

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 975 751**

51 Int. Cl.:

A23L 27/30 (2006.01)
A23L 27/10 (2006.01)
A23G 4/06 (2006.01)
A23G 4/10 (2006.01)
A23G 4/14 (2006.01)
A23L 27/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.02.2017** **PCT/US2017/019952**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.09.2017** **WO17151616**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.02.2017** **E 17760611 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.01.2024** **EP 3422873**

54 Título: **Formulaciones edulcorantes de larga duración**

30 Prioridad:

01.03.2016 US 201662301976 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2024

73 Titular/es:

WM. WRIGLEY JR. COMPANY (100.0%)
1132 W. Blackhawk Street
Chicago, IL 60642, US

72 Inventor/es:

MO, XIAOQUN;
HSU, APRIL y
BARKALOW, DAVID, G.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 975 751 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones edulcorantes de larga duración

5 CAMPO

El objeto divulgado en el presente documento se refiere a productos de confitería que comprenden formulaciones edulcorantes de larga duración. Específicamente, la presente divulgación se refiere a un producto de confitería que comprende composiciones que incluyen uno o más compuestos edulcorantes. Las composiciones pueden incluir combinaciones de compuestos que pueden usarse para mejorar un atributo edulcorante, tal como la duración del dulzor sin aumentar el amargor.

ANTECEDENTES

Los glucósidos de esteviol son los precursores de muchos edulcorantes naturales de alta potencia. Los glucósidos se extraen de las hojas de la planta *stevia rebaudiana*. Las hojas de *Stevia rebaudiana* Bertoni se han utilizado por los nativos de Paraguay para endulzar bebidas durante siglos. La planta es la fuente de varios glucósidos diterpenoides de ent-kaureno dulces.

Los glucósidos de esteviol identificados incluyen esteviósido, esteviolbósido, rubusósido, rebaudiósido A, rebaudiósido B, rebaudiósido C, rebaudiósido D, rebaudiósido E, rebaudiósido F, rebaudiósido M y dulcósido A. Cada glucósido de esteviol está presente en la planta en diferentes concentraciones y posee una potencia edulcorante y un sabor diferente. El esteviósido y el rebaudiósido A son los glucósidos más frecuentes. En particular, el rebaudiósido A se describe como 200 veces más dulce que el azúcar. Los glucósidos de esteviol, a diferencia del azúcar normal, no afectan el nivel de azúcar en la sangre cuando se consumen. En consecuencia, estos compuestos han ganado popularidad como alternativas bajas en carbohidratos y sustitutos del azúcar en productos de confitería tales como goma de mascar. Estos edulcorantes de alta potencia no añaden calorías al producto final ni provocan caries.

Sin embargo, el rebaudiósido A a menudo presenta una mayor percepción de amargor debido a su rápida liberación de la goma de mascar durante la masticación. Este aumento del amargor puede estar relacionado con una disminución más rápida del dulzor. Por lo tanto, existe la necesidad de retrasar la liberación de glucósidos de esteviol de los productos de confitería para mejorar la duración del dulzor de la goma de mascar y al mismo tiempo reducir el amargor percibido. El objeto divulgado en el presente documento aborda este problema. El documento WO9103147A2 proporciona un procedimiento para producir una goma de mascar con un edulcorante de esteviósido de liberación retardada, así como la goma de mascar producida de esta forma; Indra Prakesh et al, "Development of Next Generation Stevia Sweetener: rebaudioside M", Foods, 2014, 3(1), 162-175 se refiere a rebaudiósido M como edulcorante potencial natural no calórico en productos alimenticios y de bebida; el documento WO2015023928A1 proporciona composiciones edulcorantes que incluyen al menos el 3% de rebaudiósido N en peso con respecto al peso total de compuestos edulcorantes en la composición edulcorante; y el documento US2015086695 proporciona composiciones edulcorantes, bebidas, procedimientos de preparación de las composiciones edulcorantes, procedimientos de uso de las composiciones edulcorantes y similares.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

El objeto divulgado en el presente documento se refiere a un producto de confitería que comprende una composición edulcorante que comprende al menos un compuesto encapsulado en el que el, al menos un, compuesto encapsulado se selecciona del grupo que consiste en rebaudiósido A, rebaudiósido D, rebaudiósido M y combinaciones de los mismos, y en el que el material encapsulante del, al menos un, compuesto encapsulado se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, etilcelulosa y combinaciones de las mismas, en el que el producto de confitería es una goma de mascar o un producto de confitería masticable, y en el que la composición edulcorante se añade para proporcionar una cantidad del 0,2 al 0,4% en peso de rebaudiósido A, rebaudiósido D, rebaudiósido M y combinaciones de los mismos en la goma de mascar o el producto de confitería masticable.

En determinadas formas de realización, el, al menos un, compuesto encapsulado está parcialmente encapsulado.

En otras formas de realización, el material encapsulante del, al menos un, compuesto encapsulado se selecciona del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), etilcelulosa y combinaciones de las mismas.

En determinadas formas de realización, la composición comprende además un edulcorante no nutritivo seleccionado del grupo que consiste en aspartamo, neotamo, advantamo, sucralosa, acesulfamo potásico (Acek), sacarina sódica, glicirricina, neohispidina dihidrocalcona (NHDC), neotamo, Lou Han Guo, brazeína, monatina, taumatina, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, monelina y combinaciones de los mismos.

El objeto divulgado en el presente documento es un producto de confitería que comprende la composición edulcorante, en el que el producto de confitería es goma de mascar o un producto de confitería masticable. En determinadas formas

de realización, la composición edulcorante está presente en la goma de mascar o el producto de confitería masticable en una cantidad de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 10% en peso o de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5% en peso.

Lo anterior ha delineado a grandes rasgos las características y ventajas técnicas de la presente solicitud para que se pueda comprender mejor la descripción detallada siguiente. A continuación se describirán características y ventajas adicionales de la solicitud que forman el objeto de las reivindicaciones de la solicitud. Los expertos en la técnica apreciarán que la concepción y la realización específica divulgadas pueden utilizarse fácilmente como base para modificar o diseñar otras estructuras para llevar a cabo los mismos propósitos de la presente solicitud. Los expertos en la técnica también comprenderán que construcciones equivalentes de este tipo no se apartan del alcance de la solicitud tal como se expone en las reivindicaciones adjuntas. Las características novedosas que se cree que son características de la solicitud, tanto en su organización como en su procedimiento de operación, junto con otros objetos y ventajas, se entenderán mejor a partir de la descripción siguiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1a - 1f proporcionan representaciones gráficas de atributos de compuestos específicos solos o en combinación tal como se proporcionan en el objeto divulgado. Específicamente, la figura 1a representa la intensidad del dulzor frente al tiempo de Reb A y Reb A encapsulado. La figura 1b representa la intensidad del dulzor a lo largo del tiempo de Reb D y Reb D encapsulado. La figura 1c representa la intensidad del dulzor de una mezcla de Reb A y Reb D y la mezcla encapsulada. La figura 1d muestra la intensidad del dulzor de sucralosa y sucralosa encapsulada. La figura 1e representa la intensidad del dulzor de Reb D, Reb D encapsulado, Reb A y Reb A encapsulado. La figura 1f representa la intensidad del dulzor de una mezcla de Reb A y Reb D, la mezcla encapsulada, Reb A y Reb A encapsulado. En cada gráfico, el tiempo se proporciona en minutos (eje x) y el atributo se evalúa en una escala de 10 puntos, siendo 0 el más bajo y 10 el más alto (eje y).

Las figuras 2a - 2f proporcionan representaciones gráficas de atributos de compuestos específicos solos o en combinación tal como se proporcionan en el objeto divulgado. Específicamente, la figura 2a representa la intensidad del amargor frente al tiempo de Reb A, Reb A encapsulado, Reb D y Reb D encapsulado. La figura 2b representa la intensidad del amargor a lo largo del tiempo de Reb D, Reb D encapsulado, una mezcla de Reb A y Reb D y la mezcla encapsulada. La figura 2c representa la intensidad del amargor de Reb A y el Reb A encapsulado. La figura 2d representa la intensidad del amargor de Reb D y el Reb D encapsulado. La figura 2e representa la intensidad del amargor de una mezcla de Reb A y Reb D y la mezcla encapsulada. La figura 2f muestra la intensidad del amargor de sucralosa y sucralosa encapsulada. En cada gráfico, el tiempo se proporciona en minutos (eje x) y el atributo se evalúa en una escala de 10 puntos, siendo 0 el más bajo y 10 el más alto (eje y).

Las figuras 3a - 3b proporcionan representaciones gráficas de diferentes atributos de compuestos edulcorantes específicos. Específicamente, la figura 3a representa la intensidad del dulzor frente al tiempo de Reb A y Reb A encapsulados. La figura 3b representa la intensidad metálica frente al tiempo de Reb A y Reb A encapsulado. En cada gráfico, el tiempo se proporciona en minutos (eje x), y el atributo se evalúa en una escala de 15 puntos, siendo 0 el más bajo y 15 el más alto (eje y).

Las figuras 4a - 4c proporcionan representaciones gráficas de diferentes atributos de compuestos edulcorantes específicos. Específicamente, la figura 4a representa la intensidad del dulzor frente al tiempo de una mezcla encapsulada de Reb A y Reb D, Reb D encapsulado y Reb A encapsulado. La figura 4b representa la intensidad metálica frente al tiempo de una mezcla encapsulada de Reb A y Reb D, Reb D encapsulado y Reb A encapsulado. La figura 4c muestra la intensidad del amargor frente al tiempo de una mezcla encapsulada de Reb A y Reb D, Reb D encapsulado y Reb A encapsulado. En cada gráfico, el tiempo se proporciona en minutos (eje x) y el atributo se evalúa en una escala de 15 puntos, siendo 0 el más bajo y 15 el más alto (eje y).

La figura 5 proporciona una representación gráfica de diferentes atributos de compuestos edulcorantes específicos formulados en goma de mascar. La figura 5 representa la intensidad metálica de Reb A, encapsulación 1 de Reb A y encapsulación 2 de Reb A. En cada gráfico, el tiempo se proporciona en minutos (eje x) y el atributo se evalúa en una escala de 15 puntos, siendo 0 el más bajo y 15 el más alto (eje y).

Las figuras 6a - 6d proporcionan representaciones gráficas de diferentes atributos de compuestos edulcorantes específicos formulados en goma de mascar. Específicamente, la figura 6a representa la intensidad del amargor frente al tiempo de Reb M puro, Reb A puro y una mezcla pura 1:1 de Reb M y Reb A. La figura 6b representa la intensidad del amargor frente al tiempo de Reb M puro, Reb A puro y una mezcla pura 1:3 de Reb M y Reb A. La figura 6c muestra la intensidad del amargor a lo largo del tiempo de Reb M encapsulado, Reb-A encapsulado y una mezcla encapsulada de Reb M y Reb A en una relación 1:1. La figura 6d representa la intensidad del amargor a lo largo del tiempo de Reb M encapsulado, Reb-A encapsulado y una mezcla

encapsulada de Reb M y Reb A en una relación 3:1. En cada gráfico, el tiempo se proporciona en minutos (eje x) y el atributo se evalúa en una escala de 10 puntos, siendo 0 el más bajo y 9 el más alto (eje y).

Las figuras 7a - 7d proporcionan representaciones gráficas de diferentes atributos de compuestos edulcorantes específicos formulados en goma de mascar. Específicamente, la figura 7a representa la intensidad del dulzor frente al tiempo de Reb M puro, Reb A puro y una mezcla pura 1:1 de Reb M y Reb A. La figura 7b representa la intensidad del dulzor frente al tiempo de Reb M puro, Reb A puro y una mezcla pura 1:3 de Reb M y Reb A. La figura 7c muestra la intensidad del dulzor a lo largo del tiempo de Reb M encapsulado, Reb-A encapsulado y una mezcla encapsulada de Reb M y Reb A en una relación 1:1. La figura 7d representa la intensidad del dulzor a lo largo del tiempo de Reb M encapsulado, Reb-A encapsulado y una mezcla encapsulada de Reb M y Reb A en una relación 3:1. En cada gráfico, el tiempo se proporciona en minutos (eje x) y el atributo se evalúa en una escala de 10 puntos, siendo 0 el más bajo y 9 el más alto (eje y).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tal como se ha señalado anteriormente, hasta la fecha, sigue existiendo una necesidad en la técnica de composiciones que proporcionen atributos edulcorantes duraderos a diversos productos de confitería. El objeto divulgado en el presente documento aborda esta necesidad mediante el uso de uno o más compuestos edulcorantes que proporcionan un dulzor prolongado sin un aumento del amargor.

1. Definiciones

Los términos y expresiones utilizados en la presente memoria descriptiva generalmente presentan sus significados normales en la técnica, dentro del contexto de este objeto divulgado y en el contexto específico en el que se utiliza cada término o expresión. Determinados términos o expresiones se explican a continuación, o en otra parte de la memoria descriptiva, para proporcionar orientación adicional al profesional en la descripción de las composiciones y procedimientos del objeto divulgado y cómo fabricarlos y utilizarlos.

Tal como se utiliza en el presente documento, el uso de la palabra "un" o "una", cuando se usa junto con la expresión "que comprende" en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva, puede significar "uno", pero también es consistente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno". Además, las expresiones "que tiene", "que incluye", "que contiene" y "que comprende" son intercambiables, y un experto en la técnica reconoce que estas expresiones son expresiones abiertas.

La expresión "alrededor de" o el término "aproximadamente" significan dentro de un intervalo de error aceptable para el valor particular determinado por un experto en la técnica, que dependerá en parte de cómo se mida o determine el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medida. Por ejemplo, "aproximadamente" puede significar dentro de 3 o más de 3 desviaciones estándar, según la práctica de la técnica. Alternativamente, "aproximadamente" puede significar un intervalo de hasta el 20%, preferentemente hasta el 10%, de forma más preferida hasta el 5%, y de forma aún más preferida hasta el 1% de un valor dado.

Tal como se utiliza en el presente documento, "ppm" significa partes por millón, y es un parámetro relativo al peso. Una parte por millón es un microgramo por gramo, de modo que un componente que está presente en 10 ppm está presente en 10 microgramos del componente específico por 1 gramo de la mezcla agregada.

Todos los porcentajes, partes y relaciones utilizados en el presente documento son en peso de la composición total, a menos que se especifique lo contrario.

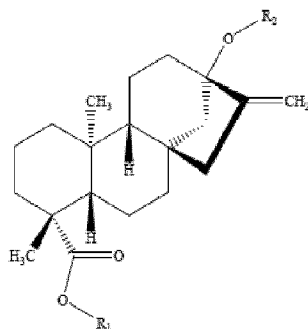
Tal como se utiliza en el presente documento, "mezclado" se refiere al proceso en el que la formulación edulcorante se mezcla con el producto completo o se añade al mismo o se mezcla con algunos o todos los componentes del producto durante la formación del producto o alguna combinación de estas etapas. Cuando se utiliza en el contexto de mezclado, el término "producto" se refiere al producto o cualquiera de sus componentes. Esta etapa de mezclado puede incluir un proceso seleccionado de la etapa de añadir la formulación edulcorante al producto, pulverizar la formulación edulcorante sobre el producto, producir un recubrimiento con la formulación edulcorante sobre el producto, suspender la formulación edulcorante en el producto, aplicar con brocha la formulación edulcorante sobre el producto, adherir la formulación edulcorante al producto, encapsular el producto con la formulación edulcorante, mezclar la formulación edulcorante con el producto y cualquier combinación de los mismos. La formulación edulcorante puede ser un líquido, un polvo seco, una pulverización, una pasta, una suspensión y cualquier combinación de los mismos.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "goma de mascar" se refiere a una sustancia aromatizada destinada a ser masticada. La expresión, tal como se utiliza en el presente documento, también incluye goma de mascar de globo y productos de confitería que contienen goma de mascar. En determinadas formas de realización, las formas de goma de mascar incluyen, pero sin limitación, pastillas, barras, bolas sólidas, bolas huecas, cortadas y envueltas, y gránulos o almohadillas. Tal como se usa en el presente documento, la base de goma de mascar contiene una porción de base de goma sin relleno y una porción de relleno de base de goma.

2. Formulaciones edulcorantes

La presente invención comprende formulaciones edulcorantes que incluyen al menos uno, dos, tres o más compuestos edulcorantes. En determinadas formas de realización, las formulaciones edulcorantes se pueden usar para aumentar la longevidad de un atributo edulcorante de una composición comestible, tal como goma de mascar. En formas de realización adicionales, las formulaciones edulcorantes proporcionan un atributo sensorial edulcorante duradero sin aumentar el sabor amargo o metálico en la composición de goma de mascar. La formulación edulcorante está encapsulada.

La formulación edulcorante comprende al menos un glucósido de esteviol. Estos glucósidos se extraen de la planta *stevia rebaudiana*. La planta es la fuente de una serie de glucósidos diterpenoides de ent-kaureno dulces representados en general por la estructura siguiente:



La formulación edulcorante comprende rebaudiósido A, rebaudiósido D, rebaudiósido M o combinaciones de los mismos. En otras formas de realización, los glucósidos empleados tienen una pureza de al menos aproximadamente el 85%, al menos aproximadamente el 90% o al menos aproximadamente el 95%. El peso molecular y la identificación de cada grupo R sustituyente de cada uno de estos glucósidos de esteviol se describen en la tabla 1 a continuación:

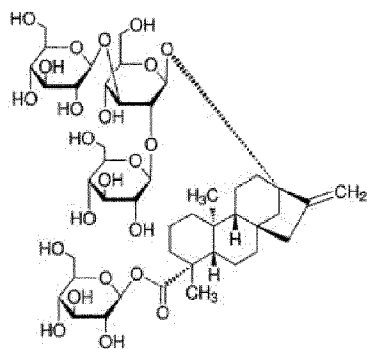
Tabla 1.

Edulcorante	Grupos R en el esqueleto de la figura anterior		Fórmula	Peso molecular (g/mol)
	R ₁	R ₂		
Rebaudiósido A	β-glc-	(β-glc) ₂ -β-glc-	C ₄₄ H ₇₀ O ₁₃	967.01
Rebaudiósido B	H	(β-glc) ₂ -β-glc-	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈	804.88
Rebaudiósido C	β-glc-	(β-glc, α-rha)-β-glc-	C ₄₄ H ₇₀ O ₂₂	951.01
Rebaudiósido D	β-glc-β-glc-	(β-glc) ₂ -β-glc-	C ₅₀ H ₈₀ O ₂₈	1129.15
Rebaudiósido E	β-glc-β-glc-	β-glc-β-glc-	C ₄₄ H ₇₀ O ₂₃	967.01
Rebaudiósido F	β-glc-	(β-glc, β-xyl)-β-glc-	C ₄₃ H ₆₈ O ₂₂	936.99
Rebaudiósido M	(β-glc) ₂ -β-glc	(β-glc) ₂ -β-glc-	C ₅₆ H ₉₀ O ₃₃	1291.3
Esteviósido	β-glc-	β-glc-β-glc-	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₈	804.88
Esteviolbósido	H	β-glc-β-glc-	C ₃₂ H ₅₀ O ₁₃	642.73
Ruvustásido	β-glc-	β-glc-	C ₃₂ H ₅₀ O ₁₃	642.73
Dulcósido A	β-glc-	α-rha-β-glc-	C ₃₈ H ₆₀ O ₁₇	788.87

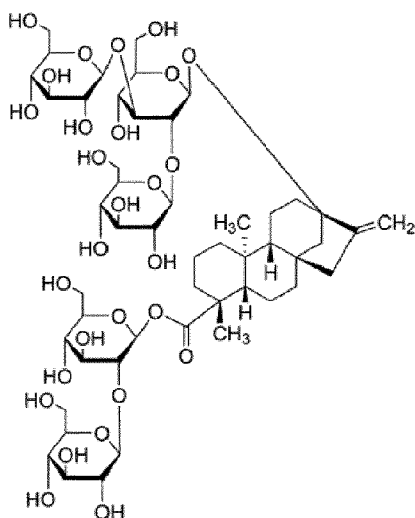
glc = glucosa; rha = ramnosa; xil = xilosa

La tabla 1 se divulga en I. Prakash et al., C. Foods. 3, 163, 162-175 (2014).

En determinadas formas de realización no limitantes, la formulación edulcorante comprende el compuesto rebaudiósido A (Reb A), que tiene la estructura siguiente.

**Reb A, Pm 967,01**

- 5 En determinadas formas de realización no limitantes, la formulación edulcorante comprende el compuesto rebaudiósido D (Reb D), que tiene la estructura siguiente.

**Reb D, Pm 1129,15**

- En una forma de realización no limitante, la formulación edulcorante comprende Reb A, Reb D o combinaciones de los mismos.
- 15 Reb A y Reb D son glucósidos de esteviol obtenidos por extracción de la planta *stevia rebaudiana*. Los procedimientos de extracción y purificación de Reb D conocidos en la técnica incluyen los divulgados en la patente de Estados Unidos N° 9.029.426, patente de Estados Unidos N° 8.299.224 y patente de Estados Unidos N° 8.703.224.
- En otras formas de realización no limitantes más, las formulaciones edulcorantes pueden comprender además uno, dos, tres, cuatro, cinco o más compuestos edulcorantes, por ejemplo, aspartamo, neotamo, advantamo, sucralosa, acesulfamo potásico (Acek), sacarina sódica, glicirricina, neohisiperidina dihidrocalcona (NHDC), lou han guo, brazeína, monatina, taumatina, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, monelina y combinaciones de los mismos.
- 25 La formulación edulcorante comprende al menos un glucósido de esteviol. En determinadas formas de realización, la formulación comprende de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99% en peso de glucósido de esteviol, de aproximadamente el 10 a aproximadamente el 80% en peso, de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 70% en peso o de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 50% en peso de glucósido de esteviol.
- 30 En determinadas formas de realización, la formulación edulcorante comprende Reb A. En determinadas formas de realización, la formulación comprende de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99% en peso de Reb A, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 85% en peso, de aproximadamente el 35 a aproximadamente el 70% en peso, de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 50% en peso, aproximadamente el 35% en peso, aproximadamente el 40% en peso, aproximadamente el 42,5% en peso, aproximadamente el 50% en peso o aproximadamente el 85% en peso. En determinadas formas de realización, la formulación edulcorante comprende Reb D. En determinadas formas de realización, la formulación comprende de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 99% en peso de Reb D, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 85% en peso, de

aproximadamente el 35 a aproximadamente el 70% en peso, de aproximadamente el 40 a aproximadamente el 50% en peso, aproximadamente el 35% en peso, aproximadamente el 42,5% en peso, aproximadamente el 50% en peso o aproximadamente el 85% en peso.

En determinadas formas de realización, la formulación edulcorante puede incluir una mezcla de glucósidos de esteviol. En determinadas formas de realización, la formulación edulcorante puede incluir una mezcla de Reb A y Reb D. En determinadas formas de realización, Reb A y Reb D están presentes en una relación de aproximadamente 5:1, aproximadamente 2:1, aproximadamente 3:1, aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:2, 1:3 o aproximadamente 1:5.

En otras formas de realización, la formulación edulcorante puede incluir una mezcla de Reb M y Reb A. En determinadas formas de realización, Reb M y Reb A están presentes en una relación de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 1:5. 3:1, 5:1. La formulación edulcorante puede incluir Reb M, Reb A parcialmente encapsulados o combinaciones de los mismos.

En otra forma de realización, la formulación edulcorante puede incluir una mezcla de Reb M y Reb D. En determinadas formas de realización, Reb M y Reb D están presentes en una relación de aproximadamente 1:1, aproximadamente 1:3 o aproximadamente 1:5. 3:1, 5:1. La formulación edulcorante puede incluir Reb M, Reb D parcialmente encapsulados o combinaciones de los mismos.

La formulación edulcorante incluye Reb A, Reb D, Reb M encapsulados o combinaciones de los mismos. En determinadas formas de realización, una formulación edulcorante puede incluir Reb A, Reb D, Reb M parcialmente encapsulados o combinaciones de los mismos.

3. Procedimientos de encapsulación

Los compuestos edulcorantes generalmente se liberan rápidamente de la goma de mascar durante la masticación. En determinadas formas de realización, el proceso de formación de goma de mascar puede incluir la modificación de uno o más compuestos edulcorantes mediante encapsulación o aglomeración antes de su adición a la formulación de goma de mascar para retrasar la liberación del edulcorante.

En otras formas de realización, los compuestos edulcorantes pueden recubrirse con un agente encapsulante aplicado mediante secado por pulverización, recubrimiento en lecho fluido, hilado de fibras o técnicas de coacervación, aglomeración y fijación o atrapamiento/absorción, extrusión, además de encapsulación o aglomeración adicional.

En determinadas formas de realización, la encapsulación modifica la liberación de formulaciones edulcorantes de la goma de mascar modificando la solubilidad o la velocidad de disolución. Puede usarse cualquier técnica estándar que proporcione una encapsulación parcial o total de la combinación de formulaciones edulcorantes. En determinadas formas de realización del objeto divulgado en el presente documento, las técnicas de encapsulación incluyen, pero sin limitación, secado por pulverización, hilado de fibras, aglomeración, enfriamiento por pulverización, recubrimiento de lecho fluido, extrusión, fijación o atrapamiento/absorción y coacervación. En determinadas formas de realización, se pueden utilizar técnicas de encapsulación que proporcionan una encapsulación parcial o una encapsulación completa.

Los materiales encapsulantes incluyen hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa y etilcelulosa.

Los materiales encapsulantes adecuados, que no forman parte de la invención pero se describen solo como referencia, incluyen, pero sin limitación, azúcar o alcohol de azúcar soluble en agua tal como sorbitol, isomaltosa, dextrosa, eritritol, lactitol, maltitol, manitol, xilitol, jarabe de maíz hidrogenado y mezclas de los mismos.

Los encapsulantes adecuados para su uso en la liberación retardada de compuestos edulcorantes, que no son parte de la invención pero que se describen solo como referencia, incluyen, pero sin limitación, poli(acetato de vinilo), polietileno, polivinilpirrolidona reticulada, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido acético), polihidroxialcanoatos, etilcelulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), ácido metacrílico co-metacrilato de metilo y combinaciones de los mismos.

En otras formas de realización, los encapsulantes para su uso en formas de realización de liberación retardada que no son parte de la invención pero que se describen solo como referencia incluyen, pero sin limitación, polisacáridos y polisacáridos modificados. Los polisacáridos adecuados pueden obtenerse de plantas, algas, microbios y animales. Los ejemplos no limitantes de polisacáridos derivados de plantas incluyen celulosa; extruidos de goma de árbol tales como goma arábica, goma karaya, goma ghatti, goma tragacanto y goma de mezquite; polisacáridos derivados de plantas tales como pectina, arabinoxilano, xiloglucano, arabinogalactano, xilano, arabinano y celulosa; polisacáridos derivados de semillas tales como goma guar, goma de algarroba, goma de tara, goma de tamarindo, xiloglucano, arabinoxilano y β -glucano de cereal; y goma derivada de tubérculos tal como konjac mannan. Los ejemplos no limitantes de polisacáridos derivados de algas incluyen agar, carragenano, furcellarano y alginato. Los ejemplos no limitantes de polisacáridos de productos de fermentación microbiana incluyen goma xantana, curdlan, dextrano, goma gellan, pululano, escleroglucano, alternano, elsinano y levano. Los ejemplos no limitantes de polisacáridos de fuentes

animales incluyen quitina y quitosano. Los ejemplos no limitantes de polisacáridos modificados incluyen almidón sustituido (acetato de almidón, octenilsuccinilalmidón), metilcelulosa. Otros encapsulantes adecuados para su uso en formas de realización de liberación retardada que no forman parte de la invención pero que se describen solo como referencia incluyen, pero sin limitación, proteínas tales como gelatina, zeína, caseína, proteínas de soja, proteína de guisante, proteína de suero y combinaciones de las mismas.

En determinadas formas de realización, las composiciones de recubrimiento pueden ser susceptibles a la permeación de agua en diversos grados. En determinadas formas de realización, la composición de recubrimiento es un material de calidad alimentaria.

En un ejemplo no limitante, la encapsulación se puede realizar de la forma siguiente: mezclar un material encapsulante (por ejemplo, un polisacárido) y un edulcorante con agua desionizada, y mezclar hasta que esté cohesivo. A continuación, la mezcla solidificada se puede desmenuzar, secar y moler hasta obtener un tamaño de partícula específico. Las formulaciones edulcorantes encapsuladas se pueden añadir después a una goma de mascar típica.

En determinadas formas de realización, las formulaciones edulcorantes encapsuladas se pueden combinar con formulaciones edulcorantes no encapsulados antes de añadirlas a una composición de goma de mascar.

En determinadas formas de realización, el material encapsulante está presente en la formulación edulcorante en una cantidad de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 90% p/p, de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 80% p/p, de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 70% p/p, de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 50% p/p, aproximadamente el 15% p/p, aproximadamente el 30% p/p, aproximadamente el 50% p/p o aproximadamente el 60% p/p.

En determinadas formas de realización, el material encapsulante de las formulaciones edulcorantes controla el periodo de tiempo y la cantidad de liberación de la goma de mascar. En determinadas formas de realización, hasta aproximadamente el 10%, hasta aproximadamente el 15%, hasta aproximadamente el 20% o hasta aproximadamente el 25% de las formulaciones edulcorantes se liberan de la goma de mascar durante la masticación. En determinadas formas de realización, al menos el 20%, al menos el 25% o al menos el 30% de las formulaciones edulcorantes se liberan de la goma de mascar durante la masticación.

En determinadas formas de realización, el encapsulante puede ser un mínimo de aproximadamente el 1%, un mínimo de aproximadamente el 15%, un mínimo de aproximadamente el 30%, un mínimo de aproximadamente el 40%, un mínimo de aproximadamente el 50%, un mínimo de aproximadamente el 60% en peso de las formulaciones edulcorantes recubiertas.

La formulación edulcorante se añade para proporcionar de aproximadamente el 0,2 al 0,4% en peso de rebaudiósido A, rebaudiósido D, rebaudiósido M o una combinación de los mismos a una goma de mascar o un producto de confitería masticable para obtener un sabor limpio y dulce. Preferentemente, la goma de mascar o los productos de confitería masticables contienen hasta el 0,2% en peso de Reb A, hasta el 0,4% en peso de Reb M y combinaciones de los mismos.

4. Goma de mascar

Las formulaciones edulcorantes de larga duración del objeto divulgado en el presente documento se incorporan a productos de confitería tales como caramelos masticables y gomas de mascar.

El objeto divulgado en el presente documento se puede incorporar a la goma de mascar usando procedimientos y equipos convencionales y componentes adicionales adecuados conocidos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en las publicaciones de patente de Estados Unidos 2013/0156885 y 2005/0202118.

En determinadas formas de realización, los compuestos edulcorantes encapsulados se pueden mezclar y añadir al sabor y después añadir a la mezcla de goma.

Una composición central de goma de mascar u otras composiciones de goma de mascar pueden contener una porción de base de goma de mascar, que está esencialmente desprovista de agua y es insoluble en agua, una porción a granel soluble en agua y sabores que pueden ser insolubles en agua. La porción soluble en agua puede disiparse con una porción del sabor a lo largo de un periodo de tiempo durante la masticación. La porción de base de goma se retiene en la boca durante todo el proceso de masticación.

En determinadas formas de realización, la base de goma insoluble comprende elastómeros, disolventes elastoméricos, plastificantes, ceras, emulsionantes y/o cargas inorgánicas. En determinadas formas de realización, la base de goma insoluble puede comprender elastómeros, disolventes elastoméricos, plastificantes, ceras, emulsionantes y/o cargas inorgánicas. También se pueden incluir polímeros plásticos, tales como poli(acetato de vinilo), que pueden comportarse como plastificantes. En determinadas formas de realización, los polímeros plásticos pueden incluir, pero sin limitación, poli(laureato de vinilo), poli(alcohol vinílico) y polivinilpirrolidona. Los ejemplos no limitantes de elastómeros pueden

incluir poliisobutileno, caucho de butilo (copolímero de isobutileno-isopreno) y caucho de estireno butadieno, así como látices naturales tales como chicle. En determinadas formas de realización, los disolventes elastoméricos pueden incluir resinas tales como resinas terpénicas. En determinadas formas de realización, los plastificantes son grasas y aceites, incluidos, pero sin limitación, sebo, aceites vegetales hidrogenados y parcialmente hidrogenados, y manteca de cacao. En determinadas formas de realización, las ceras incluyen, pero sin limitación, parafina, ceras microcristalinas y naturales tales como cera de abejas y carnauba.

En determinadas formas de realización, la goma de mascar contiene, además, uno o más componentes de sabor que se derivan de fuentes artificiales o naturales, o combinaciones de los mismos.

En determinadas formas de realización, la goma de mascar contiene, además, uno o más agentes colorantes. En determinadas formas de realización, los agentes colorantes pueden ser colorantes de calidad alimentaria.

En determinadas formas de realización, la base de goma insoluble constituye de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 95% en peso de la goma. En determinadas formas de realización, la base de goma insoluble comprende de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 50% en peso de la goma o de aproximadamente el 20% a aproximadamente el 35% en peso de la goma.

En determinadas formas de realización, la formulación edulcorante se puede añadir a la fórmula de goma de mascar en una cantidad tal que contendrá de aproximadamente el 0,001 a aproximadamente el 10% en peso de formulación edulcorante, de aproximadamente el 0,01 a aproximadamente el 5% en peso de formulación edulcorante, de aproximadamente el 0,25 a aproximadamente el 2,0% en peso de formulación edulcorante, aproximadamente el 0,2% en peso, aproximadamente el 0,2875% en peso, aproximadamente el 0,1% en peso de formulación edulcorante, aproximadamente el 0,15% en peso de formulación edulcorante, aproximadamente el 0,2% en peso de formulación edulcorante, aproximadamente el 0,235% en peso de formulación edulcorante o aproximadamente el 0,5% en peso de formulación edulcorante. En determinadas formas de realización, las formulaciones edulcorantes de larga duración que comprenden compuestos edulcorantes encapsulados son eficaces para mejorar un atributo sensorial del edulcorante. Los atributos sensoriales afectados incluyen, pero sin limitación, dulzor, sabor metálico, astringencia y amargor. En determinadas formas de realización, el dulzor se mejora sin aumentar el sabor metálico, el amargor y/o la astringencia. En algunas formas de realización, el dulzor se siente durante un periodo de masticación más largo en comparación con una goma de mascar que no comprende compuestos edulcorantes encapsulados. En algunas formas de realización, el dulzor se siente durante un periodo de masticación más largo en comparación con una goma de mascar que no comprende compuestos edulcorantes encapsulados, sin un aumento en el amargor a lo largo del mismo periodo de masticación.

EJEMPLOS

El objeto divulgado en el presente documento se entenderá mejor con referencia a los ejemplos siguientes, que se proporcionan a modo de ejemplo del objeto divulgado, y no a modo de limitación.

Ejemplo 1: Edulcorantes encapsulados

En este ejemplo, se encapsularon mediante aglomeración diferentes formulaciones edulcorantes.

Se prepararon edulcorantes encapsulados de celulosa modificada mezclando en primer lugar HPMC con edulcorantes individuales de alta potencia o mezclando con Reb A y Reb D premezclados. Se pipetearon lentamente aproximadamente 40 g de agua en la mezcla. La mezcla se combinó hasta que quedó cohesiva (similar a la preparación de masa de pan). La masa se partió en trozos pequeños y se secó a 80°C durante la noche. Después las piezas se molieron utilizando un molino de martillos. La composición de cada formulación edulcorante se resume en la tabla 2.

Tabla 2. Porcentaje en peso.

Descripción	Reb A encapsulado	Reb D encapsulado	Reb A+D encapsulado	Sucralosa encapsulada†
Reb D	-	85	42.5	-
Reb A	85	-	42.5	-
Sucralosa	-	-	-	85
HPMC	15	15	15	15
Total	100	100	100	100
† = denota un ejemplo de referencia que no forma parte de la invención				

Ejemplo 2: Formulaciones de goma de mascar

En este ejemplo, los edulcorantes encapsulados de la tabla 2 anterior se incorporaron a formulaciones de goma de mascar y se evaluaron sus atributos sensoriales, incluidos el dulzor y el amargor.

- 5 Se prepararon ocho formulaciones de goma de mascar mediante procedimientos de mezclado estándar conocidos en la técnica. Las formulaciones de goma de mascar se resumen en la tabla 3.

Tabla 3.

FÓRMULA	2A†	2B	2C†	2D	2E†	2F†	2G	2H†
sorbitol	55.85	55.81	55.85	55.81	56.05	56.05	56.05	55.85
base de goma	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72
glicerina	16.25	16.2500	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25
sabor	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86
lecitina	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13
Reb D	0.20	-	0.10	-	-	-	-	-
Reb D encapsulado	-	0.235	-	-	-	-	-	-
Reb A	-	-	0.10	-	-	-	-	0.2
Reb A+D encapsulado	-	-	-	0.235	-	-	-	-
sucralosa	-	-	-	-	0.20	-	-	-
sucralosa encapsulada	-	-	-	-	-	0.235	-	-
Reb A encapsulado	-	-	-	-	-	-	0.235	-
Total	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

† = denota un ejemplo de referencia que no forma parte de la invención

- 10 Cada formulación se evaluó por panelistas sensoriales (N=6) en una escala de 10 puntos. Cada muestra se masticó durante diez minutos y se evaluó la intensidad del dulzor y el amargor a los 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 9 y 10 minutos.

Los resultados de dulzor y amargor se resumen en las figuras 1 y 2. La encapsulación disminuyó el amargor.

- 15 **Ejemplo 3: Edulcorantes encapsulados y formulaciones de goma de mascar**

En este ejemplo, se incorporaron edulcorantes encapsulados con HPMC en formulaciones de goma de mascar y se evaluaron por panelistas sensoriales.

- 20 La composición de los edulcorantes encapsulados 3A, 3B y 3C se resume en la tabla 4. Los edulcorantes se prepararon mediante los procedimientos divulgados en el ejemplo 1. Se prepararon formulaciones de goma de mascar con edulcorantes encapsulados 3A-3F mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formulaciones de goma de mascar se resumen en la tabla 5.

- 25 **Tabla 4.**

Fórmula	3A	3B	3C	3D	3E	3F
HPMC	30	30	0	30	30	30
Reb A	35	0	30	52.5	35	0
Reb D	35	70	70	0	0	0
Reb M	0	0	0	17.5	35	70
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tabla 5.

FÓRMULA	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10
sorbitol	55.76	55.76	55.85	55.76	55.85	55.85	55.85	55.76	55.76	55.76
base de goma	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72	25.72
glicerina	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25	16.25
lecitina	0.128	0.128	0.128	0.128	0.128	0.128	0.128	0.128	0.128	0.128

FÓRMULA	G1	G2	G3	G4	G5	G6	G7	G8	G9	G10
sabor	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86	1.86
Reb A (puro)	-	-	0.20	-	0.15	0.1	-	-	-	-
Reb M (puro)	-	-	-	-	0.05	0.1	0.2	-	-	-
3A	-	0.2875	-	-	-	-	-	-	-	-
3B	0.2875	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3C	-	-	-	0.2875	-	-	-	-	-	-
3D	-	-	-	-	-	-	-	0.2875	-	-
3E	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2875	-
3F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2875
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Un panel capacitado con ocho participantes recibió cada muestra para su evaluación dos veces para la formulación de goma de mascar G1-G4. El panel utilizó una escala de 0 a 15 para todas las medidas. Los panelistas masticaron goma de mascar durante doce minutos y midieron los atributos sensoriales durante el periodo de masticación.

Los resultados del análisis sensorial de dulzor, sabor metálico y amargor se resumen en las figuras 3 y 4. La encapsulación de HPMC disminuyó el amargor y el sabor metálico.

Para las formulaciones de goma de mascar G5-G10, un panel capacitado con seis participantes recibió cada muestra para su evaluación dos veces. El panel utilizó una escala de 0 a 9 para todas las medidas. Los panelistas masticaron goma de mascar durante doce minutos y midieron los atributos sensoriales durante el periodo de masticación.

Los resultados del análisis sensorial capacitado para amargor y dulzor se resumen en las figuras 6a-6d y las figuras 7a-7d. Las mezclas de Reb-M y Reb-A encapsulados con HPMC en una relación de 1:1 proporcionaron un dulzor inferior a Reb A encapsulado solo. Las mezclas de Reb M y Reb A encapsulados en una relación de 1:3 proporcionan un amargor y un mal sabor inferiores que el uso de Reb-A encapsulado o mezclas encapsuladas de Reb M y Reb A en una relación de 1:1.

Ejemplo 4: Encapsulación de edulcorantes y formulación de goma de mascar

En este ejemplo, se prepara y se evalúa una goma de mascar de referencia que comprende compuestos edulcorantes encapsulados en PVAC. Esta goma de mascar de referencia que comprende edulcorante encapsulado de PVAC no forma parte de la invención y tiene únicamente fines ilustrativos.

Se prepararon edulcorantes mediante los procedimientos descritos en el ejemplo 1 para compararlos con los preparados con PVAC. Los edulcorantes preparados con PVAC se encapsularon usando procedimientos de extrusión conocidos por un experto en la técnica. La composición de los edulcorantes encapsulados con HPMC 4A-4C se resume en la tabla 6 a continuación. Las composiciones formuladas con PVAC se resumen en la tabla 7. Se prepararon formulaciones de goma de mascar con diversos edulcorantes mediante procedimientos conocidos en la técnica. Las formulaciones de goma de mascar que comprenden los edulcorantes 4D y 4E encapsulados con PVAC se resumen en la tabla 8.

Tabla 6.

Fórmula	4A	4B	4C	4F	4G
Reb A	85	70	50	80	75
HPMC	15	30	50	0	0
Celulosa microcristalina	0	0	0	20	25
Total	100	100	100	100	100

Tabla 7.

Descripción	4D†	4E†
Reb A	40	40
PVAC de bajo peso molecular	60	-
PVAC de peso molecular medio	-	60

Descripción	4D†	4E†
Total	100	100
† = denota un ejemplo de referencia que no forma parte de la invención		

Tabla 8.

FÓRMULA	7A†	7B†	7C	7D
sorbitol	55.55	55.55	55.85	55.76
base de goma	25.72	25.72	25.72	25.72
glicerina	16.25	16.25	16.25	16.25
lecitina	0.128	0.128	0.128	0.128
sabor	1.86	1.86	1.86	1.86
Reb A (puro)	-	-	0.2	-
4B	-	-	-	0.2875
4D	0.5	-	-	-
4E	-	0.500	-	-
Total	100.0	100.0	100.0	100.0
† = denota un ejemplo de referencia que no forma parte de la invención				

- 5 Se evaluó la liberación de Reb A de la goma de mascar en cada formulación durante un periodo de masticación de 20 minutos. Tres panelistas masticaron la goma en sincronía con un metrónomo a 60 masticaciones/minuto. La goma de mascar se recogió a los 0,5, 1, 3, 6, 9, 12, 20 minutos. El Reb A restante en la goma masticada se analizó mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). El porcentaje de liberación de Reb A se calculó de la forma siguiente:

$$\frac{[(\text{Contenido de Reb A antes de masticar} - \text{contenido de Reb A en la goma masticada}) * 100]}{(\text{Contenido de Reb A antes de masticar})} = \% \text{ de liberación} \quad (\text{Fórmula 1})$$

10

Cada formulación se sometió a una evaluación sensorial. Un panel capacitado con ocho participantes recibió cada muestra para su evaluación dos veces. El panel utilizó una escala de 0 a 15 para todas las mediciones. Los panelistas masticaron goma durante doce minutos y midieron los atributos sensoriales durante el periodo de masticación.

15

Los resultados se resumen en la figura 5. Los datos de liberación cinética indican que una liberación controlada de Reb A en la saliva puede contribuir a la reducción del amargor y el sabor metálico observados. Además, las encapsulaciones que utilizan celulosas modificadas tales como HPMC tienen un sabor metálico inferior que aquellas encapsulaciones que utilizan PVAc.

20

Aunque el objeto divulgado en el presente documento y sus ventajas se han descrito en detalle, debe entenderse que se pueden realizar varios cambios, sustituciones y alteraciones en el presente documento sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, el alcance de la presente solicitud no pretende limitarse a las formas de realización particulares del proceso, máquina, fabricación, composición de materia, medios, procedimientos y etapas descritos en la memoria descriptiva.

25

REIVINDICACIONES

1. Un producto de confitería que comprende una composición edulcorante, en el que la composición edulcorante comprende al menos un compuesto encapsulado en la que el, al menos un, compuesto encapsulado se selecciona del grupo que consiste en rebaudiósido A, rebaudiósido D, rebaudiósido M y combinaciones de los mismos, y en el que el material encapsulante del, al menos un, compuesto encapsulado se selecciona del grupo que consiste en hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, etilcelulosa y combinaciones de las mismas, en el que el producto de confitería es una goma de mascar o un producto de confitería masticable, y en el que la composición edulcorante se añade para proporcionar una cantidad del 0,2 al 0,4% en peso de rebaudiósido A, rebaudiósido D, rebaudiósido M y combinaciones de los mismos en la goma de mascar o el producto de confitería masticable.
2. El producto de confitería de la reivindicación 1, en el que el, al menos un, compuesto encapsulado está parcialmente encapsulado.
3. El producto de confitería de la reivindicación 1, en el que la relación de rebaudiósido A con respecto a rebaudiósido M es de 1: 1 a 3:1.
4. El producto de confitería de la reivindicación 1, en el que la relación de rebaudiósido A con respecto a rebaudiósido D es de 1: 1 a 3:1.
5. El producto de confitería de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la composición edulcorante comprende además un edulcorante no nutritivo seleccionado del grupo que consiste en aspartamo, neotamo, advantamo, sucralosa, acesulfamo potásico (Acek), sacarina sódica, glicirricina, neohisperidina dihidrocalcona (NHDC), neotamo, Lou Han Guo, brazeína, monatina, taumatina, alitamo, sacarina y sus sales, ácido ciclámico y sus sales, monelina y combinaciones de los mismos.
6. El producto de confitería de la reivindicación 1, en el que la relación de rebaudiósido A con respecto a rebaudiósido M es de 3: 1.
7. El producto de confitería de la reivindicación 1, en el que el producto de confitería es una goma de mascar, y en el que la composición edulcorante está presente en la goma de mascar en una cantidad del 0,25% al 2% p/p.
8. El producto de confitería de la reivindicación 1, en el que la goma de mascar o el producto de confitería masticable contiene hasta el 0,2% en peso de rebaudiósido A, hasta el 0,4% en peso de rebaudiósido M y combinaciones de los mismos.

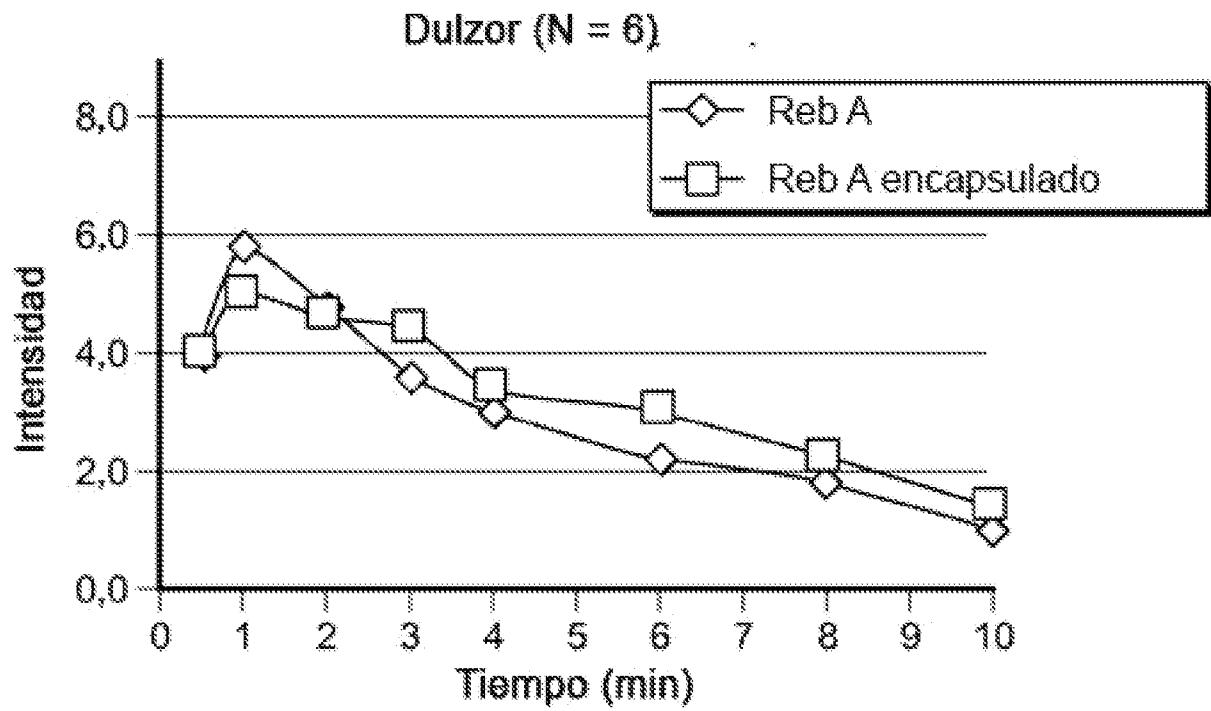


FIG. 1a

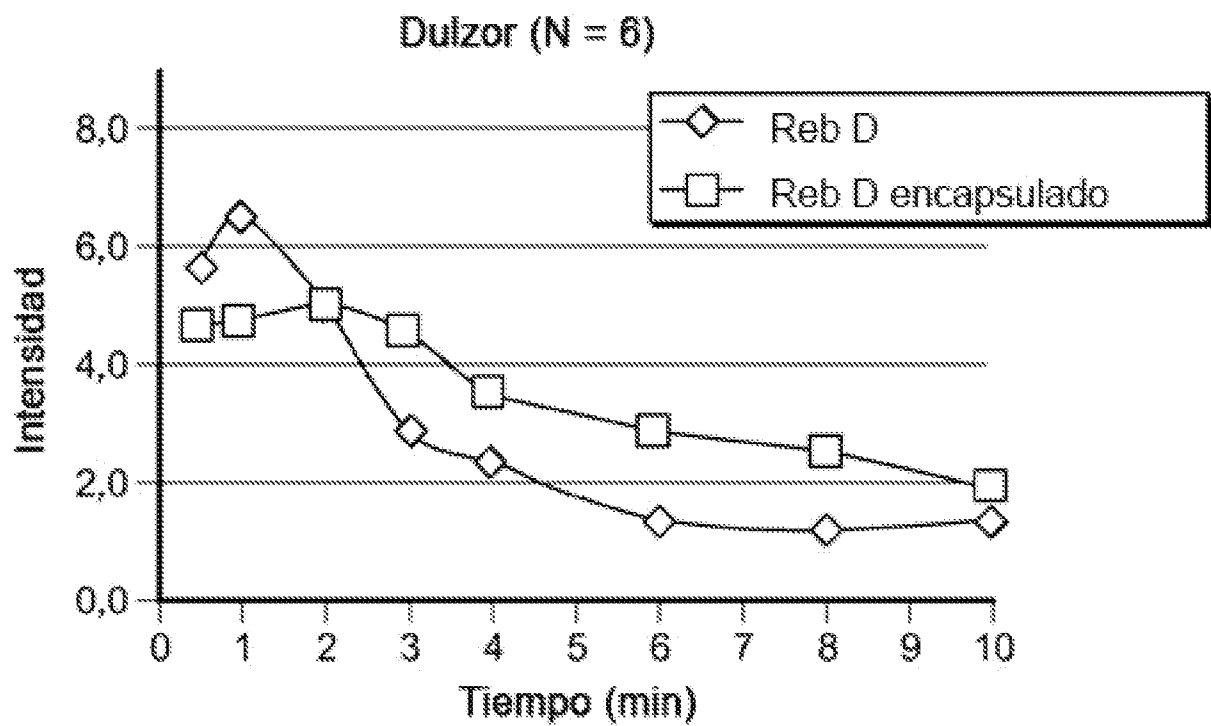


FIG. 1b

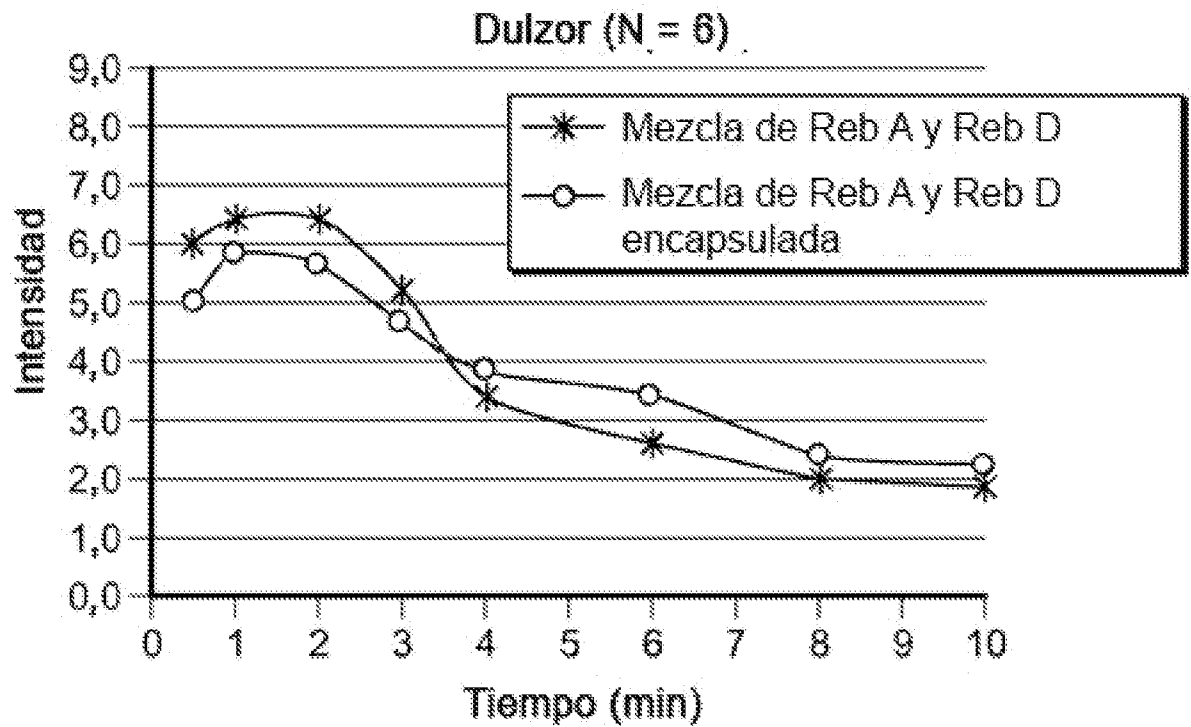


FIG. 1c

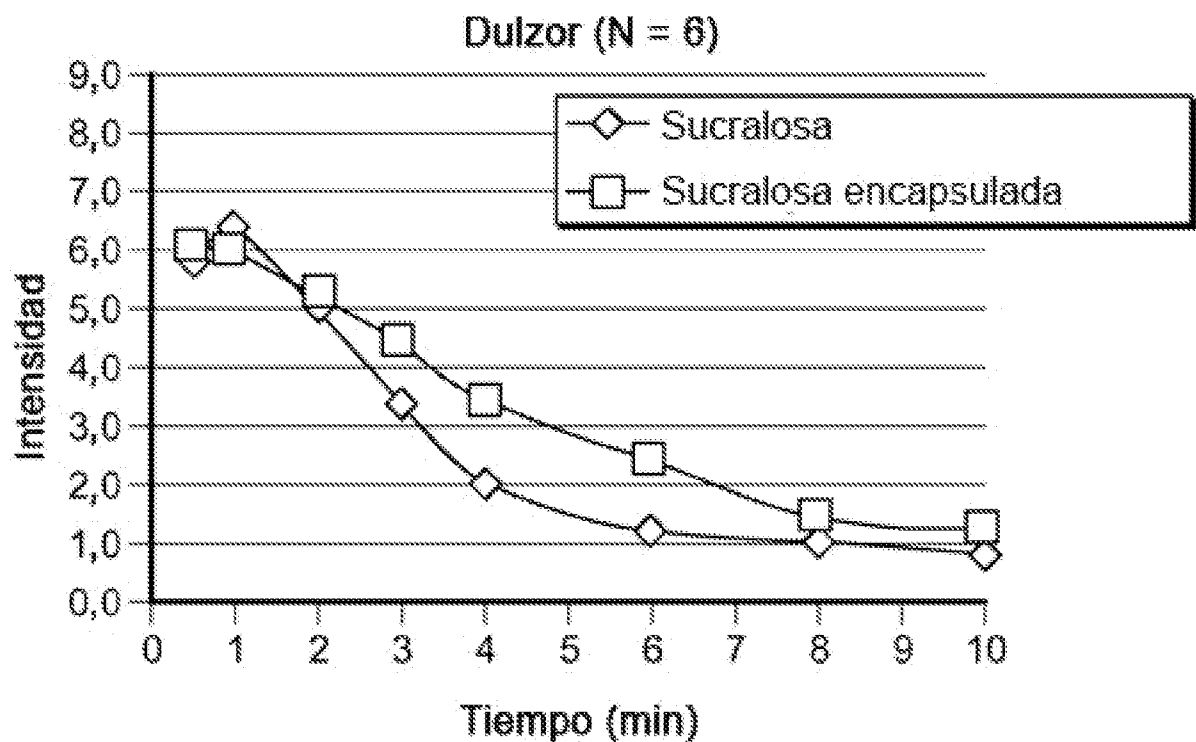


FIG. 1d

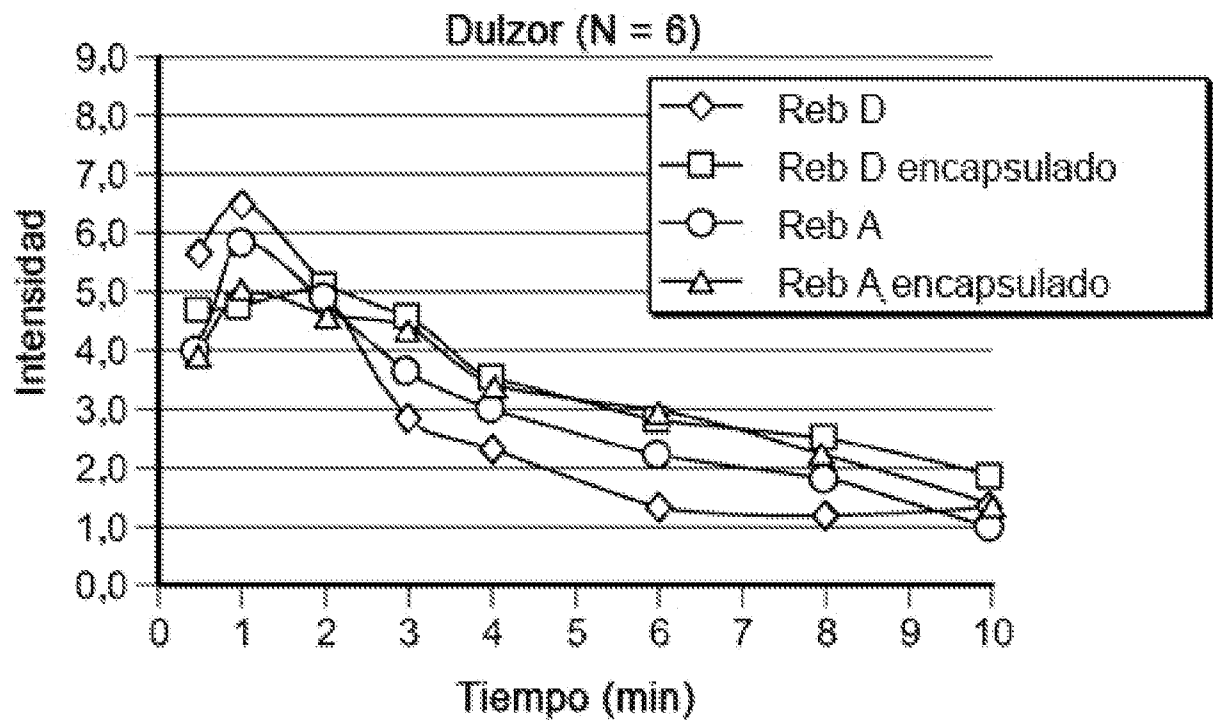


FIG. 1e

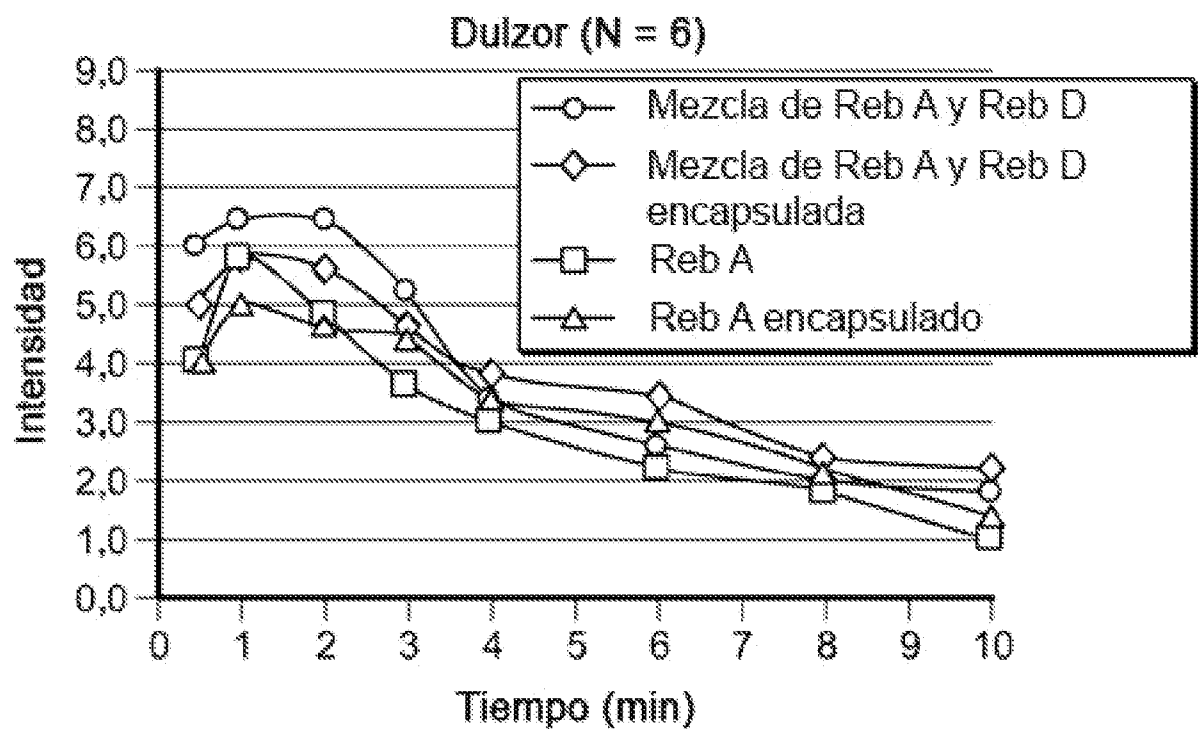


FIG. 1f

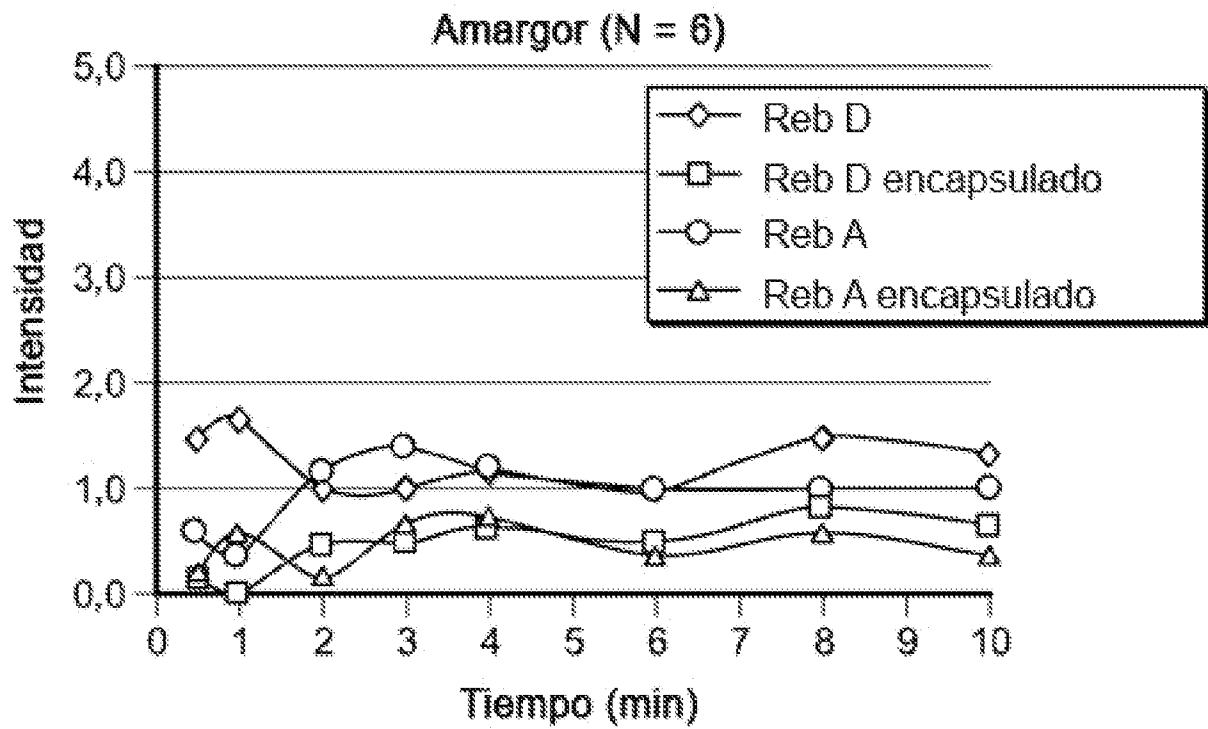


FIG. 2a

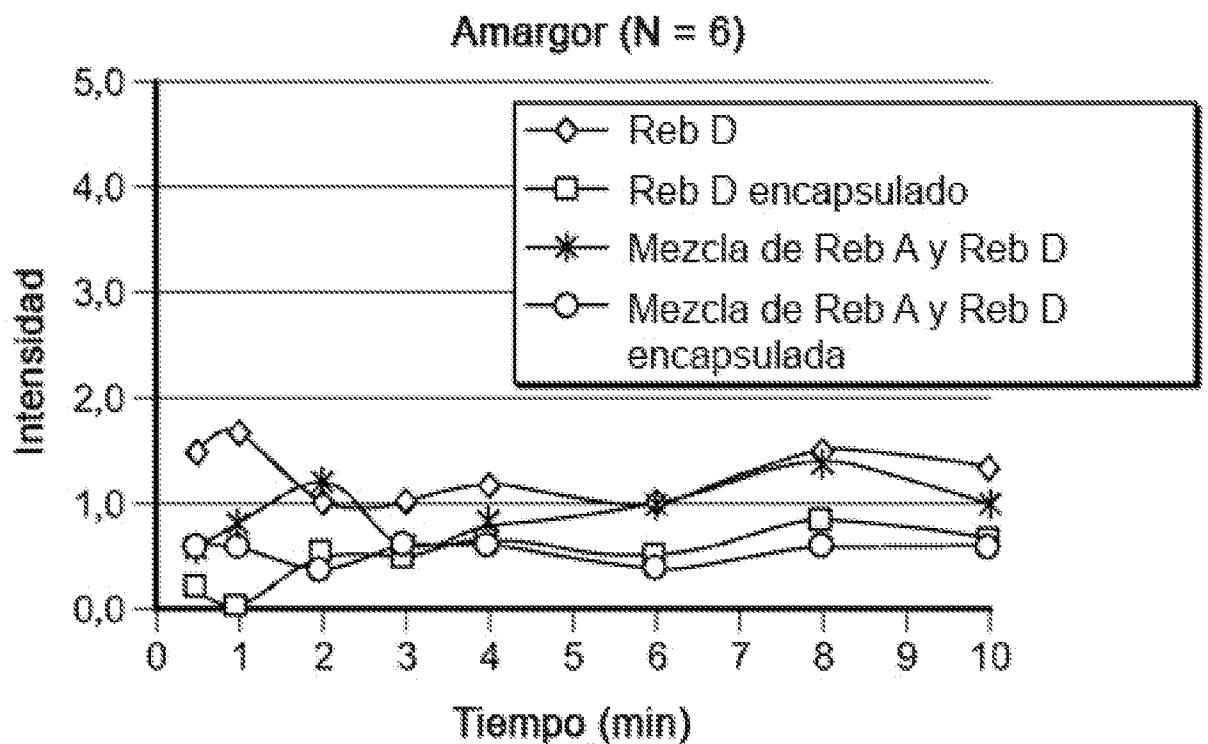


FIG. 2b

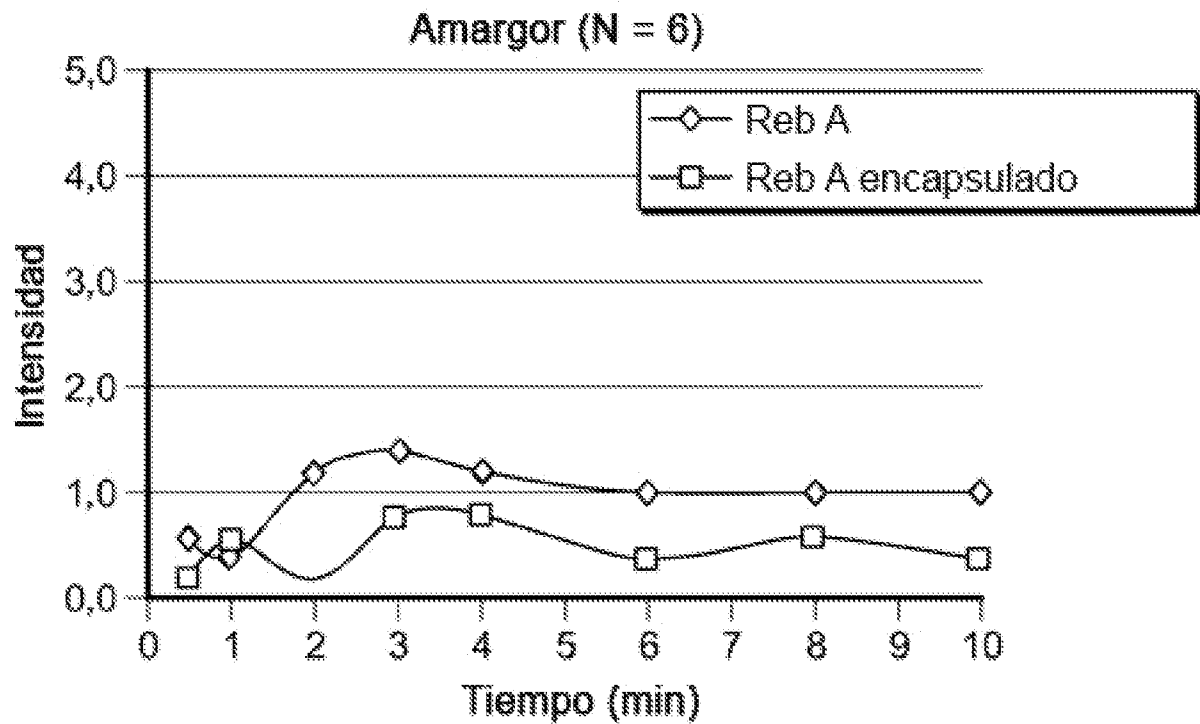


FIG. 2c

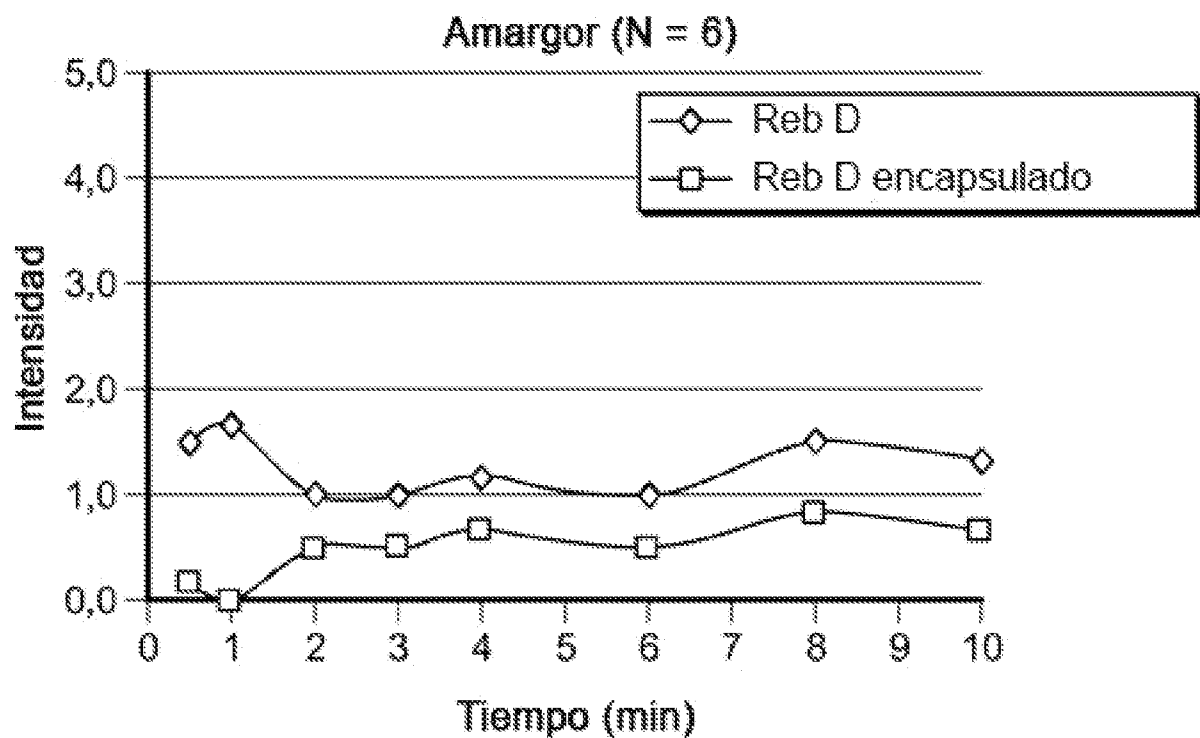
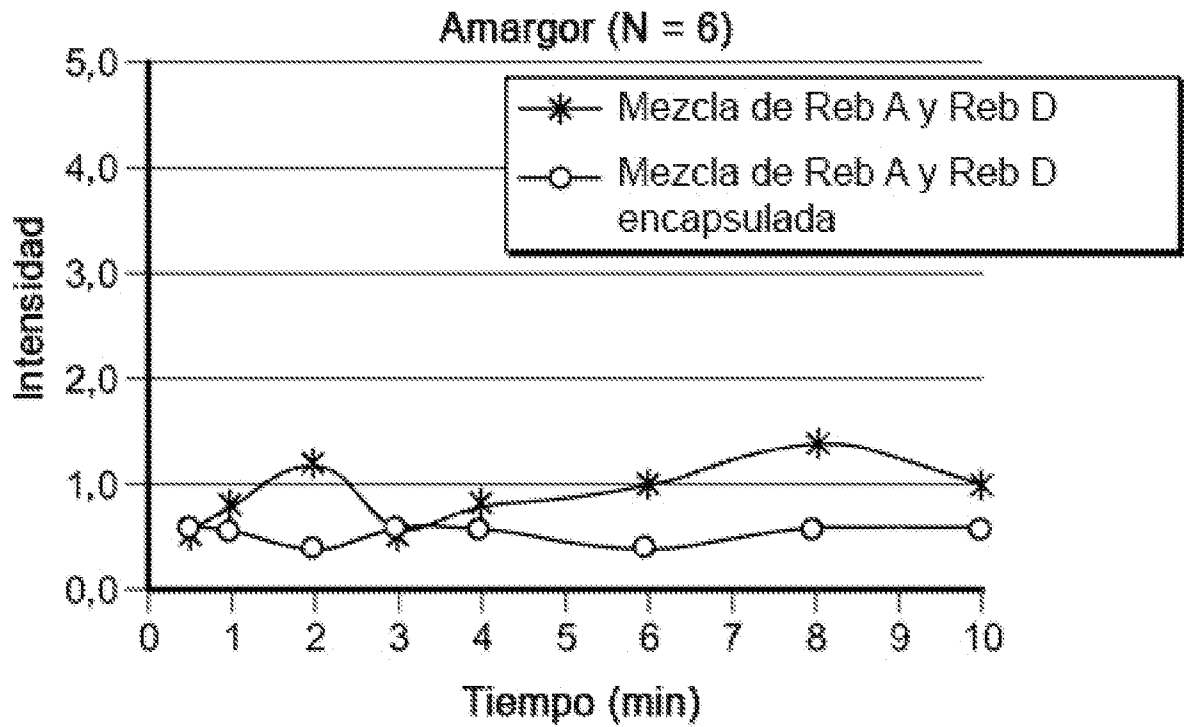
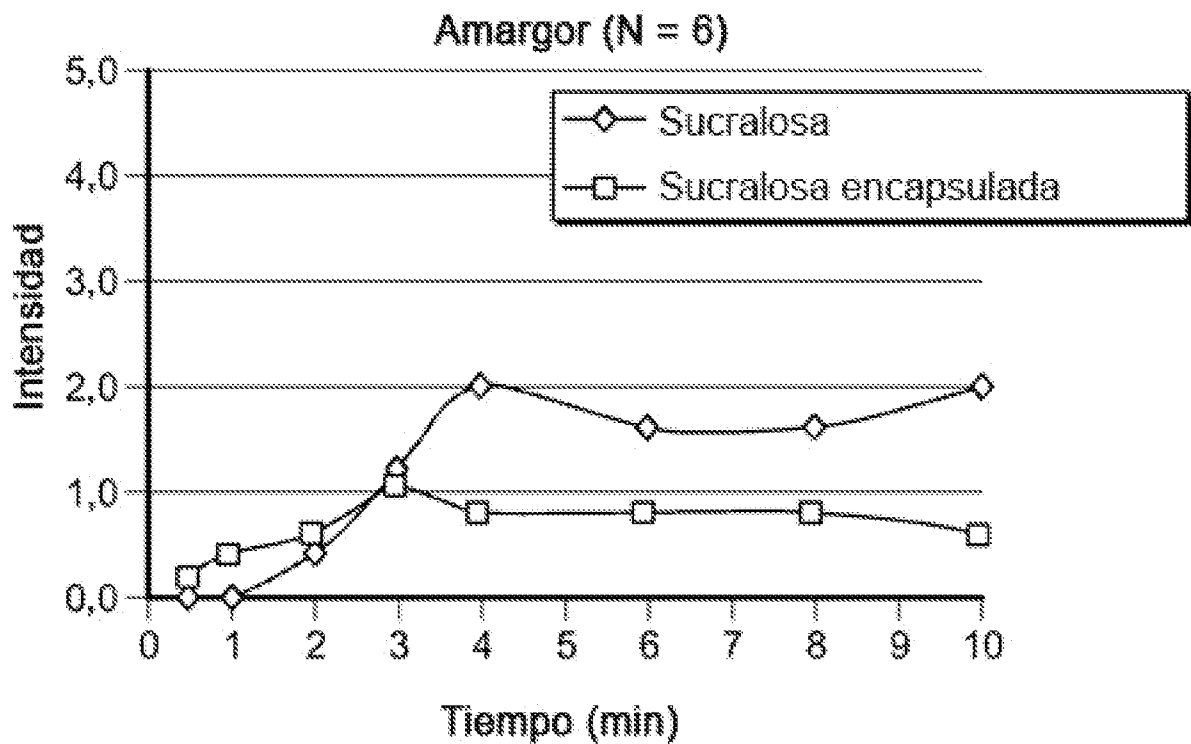


FIG. 2d

**FIG. 2e****FIG. 2f**

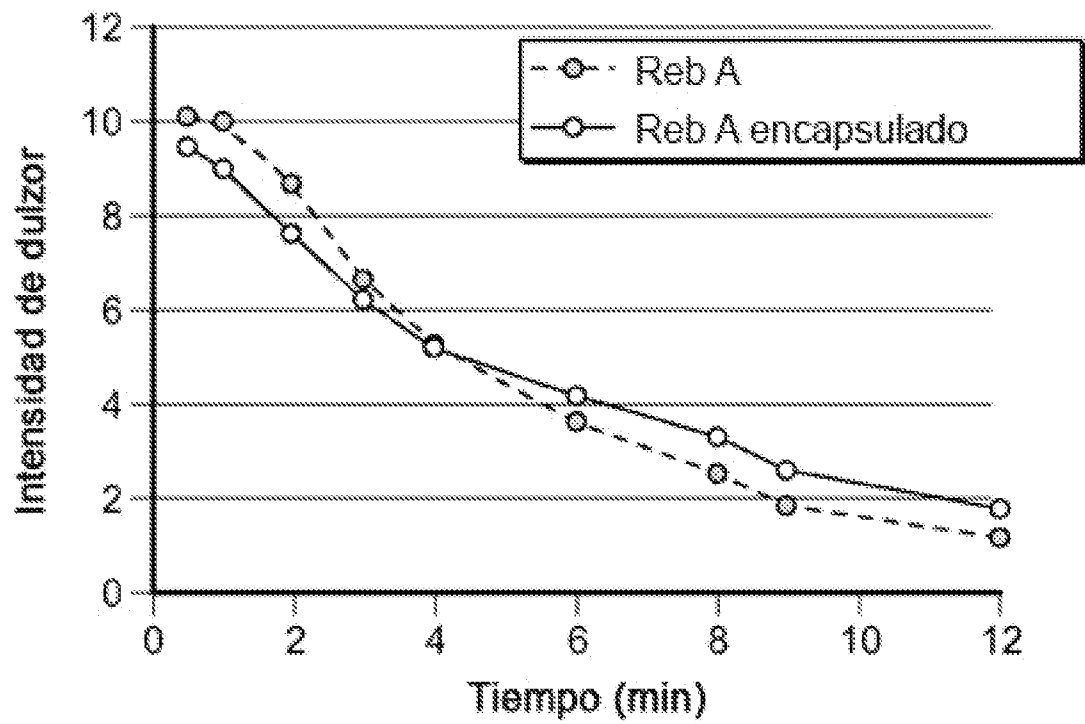


FIG. 3a

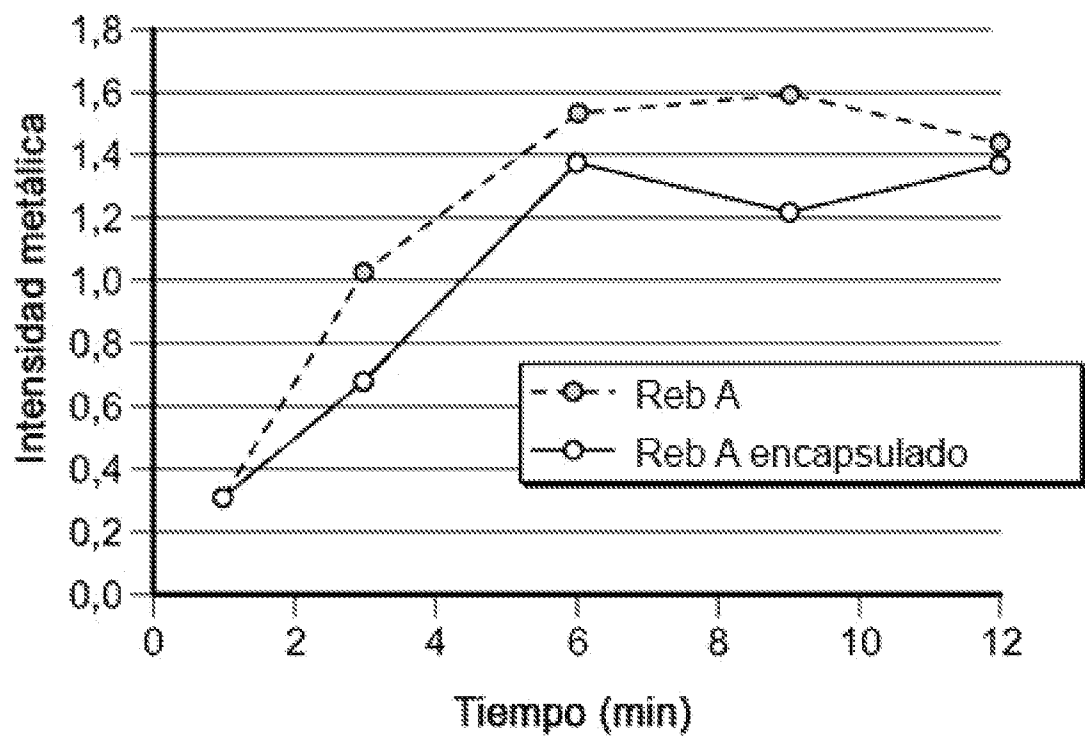


FIG. 3b

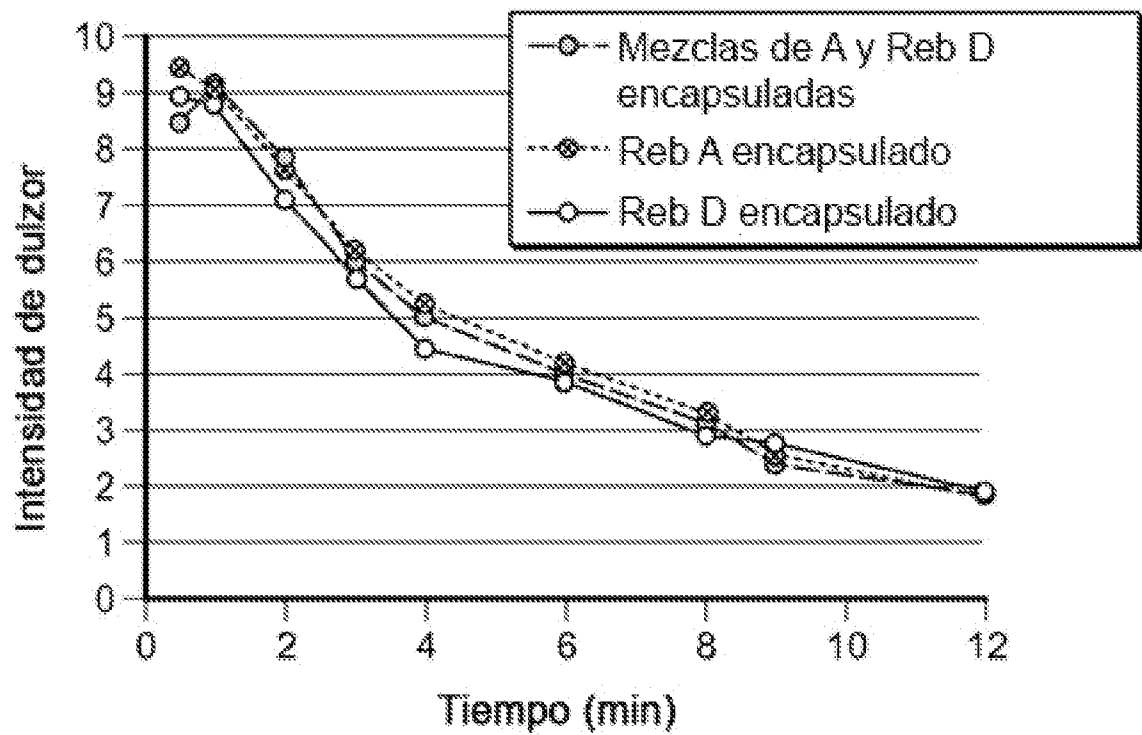


FIG. 4a

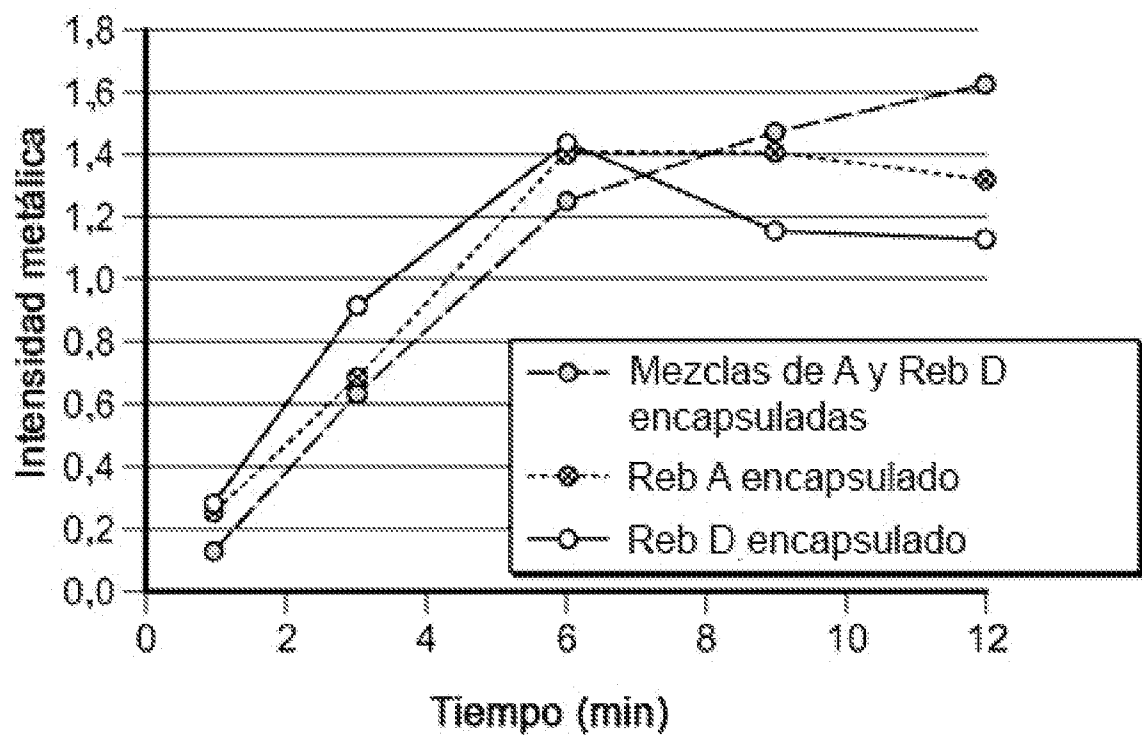


FIG. 4b

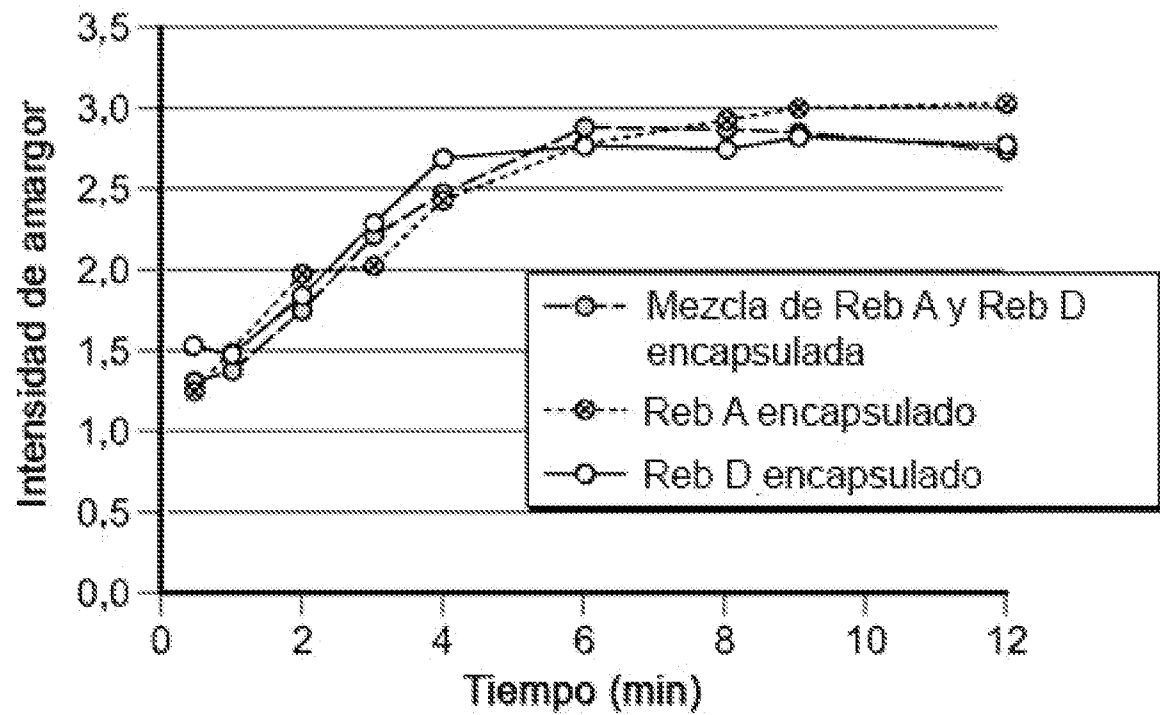


FIG. 4c

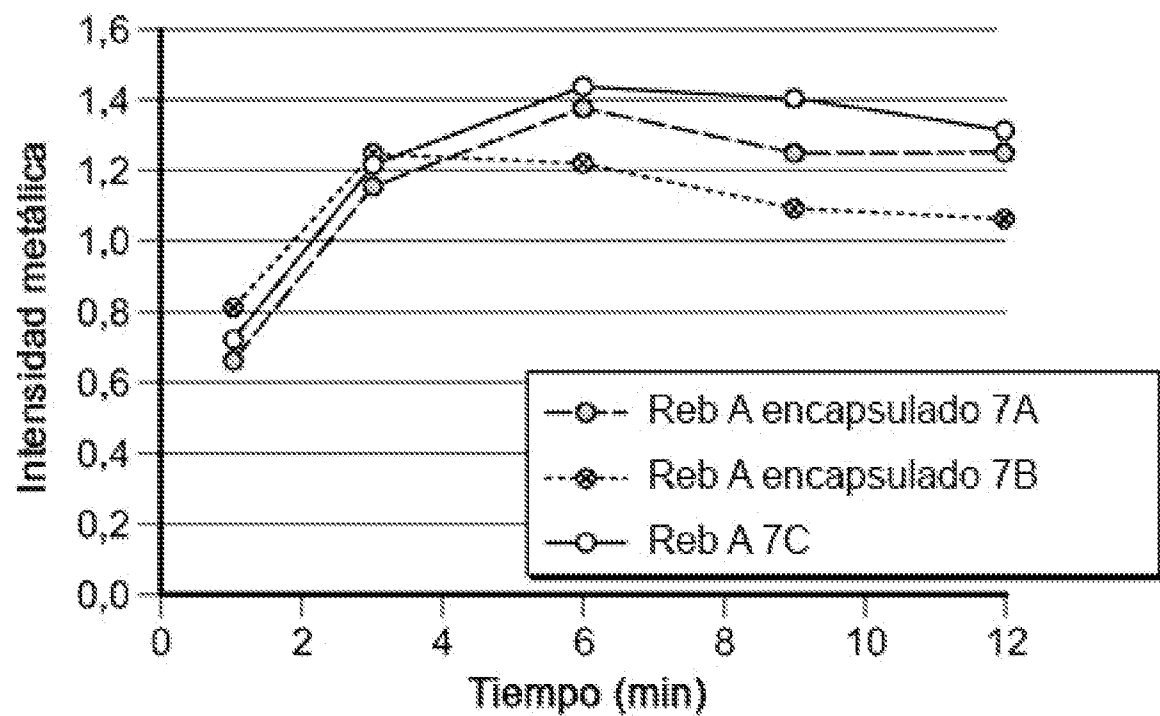


FIG. 5

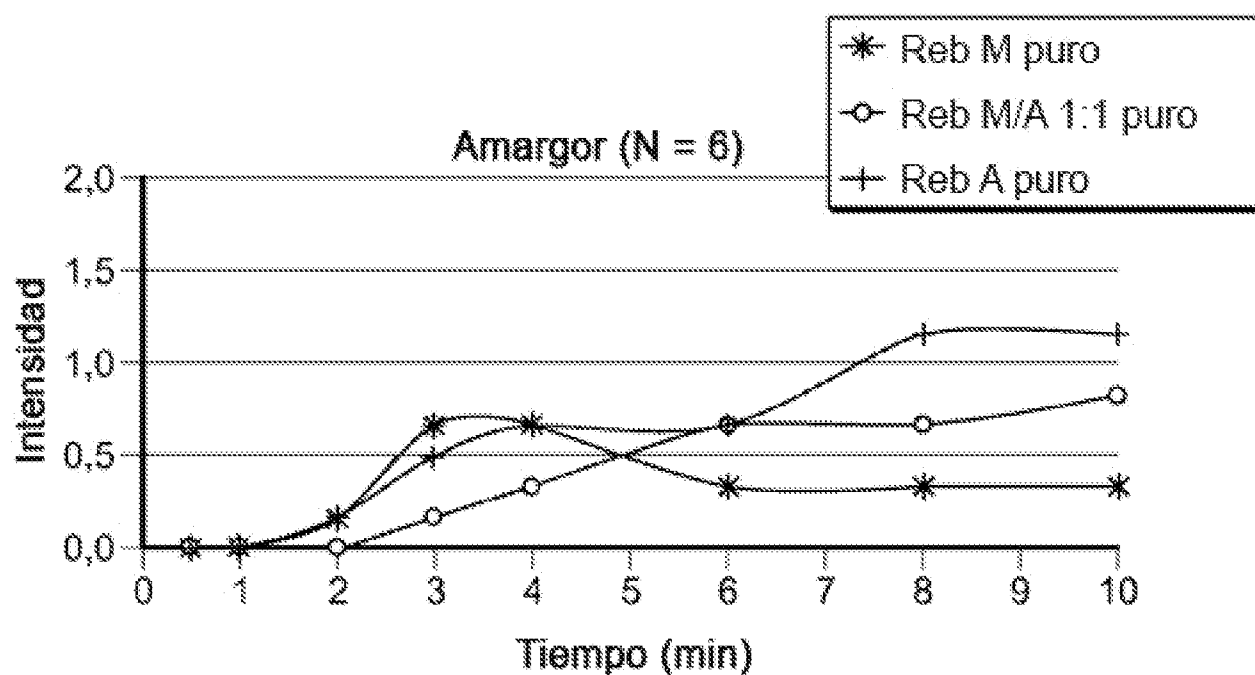


FIG. 6a

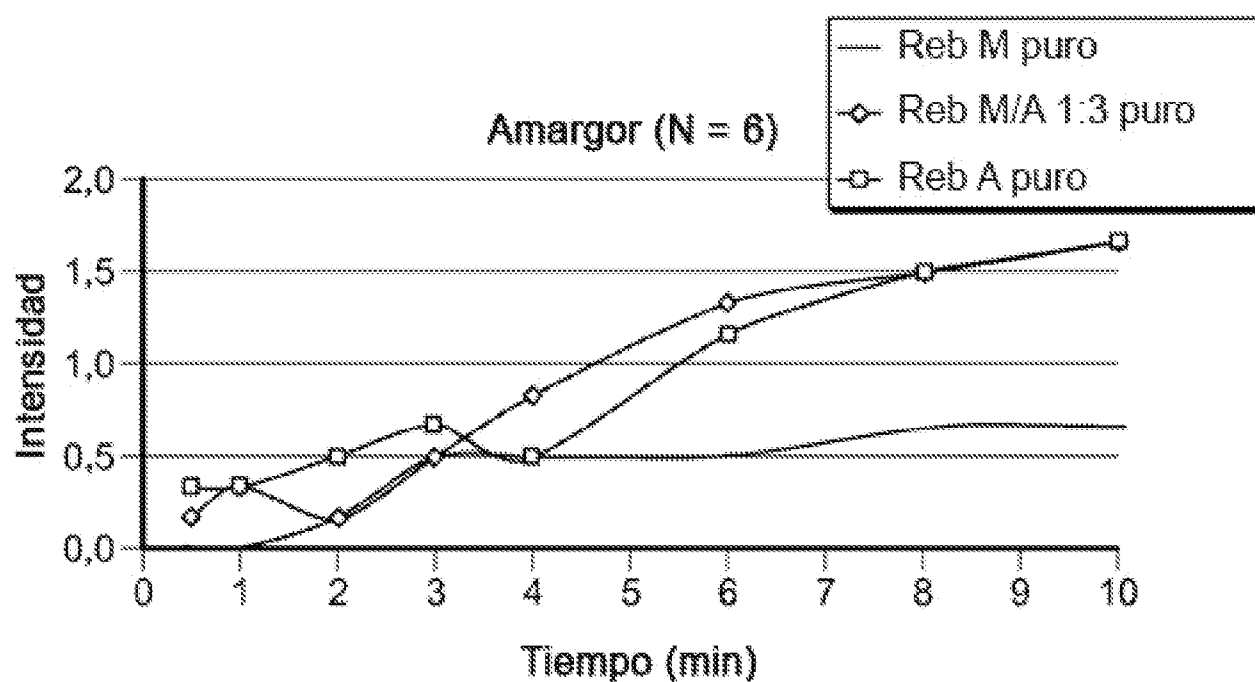


FIG. 6b

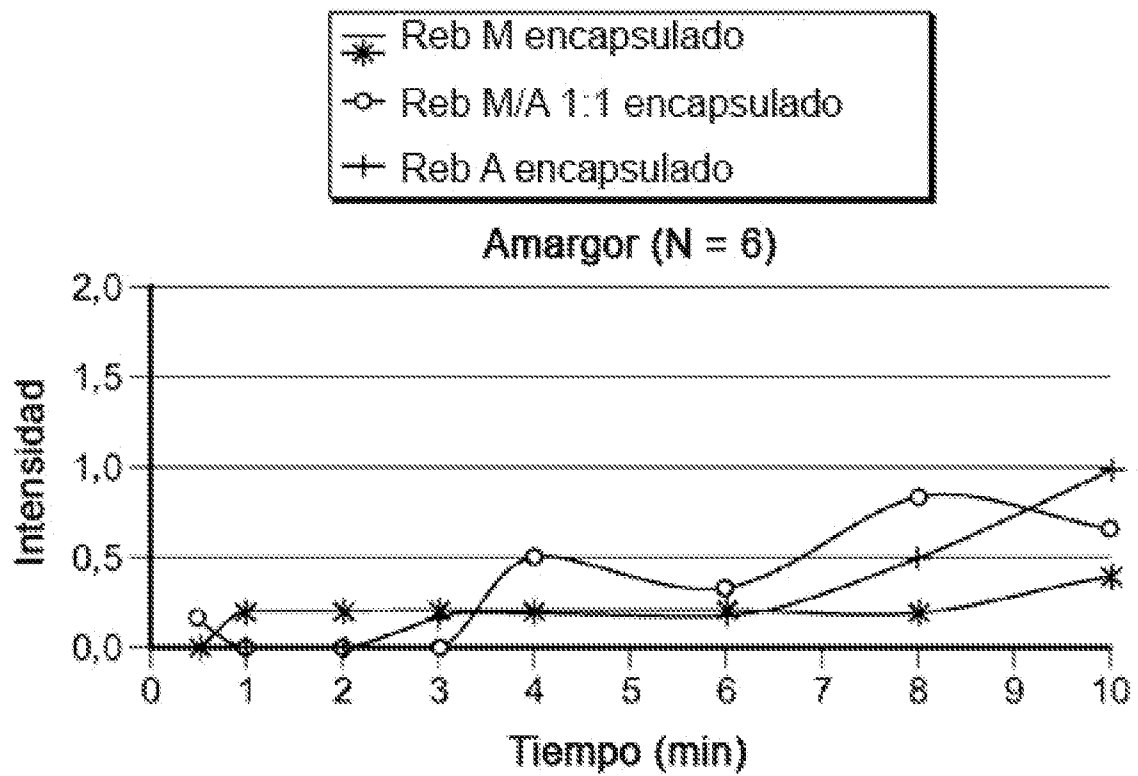


FIG. 6c

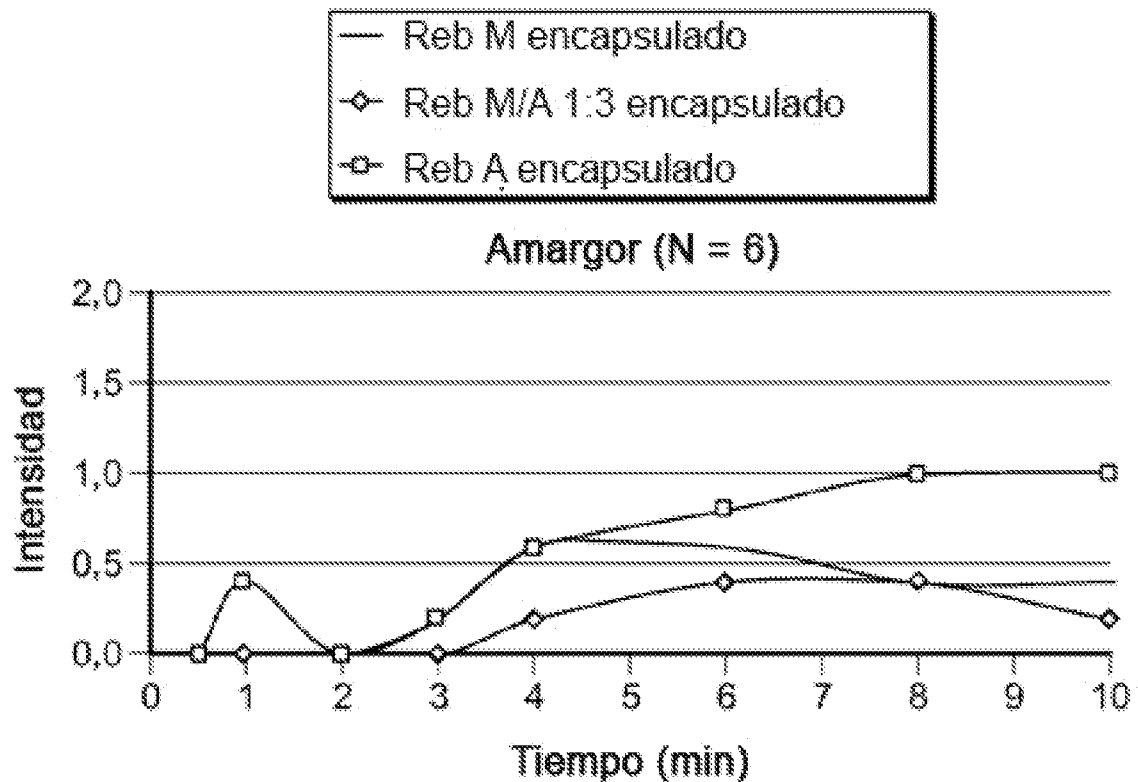
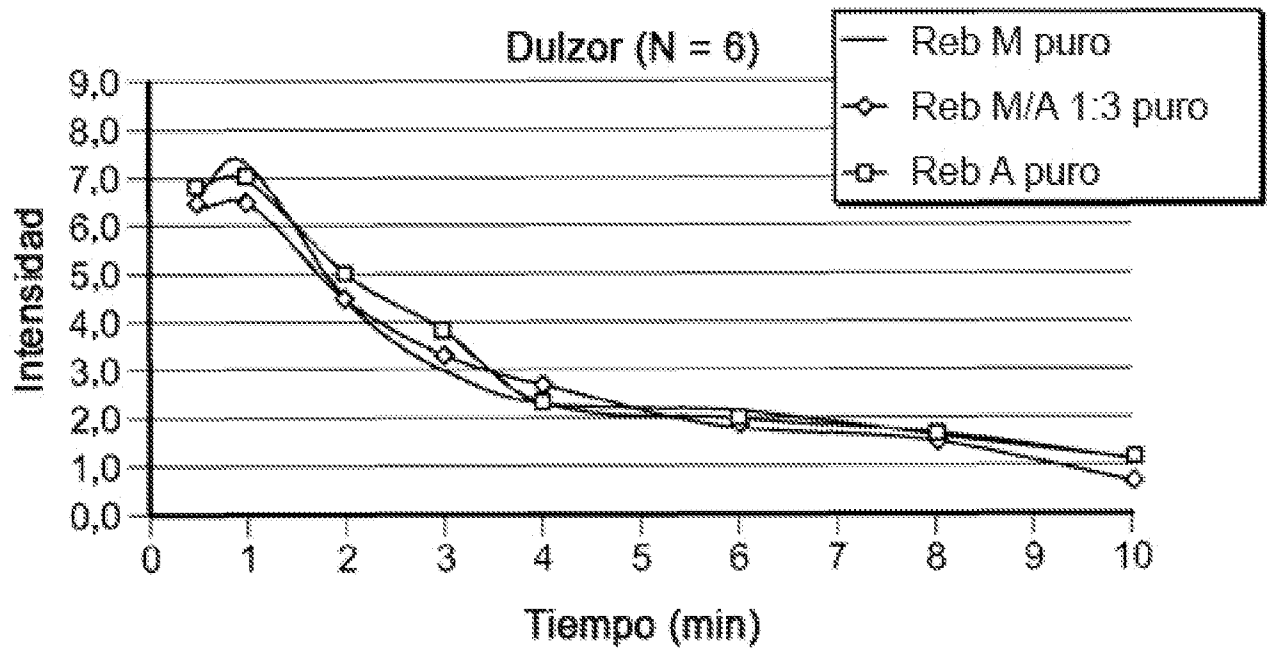
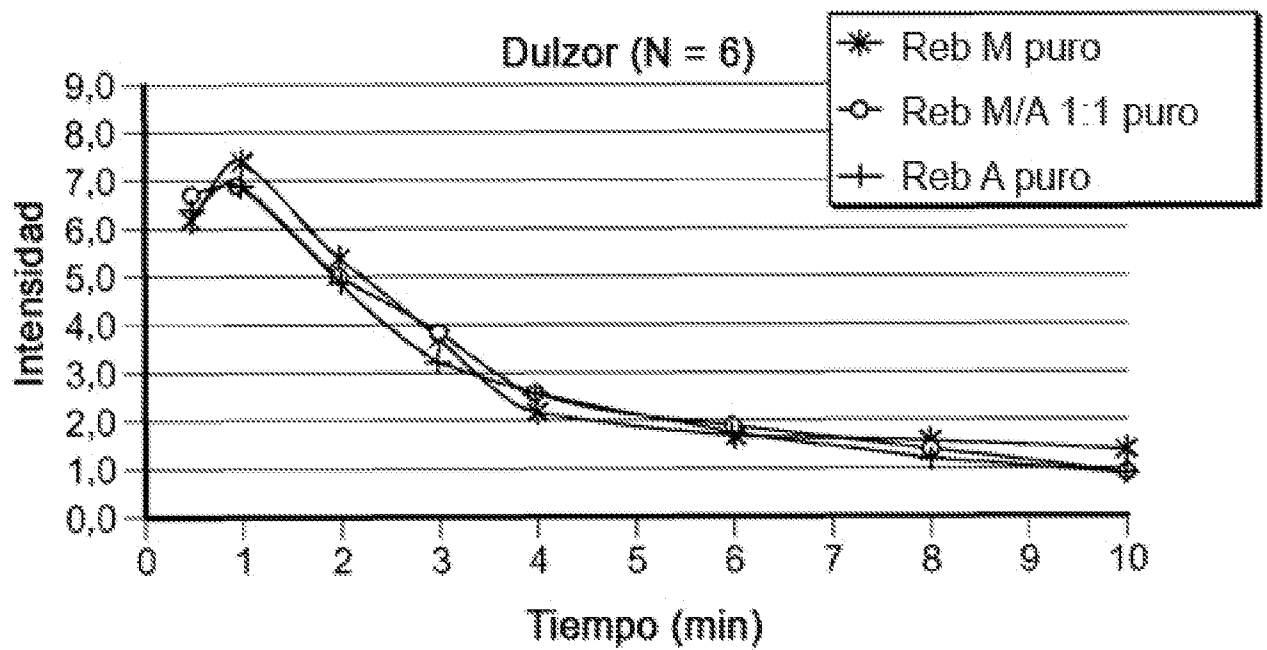
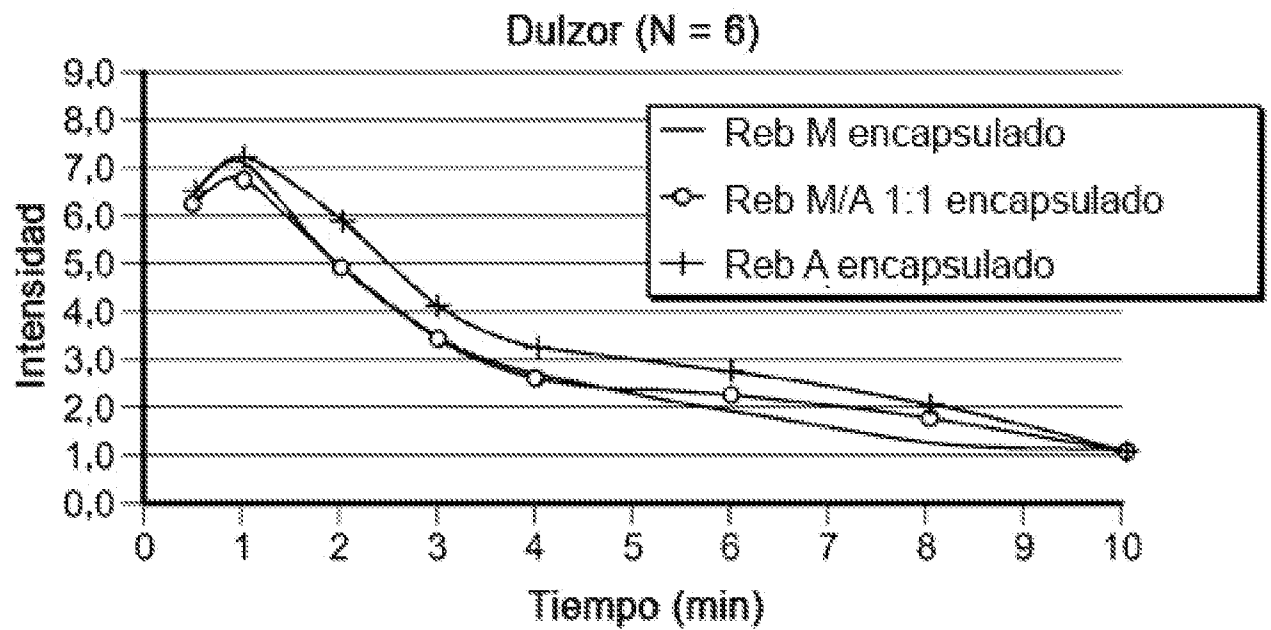
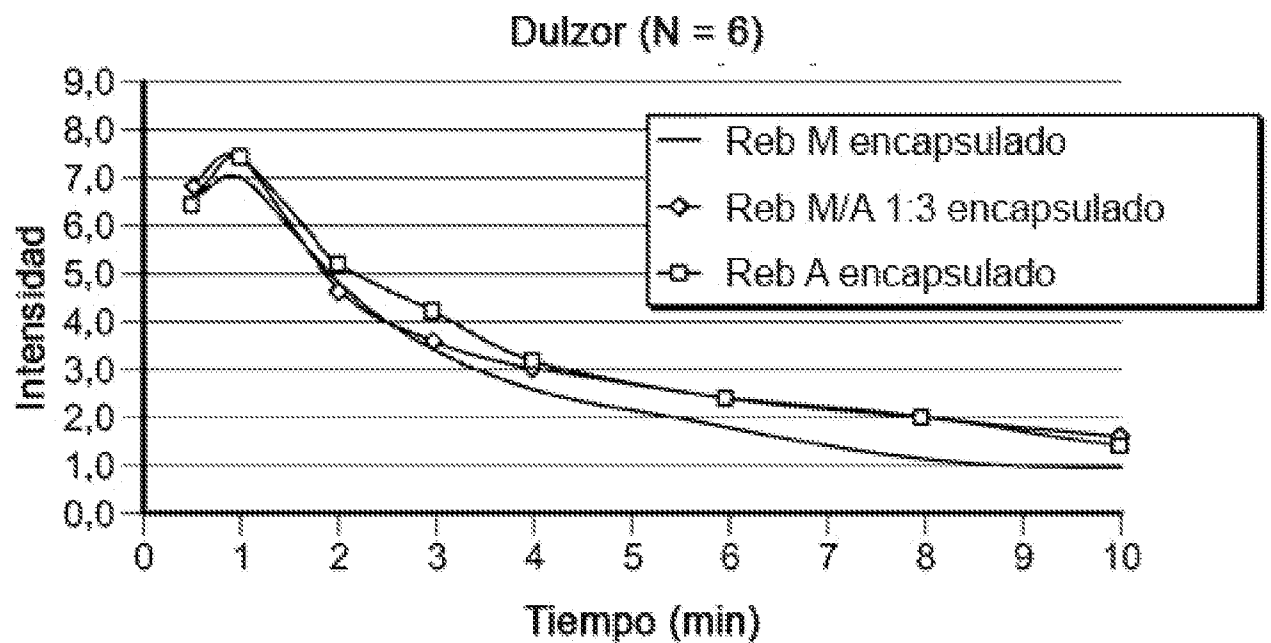


FIG. 6d



**FIG. 7c****FIG. 7d**