que se ilustra en la Figura 1, la cual representa además las concentraciones de neohesperidina dihidrochalcona (NHDC) en combinación con gamma-

ciclodextrina que son equisweet con respecto a soluciones de sacarosa al 1 % y 3 % en agua, en una relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina 1:1 (Ejemplo A, cuadrados), 1:3 (Ejemplo B, rombos), 1,5:1 (Ejemplo C, triángulos), 1:6 (Ejemplo D, cruces) y 1:10 (Ejemplo E, línea recta; superposición parcial con la línea correspondiente al Ejemplo D).

La Figura 3 representa el poder edulcorante con respecto a la sacarosa de las composiciones analizadas, en niveles de dulzura diferentes. La ordenada representa el poder edulcorante relativo y la abscisa representa los niveles de dulzura, a saber, equivalentes a soluciones de sacarosa al 1 % y 3 %.Las sustancias analizadas fueron neohesperidina dihidrochalcona sola (NHDC, círculos negros), y en combinación con gamma-ciclodextrina en una relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina 1:1 (Ejemplo A, cuadrados), 1:3 (Ejemplo B, rombos), 1,5:1 (Ejemplo C, triángulos) y 1:6 (Ejemplo D, cruces).

La Figura 4 es un diagrama de araña que representa el perfil organoléptico de sacarosa (triángulos), neohesperidina dihidrochalcona (NHDC, círculos) y dos composiciones que comprenden NHDC y gamma-ciclodextrina en una relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina 1:1 (Ejemplo A, cuadrados) y 1:3 (Ejemplo B, rombos).Los descriptores sensoriales evaluados fueron dulzura total, tiempo hasta la primera detección de dulzura, tiempo hasta la dulzura máxima, sabor a mentol/regaliz y sensación en la boca, en una escala de 0-5 puntos.

La Figura 5 representa el espectro de ^{1}H-NMR en D_2O a 400 MHz del complejo del Ejemplo A, que tiene una relación molar 1:1 de NHDC:gamma-ciclodextrina.

La Figura 6 representa el espectro de ^{1}H-NMR en D_2O a 400 MHz de gamma-ciclodextrina.

La Figura 7 representa el espectro de ^{1}H-NMR en DMSO deuterado a 400 MHz de NHDC.

La Figura 8 representa esquemáticamente un anillo de glucopiranosa que forma parte de la estructura de gamma-ciclodextrina, en el que se identifican los protones tal como se describen en el espectro de ^{1}H NMR.

La Figura 9 representa esquemáticamente la parte de aglicona de la estructura de neohesperidina dihidrochalcona, en la que se identifican los protones tal como se describen en el espectro de ^{1}H NMR.

OBJETO DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención hace referencia a una composición edulcorante que comprende neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina.

Un segundo aspecto de la invención hace referencia al uso de una composición que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada de beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina como agente para enmascarar el sabor.

Un aspecto adicional de la invención hace referencia al uso de la composición edulcorante para endulzar productos ingeribles.

Un aspecto adicional de la invención hace referencia a un producto ingerible que comprende la composición edulcorante.

Un aspecto adicional de la invención hace referencia a un producto ingerible que comprende una sustancia de sabor desagradable y una composición para enmascarar el sabor que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada entre beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto, la presente invención hace referencia a una composición edulcorante que comprende neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina.

En un segundo aspecto, la invención hace referencia al uso de una composición que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada de beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina como agente para enmascarar el sabor.

Los autores de la presente invención han desarrollado una nueva composición edulcorante que comprende la combinación de neohesperidina dihidrochalcona (NHDC) y gamma-ciclodextrina que, sorprendentemente, proporciona un efecto sinérgico sobresaliente, de forma que logra el nivel de dulzura deseado mediante el uso de menos cantidad de NHDC. Además, no solo la intensidad de la dulzura aumenta sinérgicamente, sino que también la calidad de la dulzura de la combinación es notablemente superior al uso de la NHDC sola, por ejemplo, el resabio persistente se reduce en gran medida y el tiempo de aparición también disminuye, lo que proporciona un mejor perfil de sabor general, más similar al proporcionado con sacarosa.

Además, también se descubrió sorprendentemente que las composiciones que comprenden la combinación de NHDC con beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina muestran una fuerte sinergia de enmascaramiento del sabor, es decir, el efecto de enmascaramiento del sabor logrado con la combinación, normalmente para enmascarar sabores amargos o astringentes, es superior a la suma de los efectos de cada sustancia individual.

En la presente descripción, así como en las reivindicaciones, las formas singulares, generalmente precedidas por «un», «uno», «una», «el» o «la», deben interpretarse como que incluyen también el plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal como se usa en la presente, la expresión «alrededor de» usada antes de un valor cuantitativo debe interpretarse como que incluye el valor cuantitativo específico y también una variación de no más de ± 10 % respecto al valor dado, preferentemente de no más de ± 5 % respecto al valor dado.

Neohesperidina dihidrochalcona

La neohesperidina dihidrochalcona (número CAS 20702-77-6) es un agente edulcorante intenso sintético muy conocido, a veces abreviado como neohesperidina DC o NHDC. También es conocido por su nombre químico 1-[4-[[2-O-(6-Desoxi-α-L-manopiranosil)-β-D-glucopiranosil]oxi]-2,6-dihidroxifenil]-3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)propan-1-ona.

Estructuralmente, es un análogo de la neohesperidina, una flavanona amarga que está presente en las frutas cítricas. La NHDC se puede sintetizar, ya sea a partir de naringina, que se obtiene del pomelo (Citrus paradisi), o de neohesperidina, que se puede extraer de la naranja amarga (Citrus aurantium), tal como lo analizaron, por ejemplo, Borrego et ál., «Neohesperidin Dihydrochalcone», en: L O'Brien Nabors, eds. *Alternative Sweeteners*, cuarta edición, CRC Press, 2012, 117-131.

Además, NHDC está ampliamente disponible comercialmente, por ejemplo, de la compañía Interquim S.A. o Ferrer HealthTech.

Ciclodextrina

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos derivados del almidón. La estructura cíclica de las ciclodextrinas se describe generalmente como que tiene una forma cónica o similar a un toro, en donde los grupos hidroxilo primarios y secundarios están orientados hacia el exterior, mientras que los hidrógenos no polares y los oxígenos similares al éter están en el interior de la molécula, formando así una superficie externa hidrofílica y una cavidad interna hidrofóbica no polar.

Como resultado de esta estructura tridimensional, las ciclodextrinas pueden actuar como hospedadoras para formar complejos de inclusión con una amplia variedad de moléculas huésped, generalmente moléculas hidrófobas o moléculas que comprenden una parte hidrófoba. En estos complejos de inclusión, la molécula huésped se mantiene, al menos en parte, dentro de la cavidad hidrófoba de la molécula huésped de ciclodextrina.

En particular, la gamma-ciclodextrina (ɣ-ciclodextrina, número CAS 17465-86-0), también conocida como ciclomaltooctaosa o ciclooctaamilosa, es una ciclodextrina que contiene 8 (1 → 4) unidades de α-D-glucopiranosilo unidas.

La gamma-ciclodextrina se puede obtener del almidón mediante la acción de la enzima ciclodextrina glicosiltransferasa (CDTGasa; ED 2.4.1.19), por ejemplo, tal como lo describe Hedges A., «Ciclodextrins: Properties and Applications», en: *Starch. Chemistry and Technology*, BeMiller J. y Whistler R., eds., Food Science and Technology International Series, tercera edición, Elsevier, 2009, 833-851.

La gamma-ciclodextrina está fácilmente disponible a partir de varias fuentes comerciales, por

ejemplo, de las compañías Wacker Chemie y Roquette.

La beta-ciclodextrina (β-ciclodextrina, número CAS 7585-39-9), también conocida como beta-cicloamilosa, beta-dextrina, betadexum, cicloheptaamilosa, cicloheptaglucano o ciclomaltoheptosa, es una ciclodextrina que contiene 7 (1 → 4) unidades de α-D-glucopiranosilo unidas.

La beta-ciclodextrina se puede obtener del almidón mediante la acción de la enzima ciclodextrina glicosiltransferasa (CDTGasa; ED 2.4.1.19), por ejemplo, tal como lo describe Hedges A., «Ciclodextrins: Properties and Applications», en: *Starch. Chemistry and Technology*, BeMiller J. y Whistler R., eds., Food Science and Technology International Series, tercera edición, Elsevier, 2009, 833-851.

La beta-ciclodextrina está fácilmente disponible a partir de varias fuentes comerciales, por ejemplo, de las compañías Wacker Chemie y Roquette.

Composición edulcorante

La composición edulcorante de la presente invención comprende neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina.

Esta composición edulcorante pretende incluir una mezcla simple de neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina, así como también cuando ambos componentes se encuentran en forma de un complejo.

En una modalidad, la composición edulcorante es una mezcla de ambos componentes.

La composición de acuerdo con esta modalidad se puede preparar mediante una sencilla mezcla en seco de NHDC y gamma-ciclodextrina con cualquier medio de mezcla adecuado, por ejemplo, con una mezcladora de tambor o un agitador.

En otra modalidad de la invención, NHDC y gamma-ciclodextrina se encuentran en forma de un complejo.

En este complejo, se presume que la NHDC se inserta, al menos parcialmente, en la cavidad de la gamma-ciclodextrina, de manera que forma un complejo de inclusión. Sin embargo, el término «complejo», en el sentido de la presente invención, pretende incluir otras variaciones posibles, las que implican interacciones no estequiométricas adicionales entre NHDC y gamma-CD para formar el complejo supramolecular.

Este complejo se prepara normalmente disolviendo gamma-ciclodextrina en un disolvente adecuado, preferentemente en agua, y agregando posteriormente NHDC a la solución y aislando el complejo de la solución.

La concentración de gamma-ciclodextrina en la solución generalmente está comprendida entre 1-20 % p/v, preferentemente entre 5-10 % p/v. La NHDC se agrega a esta solución en una cantidad de

acuerdo con la relación molar deseada NHDC:gamma-ciclodextrina en el complejo.

La mezcla se agita generalmente hasta la disolución completa, normalmente durante un período comprendido entre 10 minutos y 3 horas, a una temperatura generalmente comprendida entre 20 ºC y 60 ºC, preferentemente comprendida entre 20 ºC y 25 ºC.

Para aislar el complejo sólido, el solvente se elimina mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante liofilización, o se puede evaporar a presión reducida.

La relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina en la composición edulcorante de la presente invención generalmente está comprendida entre 1,5:1 y 1:10, preferentemente está comprendida entre 1,5:1 y 1:6, más preferentemente está comprendida entre 1,2:1 y 1:4 , incluso más preferentemente, está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5 y, aún más preferentemente, está comprendida entre 1:1 y 1:3.

En una modalidad preferida de la presente invención, la relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina es alrededor de 1:1.

En otra modalidad preferida, la relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina es alrededor de 1:3.

Las composiciones de la presente invención proveen un efecto sinérgico sobresaliente, por lo que, sorprendentemente, la gamma-ciclodextrina mejora en gran medida la dulzura de la NHDC. Por lo tanto, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 3 (Tabla 3), en una prueba sensorial realizada con un panel calibrado, se observó que se necesitan 5 ppm de NHDC para lograr un nivel de dulzura equivalente a una solución de sacarosa al 1 % en agua, cuando la NHDC se usa sola. Por el contrario, cuando se usa en combinación con gamma-ciclodextrina, se requieren cantidades significativamente menores de NHDC para lograr el mismo efecto (solo 3,5-3,9 ppm en los Ej. A-E).De manera análoga, cuando la NHDC se usa sola, se necesitan 24 ppm de NHDC para lograr un nivel de dulzura equivalente a una solución de sacarosa al 3 % en agua, mientras que cuando se usa en combinación con gamma-ciclodextrina nuevamente se requieren cantidades significativamente menores de NHDC (solo 12,2-13,5 ppm en los Ej. A-E).

Además, sorprendentemente, en el caso de las composiciones que comprenden beta-ciclodextrina en lugar de gamma-ciclodextrina, se observa exactamente el efecto opuesto (véanse los Ejemplos comparativos A y B en la Tabla 3), es decir, se necesitan mayores cantidades de NHDC, con respecto al uso de la NHDC sola, para lograr el mismo nivel de dulzura (por ejemplo, 6,1 ppm y 7,7 ppm de NHDC en la composición contra 5 ppm de la NHDC sola, para obtener un nivel de dulzura de sacarosa al 1 %; y 28,8 ppm y 28,3 ppm de NHDC en la composición contra 24 ppm de la NHDC sola, para lograr un nivel de dulzura de sacarosa al 3 %).

La fuerte sinergia de dulzura obtenida con la composición edulcorante de la presente invención, la que comprende gamma-ciclodextrina y NHDC, también se puede observar en los gráficos de las Figuras 1 y 2.

Además, también se proporciona un cálculo cuantitativo de este efecto sinérgico (Ejemplo 3, Tablas 5 y 6).Se puede observar que las composiciones de la presente invención muestran una sinergia de dulzura notable, es decir, superior al 15 % para un nivel de dulzura de sacarosa al 1 %, preferentemente en el intervalo de 18 % a 40 % para un nivel de dulzura de sacarosa al 1 %, particularmente, 29,9 % y 38,9 % para un nivel de dulzura de sacarosa al 1% en el caso de una composición que tiene una relación molar 1:1 y 1:3 de NHDC respecto a gamma-ciclodextrina, respectivamente; y una sinergia de dulzura superior al 60 % para un nivel de dulzura de sacarosa al 3 %, preferentemente en el intervalo de 60 % a 95 %, particularmente, 76,5 % y 92,3 % de sinergia de dulzura para un nivel de dulzura de sacarosa al 3 %, en el caso de una composición que tiene una relación molar 1:1 y 1:3 de NHDC respecto a gamma-ciclodextrina, respectivamente. Por el contrario, las composiciones de los ejemplos comparativos que contienen beta-ciclodextrina, muestran sinergias negativas, es decir, la combinación muestra un efecto supresor de dulzura.

Este efecto supresor de la beta-ciclodextrina sobre la dulzura del NHDC es conforme a la técnica previa, tal como se describe, por ejemplo, en el artículo de Chung H. J., «The effect of β-cyclodextrin on the taste quality of neohesperidin dihydrochalcone», *J. Food Sci. Nutr.*, 1996, 1(2), 186-189.

Otra cualidad de las composiciones edulcorantes de la presente invención es que su poder edulcorante relativo disminuye de manera menos pronunciada al aumentar los niveles de dulzura, en comparación con la NHDC sola.

El poder edulcorante relativo de un compuesto dado, a un nivel de dulzura dado, indica cuántas veces más dulce que la sacarosa es este compuesto y se puede calcular como la relación entre la concentración de sacarosa y la concentración equisweet del compuesto.

Se realizó una prueba para evaluar la evolución del poder edulcorante relativo de las composiciones de la presente invención (Ejemplo 4).Los resultados muestran (Tabla 7) que, mientras que con la NHDC sola, el poder edulcorante con relación a la sacarosa disminuye rápidamente con el nivel de dulzura, el poder edulcorante de las composiciones edulcorantes de la presente invención muestra una disminución notablemente más lenta. Este efecto se puede apreciar mejor en la Figura 3.

Otra ventaja de la composición edulcorante de la presente invención es que proporciona un perfil de sabor general que está más cerca de la sacarosa que el perfil de sabor de la NHDC sola. Se analizaron los perfiles de sabor de sacarosa, NHDC y dos composiciones de acuerdo con la presente invención (Ejemplo 5) mediante el uso de cada muestra a concentraciones equisweet hasta sacarosa al 3 %.Se evaluaron los siguientes parámetros sensoriales en una escala de 0-5 puntos mediante un panel de sabor calibrado: tiempo hasta la primera dulzura (o período de aparición, es decir, el período de tiempo anterior a la aparición de la dulzura), tiempo hasta la dulzura máxima (es decir, el período de tiempo anterior a la percepción de dulzura máxima), tiempo de persistencia (es decir, el período de

tiempo para que desaparezca la dulzura), sabor a mentol/regaliz (es decir, la percepción de cualquier sabor diferente de la dulzura, es decir, sabores a mentol y/o regaliz) y sensación en la boca (descrito como densidad, es decir, la viscosidad percibida en la boca).

Los resultados obtenidos, tal como se enumeran en la Tabla 8 del Ejemplo 5, muestran que el perfil de sabor de NHDC es notablemente diferente del perfil objetivo de sacarosa, ya que tiene tiempos más prolongados para la primera detección de dulzura y para alcanzar la dulzura máxima, la persistencia también es más extensa, se asocia a sabores desagradables destacados y la sensación en la boca es inferior.

Por el contrario, el agente edulcorante de la presente invención tiene un perfil de sabor que está más cerca del perfil de sabor de sacarosa. Por lo tanto, en comparación con la NHDC, se reducen los tiempos de la primera dulzura y de la dulzura máxima, también se reducen los sabores persistentes y desagradables, mientras que se mejora la sensación en la boca.

La Figura 4 ilustra los resultados de este ensayo de sabor comparativo en forma de una gráfica de araña. Esta gráfica ilustra claramente cómo la gamma-ciclodextrina acerca el perfil de sabor de la NHDC al de la sacarosa. Los mejores resultados con respecto al perfil de sabor se obtienen con el Ejemplo B, el que contiene una relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina 1:3.

Uso como agente edulcorante

Debido a la sinergia edulcorante observada y al perfil de sabor general mejorado que se provee, la composición edulcorante de la presente invención es particularmente adecuada para endulzar todo tipo de productos ingeribles.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención hace referencia al uso de la composición definida anteriormente para endulzar un producto ingerible.

En un aspecto adicional, la presente invención hace referencia a un método para endulzar un producto ingerible que comprende la etapa de agregar la composición edulcorante definida anteriormente al producto ingerible. Normalmente, se agrega una cantidad eficaz de la composición edulcorante.

La expresión «producto ingerible», en el sentido de la presente invención, hace referencia en general a cualquier sustancia que se pueda endulzar a ser ingerida por vía oral, ya sea por un ser humano o por un animal, e incluye sustancias que se beben, se comen, se tragan o se ingieren de otro modo, a saber, alimentos y productos farmacéuticos. Además, la expresión «producto ingerible» pretende incluir también sustancias que no están destinadas a ser ingeridas, sino que primero se introducen en la boca y luego se expulsan, por ejemplo, gomas de mascar y composiciones para el cuidado bucal, tales como, por ejemplo, enjuagues bucales, pastas dentales o geles dentales.

En una modalidad de la presente invención, el producto ingerible se selecciona del grupo que consiste en productos alimenticios, productos farmacéuticos y composiciones para el cuidado oral; preferentemente, se selecciona de productos alimenticios y farmacéuticos.

En otra modalidad de la presente invención, el producto ingerible es un producto alimenticio.

En otra modalidad de la presente invención, el producto ingerible es un producto farmacéutico.

La expresión «producto alimenticio», tal como se usa en la presente, significa cualquier producto comestible destinado a la alimentación humana o animal, e incluye sólidos, semisólidos y líquidos, los que también incluyen bebidas. La expresión «producto alimenticio» también incluye productos que están destinados a ser ingeridos solo parcialmente y luego expulsados de la cavidad oral, particularmente, las gomas de mascar.

Las bebidas adecuadas para endulzarse con la composición de la presente invención pueden ser, de modo no taxativo, cualquier tipo de bebida que se pueda endulzar, ya sea carbonatada o no, tanto alcohólica como no alcohólica, e incluyen, entre otras, bebidas gaseosas con sabor a frutas, agua mineral, bebidas cola, bebidas deportivas y, en general, cualquier bebida que contenga y/o esté aromatizada, por ejemplo, con frutas, verduras, plantas aromáticas, té, café o cacao. También incluye bebidas que contienen, por ejemplo, vino o cerveza. La categoría de bebidas incluye aquellas bebidas listas para su consumo, así como otras formas, como polvos, granulados, comprimidos o concentrados líquidos destinados a ser reconstituidos con agua.

Otros productos alimenticios son, por ejemplo, productos de panadería, como pan, pasteles, galletas, magdalenas y, en general, cualquier tipo de alimento horneado; también productos lácteos como yogur, yogur bebible, yogur helado, leche, bebidas a base de leche, leche condensada, nata, queso o helado; productos a base de soja, tales como leche de soja o lecitina de soja; productos de confitería, tales como chocolate, caramelos, dulces, mazapán o gomas de mascar; productos de tipo cereal, tales como cereales para el desayuno, barras de cereales, barras o copos de cereales energéticos/nutritivos; productos derivados de frutas, tales como mermelada, purés de frutas, frutas en conserva o salsas; productos derivados de vegetales, tales como salsas, vegetales deshidratados, vegetales en conserva o vegetales congelados; productos y emulsiones a base de aceite, tales como mayonesa y varios aderezos, entre muchos otros.

La categoría de productos alimenticios también incluye, en particular, suplementos nutricionales o dietéticos, es decir, productos alimenticios que están enriquecidos en algunos ingredientes nutricionales, por ejemplo, vitaminas, minerales, aminoácidos, proteínas, productos botánicos, enzimas u otras sustancias destinadas a complementar la dieta del ser humano, y que pueden estar en cualquier forma de alimento adecuado, normalmente, por ejemplo, como bebidas o barras.

También se incluyen en la expresión de los productos alimenticios cualquier tipo de productos

deshidratados, tales como mezclas de postres o comidas preparadas deshidratadas.

Los productos alimenticios también incluyen, en particular, cualquier alimento destinado a la nutrición animal.

Los productos farmacéuticos adecuados para endulzarse con la composición según la presente invención incluyen formulaciones que contienen cualquier fármaco para la administración oral, ya sea para la terapia humana o veterinaria, e incluyen también cualquier tipo de suplemento para la salud, por ejemplo, vitaminas, minerales y mezclas de estos. Los productos farmacéuticos pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración oral, como conocen bien los expertos en la técnica, por ejemplo, formas sólidas, tales como comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos de desintegración oral (ODT), comprimidos sublinguales, películas de desintegración oral (películas flash), grageas, gomas de mascar o polvos; o formas líquidas, tales como gotas, jarabes o suspensiones; o alternativamente, en forma de polvos, granulados o comprimidos para disolver en un líquido a administrarse, por ejemplo, comprimidos efervescentes.

Se entiende que los ejemplos anteriores no son taxativos y cualquier producto ingerible que sea adecuado para endulzarse puede ser apropiado para endulzarse mediante el uso de la composición de la presente invención.

El término «edulcorante», tal como se usa en la presente, hace referencia al significado común de este término, es decir, proporcionar sabor dulce a un producto comestible. Se entiende que dicho efecto edulcorante abarca modalidades en las que la composición edulcorante es la única fuente de dulzura presente en el producto, así como otras modalidades alternativas en las que se usa en combinación con otros edulcorantes.

Por lo tanto, en una modalidad, la composición edulcorante de la presente invención se usa en combinación con otros agentes edulcorantes, por ejemplo, con otros edulcorantes de alta intensidad (edulcorantes bajos en calorías), tales como extractos de estevia, fruto del monje , acesulfamo K, aspartamo, ciclamato, neotamo, sacarina, sucralosa, taumatina o mezclas de estos; y/o con edulcorantes de carbohidratos (edulcorantes calóricos) tales como sacarosa, glucosa, fructosa y mezclas de estos.

Cuando el producto comestible endulzado es un producto alimenticio, particularmente para consumo humano, la composición edulcorante se usa generalmente en combinación con un edulcorante de carbohidratos. En esta modalidad particular, la composición se usa como un sustituto de azúcar o agente reductor de azúcar y tiene el propósito de reducir tanto como sea posible de la cantidad de azúcar contenida en el producto alimenticio, sin alterar el sabor similar al azúcar del producto. De hecho, el sabor dulce que proporcionan los edulcorantes de carbohidratos es generalmente el mejor aceptado por los consumidores, mientras que, en general, los perfiles de sabor

de los edulcorantes de alta intensidad no pueden emular completamente el sabor del azúcar debido a su inicio, duración, sensación en la boca y/o resabio diferentes.

Sorprendentemente, se descubrió que el uso de la composición de la presente invención permite reducir la cantidad de NHDC requerida para reemplazar una determinada proporción de azúcar en un producto ingerible, a saber, en un producto alimenticio. Así, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 6, la presente composición se usó para endulzar una bebida gaseosa de naranja, para reemplazar parte del contenido del jarabe de maíz alto en fructosa (HFCS) utilizado originalmente como edulcorante. Se descubrió que, con la NHDC sola, la reducción máxima de azúcar lograda, sin que se percibiera ningún cambio de sabor por parte de un panel calibrado, fue una reducción del 10 % del HFCS, al usar 10 ppm de NHDC como sustituto. Sin embargo, cuando se usó una composición que comprende NHDC y gamma-ciclodextrina de acuerdo con la presente invención, se logró el mismo porcentaje de reemplazo de azúcar con solo 4,5 ppm de NHDC, también sin ningún cambio en el perfil de sabor general.

Además, la presente composición también es eficaz para aumentar la proporción de azúcar que se puede reemplazar en un producto comestible endulzado, sin ningún cambio perceptible en el perfil de sabor. Así, por ejemplo, tal como se describe en el Ejemplo 7, con NHDC sola como sustituto del azúcar, fue posible una reducción del 15 % de sacarosa en una bebida gaseosa a base de jugo de naranja, mientras que, mediante el uso de la combinación de NHDC y gamma-ciclodextrina, fue posible reducir el contenido de azúcar en hasta un 25 %. Análogamente, tal como se describe en el Ejemplo 8, con NHDC sola como sustituto del azúcar, fue posible una reducción del 10 % del contenido de azúcar en un producto de chocolate negro. Sin embargo, cuando la composición de la invención se usó como un sustituto del azúcar, fue posible reducir el contenido de azúcar del producto de chocolate hasta el 28 %.

Por lo tanto, la composición de la presente invención, que comprende NHDC y gamma-ciclodextrina, mejora la eficiencia del reemplazo de azúcar de NHDC, es decir, para que una proporción dada de azúcar sea reemplazada, permite usar menos cantidad de NHDC y, además, también permite reemplazar proporciones más grandes de azúcar en un producto comestible sin ninguna variación de sabor perceptible en comparación con el uso de NHDC sola.

En una modalidad de la invención, la composición edulcorante se usa como un agente de reemplazo de azúcar. Tal como se usa en la presente, el azúcar pretende abarcar cualquier edulcorante de carbohidratos adecuado, por ejemplo, sacarosa, glucosa, fructosa y mezclas de estos.

El porcentaje de azúcar que se reemplaza con el agente edulcorante varía según el producto alimenticio en particular. Por ejemplo, el porcentaje de edulcorante de carbohidratos reemplazado se suele encontrar en el rango de 5-60 %, preferentemente en el rango de 10-30 %, en donde el

porcentaje hace referencia al peso del edulcorante de carbohidratos reemplazado con respecto al contenido total de carbohidratos original.

Normalmente, el uso de la composición para endulzar un producto ingerible implica agregar la composición al producto ingerible.

La composición edulcorante de la invención se puede agregar al producto ingerible de una manera convencional, de forma análoga a los agentes edulcorantes habituales. Por ejemplo, puede agregarse a un producto farmacéutico junto con otros excipientes farmacéuticos o puede agregarse a productos alimenticios, incorporándolo en alguna etapa del proceso de elaboración, como es bien sabido por el experto en la tecnología farmacéutica o en la tecnología de los alimentos.

En una modalidad alternativa, la composición edulcorante puede generarse in situ, por lo que ambos componentes, es decir, NHDC y gamma-ciclodextrina se pueden agregar por separado, preferentemente de forma consecutiva, durante la elaboración del producto ingerible, normalmente seguido de una mezcla total.

En un aspecto adicional, la presente invención hace referencia a un proceso para endulzar un producto ingerible que comprende agregar la composición edulcorante definida anteriormente al producto ingerible.

En un aspecto adicional, la presente invención también hace referencia a un producto ingerible endulzado que comprende la composición edulcorante definida anteriormente.

La cantidad de la composición edulcorante utilizada para endulzar el producto ingerible o incluida en el producto ingerible endulzado pretende ser una «cantidad eficaz» para endulzarlo, es decir, para proporcionar un sabor dulce al producto ingerible. Esta «cantidad eficaz» varía ampliamente según el producto particular y también según el grado de dulzura deseado. El experto en la técnica puede establecer fácilmente la cantidad apropiada de la composición que se agregará al producto ingerible, según el caso particular.

Por ejemplo, la cantidad de la composición edulcorante usada para endulzar el producto ingerible o contenida en el producto ingerible endulzado, se puede encontrar en el rango de 1-5000 ppm, preferentemente en el rango de 1-500 ppm, más preferentemente en el rango de 1-200 ppm, con relación al peso total del producto ingerible. El peso total del producto ingerible pretende incluir también el peso de la composición edulcorante agregada.

Los aspectos de la presente invención relacionados con la composición edulcorante que comprende NHDC y gamma-ciclodextrina se pueden definir de acuerdo con las siguientes modalidades:

1.- Composición edulcorante que comprende neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina.

2.- Composición edulcorante de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada por ser una mezcla de neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina.

3.- Composición edulcorante de acuerdo con la modalidad 1, caracterizada porque la neoesperidina dihidrochalcona y la gamma-ciclodextrina se encuentran en forma de complejo.

4.- Composición edulcorante de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 3, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1,5:1 y 1:10.

5.- Composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1,5:1 y 1:6.

6.- Composición de acuerdo con la modalidad 5, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1,2:1 y 1:4.

7.- Composición de acuerdo con la modalidad 6, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5.

8.- Composición de acuerdo con la modalidad 7, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1:1 y 1:3.

9.- Composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es alrededor de 1:1.

10.- Composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,1:1 ± 0,1.

11.- Composición según la modalidad 10, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,05:1 ± 0,05.

12.- Composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1:1.

13.- Composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es alrededor de 1:3.

14.- Composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,1:3 ± 0,3.

15.- Composición según la modalidad 14, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,05:3 ± 0,15.

16.- Composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 15, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1:3.

17.- Uso de la composición de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 16 para endulzar un producto ingerible.

18.- Uso de acuerdo con la modalidad 17, caracterizado porque el producto ingerible se selecciona de un producto alimenticio y un producto farmacéutico.

19.- Uso de acuerdo con la modalidad 17 o 18, caracterizado porque el producto ingerible es un producto alimenticio.

20.- Uso de acuerdo con la modalidad 19, caracterizado porque el producto alimenticio es para la alimentación humana.

21.- Uso de acuerdo con la modalidad 19, caracterizado porque el producto alimenticio es para la alimentación animal.

22.- Uso de acuerdo con la modalidad 19, caracterizado porque el producto alimenticio es una bebida.

23.- Uso de acuerdo con la modalidad 19, caracterizado porque la composición se usa como un agente de sustitución de azúcar.

24.- Uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 17 a 23, caracterizado porque la composición se administra en combinación con al menos un agente edulcorante adicional.

25.- Uso de acuerdo con la modalidad 24, caracterizado porque el al menos un agente edulcorante adicional se selecciona del grupo que consiste en extractos de estevia, fruto del monje, acesulfamo K, aspartamo, ciclamato, neotamo, sacarina, sucralosa, taumatina, sacarosa, glucosa , fructosa y mezclas de estos.

26.- Proceso para endulzar un producto ingerible que comprende agregar la composición edulcorante de una cualquiera de las modalidades 1 a 16 al producto ingerible.

27.- Proceso de acuerdo con la modalidad 26, caracterizado porque la composición edulcorante se genera in situ.

28.- Proceso de acuerdo con la modalidad 27, en el que cada componente de la composición edulcorante se agrega por separado durante la elaboración del producto ingerible, preferentemente cada componente de la composición edulcorante se agrega de forma consecutiva durante la elaboración del producto ingerible.

29.- Proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 26 a 28, caracterizado porque la composición edulcorante se agrega en una cantidad comprendida entre 1 y 5000 ppm, preferentemente comprendida entre 1 y 500 ppm y, más preferentemente, comprendida entre 1 y 200 ppm, con relación al peso total del producto ingerible.

30.- Proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 26 a 29, caracterizado porque el producto ingerible se selecciona de un producto alimenticio y un producto farmacéutico.

31.- Proceso de acuerdo con la modalidad 30, caracterizado porque el producto ingerible es un producto alimenticio.

32.- Proceso de acuerdo con la modalidad 31, caracterizado porque el producto alimenticio es para la alimentación humana.

33.- Proceso de acuerdo con la modalidad 31, caracterizado porque el producto alimenticio es para la alimentación animal.

34.- Proceso de acuerdo con la modalidad 31, caracterizado porque el producto alimenticio es una bebida.

35.- Producto ingerible que comprende la composición edulcorante de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 16.

36.- Producto ingerible de acuerdo con la modalidad 35, caracterizado porque la composición edulcorante se encuentra en una cantidad comprendida entre 1 y 5000 ppm, preferentemente comprendida entre 1 y 500 ppm, y más preferentemente comprendida entre 1 y 200 ppm, con relación al peso total del producto ingerible.

37.- Producto ingerible de acuerdo con la modalidad 35 o 36, caracterizado porque el producto ingerible se selecciona de un producto alimenticio y un producto farmacéutico.

38.- Producto ingerible de acuerdo con la modalidad 37, caracterizado porque el producto ingerible es un producto alimenticio.

39.- Producto ingerible de acuerdo con la modalidad 38, caracterizado porque el producto alimenticio es para la alimentación humana.

40.- Producto ingerible de acuerdo con la modalidad 38, caracterizado porque el producto alimenticio es para la alimentación animal.

41.- Producto ingerible de acuerdo con la modalidad 38, caracterizado porque el producto alimenticio es una bebida.

Agente para enmascarar el sabor

Otro aspecto de la invención es el uso de una composición que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada de beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina como agente para enmascarar el sabor.

En una modalidad de la invención, la composición para enmascarar el sabor es una mezcla de NHDC y beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina, y se puede preparar mediante simple mezcla en seco de ambos componentes usando cualquier medio de mezcla adecuado, por ejemplo, con una mezcladora de tambor o un agitador.

En otra modalidad de la invención, la composición para enmascarar el sabor se encuentra en forma de un complejo.

En este complejo, se presume que la NHDC se inserta, al menos parcialmente, en la cavidad de

la beta-ciclodextrina o la gamma-ciclodextrina, de manera que forma un complejo de inclusión. Sin embargo, el término «complejo», en el sentido de la presente invención, pretende incluir otras variaciones posibles, las que implican interacciones no estequiométricas adicionales entre NHDC y la ciclodextrina para formar el complejo supramolecular.

Este complejo se prepara normalmente al disolver la ciclodextrina en un disolvente adecuado, preferentemente en agua, y agregando posteriormente NHDC a la solución y aislando el complejo de la solución.

Para preparar el complejo con gamma-ciclodextrina, la concentración de gamma-ciclodextrina en la solución está comprendida generalmente entre 1-20 % p/v, preferentemente entre 5-10 % p/v. Para preparar el complejo con beta-ciclodextrina, la concentración de beta-ciclodextrina en la solución está comprendida generalmente entre 0,5-5 % p/v, preferentemente entre 1-2 % p/v.

La NHDC se agrega a la solución de ciclodextrina en una cantidad de acuerdo con la relación molar deseada NHDC:ciclodextrina en el complejo.

La mezcla obtenida se suele agitar hasta la disolución total, normalmente durante un período de tiempo comprendido entre 10 minutos y 3 horas, a una temperatura generalmente comprendida entre 20 ºC y 60 ºC.

Para aislar el complejo sólido, el solvente se elimina mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante liofilización, o se puede evaporar a presión reducida.

Tal como se usa en la presente, el agente de enmascaramiento del sabor, o enmascarador del sabor, significa cualquier sustancia o composición que proporciona un efecto de enmascaramiento del sabor. Un efecto de enmascaramiento del sabor, tal como se conoce en la técnica, significa la reducción, la modulación o la eliminación percibidas de un sabor desagradable o la impresión de sabor desagradable de una sustancia.

Normalmente, para ejercer el efecto de enmascaramiento del sabor, la composición de enmascaramiento del sabor se mezcla con la sustancia de sabor desagradable, generalmente, ambas contenidas en un producto comestible.

En un aspecto adicional, la presente invención hace referencia a un método para enmascarar el sabor desagradable de una sustancia que comprende la etapa de agregar una composición que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada de beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina a la sustancia de sabor desagradable. Normalmente, la composición que comprende neohesperidina dihidrochalcona y la ciclodextrina se agrega a la sustancia de sabor desagradable en una cantidad eficaz para enmascarar el sabor.

De manera alternativa, la composición para enmascarar el sabor se puede preparar in situ, por lo que ambos componentes, es decir, NHDC y la beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina, se pueden

agregar por separado, preferentemente, de forma consecutiva, a una sustancia de sabor desagradable o a un producto ingerible que comprende una sustancia de sabor desagradable, normalmente seguido de una mezcla completa.

Tal como se muestra en los Ejemplos 10-12, se descubrió de manera sorprendente que las composiciones que comprenden la composición que comprende NHDC y beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina muestran una fuerte sinergia de enmascaramiento del sabor, es decir, el efecto de enmascaramiento del sabor logrado con los componentes de combinación es mayor que la suma de los efectos de cada sustancia individual.

Este efecto sinérgico da como resultado una considerable reducción de costos, ya que permite usar menos cantidad de sustancias para enmascarar sabores desagradables en productos ingeribles, a saber, en productos alimenticios y farmacéuticos.

Las sustancias de sabor desagradable para los fines de la invención son: a) sustancias que tienen un sabor amargo, astringente, de cartón, polvoriento, harinoso, rancio y/o metálico y b) sustancias que tienen un resabio amargo, astringente, de cartón, polvoriento, seco, harinoso, rancio o metálico.

Entre los sabores desagradables o las impresiones de sabores desagradables que se pueden enmascarar de acuerdo con el uso de la presente invención se encuentran, por ejemplo, amargura, astringencia y sabores metálicos, preferentemente amargura y/o astringencia.

En una modalidad, el agente de enmascaramiento del sabor de acuerdo con la presente invención se usa para enmascarar un sabor desagradable que se selecciona de amargura y astringencia, o una mezcla de amargura y astringencia.

Cuando se usa específicamente para enmascarar la amargura, se puede hacer referencia al agente de enmascaramiento del sabor o al enmascarador del sabor como agente antiamargura o agente de enmascaramiento de la amargura.

Cuando se usa específicamente para enmascarar la astringencia, se puede hacer referencia al agente de enmascaramiento del sabor o al enmascarador del sabor como agente antiastringencia o agente de enmascaramiento de la astringencia.

La relación molar NHDC:ciclodextrina en la composición de enmascaramiento del sabor de la presente invención generalmente está comprendida entre 1,5:1 y 1:6, preferentemente está comprendida entre 1,2:1 y 1:4 y, más preferentemente, está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5 y, aún más preferentemente, está comprendida entre 1:1 y 1:3.

En una modalidad preferida, la relación molar NHDC:ciclodextrina es alrededor de 1:1.

En otra modalidad preferida, la relación molar NHDC:ciclodextrina es alrededor de 1:3.

En una modalidad de la invención, la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina.

En otra modalidad de la invención, la ciclodextrina es beta-ciclodextrina.

Se cree que el sabor amargo o la amargura son producidos por ciertas sustancias que se unen a receptores especiales del sabor amargo, ubicados en la membrana apical de las células receptoras del sabor ubicadas en las papilas gustativas en la lengua. Se cree que los receptores de amargura son miembros de la superfamilia de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y se denominan T2R.Estos receptores amargos pueden interactuar con ligandos que son químicamente muy diversos, por lo que hay una gran cantidad de sustancias que se describen como amargas, cuyas estructuras químicas pueden pertenecer a muchas clases químicas diferentes.

En general, el sabor de cualquier sustancia que se sabe que imparte un sabor amargo se puede enmascarar usando la composición de acuerdo con la presente invención, es decir, usando la combinación de NHDC y beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina.

Una lista no taxativa de sustancias amargas incluye, por ejemplo, flavanonas, tales como naringina, neohesperidina o hesperidina; flavonas tales como tangeritina o nobiletina; flavonoles, tales como avicularina, quercetina, quercitrina, isoquercetina, miricetina o rutina; flavanoles, tales como taxifolina, catequinas (catequina, epicatequina, galato de epicatequina, epigalocatequina o galato de epigalocatequina) o teaflavinas (teaflavina, isoteaflavina, neoteaflavina, teaflavina-3-galato, teaflavina-3′-galato, teaflavina-3,3’-digalato, isoteaflavina-3-galato o ácido teaflávico); isoflavonas, tales como genisteína odaidzeína; chalcones, tales como floridzina, triterpenos, tales como limonina, nomilina o glucósido de limonina; ácidos hidroxicinámicos tales como ácido cafeico o sus ésteres; polifenoles de la aceituna tales como oleuropeína, glucosinolatos, tales como sinigrina, progoitrina o glucobrassicina; alcaloides, tales como nicotina, teobromina, teofilina, quinina o cafeína; glucósidos fenólicos, tales como salicina o arbutina; alfaácidos amargos que se encuentran en la resina del lúpulo, tales como humulona, adhumulona, cohumulona, posthumulona o prehumulona; sales metálicas, en particular sales de potasio, magnesio y bismuto, tales como cloruro de potasio, gluconato de potasio, carbonato de potasio, succinato de potasio, lactato de potasio, malato de potasio; subcitrato de bismuto, citrato de bismuto, subgalato de bismuto, salicilato de bismuto o sulfato de magnesio; algunos ingredientes farmacéuticos activos, tales como antibióticos de fluoroquinolona, aspirina, ibuprofeno, paracetamol, dextrometorfano, fenilefrina, loperamida, tramadol, hidrocloruro de ranitidina, acetilcisteína, sulfato de glucosamina, eritromicina, levosulpirida, clorhexidina, diosmina, antibióticos β-lactámico, ambroxol, o guaifenesina; ácidos grasos insaturados; vitaminas; aminoácidos de sabor amargo (por ejemplo, leucina, isoleucina, valina, triptófano, prolina, histidina, tirosina, lisina o fenilalanina) y algunos péptidos de sabor amargo, particularmente aquellos que contienen los aminoácidos hidrófobos fenilalanina, tirosina, triptófano, leucina, isoleucina y valina.

La Sociedad estadounidense para pruebas y materiales (ASTM, 2004) define la astringencia

como el complejo de sensaciones debidas a la reducción, extracción o fruncimiento del epitelio como resultado de la exposición a sustancias tales como alumbre y taninos. Se cree que las moléculas astringentes reaccionan con las proteínas salivales, especialmente las proteínas ricas en prolina, lo que hace que se precipiten, y la pérdida resultante de lubricidad lleva a la sensación táctil asociada con la astringencia en la boca.

Las moléculas astringentes son comúnmente productos de origen vegetal, más comúnmente taninos, presentes en frutas y hojas o corteza.

Algunas sustancias normalmente percibidas como astringentes son, por ejemplo, té, vino tinto, ruibarbo y caquis y plátanos verdes.

Un ejemplo típico de sustancia que provee impresión astringente es el té verde, que contiene varios polifenoles, conocidos como catequinas, que se sabe que son astringentes, a saber, catequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, epicatequina y sus respectivos estereoisómeros. Otros ejemplos de sustancias que causan astringencia son las proteínas, tales como la proteína de arveja, la proteína de suero de leche y la proteína de soja.

Otro ejemplo de sustancias de sabor astringente son las teaflavinas del té negro, a saber, teaflavina, teaflavina-3-galato, teaflavina-3′-galato, teaflavina-3,3′-digalato y ácido teaflávico.

El sabor de algunas sustancias se puede percibir como una mezcla de amargura y astringencia. Por lo tanto, por ejemplo, el sabor astringente del té verde y el té negro a veces se percibe como una mezcla de amargura/astringencia.

Otras sustancias pueden tener un gusto o sabor primario que no es desagradable, pero tienen un sabor adicional desagradable como amargura, astringencia o toques metálicos. De modo no taxativo, estas sustancias pueden pertenecer al grupo que comprende aspartamo, neotamo, superaspartamo, sacarina, sucralosa, tagatosa, monelina, fruto del monje, extractos de estevia, glucósidos de esteviol individuales o sus combinaciones, hernandulcina, taumatina, miraculina, glicirricina, ácido glicirretínico y ciclamato .

En una modalidad, la composición que comprende NHDC y gamma-ciclodextrina o beta-ciclodextrina, de acuerdo con la presente invención, se usa como agente antiamargura.

En otra modalidad, la composición que comprende NHDC y gamma-ciclodextrina o beta-ciclodextrina, de acuerdo con la presente invención, se usa como agente antiastringente.

Preferentemente, la composición se usa para enmascarar la amargura y/o la astringencia de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en: cafeína, ibuprofeno, limonina, naringina, paracetamol, aspirina, cloruro de potasio, quercetina, quinina, teobromina, catequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, epicatequina, dextrometorfano, fenilefrina, guaifenesina, subsalicilato de bismuto, proteína de soja, proteína de suero de leche, proteína de

arveja, aspartamo, sucralosa, sacarina, extractos de estevia y mezclas de estos.

Más preferentemente, la composición se usa para enmascarar la amargura y/o la astringencia de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en cafeína, naringina, paracetamol, cloruro de potasio, proteínas, catequinas, sucralosa, extractos de estevia y mezclas de estos.

En una modalidad preferida, la composición para enmascarar el sabor se usa para enmascarar la amargura del paracetamol. Preferentemente, se usa una composición que comprende NHDC y gamma-ciclodextrina. De acuerdo con esta modalidad, la relación molar NHDC:gamma ciclodextrina está comprendida preferentemente entre 1,5:1 y 1:10, más preferentemente está comprendida entre 1,5:1 y 1:6, aún más preferentemente está comprendida entre 1,2:1 y 1:4, aún más preferentemente está comprendido entre 1,1:1 y 1:3,5 y, aún más preferentemente, está comprendida entre 1:1 y 1:3.En una modalidad particularmente preferida, la relación es alrededor de 1:3.En otra modalidad particularmente preferida, la relación es alrededor de 1:1.

En otra modalidad preferida, la composición para enmascarar el sabor se usa para enmascarar la amargura de la quinina. Preferentemente, se usa una composición que comprende NHDC y beta-ciclodextrina. De acuerdo con esta modalidad, la relación molar NHDC:beta ciclodextrina está comprendida preferentemente entre 1,5:1 y 1:10, más preferentemente está comprendida entre 1,5:1 y 1:6, aún más preferentemente está comprendida entre 1,2:1 y 1:4, aún más preferentemente está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5 y, aún más preferentemente, está comprendida entre 1:1 y 1:3.En una modalidad particularmente preferida, la relación es alrededor de 1:3.En otra modalidad particularmente preferida, la relación es alrededor de 1:1.

En otra modalidad preferida, la composición para enmascarar el sabor se usa para enmascarar el sabor astringente del té verde. De acuerdo con esta modalidad, la composición tiene un efecto de enmascaramiento de astringencia contra los componentes astringentes del té verde, normalmente, las catequinas, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina y/o epicatequina.

De acuerdo con esta modalidad, la relación molar NHDC:ciclodextrina está comprendida preferentemente entre 1,5:1 y 1:10, más preferentemente está comprendida entre 1,5:1 y 1:6, incluso más preferentemente está comprendida entre 1,2:1 y 1:4, aún más preferentemente está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5 y, aún más preferentemente, está comprendida entre 1:1 y 1:3.En una modalidad particularmente preferida, la relación es alrededor de 1:3.En otra modalidad particularmente preferida, la relación es alrededor de 1:1.

El agente de enmascaramiento del sabor según la presente invención se agrega normalmente a un producto ingerible que comprende una sustancia de sabor desagradable, normalmente, que comprende una sustancia amarga y/o una sustancia astringente.

Otro aspecto de la invención es un proceso para enmascarar el sabor desagradable de un

producto ingerible que contiene al menos una sustancia de sabor desagradable que comprende agregar al producto ingerible una composición de enmascaramiento del sabor que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada de beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina

La etapa de agregar la composición para enmascarar el sabor al producto ingerible pretende incluir la adición de la composición premezclada, así como incorporar ambos componentes, es decir, NHDC y la beta-ciclodextrina o gamma-ciclodextrina, por separado, preferentemente de forma consecutiva, al producto ingerible .

Otro aspecto adicional de la invención es un producto ingerible que comprende al menos una sustancia de sabor desagradable y una composición para enmascarar el sabor que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada entre beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina. Preferentemente, la sustancia de sabor desagradable es una sustancia amarga o astringente.

La cantidad de la sustancia de sabor desagradable contenida en el producto ingerible es suficiente para ser percibida como desagradable cuando el producto ingerible no comprende el agente de enmascaramiento del sabor.

En una modalidad, la cantidad de la sustancia de sabor desagradable en el producto ingerible se encuentra en el intervalo de 1-5000 ppm, con base en el peso total del producto ingerible, sin agente de enmascaramiento del sabor.

El agente para enmascarar el sabor se agrega al producto ingerible en una cantidad eficaz para enmascarar el sabor. Tal como se usa en la presente, una «cantidad eficaz para enmascarar el sabor» es la cantidad de la composición para enmascarar el sabor que es suficiente para reducir, modificar o eliminar el sabor desagradable de la sustancia de sabor desagradable en comparación con el producto ingerible sin el agente de enmascaramiento del sabor .La cantidad eficaz de enmascaramiento del sabor puede variar ampliamente según la sustancia particular de sabor desagradable, de su cantidad relativa en el producto ingerible y del producto ingerible particular.

El experto en la técnica no tendrá dificultad para elegir la cantidad apropiada del enmascarador del sabor en cada caso particular.

En una modalidad, la composición para enmascarar el sabor se agrega en una cantidad comprendida entre 1-2000 ppm, preferentemente comprendida entre 1-1000 ppm y, más preferentemente, comprendida entre 1-500 ppm, con respecto al peso total del producto ingerible. El peso total del producto ingerible pretende incluir también el peso de la composición edulcorante agregada.

La expresión «producto ingerible», tal como se usa en la presente, hace referencia amplia a

cualquier sustancia a ser ingerida por vía oral, ya sea por un ser humano o por un animal, e incluye sustancias que se beben, se comen, se tragan o se ingieren de otro modo, a saber, productos alimenticios y farmacéuticos. Además, la expresión «producto ingerible» pretende incluir también sustancias que no están destinadas a ser ingeridas, sino que primero se introducen en la boca y luego se expulsan, por ejemplo, gomas de mascar y composiciones para el cuidado bucal, tales como, por ejemplo, enjuagues bucales, pastas dentales o geles dentales.

En una modalidad de la presente invención, el producto ingerible se selecciona del grupo que consiste en productos alimenticios, productos farmacéuticos y composiciones para el cuidado oral; preferentemente, se selecciona de productos alimenticios y farmacéuticos.

En otra modalidad de la presente invención, el producto ingerible es un producto alimenticio.

En otra modalidad de la presente invención, el producto ingerible es un producto farmacéutico.

La expresión «producto alimenticio», tal como se usa en la presente, significa cualquier producto comestible destinado a la alimentación humana o animal, e incluye sólidos, semisólidos y líquidos, los que también incluyen bebidas. La expresión «producto alimenticio» también incluye productos que están destinados a ser ingeridos solo parcialmente y luego expulsados de la cavidad oral, particularmente, las gomas de mascar.

Las bebidas adecuadas para agregar en ellas el agente de enmascaramiento del sabor de acuerdo con la presente invención pueden ser, de modo no taxativo, cualquier tipo de bebida que contenga una sustancia de sabor desagradable, preferentemente, que contenga una sustancia amarga y/o astringente, y pueden ser carbonatadas o no carbonatadas, ya sean alcohólicas o no alcohólicas, e incluyen, entre otros, bebidas gaseosas con sabor a frutas, agua mineral, bebidas cola, bebidas deportivas y, en general, cualquier bebida que contenga y/o esté aromatizada, por ejemplo, con frutas, verduras, plantas aromáticas, té, café o cacao; también incluye bebidas que contienen, por ejemplo, vino o cerveza; también incluye bebidas energéticas o saludables que contienen, por ejemplo, hidrolizados de proteínas, vitaminas y/o fitonutrientes que tienen un sabor amargo y/o astringente.

La categoría de bebidas incluye aquellas bebidas listas para su consumo, así como otras formas, como polvos, granulados, comprimidos o concentrados líquidos destinados a ser reconstituidos con agua.

Otros productos alimenticios adecuados para agregar en ellos el agente de enmascaramiento del sabor son, por ejemplo, productos de panadería, tales como pan, pasteles, galletas, magdalenas y, en general, cualquier tipo de alimento horneado; también productos lácteos como yogur, yogur bebible, yogur helado, leche, bebidas a base de leche, leche condensada, nata, queso o helado; productos a base de soja, tales como leche de soja o lecitina de soja; productos de confitería, tales como chocolate, caramelos, dulces, mazapán o gomas de mascar; productos de tipo cereal, tales como

cereales para el desayuno, barras de cereales, barras o copos de cereales energéticos/nutritivos; productos derivados de frutas, tales como mermelada, purés de frutas, frutas en conserva y salsas; productos derivados de vegetales, tales como salsas, vegetales deshidratados, vegetales en conserva o vegetales congelados; productos y emulsiones a base de aceite, tales como mayonesa y varios aderezos, entre muchos otros, siempre que contengan una sustancia con sabor desagradable, preferentemente, una sustancia con sabor amargo y/o astringente.

La categoría de productos alimenticios también incluye, en particular, suplementos nutricionales o dietéticos, es decir, productos alimenticios que están enriquecidos en algunos ingredientes nutricionales, por ejemplo, vitaminas, minerales, aminoácidos, proteínas, productos botánicos, enzimas u otras sustancias destinadas a complementar la dieta del ser humano, y que pueden estar en cualquier forma de alimento adecuado, normalmente, por ejemplo, como bebidas o barras.

También se incluyen en la expresión de los productos alimenticios cualquier tipo de productos deshidratados, tales como mezclas de postres o comidas preparadas deshidratadas.

Los productos alimenticios también incluyen, en particular, cualquier alimento destinado a la alimentación animal.

Los productos farmacéuticos adecuados para agregar en ellos el agente de enmascaramiento del sabor de acuerdo con la presente invención son aquellos que comprenden un ingrediente activo de sabor desagradable, a saber, un ingrediente amargo o astringente, que incluye también cualquier tipo de suplemento saludable con sabor desagradable, por ejemplo, vitaminas, minerales y mezclas de estos. Preferentemente, el ingrediente activo amargo o astringente se selecciona de antibióticos de fluoroquinolona, ibuprofeno, paracetamol, antibióticos β-lactámicos, ambroxol, guaifenesina y mezclas de estos; preferentemente, el ingrediente activo es paracetamol.

Los productos farmacéuticos se pueden encontrar en cualquier forma adecuada para la administración oral, ya sea para la terapia humana o veterinaria. Los productos farmacéuticos se pueden encontrar en cualquier forma adecuada para la administración oral, como conocen bien los expertos en la técnica, por ejemplo, formas sólidas, tales como comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos de desintegración oral (ODT), comprimidos sublinguales, películas de desintegración oral (películas flash), grageas, gomas de mascar o polvos; o formas líquidas, tales como gotas, jarabes y suspensiones; o alternativamente, en forma de polvos, granulados o comprimidos para disolver en un líquido a administrarse, por ejemplo, comprimidos efervescentes.

La composición para enmascarar el sabor de la invención se puede agregar al producto ingerible de una manera convencional, como es bien conocido por el experto en tecnología farmacéutica o tecnología de la alimentación, por ejemplo, se puede agregar a un producto farmacéutico, junto con otros excipientes de la formulación, o a un producto alimenticio en una etapa adecuada del proceso de

elaboración.

Se entiende que los ejemplos anteriores no son taxativos y cualquier producto ingerible que contenga una sustancia de sabor desagradable, preferentemente una sustancia amarga y/o astringente, puede ser apropiado para agregar en él la composición de enmascaramiento del sabor de acuerdo con la presente invención.

Otro aspecto de la invención hace referencia a una composición para enmascarar el sabor que comprende neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina.

En una modalidad, la composición para enmascarar el sabor es una mezcla de ambos componentes.

En otra modalidad, NHDC y gamma-ciclodextrina se encuentran en forma de un complejo.

La relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina de acuerdo con este aspecto de la invención generalmente está comprendida entre 1,5:1 y 1:10, más preferentemente está comprendida entre 1,5:1 y 1:6, incluso más preferentemente está comprendida entre 1,2:1 y 1:4 , aún más preferentemente, está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5 y, aún más preferentemente, está comprendida entre 1:1 y 1:3.

En una modalidad preferida de este aspecto de la invención, la relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina es alrededor de 1:1.

En otra modalidad preferida, la relación molar NHDC:gamma-ciclodextrina es alrededor de 1:3.

Los aspectos de la presente invención relacionados con la composición para enmascarar el sabor que comprende NHDC y gamma-ciclodextrina o beta-ciclodextrina se pueden definir de acuerdo con las siguientes modalidades:

1.- El uso de una composición que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada de beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina como agente para enmascarar el sabor.

2.- El uso de acuerdo con la modalidad 1, caracterizado porque la composición es una mezcla de la neohesperidina dihidrochalcona y la ciclodextrina.

3.- El uso de acuerdo con la modalidad 1, caracterizado porque la neoesperidina dihidrochalcona y la ciclodextrina se encuentran en forma de complejo.

4.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 3, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina está comprendida entre 1,5:1 y 1:10.

5.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 4, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina está comprendida entre 1,5:1 y 1:6.

6.- El uso de acuerdo con la modalidad 5, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina está comprendida entre 1,2:1 y 1:4.

7.- El uso de acuerdo con la modalidad 6, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5.

8.- El uso de acuerdo con la modalidad 7, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1:1 y 1:3.

9.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina es 1:1.

10.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina es alrededor de 1:1.

11.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,1:1 ± 0,1.

12.- El uso de acuerdo con la modalidad 11, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina es 1 ± 0,05:1 ± 0,05.

13.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina es 1:3.

14.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina es alrededor de 1:3.

15.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 8, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,1:3 ± 0,3.

16.- El uso de acuerdo con la modalidad 15, caracterizado porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina es 1 ± 0,05:3 ± 0,15.

17.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 16, caracterizado porque la ciclodextrina es beta-ciclodextrina.

18.- Uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 16, caracterizado porque la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina.

19.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 18 para enmascarar la amargura.

20.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 19 para enmascarar la astringencia.

21.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 20 para enmascarar toques metálicos.

22.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 21 para enmascarar amargura, astringencia y/o toques metálicos.

23.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 20 para enmascarar la amargura y/o la astringencia de una sustancia seleccionada del grupo que consiste en: cafeína, ibuprofeno, limonina, naringina, paracetamol, aspirina, cloruro de potasio, quercetina, quinina, teobromina,

catequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, epicatequina, dextrometorfano, fenilefrina, guaifenesina, subsalicilato de bismuto, proteína de soja, proteína de suero de leche, proteína de arveja, aspartamo, sucralosa, sacarina, extractos de estevia y mezclas de estos.

24.- El uso de acuerdo con la modalidad 23, caracterizado porque la sustancia se selecciona del grupo que consiste en: cafeína, naringina, paracetamol, cloruro de potasio, proteínas, catequinas, sucralosa, extractos de estevia y mezclas de estos.

25.- Uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 18, caracterizado porque es para enmascarar la amargura del paracetamol.

26.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 18, caracterizado porque es para enmascarar la amargura de la quinina.

27.- El uso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 18, caracterizado porque es para enmascarar la astringencia del té verde.

28.- El proceso para enmascarar el sabor desagradable de un producto ingerible que contiene al menos una sustancia de sabor desagradable que comprende agregar al producto ingerible una composición de enmascaramiento del sabor que comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada de beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina

29.- El proceso de acuerdo con la modalidad 28, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1,5: 1 y 1:10.

30.- El proceso de acuerdo con la modalidad 28 o 29, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1,5:1 y 1:6.

31.- El proceso de acuerdo con la modalidad 30, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1,2:1 y 1:4.

32.- El proceso de acuerdo con la modalidad 31, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5.

33.- El proceso de acuerdo con la modalidad 32, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1:1 y 1:3.

34.- El proceso según cualquiera de las modalidades 28 a 33, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1:1.

35.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28 a 33, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es alrededor de 1:1.

36.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28 a 33, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1 ± 0,1:1 ± 0,1.

37.- El proceso de acuerdo con la modalidad 36, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1 ± 0,05:1 ± 0,05.

38.- El proceso según cualquiera de las modalidades 28 a 33, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1:3.

39.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28 a 33, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es alrededor de 1:3.

40.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28 a 33, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1 ± 0,1:3 ± 0,3.

41.- El proceso de acuerdo con la modalidad 40, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1 ± 0,05:3 ± 0,15.

42.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28 a 41, caracterizado porque el sabor desagradable es amargura y/o astringencia.

43.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28 a 42, caracterizado porque la sustancia de sabor desagradable se selecciona del grupo que consiste en: cafeína, ibuprofeno, limonina, naringina, paracetamol, aspirina, cloruro de potasio, quercetina, quinina, teobromina, catequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, epicatequina, dextrometorfano, fenilefrina, guaifenesina, subsalicilato de bismuto, proteína de soja, proteína de suero de leche, proteína de arveja, aspartamo, sucralosa, sacarina, extractos de estevia y mezclas de estos.

44.- El proceso de acuerdo con la modalidad 43, caracterizado porque la sustancia con sabor desagradable se selecciona del grupo que consiste en: cafeína, naringina, paracetamol, cloruro de potasio, proteínas, catequinas, sucralosa, extractos de estevia y mezclas de estos.

45.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28 a 44, caracterizado porque el producto ingerible se selecciona de un producto alimenticio y un producto farmacéutico.

46.- El proceso de acuerdo con la modalidad 45, caracterizado porque el producto ingerible es un producto farmacéutico que contiene un ingrediente activo amargo seleccionado de paracetamol, ibuprofeno, aspirina, dextrometorfano, fenilefrina, guaifenesina y subsalicilato de bismuto.

47.- El proceso de acuerdo con la modalidad 45, caracterizado porque el producto ingerible es un producto alimenticio que comprende una sustancia amarga o astringente seleccionada de cafeína, limonina, naringina, cloruro de potasio, quercetina, quinina, catequinas, proteína de soja, proteína de suero de leche, proteína de arvejas, aspartamo, sucralosa, sacarina y extractos de estevia.

48.- El producto ingerible que contiene al menos una sustancia de sabor desagradable y una composición para enmascarar el sabor, en donde la composición para enmascarar el sabor comprende neohesperidina dihidrochalcona y una ciclodextrina seleccionada entre beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina.

49.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 48, caracterizado porque la sustancia de sabor desagradable es una sustancia amarga o astringente.

50.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 48 o 49, caracterizado porque la sustancia de sabor desagradable se selecciona del grupo que consiste en: cafeína, ibuprofeno, limonina, naringina, paracetamol, aspirina, cloruro de potasio, quercetina, quinina, teobromina, catequina, galato de epigalocatequina, epigalocatequina, galato de epicatequina, epicatequina, dextrometorfano, fenilefrina, guaifenesina, subsalicilato de bismuto, proteína de soja, proteína de suero de leche, proteína de arveja, aspartamo, sucralosa, sacarina, extractos de estevia y mezclas de estos.

51.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 50, caracterizado porque la sustancia de sabor desagradable se selecciona del grupo que consiste en: cafeína, naringina, paracetamol, cloruro de potasio, proteínas, catequinas, sucralosa, extractos de estevia y mezclas de estos.

52.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 51, caracterizado porque el producto ingerible se selecciona de un producto alimenticio y un producto farmacéutico.

53.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 52, caracterizado porque es un producto farmacéutico que contiene una sustancia de sabor desagradable que es un ingrediente activo amargo seleccionado de paracetamol, ibuprofeno, aspirina, dextrometorfano, fenilefrina, guaifenesina y subsalicilato de bismuto.

54.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 52, caracterizado porque es un producto alimenticio que contiene una sustancia de sabor desagradable que es una sustancia amarga o astringente seleccionada de cafeína, limonina, naringina, cloruro de potasio, quercetina, quinina, catequinas, proteína de soja, proteína de suero de leche, proteína de arvejas, aspartamo, sucralosa, sacarina y extractos de estevia.

55.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 54, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1,5:1 y 1:10.

56.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 55, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1,5:1 y 1:16.

57.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 56, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1,2:1 y 1:4.

58.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 57, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5.

59.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 58, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que está comprendida entre 1:1 y 1:3.

60.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 59, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1:1.

61.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 59, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es alrededor de 1:1.

62.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 59, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1 ± 0,1:1 ± 0,1.

63.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 62, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1 ± 0,05:1 ± 0,05.

64.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 59, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1:3.

65.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 59, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es alrededor de 1:3.

66.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 59, caracterizado

porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1 ± 0,1:3 ± 0,3.

67.- El producto ingerible de acuerdo con la modalidad 66, caracterizado porque la composición para enmascarar el sabor tiene una relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:ciclodextrina que es 1 ± 0,05:3 ± 0,15.

68.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 67, caracterizado porque la ciclodextrina es beta-ciclodextrina.

69.- El producto ingerible de acuerdo con cualquiera de las modalidades 48 a 67, caracterizado porque la ciclodextrina es gamma-ciclodextrina.

70.- La composición para enmascarar el sabor que comprende neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina.

71.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con la modalidad 70, caracterizada porque es una mezcla de neohesperidina dihidrochalcona y gamma-ciclodextrina.

72.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con la modalidad 70, caracterizada porque la neoesperidina dihidrochalcona y la gamma-ciclodextrina se encuentran en forma de complejo.

73.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 72, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1,5:1 y 1:10.

74.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 73, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1,5:1 y 1:6.

75.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con la modalidad 74, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1,2:1 y 1:4.

76.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con la modalidad 75, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1,1:1 y 1:3,5.

77.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 76, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina está comprendida entre 1:1 y 1:3.

78.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 77, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1:1.

79.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 77, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es alrededor de 1:1.

80.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 77, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,1:3 ± 0,3.

81.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con la modalidad 80, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,05:3 ± 0,15.

82.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 77, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1:3.

83.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 77, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es alrededor de 1:3.

84.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con cualquiera de las modalidades 70 a 77, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,1:3 ± 0,3.

85.- La composición para enmascarar el sabor de acuerdo con la modalidad 84, caracterizada porque la relación molar de neohesperidina dihidrochalcona:gamma-ciclodextrina es 1 ± 0,05:3 ± 0,15.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Composiciones edulcorantes

Se prepararon varias composiciones edulcorantes de acuerdo con la presente invención, mediante el uso de diferentes relaciones molares entre neohesperidina dihidrochalcona (NHDC) y gamma-ciclodextrina (gCD), tal como se describe en la Tabla 1.Ferrer HealthTech suministró la NHDC y Wacker suministró gamma-ciclodextrina.

A partir de las masas molares de NHDC (613) y gamma-ciclodextrina (1297), se calculó el porcentaje en peso de NHDC contenida en cada composición.

TABLA 1

Agente edulcorante	Relación NHDC:gCD	% en peso de NHDC
Ejemplo A	1:1	32,10

Ejemplo B	1:3	13,61
Ejemplo C	1,5:1	41,48
Ejemplo D	1:6	7,30
Ejemplo E	1:10	4,51

Las composiciones edulcorantes empleadas se encontraban en forma de complejo.

Para preparar el complejo del Ejemplo A, se agregó NHDC (14,0 g, 20,6 mmol) a una solución agitada de gCD (30 g, 20,6 mmol) en agua desionizada (500 ml).La mezcla se agitó durante una hora a 20-25 ºC, hasta la disolución completa. La solución se aclaró a través de un filtro de 0,8 µm para eliminar partículas insolubles. Se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanquecino (40 g) de complejo 1:1.

Para preparar el complejo del Ejemplo B, se agregó NHDC (7,5 g, 11 mmol) a una solución agitada de gCD (47,7 g, 33 mmol) en agua desionizada (500 ml).La mezcla se agitó durante una hora a 20-25 ºC, hasta la disolución completa. La solución se aclaró a través de un filtro de 0,8 µm para eliminar partículas insolubles. Se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanquecino (54 g) de complejo 1:3.

Los complejos de los Ejemplos C-E se prepararon en las mismas condiciones que las descritas anteriormente para los Ejemplos A y B.

Ejemplo 2: Composiciones edulcorantes comparativas

Con fines comparativos, se prepararon composiciones edulcorantes equivalentes a los Ejemplos A y B, pero mediante el uso de beta-ciclodextrina, en lugar de gamma-ciclodextrina, también en forma de complejo. Por lo tanto, se prepararon los Ejemplos comparativos A y B, mediante el uso de las relaciones molares entre NHDC y beta-ciclodextrina (bCD) descritas en la Tabla 2.Wacker suministró la beta-ciclodextrina.

De manera análoga al Ejemplo 1, mediante el uso de las masas molares de NHDC (613) y beta-ciclodextrina (1138), se calculó el porcentaje en peso de NHDC contenida en cada composición.

TABLA 2

Agente edulcorante	Relación NHDC:bCD	% en peso de NHDC
Ejemplo comparativo A	1:1	35,07

Ejemplo comparativo B	1:3	15,26

Para preparar el complejo del Ejemplo comparativo A, se agregó NHDC (7,0 g, 10,2 mmol) a una solución agitada de bCD (13,4 g, 10,2 mmol) en agua desionizada (900 ml) a 50 ºC. La mezcla se agitó durante dos horas a 50 ºC, hasta la disolución completa. La solución se aclaró a través de un filtro de 0,8 µm para eliminar partículas insolubles. Se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanquecino (18,1 g) de complejo 1:1.

Para preparar el complejo del Ejemplo comparativo B, se agregó NHDC (4,0 g, 5,8 mmol) a una solución agitada de bCD (22,9 g, 17,5 mmol) en agua desionizada (1500 ml) a 50 ºC. La mezcla se agitó durante dos horas a 50 ºC, hasta la disolución completa. La solución se aclaró a través de un filtro de 0,8 µm para eliminar partículas insolubles. Se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanquecino (23,9 g) de complejo 1:3.

Ejemplo 3: Pruebas de sinergia edulcorante

Se realizó una prueba sensorial para evaluar la sinergia edulcorante lograda con la composición de la invención (Ejemplos A y B), y este efecto también se comparó con el efecto obtenido con composiciones análogas que contienen beta-ciclodextrina (Ejemplos comparativos A y B).Otras composiciones de la presente invención (Ejemplos C, D y E) también se evaluaron en esta prueba sensorial.

Un grupo de panelistas expertos en descriptores de dulces evaluó la dulzura de las diferentes composiciones, así como la de los ingredientes NHDC, beta-ciclodextrina y gamma-ciclodextrina utilizados solos.

Cada agente edulcorante evaluado se disolvió en agua a diferentes concentraciones, a temperatura ambiente. Luego, el panel determinó, para cada producto, la concentración que era equisweet respecto a las soluciones de referencia de sacarosa al 1 % y 3 % en agua. Los resultados se resumen en la Tabla 3 (los ejemplos A y B se abrevian como Ej. A y Ej. B, respectivamente, y los ejemplos comparativos A y B se abrevian como Comp. A y Comp. B, respectivamente).

TABLA 3

	Agente edulcorante							
	NHDC	Ej. A NHDC:gCD 1:1	Ej. B NHDC:gCD 1:3	Ej. C NHDC:gCD 1,5:1	Ej. D NHDC:gCD 1:6	Ej. E NHDC:gCD 1:10	Comp. A NHDC:bCD 1:1	Comp. B NHDC:bCD 1:3
Sacarosa al 1 % (dulzura real)								
Concentración equisweet (ppm)	5,0	12,0	26,0	9,0	50,0	85,0	17,0	50,0
Cantidad de NHDC (ppm)	(5,0)	(3,9)	(3,5)	(3,6)	(3,9)	(3,7)	(6,1)	(7,7)
Sacarosa al 3 % (dulzura real)								
Concentración equisweet (ppm)	24,0	42,0	90,0	32,0	180,0	300,0	82,0	185,0
Cantidad de NHDC (ppm)	(24,0)	(13,5)	(12,2)	(12,7)	(13,0)	(13,0)	(28,8)	(28,3)

Dado que las beta-ciclodextrinas y gamma-ciclodextrinas también son compuestos dulces, el panel de prueba también determinó las concentraciones equisweet de ambas ciclodextrinas para evaluar su posible contribución a la dulzura de la composición. Se descubrió que la concentración equisweet de beta-ciclodextrina respecto a sacarosa al 1 % y 3 % fue de 12 000 y 70 000 ppm, respectivamente, y las concentraciones equisweet equivalentes para gamma-ciclodextrina fueron de 25 000 y 85 000 ppm. Por lo tanto, como las concentraciones equisweet de ambas ciclodextrinas son al menos tres órdenes de magnitud más grandes que las de NHDC, se concluyó que su contribución a la dulzura era insignificante.

La primera fila de datos para cada nivel de sacarosa en la Tabla 3 muestra las concentraciones equisweet (en ppm) para cada agente evaluado, mientras que en la segunda fila, se calcula la cantidad de NHDC pura (en ppm) que está presente en esas concentraciones equisweet. Estos resultados se muestran gráficamente en las Figuras 1 y 2.

Se realizó una evaluación más cuantitativa de la sinergia de dulzura proporcionada por las composiciones de la presente invención comparando la dulzura real medida de las composiciones que comprenden gamma-ciclodextrina y NHDC con la dulzura teórica esperada de la suma de la contribución individual de cada componente en el composición.

Con este fin, en primer lugar se calculó el poder edulcorante relativo de cada componente. Con fines comparativos, también se calculó el poder edulcorante relativo de la beta-ciclodextrina. El poder edulcorante relativo de un compuesto dado, a un nivel de dulzura dado, indica cuántas veces más dulce que la sacarosa es este compuesto. Por lo tanto, se calcula como la relación entre la concentración de sacarosa y la concentración equisweet de cada ingrediente, para cada nivel de dulzura. Los poderes edulcorantes relativos de NHDC, beta-ciclodextrina (bCD) y gamma-ciclodextrina (gCD) se muestran en la Tabla 4.

TABLA 4

Sacarosa al 1 % (dulzura real)			
	Ingrediente individual		
	NHDC	bCD	gCD
Concentración equisweet (ppm)	5	12 000	25 000
Poder edulcorante relativo	2000	0,8333	0,4000
Sacarosa al 3 % (dulzura real)			

	Ingrediente individual		
	NHDC	bCD	gCD
Concentración equisweet (ppm)	24	70 000	85 000
Poder edulcorante relativo	1250	0,4286	0,3529

A partir del poder edulcorante relativo de cada ingrediente, es posible calcular la dulzura esperada (equivalencia a sacarosa) de una mezcla de esos ingredientes, de acuerdo con la Fórmula I:

$$\text{Dulzura esperada (equivalencia de sacarosa) de una mezcla C1} + \text{C2} = \text{Concentración del compuesto C1} \times \text{poder edulcorante relativo del compuesto C1} + \text{Concentración del compuesto C2} \times \text{poder edulcorante relativo del compuesto C2}$$

Entonces, la sinergia de dulzura de una mezcla de componentes se puede calcular de acuerdo con la Fórmula II:

$$\text{Sinergia de dulzura} = \frac{\text{Dulzura real} - \text{Dulzura esperada}}{\text{Dulzura esperada}}$$

Las tablas 5 y 6 a continuación muestran la dulzura (teórica) esperada y la sinergia de dulzura para las composiciones de la presente invención (Ejemplos A y B) y, para fines comparativos, también para los Ejemplos comparativos A y B, las que contienen la combinación de NHDC y beta-ciclodextrina, para el nivel de sacarosa al 1 % (Tabla 5) y el nivel de sacarosa al 3 % (Tabla 6).

TABLA 5

Sacarosa al 1 % (dulzura real)	Ej. A NHDC:gCD 1:1	Ej. B NHDC:gCD 1:3	Comp. A NHDC:bCD 1:1	Comp. B NHDC:bCD 1:3	Ej. C NHDC:gCD 1,5:1	Ej. D NHDC:gCD 1:6	Ej. E NHDC:gCD 1:10
Conc. equisweet(ppm)	12,00	26,00	17,50	50,00	9,00	50,00	85,00
NHDC contenida (ppm)	3,85	3,54	6,14	7,65	3,56	3,62	3,69
gCD/bCD contenidas (ppm)	8,12	22,46	11,36	42,35	5,44	46,38	81,31
Dulzura esperada (%)	0,77	0,72	1,24	1,57	0,81	0,82	0,84
Sinergia de dulzura (%)	29,9	38,9	-19,4	-36,3	23,4	21,2	18,6

TABLA 6

Sacarosa al 3 % (dulzura real)	Ej. A NHDC:gCD 1:1	Ej. B NHDC:gCD 1:3	Comp. A NHDC:bCD 1:1	Comp. B NHPD:bCD 1:3	Ej. C NHDC:gCD 1,5:1	Ej. D NHDC:gCD 1:6	Ej. E NHDC:gCD 1:10
Conc. equisweet(ppm)	42,00	90,00	82,00	185,00	32,00	180,00	300,00
NHDC contenida (ppm)	13,48	12,24	28,78	28,31	12,67	13,02	13,03
gCD/bCD contenidas (ppm)	28,52	77,76	53,22	156,69	17,64	158,34	264,17
Dulzura esperada (%)	1,70	1,56	3,62	3,61	1,80	1,86	1,86
Sinergia de dulzura (%)	76,5	92,3	-17,1	-16,9	66,6	61,5	61,1

Por ejemplo, para un nivel de sacarosa al 1% (Tabla 5), la dulzura esperada de 12 ppm de la composición del Ejemplo A (primera columna) se calcula usando la Fórmula I de la siguiente manera:3,85 10^{-4} x 2000 + 8,12 10^{-4} x 0,4, es decir, equivalencia de sacarosa al 0,77 %.Dado que la dulzura real es equivalente a sacarosa al 1 %, la sinergia se puede calcular usando la Fórmula II de la siguiente manera:1-0,77/0,77, es decir, 29,9 % de sinergia.

De forma análoga, para un nivel de sacarosa al 3% (Tabla 6), la dulzura esperada de 42 ppm de la composición del Ejemplo A (primera columna) se calcula usando la Fórmula I de la siguiente manera:13,48 10^{-4} x 1250 + 28,52 10^{-4} x 0,3529, es decir, equivalencia de sacarosa al 1,70 %.Luego, la sinergia se puede calcular usando la Fórmula II de la siguiente manera:(3-1,70)/1,70, es decir, 76,5 % de sinergia.

Todos los valores de dulzura esperada y sinergia de dulzura en las Tablas 5 y 6 se calcularon de manera análoga, utilizando los valores apropiados del poder edulcorante relativo (de acuerdo con la Tabla 4) y el valor de dulzura real apropiado (ya sea 1 % o 3 %).

Ejemplo 4: Evolución del poder edulcorante con el nivel de dulzura

Tal como se describe anteriormente en el Ejemplo 3, el poder edulcorante relativo de un compuesto dado, a un nivel de dulzura dado, indica cuántas veces más dulce que la sacarosa es el compuesto, y el valor se calcula como la relación entre la concentración de sacarosa y la concentración equisweet del compuesto.

El poder edulcorante relativo de NHDC a niveles de sacarosa al 1 % y 3 % se calculó en el Ejemplo 3, y se muestra en la Tabla 4.

El poder edulcorante de las composiciones de la invención con relación a la sacarosa se puede calcular de forma análoga, a un nivel dado de sacarosa. Por lo tanto, por ejemplo, dado que 12 y 42 ppm de la composición del Ejemplo A son equisweet respecto a soluciones de sacarosa al 1 % y 3 %, respectivamente (ver Tabla 3), se deduce que la composición del Ejemplo A es 833 y 714 veces más dulce que la sacarosa , a niveles de sacarosa al 1 % y 3 %, respectivamente.

De manera similar, dado que 26 y 90 ppm de la composición del Ejemplo B son equisweet respecto a soluciones de sacarosa al 1 % y 3 %, respectivamente (ver Tabla 3), se deduce que la composición del Ejemplo B es 385 y 333 veces más dulce que la sacarosa, a niveles de sacarosa al 1 % y 3 % , respectivamente.

Los valores del poder edulcorante relativo de cada sustancia, y también los de las composiciones de los Ejemplos A-D se resumen a continuación en la Tabla 7.

TABLA 7

	Poder edulcorante relativo				
Nivel de sacarosa	NHDC	Ej. A NHDC:gCD 1:1	Ej. B NHDC:gCD 1:3	Ej. C NHDC:gCD 1,5:1	Ej. D NHDC:gCD 1:6
1 %	2000	833	385	1111	200
3 %	1250	714	333	937	167

Los resultados de la Tabla 7 se representan en el gráfico de la Figura 3.

Ejemplo 5: Perfil de sabor

El perfil de sabor general logrado con la composición edulcorante de la presente invención se evaluó y comparó con el perfil de sabor objetivo de sacarosa.

Para este ensayo, se evaluaron todas las muestras al mismo nivel de dulzura, por lo que cada muestra se usó a una concentración que fue equisweet respecto a sacarosa al 3 %.Para cada muestra, se evaluaron los siguientes parámetros:

- Tiempo hasta la primera detección de dulzura
- Tiempo hasta la dulzura máxima
- Persistencia (tiempo para que la dulzura desaparezca)
- Mal sabor: mentol, regaliz (cualquier sabor que sea distinto a la dulzura)
- Sensación en la boca (densidad, es decir, la viscosidad percibida en la boca)

Un panel de sabor calibrado realizó estas evaluaciones y las llevó a cabo a temperatura ambiente.

Cada uno de esos parámetros se evaluó en una escala de 0 a 5 puntos. Los valores de sacarosa fueron la referencia y se consideraron el objetivo a igualar.

Los resultados obtenidos con esta prueba se resumen en la siguiente tabla:

TABLA 8

Descriptores sensoriales	Sacarosa (3 %)	NHDC (24 ppm)	Ej. A (42 ppm)	Ej. B (90 ppm)
Dulzura total	5,00	5,00	5,00	5,00

Tiempo hasta primera dulzura	1,00	3,75	3,25	3,00
Tiempo hasta la dulzura máxima	2,00	4,25	3,25	2,75
Persistencia	2,00	4,00	3,50	2,75
Mal sabor: mentol, regaliz	0,00	3,25	2,50	2,00
Sensación en la boca (densidad)	4,00	1,75	2,50	3,00

Los resultados de la Tabla 8 se muestran gráficamente en la Figura 4, en forma de una gráfica de araña.

Ejemplo 6: Bebida edulcorada

Se preparó una bebida gaseosa de naranja de referencia endulzada con jarabe de maíz con alto contenido de fructosa (HFCS), utilizando los ingredientes enumerados en la Tabla 9 (Fórmula 1).Todos los porcentajes en la tabla son en peso.

TABLA 9

Ingrediente	Fórmula 1 (referencia)	Fórmula 2	Fórmula 3
HFCS-42* (71 °Bx) (reducción de azúcar)	15,27 % (0 %)	13,75 % (10 %)	13,75 % (10 %)
NHDC	-	10 ppm	-
Ejemplo B (NHDC:bCD 1:3) (contenido de NHDC)	-	-	33 ppm (4,5 ppm)
Benzoato de sodio	0,02 %	0,02 %	0,02 %
Sorbato de potasio	0,02 %	0,02 %	0,02 %
Ácido cítrico	0,34 %	0,34 %	0,34 %

Color naranja de gaseosa	0,05 %	0,05 %	0,05 %
Sabor de gaseosa de naranja	0,22 %	0,22 %	0,22 %
Agua	84,08 %	85,61 %	85,61 %
Total	100,00 %	100,00 %	100,00 %

* HFCS-42 = HFCS con 42 % de contenido de fructosa.

Para preparar las bebidas, se siguió el siguiente proceso. El jarabe de maíz con alto contenido de fructosa se pesó en un vaso de precipitado de 1 L. Los ingredientes menores restantes (benzoato de sodio, sorbato de potasio, ácido cítrico, color de refresco de naranja y sabor de refresco de naranja) se pesaron por separado en vasos de precipitado pequeños, y se agregó agua a cada uno de los vasos de precipitado pequeños y se mezcló hasta solubilizar cada ingrediente. Una vez disuelto, todos esos ingredientes menores se agregaron al vaso de precipitado de 1L con el HFCS. La solución obtenida se mezcló completamente y se agregó agua gradualmente a 1 kg.

Para analizar la posible sustitución de HFCS con NHDC y con la composición de la presente invención (Ejemplo B), se preparó una solución madre de NHDC al 0,1% en agua mediante la adición gradual de 0,1 g de NHDC a 99,9 g de agua, mezclando y calentando hasta 66 ºC durante 15 minutos hasta obtener una solución amarillenta. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Análogamente, se preparó una solución madre al 1% del Ejemplo B en agua mediante la adición de 1 g del Ejemplo B a 99 g de agua y mezclando, de forma de obtener una solución amarillenta.

Luego, se determinó la sustitución máxima de azúcar con NHDC mediante el reemplazo de cantidades crecientes de HFCS con NHDC y luego haciendo pasar la referencia y el prototipo por una prueba triangular con un panel calibrado. Por lo tanto, el criterio para determinar la sustitución máxima de azúcar no fue simplemente el factor equisweet entre la referencia y el prototipo, sino el perfil de sabor general.

La sustitución máxima de azúcar alcanzada con NHDC sin ninguna diferencia significativa en una prueba triangular fue de 10% (Fórmula 2 de la Tabla 9).Esta sustitución se obtuvo con 10 ppm de NHDC.

En una segunda etapa, el panel determinó la cantidad del Ejemplo B (composición que contiene una relación molar NHDC:bCD de 1:3) para obtener la misma sustitución de azúcar. Se alcanzó la misma sustitución de azúcar al 10 % con 33 ppm de la composición del Ejemplo B, que contenía 4,5

ppm de NHDC (Fórmula 3 de la Tabla 9).

Ejemplo 7: Bebida edulcorada

El propósito de este ejemplo fue maximizar la sustitución de azúcar en una bebida gaseosa a base de jugo de naranja mientras se mantiene el mismo perfil de sabor general. Un panel calibrado no pudo distinguir la referencia de los diferentes prototipos en las pruebas triangulares.

El producto de referencia (Fórmula 1 de la Tabla 10) contenía una adición de sacarosa al 10 %.La sustitución máxima de sacarosa lograda con NHDC fue del 15 % del 10 % inicial, usando 10 ppm de NHDC (Fórmula 2 de la Tabla 10).Con la composición edulcorante de la presente invención, fue posible aumentar la sustitución de sacarosa, hasta un 25 % sin cambiar el perfil de sabor de la bebida (Fórmula 3 de la Tabla 10).

La composición de cada bebida se describe en la Tabla 10.Para la preparación de estas bebidas, se utilizaron un concentrado de jugo de naranja a 65 °Bx (Dallant) y saborizante de naranja #2N341/C (Dallant).Todos los porcentajes en la tabla son en peso.

TABLA 10

Ingrediente	Fórmula 1 (referencia)	Fórmula 2	Fórmula 3
Sacarosa (reducción de sacarosa)	10,000 % (0 %)	8,500 % (15 %)	7,500 % (25 %)
NHDC	-	8,0 ppm	-
Ejemplo B (NHDC:bCD 1:3) (contenido de NHDC)	-	-	80,0 ppm (10,9 ppm)
Concentrado de jugo de naranja (65 °Bx)	1,850 %	1,850 %	1,850 %
Benzoato de sodio	0,015 %	0,015 %	0,015 %
Ácido cítrico	0,225 %	0,225 %	0,225 %
Saborizante de naranja	0,100 %	0,100 %	0,100 %
Color naranja	0,100 %	0,100 %	0,100 %

Agua	87,710 %	89,210 %	90,210 %
Total	100,00 %	100,00 %	100,00 %

Ejemplo 8: Chocolate amargo edulcorado

Se prepararon diferentes fórmulas de chocolate amargo edulcorado mediante el uso de los ingredientes enumerados en la Tabla 11. Los porcentajes en la tabla se expresan en peso.

TABLA 11

Ingrediente	Fórmula 1 (referencia)	Fórmula 2	Fórmula 3	Fórmula 4
Azúcar en polvo (reducción de azúcar)	6,00 %	5,40 % (10,00 %)	4,91 % (18,17 %)	4,32 % (28,00 %)
Sol. glicerol NHDC al 1 % (Contenido de NHDC)	-	0,03 % (3 ppm)	-	-
Ejemplo B composición (NHDC:bCD 1:3) (contenido de NHDC)	-	-	0,0022 % (3 ppm)	0,004 % (5,45 ppm)
Chocolate con 70 % de cacao	hasta 100 %	hasta 100 %	hasta 100 %	hasta 100 %
Total	100,00 %	100,00 %	100,00 %	100,00 %

El producto de referencia (Fórmula 1 de la Tabla 11) contenía un chocolate comercial con 70% de contenido de cacao (Lindt®) y 6% de azúcar en polvo.

En todos los ensayos realizados, el objetivo era maximizar la sustitución de sacarosa mientras se mantenía el mismo perfil de sabor general. Un panel calibrado no pudo distinguir la referencia de los diferentes prototipos evaluados.

En una primera prueba, se evaluó la sustitución máxima de sacarosa con NHDC sola. En este caso, se agregó NHDC en forma de una solución al 1 % en glicerol, y la sustitución máxima de azúcar en este caso fue de 10 % de sacarosa (del 6 % inicial de la fórmula).Esta reducción se logró usando 0,03 % de la solución de glicerol, equivalente a 3 ppm de NHDC (Fórmula 2 de la Tabla 11).

Mediante el uso de la misma cantidad de NHDC pura, es decir, 3 ppm, pero contenida dentro de la composición del Ejemplo B (equivalente a 22 ppm del Ejemplo B), se descubrió que era posible sustituir un porcentaje mayor de azúcar del producto de referencia, hasta 18,17 % de azúcar (Fórmula 3 de la Tabla 11).

En otro ensayo, se determinó la sustitución máxima de sacarosa con la composición del Ejemplo B. Mediante el uso de esta composición, fue posible reducir hasta el 28 % de azúcar del producto de referencia sin cambiar el perfil de sabor del producto, con el uso de 40 ppm del Ejemplo B (que contiene 5,45 ppm de NHDC) (Fórmula 4 de la Tabla 11) .

El método utilizado para preparar los productos de chocolate amargo de este ensayo fue el que figura a continuación. En primer lugar, se preparó una solución de NHDC al 1 % en glicerol mediante la adición gradual de 1 g de NHDC a 99 g de glicerol, mezclando y calentando hasta 60 ºC durante 15 minutos, hasta obtener una solución transparente. La solución se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. El chocolate amargo se pesó y se calentó hasta 45 ºC y, cuando el chocolate se derritió por completo, se agregó azúcar en polvo y, opcionalmente, también la solución de glicerol NHDC al 1 % o la composición del Ejemplo B, y luego la mezcla se mezcló por completo. La mezcla se calentó hasta alcanzar 45 ºC, luego se dejó enfriar hasta 30 ºC y luego se vertió en moldes (6 g/porción).Los moldes con el chocolate se pusieron en el refrigerador para un endurecimiento más rápido.

Ejemplo 9: Composiciones para enmascarar el sabor

Se prepararon diferentes composiciones para enmascarar el sabor, como complejos de neohesperidina dihidrochalcona con gamma-ciclodextrina (gCD) o beta-ciclodextrina (bCD), usando diferentes relaciones molares, tal como se describe en la Tabla 12.La empresa Ferrer HealthTech suministró la NHDC y Wacker suministró las ciclodextrinas.

TABLA 12

Agente para enmascarar el sabor	Ciclodextrina	Relación NHDC:CD
Ejemplo A	gCD	1:1
Ejemplo B	gCD	1:3
Ejemplo C	gCD	1,5:1
Ejemplo D	gCD	1:6

Ejemplo E	gCD	1:10
Ejemplo F	bCD	1:1
Ejemplo G	bCD	1:3

Las composiciones edulcorantes empleadas se encontraban en forma de complejo.

Para preparar el complejo del Ejemplo A, se agregó NHDC (14,0 g, 20,6 mmol) a una solución agitada de gCD (30 g, 20,6 mmol) en agua desionizada (500 ml).La mezcla se agitó durante una hora a 20-25 ºC, hasta la disolución completa. La solución se aclaró a través de un filtro de 0,8 µm para eliminar partículas insolubles. Se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanquecino (40 g) de complejo 1:1.

Para preparar el complejo del Ejemplo B, se agregó NHDC (7,5 g, 11 mmol) a una solución agitada de gCD (47,7 g, 33 mmol) en agua desionizada (500 ml).La mezcla se agitó durante una hora a 20-25 ºC, hasta la disolución completa. La solución se aclaró a través de un filtro de 0,8 µm para eliminar partículas insolubles. Se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanquecino (54 g) de complejo 1:3.

Los complejos NHDC-gCD de los Ejemplos C, D y E se prepararon en las mismas condiciones que las descritas anteriormente para los Ejemplos A y B.

Para preparar el complejo del Ejemplo F, se agregó NHDC (7,0 g, 10,2 mmol) a una solución agitada de bCD (13,4 g, 10,2 mmol) en agua desionizada (900 ml) a 50 ºC. La mezcla se agitó durante dos horas a 50 ºC, hasta la disolución completa. La solución se aclaró a través de un filtro de 0,8 µm para eliminar partículas insolubles. Se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanquecino (18,1 g) de complejo 1:1.

Para preparar el complejo del Ejemplo G, se agregó NHDC (4,0 g, 5,8 mmol) a una solución agitada de bCD (22,9 g, 17,5 mmol) en agua desionizada (1500 ml) a 50 ºC. La mezcla se agitó durante dos horas a 50 ºC, hasta la disolución completa. La solución se aclaró a través de un filtro de 0,8 µm para eliminar partículas insolubles. Se retiró el solvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanquecino (23,9 g) de complejo 1:3.

Ejemplo 10: Enmascaramiento del sabor amargo del paracetamol

Se sometió a ensayo el efecto de enmascaramiento de la amargura contra el paracetamol. El efecto antiamargura se midió como un perfil de dosis-respuesta contra una solución de paracetamol.

Las siguientes sustancias se sometieron a ensayo: NHDC sola, gamma-ciclodextrina sola y composiciones que comprenden NHDC y gamma-ciclodextrina en una relación molar 1:3 (Ejemplo B), 1,5:1 (Ejemplo C), 1:6 (Ejemplo D) y 1:10 (Ejemplo E) .

Para evaluar el efecto de enmascaramiento de cada sustancia, se prepararon varias soluciones acuosas, cada una con 5000 ppm de paracetamol y diferentes concentraciones de la sustancia analizada, a saber, 5, 25, 50, 75 y 100 ppm.

Un panel de prueba calibrado comparó cada solución con varias soluciones de paracetamol en agua a diferentes concentraciones, y determinó la solución de paracetamol equibitter. La solución equibitter se calculó como el promedio de todas las evaluaciones del panel.

Entonces, el efecto de enmascaramiento se calculó a partir de la cantidad de referencia de paracetamol contenida en cada solución analizada (5000 ppm) y la cantidad de paracetamol en la solución de equibitter, mediante el uso de la siguiente fórmula (Fórmula III):

$$\text{Efecto de enmascaramiento} = \frac{5000 - \text{Cantidad Equibitter de paracetamol (ppm)}}{5000}$$

Así, por ejemplo, una solución que contenía 5000 ppm de paracetamol y 100 ppm de NHDC fue equibitter respecto a una solución que contenía 3266,7 ppm de paracetamol. Por lo tanto, el efecto de enmascaramiento fue del 34,67 %.

Del mismo modo, se calculó el efecto de enmascaramiento para cada sustancia en cada concentración. Los resultados se enumeran en la Tabla 13.

TABLA 13

Conc. (ppm)	Efecto de enmascaramiento (%)						
	NHDC	gCD	Ej. A NHDC:gCD (1:1)	Ej. B NHDC:gCD (1:3)	Ej. C NHDC:gCD (1,5:1)	Ej. D NHDC:gCD (1:6)	Ej. E NHDC:gCD (1:10)
5	6,00	1,00	1,33	2,00	3,00	6,00	4,00
25	14,00	2,00	5,67	6,67	9,00	7,70	5,30
50	15,33	4,00	9,33	12,00	10,00	9,30	8,70
75	27,00	5,00	22,00	18,33	14,00	12,00	10,70
100	34,67	6,00	30,67	27,00	14,50	15,30	12,00

Para calcular las sinergias de enmascaramiento entre gamma-ciclodextrina y NHDC, en primero lugar, para cada cantidad de la combinación (Ejemplos A-E), usando el peso molecular de cada componente, se calcularon las cantidades de gamma-ciclodextrina y NHDC contenidas en este. Por ejemplo, 100 ppm del Ejemplo B contienen 13,61 ppm de NHDC y 86,39 ppm de gamma-ciclodextrina. Luego, se calculó la contribución antiamargura de cada componente en la composición, con base en los datos de la Tabla 13.Por ejemplo, 13,61 ppm de NHDC proporcionan un 9,44 % de efecto de enmascaramiento y 86,39 ppm de gamma-ciclodextrina proporcionan un 5,46 % de efecto de enmascaramiento (los efectos antiamargura para cada concentración específica se calcularon mediante interpolación de los puntos de datos en la Tabla 13). Por lo tanto, el efecto de enmascaramiento esperado se calcula como la suma de las contribuciones de cada componente. Por ejemplo, el efecto de enmascaramiento esperado de 100 ppm del Ejemplo B es 14,90 % (es decir, 9,44 más 5,46).

Por último, la sinergia de enmascaramiento se calcula usando la Fórmula IV:

$$\text{Sinergia de enmascaramiento (\%)} = \frac{\text{Efecto de enmascaramiento real} - \text{Efecto de enmascaramiento esperado}}{\text{Efecto de enmascaramiento esperado}} \text{x}100$$

Los resultados correspondientes a la composición de NHDC-gCD con una relación molar de 1:3 se describen en la Tabla 14.

TABLA 14

[Ej. B] (ppm)	[gCD] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de gCD esperada (%)	[NHDC] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de NHDC esperada (%)	Efecto de enmascaramiento esperado (%)	Efecto de enmascaramiento real (%)	Sinergia (%)
5	4,32	0,86	0,68	0,82	1,68	2,00	19,01
25	21,60	1,83	3,40	4,08	5,91	6,67	12,75
50	43,19	3,46	6,81	6,72	10,18	12,00	17,91

75	64,79	4,59	10,21	8,08	12,67	18,33	44,64
100	86,39	5,46	13,61	9,44	14,90	27,00	81,21

También se evaluó el efecto de enmascaramiento de los Ejemplos C (NHDC:gCD 1,5:1), D (NHDC:gCD 1:6) y E (NHDC:gCD 1:10).Se prepararon soluciones acuosas, cada una de las cuales contenía 5000 ppm de paracetamol y diferentes concentraciones de cada una de las formulaciones probadas, Ej. C-E, a saber, 25 y 50 ppm. Los resultados se describen en las Tablas 15 a 17.

TABLA 15

[Ej. C] (ppm)	[gCD] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de gCD esperada (%)	[NHDC] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de NHDC esperada (%)	Efecto de enmascaramiento esperado (%)	Efecto de enmascaramiento real (%)	Sinergia (%)
25	14,55	1,16	10,45	5,85	7,02	9,00	28,28
50	29,10	2,33	20,90	6,41	8,74	10,00	14,45

TABLA 16

[Ej. D] (ppm)	[gCD] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de gCD esperada (%)	[NHDC] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de NHDC esperada (%)	Efecto de enmascaramiento esperado (%)	Efecto de enmascaramiento real (%)	Sinergia (%)
25	23,10	1,85	1,90	1,06	2,91	7,67	163,28
50	46,20	3,70	3,80	1,17	4,86	9,33	91,99

TABLA 17

[Ej. E] (ppm)	[gCD] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de gCD esperada (%)	[NHDC] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de NHDC esperada (%)	Efecto de enmascaramiento esperado (%)	Efecto de enmascaramiento real (%)	Sinergia (%)
25	23,83	1,91	1,18	0,66	2,56	5,33	108,01
50	47,65	3,81	2,35	0,72	4,53	8,67	91,20

Ejemplo 11: Enmascaramiento de la amargura de la quinina

Se sometió a ensayo el efecto de enmascaramiento de la amargura contra la quinina, siguiendo un procedimiento análogo al que se usó en el Ejemplo 10 para el paracetamol.

Las siguientes sustancias se sometieron a ensayo: NHDC sola, beta-ciclodextrina sola, una composición que comprende NHDC y beta-ciclodextrina en una relación molar 1:1 (Ejemplo F) y una composición que comprende NHDC y beta-ciclodextrina en una relación molar 1:3 (Ejemplo G).

De forma análoga al Ejemplo 10, se prepararon varias soluciones acuosas, cada una con 250 ppm de quinina y diferentes concentraciones de la sustancia analizada, a saber, 5, 25, 50, 75 y 100 ppm. Para cada solución analizada, un panel de prueba determinó la solución de quinina equibitter, y se calculó el efecto de enmascaramiento con una fórmula análoga a la fórmula III (sustituyendo 5000 con 259).Los efectos de enmascaramiento para cada sustancia en cada concentración analizada se enumeran en la Tabla 18.

TABLA 18

Concentración (ppm)	Efecto de enmascaramiento (%)			
	NHDC	bCD	Ejemplo F (1:1 NHDC:bCD)	Ejemplo G (1:3 NHDC:bCD)
5	5,00	0,00	5,00	1,67
25	13,33	6,67	20,00	15,00
50	30,00	11,67	30,00	31,67
75	48,33	16,67	33,33	40,00

100	50,00	13,33	45,00	48,33

Las sinergias de enmascaramiento entre beta-ciclodextrina y NHDC en los Ejemplos F y G se calcularon siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 10.Por lo tanto, usando el peso molecular de cada componente, se calcularon las cantidades de beta-ciclodextrina y NHDC contenidas en cada cantidad de las combinaciones de los Ejemplos F y G y, a continuación, se calculó la contribución antiamargura de cada componente con base en los datos de la tabla 19.El efecto de enmascaramiento esperado se calculó como la suma de las contribuciones de cada componente y, por último, se calculó la sinergia de enmascaramiento (usando la Fórmula IV).

Los resultados para los Ejemplos F y G se describen en las Tablas 19 y 20, respectivamente.

TABLA 19

[Ej. F] (ppm)	[bCD] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de bCD esperada (%)	[NHDC] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de NHDC esperada (%)	Efecto de enmascaramiento esperado (%)	Efecto de enmascaramiento real (%)	Sinergia (%)
5	3,25	0,00	1,75	1,75	1,75	5,00	185,15
25	16,23	3,74	8,77	6,57	10,31	20,00	93,91
50	32,47	8,16	17,53	10,22	18,38	30,00	63,20
75	48,70	11,41	26,30	14,20	25,61	33,33	30,17
100	64,93	14,65	35,07	20,05	34,70	45,00	29,69

TABLA 20

[Ej. G] (ppm)	[bCD] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de	[NHDC] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de	Efecto de enmascaramiento esperado	Efecto de enmascaramiento real	Sinergia (%)

		bCD esperada (%)		NHDC esperada (%)	(%)	(%)	
5	4,24	0,00	0,76	0,76	0,76	1,67	118,49
25	21,19	5,40	3,81	3,81	9,21	15,00	62,88
50	42,37	10,14	7,63	6,10	16,24	31,67	95,04
75	63,56	14,38	11,44	7,68	22,06	40,00	81,30
100	84,74	15,37	15,26	9,27	24,64	48,33	96,15

Ejemplo 12: Enmascaramiento de la astringencia del extracto de té verde

La capacidad de enmascaramiento del sabor de astringencia se midió usando la misma metodología descrita para la capacidad de enmascaramiento de la amargura (Ejemplos 10 y 11).

Se analizaron las siguientes sustancias: una composición que comprende NHDC y gamma-ciclodextrina en una relación molar 1:3 (Ejemplo B) y una composición que comprende NHDC y beta-ciclodextrina en una relación molar 1:3 (Ejemplo G), así como NHDC sola, gamma-ciclodextrina sola y beta-ciclodextrina sola. Los enmascaradores de sabor evaluados se disolvieron en agua, junto con 5 ppm de extracto de té verde.

Primero, un panel de sabor calibrado comparó una solución preparada con 30 ppm del Ejemplo G y 5 ppm de extracto de té verde con diferentes soluciones base de extracto de té verde en agua, y determinó la base igualmente astringente en solución de agua. A continuación, se prepararon dos soluciones que contenían, respectivamente, la cantidad proporcional de NHDC y beta-ciclodextrina contenida en 30 ppm del Ejemplo G, junto con 5 ppm de extracto de té verde, y el panel de sabor determinó la base igualmente astringente en solución de agua para ambas soluciones.

El efecto de enmascaramiento para cada sustancia se calculó usando una fórmula análoga a la Fórmula III (sustituyendo 5000 con 5), y la sinergia de enmascaramiento de astringencia entre beta-ciclodextrina y NHDC en el Ejemplo G se calculó usando la Fórmula IV.

Los efectos de enmascaramiento y la sinergia de enmascaramiento de astringencia entre gamma-ciclodextrina y NHDC para 30 ppm del Ejemplo B se calcularon de manera análoga.

Los resultados se muestran en la Tabla 21:

TABLA 21

Ej.	[gCD] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de gCD esperada (%)	[NHDC] (ppm)	Contribución de enmascaramiento de NHDC esperada (%)	Efecto de enmascaramiento esperado (%)	Efecto de enmascaramiento real (%)	Sinergia (%)
G	25,60	28,00	4,40	10,00	38,00	50,00	33,33
B	25,92	19,00	4,08	8,00	27,00	33,00	23,26

Ejemplo 13: Caracterización de ^{1}H NMR del complejo NHDC:gCD

La composición del Ejemplo A está en forma de un complejo que tiene una relación molar 1:1, NHDC:gCD. Se preparó tal como se describe en los Ejemplos 1 y 9.

El espectro ^{1}H NMR de este complejo se registró en D_2O a 400 MHz, y se muestra en la Figura 5.

Además, también se registraron la ^{1}H NMR de gamma-ciclodextrina pura en D_2O a 400 MHz (Figura 6) y la ^{1}HNMR de NHDC pura en DMSO deuterado (DMSO-d6) a 400 MHz (Figura 7) y se compararon con el espectro de el complejo.

La Tabla 22 a continuación muestra específicamente la comparación en los cambios químicos en la ^{1}H NMR para los protones H1 a H6 de la gamma-ciclodextrina pura (Figura 6) contra los cambios químicos de los protones equivalentes en el complejo (Figura 5). Cada protón en el gamma-CD se identifica en la fórmula esquemática que se muestra en la Figura 8.

TABLA 22

H en gamma-CD	gCD (δ (ppm))	Ejemplo A (δ (ppm))	Δδ (ppm)
H_1	5,016	4,971	0,045
H_2	3,841	3,760	0,081
H_3	3,561	3,540	0,021
H_4	3,495	3,465	0,030

H_5	3,759	3,673	0,086
H_6	3,778	3,701	0,077

Se puede observar que hay una variación en los cambios químicos en el complejo en comparación con la ciclodextrina sola (última columna de la tabla).

De forma análoga, la Tabla 23 a continuación muestra específicamente la comparación en los cambios químicos en la ^{1}H NMR para los protones de NHDC pura (Figura 7) contra los cambios químicos de los protones equivalentes cuando NHDC forma parte del complejo en el Ejemplo A (Figura 5). Cada protón en NHDC se identifica en la fórmula esquemática de la Figura 9.

TABLA 23

H en NHDC	NHDC (δ (ppm))	Ejemplo A (δ (ppm))	Δδ (ppm)
H-5’	6,788	6,688	0,100
H-2’	6,647	6,519	0,128
H-6’	6,587	6,357	0,230
H-6 H-8	5,998	5,907 5,050	0,091 0,948
G-1	5,121	5,010	0,111
CH_2 (2)	2,723 (t)	2,611 (m)	0,112
CH_2 (3)**	3,251 (t)	3,050 (m)	0,201

Se puede observar que hay una variación en los cambios químicos en el complejo en comparación con la NHDC sola (última columna de la tabla).

Además, también se puede observar que los protones H-6 y H-8, que son químicamente equivalentes en NHDC pura, se diferencian en el complejo del Ejemplo A. Además, los protones en los grupos metileno (CH_2) en las posiciones 2 y 3, que figuran como tripletes en la ^{1}H NMR de NHDC, figuran como multipletes en el complejo.