

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 115**

51 Int. Cl.:

A61K 31/36	(2006.01)	A61P 37/08	(2006.01)
A61K 9/107	(2006.01)	A61P 43/00	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01)	A23L 1/30	(2006.01)
A61K 47/44	(2006.01)		
A61P 1/16	(2006.01)		
A61P 3/06	(2006.01)		
A61P 11/06	(2006.01)		
A61P 25/32	(2006.01)		
A61P 25/34	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06730793 .4**
- 96 Fecha de presentación: **31.03.2006**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1864659**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.12.2007**

54 Título: **EMULSIÓN DE ACEITE EN AGUA QUE CONTIENE UN COMPUESTO DE LIGNANO Y COMPOSICIÓN QUE COMPRENDEN AL MISMO.**

30 Prioridad:
31.03.2005 JP 2005104946
31.03.2005 JP 2005105092

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.02.2012

73 Titular/es:
SUNTORY HOLDINGS LIMITED
1-40, DOJIMAHAMA 2-CHOME
KITA-KU, OSAKA-SHI OSAKA 530-8203, JP

72 Inventor/es:
YAMADA, Daisuke;
KAWAMURA, Mineko;
ONO, Yoshiko;
TOMIMORI, Namino;
NISHIUMI, Toshihiro y
NAKAHARA, Koichi

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 375 115 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

Emulsión de aceite en agua que contiene un compuesto de lignano y composición que comprenden al mismo.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a emulsiones de aceite en agua que contienen compuestos de la clase de los lignanos y a composiciones que los contienen. Más particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que tienen mejores velocidades de absorción en el cuerpo de compuestos de la clase de los lignanos.

Antecedentes de la técnica

Se ha notificado que los compuestos de la clase de los lignanos presentan una diversidad de acciones in vivo. Por ejemplo, el documento USP 4427694 desvela la eficacia de la sesamina en el alivio de los síntomas de intoxicación alcohólica y/o del síndrome de abstinencia debido al alcohol o al tabaco; y el documento JP 2-138120 A desvela la eficacia del sesaminol y el episesaminol en el tratamiento y prevención de alergias tales como el asma bronquial. Los cesionarios de la solicitud objeto del tema también confirmaron varias acciones fisiológicas de los compuestos de la clase de los lignanos y, hasta la fecha, han desvelado efectos tales como la acción de reducción de colesterol en la sangre (Patente Japonesa N° 3001589), la acción de inhibición de las enzimas de insaturación Δ^5 (Patente Japonesa N° 3070611), la acción de mejorar las funciones hepáticas (Patente Japonesa N° 3075358), la depresión del colesterol (Patente Japonesa N° 3075360), la acción de prevención de las náuseas debidas a la bebida (Patente Japonesa N° 3124062), la acción de inhibir el metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares, así como reducir el colesterol (Patente Japonesa N° 3283274), la acción de supresión de la carcinogénesis (Patente Japonesa N° 3183664), la acción de supresión del cáncer de mama (documento JP 05-043458 A), así como la acción de supresión de la generación de peróxidos lipídicos (documento JP 05-051388 A) y la acción de neutralización del oxígeno activo (Documento JP 06-227977 A).

Algunos de estos efectos de los compuestos de la clase de los lignanos se presentan de modo preferente gradualmente durante un período prolongado, pero también hay algunos efectos que se presentan de forma deseable poco después de su ingestión. Por ejemplo, la eficacia en la prevención del mareo producido por beber y la eficacia en la neutralización del oxígeno activo son deseablemente de acción rápida.

Sin embargo, los compuestos de la clase de los lignanos apenas son solubles en agua y, lo que es más, se disuelven sólo en cierta medida en disolventes orgánicos que se pueden utilizar en medicamentos o alimentos. Tales sustancias liposolubles tienen el problema de no absorberse fácilmente en el cuerpo vivo. Como método para mejorar la absorción corporal de sustancias liposolubles, se ha propuesto hacer micelas más finas de sustancias liposolubles (presentarlas en partículas más finas). Esto saca provecho de la naturaleza de las sustancias liposolubles ya que, cuanto menor sea el tamaño de sus partículas, más ventajosas son en términos de absorción por el tracto digestivo. Para dar un ejemplo concreto, el documento JP 2004-196781 A desvela una composición hidrosoluble que contiene coenzima Q10 que comprende coenzima Q10, una poliglicerina determinada, monoésteres de ácidos grasos, etc. y cuya absorción corporal mejora notablemente ajustando el tamaño de partícula promedio a 110 nm o inferior. Como otro ejemplo, el documento JP 9-157159 A desvela una composición que contiene carotenoides que comprende una fase oleosa que tiene carotenoides disueltos en aceite o grasa y que se emulsiona en una fase acuosa que contiene un éster de ácidos grasos de poliglicerina, lecitina y un alcohol polihidroxílico y en la que la absorción corporal de una sustancia escasamente soluble, el carotenoide, se mejora por el ajuste del tamaño de partícula promedio de la fase oleosa a 100 nm o inferior.

El documento EP-A-0 215 313 desvela emulsiones aceite/agua para administración por vía parenteral u oral que comprenden aceite de sésamo y, por lo tanto, compuestos de la clase de los lignanos tales como la sesamina y la episesamina, así como agua y lecitina. El tamaño de partícula de las emulsiones está en el intervalo submicrométrico (menor o igual a 5 μm) y, por lo tanto, es diferente del tamaño de partícula reivindicado en la presente solicitud.

Como se describió anteriormente, se conoce la mejora de la absorbabilidad (es decir, la cantidad total de absorción) en el cuerpo de sustancias liposolubles al hacer micelas más finas de las sustancias (presentándolas en partículas más finas). Sin embargo, ninguno de los documentos mencionados anteriormente sugiere o desvela nada acerca de la velocidad a la que las sustancias liposolubles se absorben en el cuerpo.

60 Documento de Patente 1: USP 4427694
Documento de Patente 2: Documento JP 2-138120 A
Documento de Patente 3: Patente Japonesa N° 3001589
Documento de Patente 4: Patente Japonesa N° 3070611
Documento de Patente 5: Patente Japonesa N° 3075358
65 Documento de Patente 6: Patente Japonesa N° 3075360
Documento de Patente 7: Patente Japonesa N° 3124062

Documento de Patente 8: Patente Japonesa N° 3283274
 Documento de Patente 9: Patente Japonesa N° 3183664 (Documento JP 04-159221 A)
 Documento de Patente 10: Documento JP 05-043458 A
 Documento de Patente 11: Documento JP 05-051388 A
 5 Documento de Patente 12: Documento JP 06-227977 A
 Documento de Patente 13: Documento JP 2004-196781 A
 Documento de Patente 14: Documento JP 9-157159 A

Descripción de la invención

Problemas a resolver por la invención

Los presentes inventores llegaron a la conclusión de que si se pudiera aumentar la velocidad de absorción corporal de los compuestos de la clase de los lignanos, es decir, si se pudieran obtener compuestos de la clase de los lignanos de acción rápida, algunas de las acciones de los compuestos de la clase de los lignanos se podrían presentar de un modo más eficaz de lo que lo que lo habían hecho anteriormente. Para exponerlo específicamente, la idea es que si los compuestos de la clase de los lignanos a los que se modifica para tener una velocidad más rápida de absorción corporal se ingieren inmediatamente antes o después de beber una bebida alcohólica, su acción de prevención de los mareos debidos a la bebida se puede presentar eficazmente. Como alternativa, la idea expone que si los compuestos de la clase de los lignanos que tienen una velocidad más rápida de absorción corporal se ingieren inmediatamente antes de hacer ejercicio, el oxígeno activo que se genera en el cuerpo durante el ejercicio se puede neutralizar eficazmente.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es aumentar la velocidad a la que los compuestos de la clase de los lignanos se absorben en el cuerpo, es decir, proporcionar compuestos de la clase de los lignanos de acción rápida.

Medios para solucionar los problemas

Los presentes inventores llevaron a cabo intensos estudios para alcanzar el objetivo mencionado anteriormente; como resultado, se descubrió de modo sorprendente que cuando se administraba por vía oral un compuesto de la clase de los lignanos que contenía una composición que comprendía una emulsión de aceite en el agua que se había preparado al emulsionar en una fase acuosa una fase oleosa que contenía al menos un tipo de los compuestos de la clase de los lignanos disuelto en ella, los compuestos de la clase de los lignanos se podían absorber en el cuerpo con una velocidad considerablemente superior que cuando se administraban por vía oral al disolverlos en grasa o en aceite; la presente invención se ha llevado a cabo sobre la base de este descubrimiento.

Por lo tanto, la presente invención proporciona una emulsión de aceite en agua que comprende una fase acuosa y una fase oleosa emulsionada en la fase acuosa, en la que la fase oleosa comprende al menos un tipo de los compuestos de la clase de los lignanos disuelto en la fase oleosa. Las gotitas de aceite que sirven como una fase de dispersión de la emulsión no se limitan de ninguna manera particular siempre que cuando la emulsión que contiene al menos un tipo de los compuestos de la clase de los lignanos en una cantidad clínicamente eficaz se administra por vía oral en ayunas, el compuesto de la clase de los lignanos se pueda absorber a tal velocidad que el tiempo para alcanzar la máxima concentración en la sangre (Tmax) esté dentro de 5 horas, preferentemente dentro de 2,5 horas, más preferentemente dentro de 2,0 horas. De acuerdo con los estudios realizados por los presentes inventores, se observó una absorción satisfactoria en todas las emulsiones con tamaños de partículas promedio de 100 nm, 130 nm y 250 nm.

La presente invención también proporciona un compuesto de la clase de los lignanos que contiene una composición que permite que un compuesto de la clase de los lignanos se absorba a tal velocidad que el tiempo para alcanzar la máxima concentración en sangre (Tmax) esté dentro de 5 horas, preferentemente dentro de 2,5 horas, más preferentemente dentro de 2,0 horas, tras la administración por vía oral. La presente invención también proporciona un proceso para producir la composición. Esta composición se puede producir mediante un proceso que comprende las etapas siguientes:

- 1) disolver en aceite o grasa al menos uno de los compuestos de la clase de los lignanos para preparar un compuesto de la clase de los lignanos por disolución del líquido que sirve como fase oleosa;
- 2) emulsionar los compuestos de la clase de los lignanos por disolución del líquido en una fase acuosa hasta formar una emulsión de aceite en agua; y
- 3) emulsionar adicionalmente el compuesto de la clase de los lignanos por disolución del líquido hasta que las gotitas de aceite en la emulsión se reduzcan a un tamaño de partícula promedio de 1000 nm (preferentemente de 500 nm) o inferior.

Efecto de la invención

Si los compuestos de la clase de los lignanos se administran por vía oral de acuerdo con la presente invención, el tiempo para alcanzar la concentración máxima en sangre (Tmax) se acorta considerablemente y aumenta la

concentración máxima en sangre (Cmax) si se compara con el caso en el que se disuelven simplemente en grasa o en aceite y se administran en las mismas condiciones.

- 5 Por lo tanto, al ingerir los compuestos de la clase de los lignanos como un antioxidante inmediatamente antes de hacer ejercicio de acuerdo con la presente invención, el oxígeno activo que se genera durante el ejercicio se puede neutralizar de modo eficiente. Además, al ingerirlos como un agente para mejorar el metabolismo del alcohol inmediatamente antes o después de beber una bebida alcohólica, es posible la prevención del mareo producido por la bebida.
- 10 La composición de la presente invención se puede utilizar, por supuesto, en formas tales como comprimidos o cápsulas; además, al tener mayor estabilidad de dispersión, la composición también se puede utilizar en forma de alimento o bebida, en particular, como una bebida dietética.

Breve descripción de los dibujos

- 15 La Figura 1 es un gráfico que muestra la evolución en el tiempo de la suma total de los niveles de sesamina y de episesamina (nivel de sesamina + episesamina) en la sangre de las ratas a las que se administró la emulsión de la presente invención (tamaño promedio de partícula \approx 100 nm) o una composición comparativa.
- 20 La Figura 2 es un gráfico que muestra la cantidad de absorción corporal (ABC) (área bajo la curva) en las ratas a las que se administró la emulsión de la presente invención (tamaño promedio de partícula = 100 nm) o una composición comparativa.
- La Figura 3 es un gráfico que muestra la evolución en el tiempo de la suma total de los niveles de sesamina y de episesamina (nivel de sesamina + episesamina) en la sangre de ratas a las que se administró la emulsión de la presente invención (tamaño promedio de partícula \approx 130 nm) o una composición comparativa.
- 25 La Figura 4 es un gráfico que muestra la cantidad de absorción corporal (ABC) (área bajo la curva) en las ratas a las que se administró la emulsión de la presente invención (tamaño promedio de partícula \approx 130 nm) o una composición comparativa.
- La Figura 5 es un gráfico que muestra la evolución en el tiempo de la suma total de los niveles de sesamina y de episesamina (nivel de sesamina + episesamina) en la sangre de ratas a las que se administró la emulsión de la presente invención (tamaño promedio de partícula \approx 250 nm) o una composición comparativa.
- 30 La Figura 6 es un gráfico que muestra la cantidad de absorción corporal (ABC) (área bajo la curva) en las ratas a las que se administró la emulsión de la presente invención (tamaño promedio de partícula \approx 250 nm) o una composición comparativa.
- 35 La Figura 7 es un gráfico que muestra la cantidad de absorción corporal (ABC) (área bajo la curva) en las ratas a las que se administró una composición de emulsión homogénea o una composición de emulsión parcialmente no homogénea, comprendiendo cada una la emulsión de la presente invención (tamaño promedio de partícula \approx 250 nm).

Mejor modo para realizar la invención

40 Compuestos de la clase de los lignanos

Los compuestos de la clase de los lignanos a utilizar en la presente invención incluyen sesamina, sesaminol, episesamina, episesaminol, sesamolina, 2-(3,4-metilendioxfenil)-6-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octano, 2,6-bis-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octano, y 2-(3,4-metilendioxfenil)-6-(3-metoxi-4-hidroxifenoxi)-3,7-dioxabicyclo[3,3,0]octano; estos compuestos se pueden utilizar tanto solos como en una mezcla.

50 Los compuestos de la clase de los lignanos mencionados anteriormente no tienen en absoluto una limitación con respecto a su forma, el proceso para su producción y similares. Por ejemplo, se puede usar el extracto de aceite de sésamo obtenido por un método conocido (tal como, por ejemplo, el método que comprende la adición de metanol caliente al aceite de sésamo para la extracción, la eliminación del metanol del extracto y, a continuación, la adición de acetona al residuo de extracción (este método se describe en el documento JP 4-9331 A)) (conteniendo el extracto una alta proporción de compuestos de la clase de los lignanos o estando opcionalmente purificado); si se desea, también se puede utilizar aceite de sésamo comercial (en forma líquida). Sin embargo, si se utiliza aceite de sésamo, su sabor característico a veces se puede considerar desfavorable desde un punto de vista organoléptico, por lo que se prefiere utilizar el extracto insípido e inodoro de aceite de sésamo que contiene una alta proporción de compuestos de la clase de los lignanos o el producto purificado de dicho extracto. Otro problema con el uso de aceite de sésamo es que el contenido en compuestos de la clase de los lignanos es tan bajo que si se intenta incorporar una cantidad preferida de compuestos de la clase de los lignanos, la composición a formular que contiene los compuestos de la clase de los lignanos que contienen una emulsión de aceite en el agua se debe ingerir en una cantidad excesiva que podría causar algunas molestias en la ingestión. Por lo tanto, desde el punto de vista adicional de la necesidad de ingerir sólo una pequeña cantidad de la composición, es preferible utilizar el extracto de aceite de sésamo que contiene una alta proporción de los compuestos de la clase de los lignanos o una forma pura de los compuestos de la clase de los lignanos que se han aislado y purificado. Cabe señalar aquí que el extracto de semillas de sésamo y similares que contienen una alta proporción de los compuestos de la clase de los lignanos

tiene el agradable aroma del sésamo, por lo que si se utiliza en alimentos o bebidas para animales según la presente invención, se le puede impartir el aroma del sésamo.

5 Los compuestos de la clase de los lignanos se pueden obtener también por síntesis. Los métodos ejemplares incluyen el método de Beroza et. al. para la sesamina y la episesamina (J. Am. Chem. Soc, 78, 1242 (1956)), así como el método de Freudenberg et. al. para el pinoresinol (Chem. Ber., 86, 1157 (1953)) y el método de Freudenberg et. al. para el siringaresinol (Chem. Ber., 88, 16 (1955)).

10 Adicionalmente, los compuestos de la clase de los lignanos se pueden utilizar en forma de glicósidos y, además, estos se pueden utilizar tanto solos o en combinaciones adecuadas como componentes de la composición.

Emulsión que contiene compuestos de la clase de los lignanos

15 De acuerdo con la presente invención, se proporciona una emulsión que comprende un compuesto de la clase de los lignanos. Como se utiliza en el presente documento, la expresión compuesto de la clase de los lignanos en emulsión se refiere a una emulsión de aceite en agua en la que la grasa o el aceite (para formar una fase oleosa) que comprende un compuesto de la clase de los lignanos disuelto en ella se dispersa en una fase acuosa, tal como el agua.

20 La expresión "fase oleosa", como se usa en el presente documento, significa un líquido disolvente de un compuesto de la clase de los lignanos que tiene compuestos de la clase de los lignanos disueltos en aceite o grasa. Los ejemplos específicos incluyen no sólo aceite de sésamo y un extracto de sésamo que contiene una alta proporción de compuestos de la clase de los lignanos que permanecen disueltos en aceite de sésamo (concentrado de aceite de sésamo), sino también un extracto de sésamo, así como un producto preparado por la disolución de una forma en polvo (forma sólida) de los compuestos de la clase de los lignanos, tales como compuestos de la clase de los lignanos refinados, en grasa o en aceite. La grasa o el aceite en el que los compuestos de la clase de los lignanos se van a disolver, no se limita a ninguna forma particular y pueden usarse las que se pueden añadir a los alimentos o productos farmacéuticos y pueden disolver los compuestos de la clase de los lignanos tanto solas como en una mezcla de dos o más especies. Los ejemplos específicos incluyen: aceites naturales y grasas tales como aceite de almendras, aceite de cártamo, aceite de semillas de albaricoque, aceite de aguacate, aceite de onagra vespertina, aceite de germen de trigo, aceite de maíz, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de nuez, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de nuez de kukui, aceite de semilla de uva, manteca de cacao, aceite de coco, aceite de soja, aceite de colza, aceite de cacahuete, aceite de arroz, aceite de sésamo, aceite de semillas de palma, aceite de palma, aceite de jojoba, aceite de nuez de macadamia, manteca de karité, manteca de mango, mantequilla de kokum, aceite de ballena, aceite de sardina y aceite de calamar; y aceites sintéticos o grasas tales como la margarina; aunque se puede utilizar grasa o aceite que contenga como ingrediente principal el diacilglicerol contenido en el aceite de oliva y similares mencionados anteriormente, así como grasa o aceite que contenga como ingrediente principal el triglicérido de ácidos grasos de cadena media (TCM) contenido en el aceite de semillas de palma y similares, se prefieren particularmente los aceites o grasas que contienen grandes cantidades de ácidos grasos saturados, ya que no se oxidan fácilmente. Además, se pueden utilizar no sólo las grasas o aceites que son líquidos a las temperaturas normales, sino también las que se mezclan con manteca de cerdo semisólida o sólida, sebo, aceite hidrogenado de pescado, margarina, mantecas y similares. Como los compuestos de la clase de los lignanos y el extracto que contiene una alta proporción de compuestos de la clase de los lignanos son los ingredientes activos que estaban inicialmente presentes en grasas comestibles o aceites y sus extractos, estos se pueden agregar fácilmente a grasas o a aceites y, mezclándolos simplemente a temperaturas normales, se pueden disolver los compuestos de la clase de los lignanos; sin embargo, dependiendo de la necesidad, se pueden calentar para su disolución o tratarse de otro modo.

50 La "fase acuosa" tal y como se usa en el presente documento no está limitada en ningún modo particular siempre que sea un medio acuoso; los ejemplos incluyen no sólo agua y soluciones acuosas, sino también una diversidad de bebidas acuosas tales como bebidas comunes tales como zumos, bebidas carbonatadas, leche de vaca, leche de soja, bebidas con cereales, café, té verde, etc., y bebidas alcohólicas.

55 Si se desea, se puede añadir a la fase acuosa un agente solubilizador con el propósito de aumentar el porcentaje de contenido de la fase oleosa. Los ejemplos de agente solubilizador incluyen propilenglicol, etanol, mono- o disacáridos y alcoholes del azúcar (por ejemplo sorbitol, xilitol y manitol).

60 Para preparar la emulsión que contiene los compuestos de la clase de los lignanos de la presente invención, se prepara primero el líquido en el que se disuelve un compuesto de la clase de los lignanos (fase oleosa). Como ya se ha mencionado, el aceite de sésamo o similares se pueden usar como el líquido y, como alternativa, el líquido se puede preparar añadiendo, a un disolvente oleoso o graso, un compuesto de la clase de los lignanos en forma de polvo, mezclando la mezcla, y disolviendo completamente la forma en polvo en el disolvente mientras se agita la mezcla calentando al mismo tiempo. La relación de mezcla entre el compuesto de la clase de los lignanos y la grasa o el aceite varía con el tipo de compuesto de la clase de los lignanos y la grasa o aceite que sirve de disolvente y se puede ajustar de forma adecuada considerando este hecho. Los cesionarios de la solicitud objeto han descubierto que dos de los compuestos de la clase de los lignanos, sesamina y episesamina, y una mezcla de las mismas tienen

diferentes solubilidades en diferentes grasas o aceites (véase la Tabla 1).

Tabla 1

5

Solubilidades (%) de Sesamina, Episesamina, y Sus Mezclas en Varios Aceites o Grasas					
Aceite o Grasa	Aceite de Germen de Trigo	Aceite de Oliva	TCM-1* ¹	TCM -2* ²	DG* ³
Mezcla* ⁴	2,0	1,5	7,0	6,5	1,5
Sesamina	0,75	0,75	4,0	2,0	1,25
Episesamina	0,75	0,5	2,5	2,5	1,0

*1: TCM-1 ... ACTOR M-1 de RIKEN VITAMIN CO., LTD.
(triglicéridos de ácidos grasos de cadena media en relación C8:C12 = 1:1)
*2: TCM -2 ... ACTOR M-2 de RIKEN VITAMIN CO., LTD.
(triglicéridos de ácidos grasos de cadena media C8)
*3: diacilglicerol ... ECONA COOKING OIL de Kao Corporation
*4: mezcla ... sesamina/episesamina = 51,1:48,2

Como queda claro en la Tabla 1, los compuestos de la clase de los lignanos se disuelven completamente cuando la relación de la mezcla (en peso) entre el compuesto de la clase de los lignanos y el aceite o la grasa es tal que la relación entre el compuesto de la clase de los lignanos y el disolvente es aproximadamente de 1:15-2000, preferentemente alrededor de 1:15-100.

10

Al mezclar esta fase oleosa con una fase acuosa y homogeneizar la mezcla, se obtiene una emulsión de aceite en agua con las gotitas de aceite dispersas en el agua.

15

La relación de mezcla (en peso) entre la fase oleosa y la fase acuosa se puede ajustar apropiadamente para incorporar los compuestos de la clase de los lignanos en las concentraciones deseadas; por ejemplo, se puede ajustar la relación entre el aceite y la fase acuosa en 1:2-100, preferentemente en 1:3-50.

20

Las técnicas físicas para lograr la homogeneización no están limitadas de ninguna manera y se pueden ilustrar con equipos tales como un emulsionador de agitación, un homogenizador de alta presión, un emulsionador ultrasónico, un ultramezclador y un molino coloidal.

25

De acuerdo con la revisión de los presentes inventores, si no se forma una emulsión homogénea, o si la estabilidad de dispersión de las gotitas de aceite en la emulsión es escasa, la absorbabilidad en el cuerpo (es decir, la cantidad total de absorción, que en el presente documento se puede referir a "la cantidad de absorción" o "ABC"), a veces puede disminuir. Para obtener una emulsión homogénea, se puede añadir ventajosamente un tensioactivo a la fase acuosa y/o a la fase oleosa de la emulsión. Los tensioactivos se pueden seleccionar como apropiados para los tipos y cantidades de los compuestos de la clase de los lignanos, así como aceites y grasas; algunos ejemplos incluyen ésteres de ácidos grasos de la glicerina, ésteres de ácidos grasos de la sacarosa, acetato isobutirato de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitan, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, estearil lactato cálcico, saponina de soja, lecitina, proteína de la digestión de trigo, gelatina, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, goma arábiga, goma xantana, arabinogalactano, dextrina, caseína y caseína de sodio; estos tensioactivos se pueden utilizar solos o en mezcla. Si el compuesto de la clase de los lignanos es sesamina y/o episesamina, se prefieren la lecitina o sus derivados como tensioactivos y se prefiere particularmente la lisolecitina. La lisolecitina es uno de los derivados de lecitina hidrosoluble y también se conoce como lisofosfolípido, 1-monoacilglicerofosfolípido, lecitina descompuesta enzimáticamente, lecitina modificada enzimáticamente, lisofosfatidilcolina, o mono-O-acil-3-fosforilcolina, cuyo nombre químico es 1-acil-sn-glicero-3-fosfatidilcolina. La lisolecitina se puede producir por tratamiento de la lecitina con fosfolipasa A₂. Los procesos para producir lisolecitina se desvelan en, por ejemplo, el documento JP 62-279832 A, el documento JP 63-44893 A, el documento JP 63-279753 A, etc. y están disponibles comercialmente con los nombres comerciales Lecinol y Sunlecithin. No es necesario que la lisolecitina sea un producto puro. Se prefieren mayores niveles de pureza pero, siempre y cuando se asegure una pureza de al menos un 30%, se pueden contener otras impurezas sin ningún problema.

30

35

40

45

La lecitina también se prefiere por la razón de que es un emulgente natural que se obtiene de las semillas de soja o de la yema de huevo. Además, también se prefiere la lecitina descompuesta por enzimas que se produce por la hidrólisis de los enlaces éster de un ácido graso para aumentar el número de grupos hidroxilo, por la razón de que tiene un poder de emulsión aceite/agua muy elevado, debido al carácter hidrofílico aumentado y a que es hidrosoluble y tiene una alta resistencia a los ácidos, a la sal y al calor.

50

Si se va a utilizar un tensioactivo, la relación de la mezcla (en peso) entre la fase oleosa que contiene el compuesto de la clase de los lignanos y el tensioactivo puede ser de 1:0,05-10, preferentemente de 1:0,1-5.

55

Además, se sabe que, generalmente, al disminuir el tamaño de la partícula, el área de la superficie aumenta, contribuyendo de esta manera al aumento de la estabilidad electrostática y mejorando la estabilidad de dispersión. Por lo tanto, para obtener una emulsión homogénea, también es eficaz reducir el tamaño de partícula de las gotitas de aceite que componen la fase de dispersión (por ejemplo, hacerlas más finas). Específicamente, el tamaño de

partícula promedio de las gotitas de aceite se puede ajustar a 1000 nm o menos, preferentemente a 500 nm o menos, más preferentemente a 300 nm o menos. A 300 nm o menos, la emulsión se puede dejar reposar a temperatura ambiente durante 2 días sin causar la separación de la fase oleosa, demostrando de este modo una estabilidad de dispersión satisfactoria. De acuerdo con el estudio de los presentes inventores, se constató que el tamaño de partícula de las gotitas de aceite disminuía de forma específica cuando el TCM se utilizaba como aceite o como grasa. Exponiéndolo más específicamente, en comparación con el caso donde las emulsiones que contenían sesamina y episesamina, que se produjeron usando aceite de oliva como aceite o grasa, tenían un tamaño de partícula promedio de 862,3 nm, 157,3 nm y 172,9 nm, las emulsiones que contenían sesamina y episesamina que se produjeron en las mismas condiciones, excepto que el TCM se utilizó como aceite o grasa, tenían tamaños de partícula promedio de 277,7 nm, 81,5 nm y 95,9 nm, respectivamente. Por lo tanto, si se desea producir gotitas de aceite de lignanos en un tamaño suficientemente pequeño, particularmente de 100 nm o inferior, el TCM se selecciona ventajosamente como aceite o grasa. Al igual que el TCM, también se puede utilizar el que esté presente como un componente de aceites o grasas vegetales tales como el aceite de palma, aceite de coco y aceite de babasú; de modo alternativo, también se pueden utilizar TCM sintetizados artificialmente.

La emulsión de aceite en agua de la presente invención se puede producir al mezclar las fases oleosa y acuosa y homogeneizar la mezcla. A fin de producir una emulsión que contenga las finas gotitas de aceite descritas anteriormente con tamaños de partícula promedio de 1000 nm o inferior, preferentemente de 500 o inferior, más preferentemente 300 nm o inferior, una emulsión preliminar que consiste en mezclar las fases oleosa y acuosa puede ir seguida de una emulsión adicional (emulsión principal) hasta que el tamaño de partícula promedio de las gotitas de aceite quede dentro de los intervalos mencionados anteriormente. El medio de emulsión que se puede utilizar no se limita de ninguna manera particular siempre que sea capaz de una agitación a alta velocidad y los ejemplos específicos incluyen los que ya se mencionaron para el tratamiento de homogeneización y que se ejemplifican por aparatos tales como un emulsionador de agitación, un homogeneizador de alta presión, un emulsionador ultrasónico, un ultramezclador y un molino coloidal. Las condiciones de agitación se pueden adecuar para el tipo y forma del aparato utilizado, así como las propiedades y cantidad del objeto a tratar (la mezcla de las fases oleosa y acuosa) y son generalmente de alrededor de 10 a 30 minutos entre 5000-30000 rpm, preferentemente de 6000-20000 rpm.

Aparte del compuesto de la clase de los lignanos mencionado anteriormente, el aceite o la grasa, el disolvente acuoso y el tensioactivo, puede mezclarse un antioxidante como la vitamina C, la vitamina E, d- α -tocoferol, ácido elálgico, ácido eritórbito, eritorbato de sodio, sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético, dibutil hidroxitolueno, L-ascorbato sódico y ferol en la emulsión que contiene el compuesto de la clase de los lignanos de la presente invención con el propósito de prevenir la oxidación. Si es necesario, se pueden agregar un edulcorante, un condimento, un agente agrio, un modificador del pH y similares.

Usos

La presente invención contribuye a mejorar la absorbabilidad de los compuestos de la clase de los lignanos en el cuerpo vivo. Por lo tanto, la emulsión de aceite en agua de la presente invención se puede usar en forma de varias composiciones alimentarias o composiciones farmacéuticas orales que se pueden beneficiar de la velocidad de absorción de los compuestos de la clase de los lignanos. Las composiciones alimentarias de la presente invención también incluyen las que están en forma de bebidas. Las composiciones alimentarias de la presente invención se pueden formular como alimentos con reivindicaciones de funciones nutricionales, alimentos para uso sanitario específico, alimentos dietéticos, suplemento nutricional, bebida dietética, cápsulas de gelatina blanda, etc.

La relación (en peso) en la que se mezcla la emulsión de aceite en agua de la presente invención en la composición alimentaria o en la composición farmacéutica oral se puede establecer adecuadamente con el fin de incorporar el compuesto de la clase de los lignanos a una concentración deseada en una cantidad deseada y puede variar de alrededor del 1 al 100% en peso. Además, la composición alimentaria o la composición farmacéutica oral de la presente invención puede usar una diversidad de aditivos aceptables, tales como excipiente, aglutinante, disgregante, lubricante, agente de recubrimiento, agente de suspensión, emulgente, estabilizante, conservante y tampón.

En la composición farmacéutica de la presente invención, la cantidad de compuesto de la clase de los lignanos como el ingrediente activo, la duración de su administración, y el intervalo entre las administraciones se puede ajustar según corresponda al objeto específico, los síntomas, la edad y el peso corporal de los sujetos a tratar, y otros factores.

El sujeto al que se le puede aplicar la composición alimentaria o la composición farmacéutica oral de la presente invención es seres humanos o animales. El término animales se refiere a animales industriales, mascotas y animales de laboratorio; específicamente, el término animales industriales se refiere a animales que se crían para fines industriales e incluyen animales de granja tales como ganado, caballos, cerdos, cabra, ovejas, etc., aves de corral, tales como pollo, pato, codorniz, pavo, avestruz, etc., y peces tales como limanda adulta, limanda joven, besugo rojo, jurel común, carpa, trucha, anguila, etc.; el término mascotas se refiere a los denominados animales domésticos o

animales de compañía tales como perro, gato, tití, pájaros pequeños, hámsteres, peces de colores, etc.; el término animales de laboratorio se refiere a ratas, conejo de Indias, beagle, cerdo en miniatura, macaco rhesus, macaco cangrejero y otros animales que sean objeto de investigación en campos como la medicina, biología, agronomía, farmacia, etc.

5

Método de evaluación

Si los compuestos de la clase de los lignanos se administran por vía oral de acuerdo con la presente invención, se acorta considerablemente el tiempo para alcanzar la concentración máxima en sangre (Tmax) y la concentración máxima en sangre (Cmax) se mejora en comparación con el caso donde simplemente se disuelven en grasa o en aceite y se administran en las mismas condiciones. Esta mejora de la absorbabilidad en el cuerpo se puede evaluar midiendo en el tiempo el nivel de compuestos de la clase de los lignanos en la sangre.

10

La concentración de los compuestos de la clase de los lignanos en sangre se puede determinar mediante el siguiente procedimiento: la sangre se recoge y se somete a una operación centrífuga para obtener una muestra de plasma, a la que se agrega un patrón interno (por ejemplo, eudesmina producida por Funakoshi Corporation); posteriormente, la muestra se extrae con un agente de empaquetamiento polimérico extractor de fase sólida (por ejemplo, HLB de Oasis producido por Waters Corporation) y el extracto líquido se concentra al vacío; el concentrado después se suspende en metanol, se pasa a través de un filtro y se somete a LC-MS/MS (Cromatografía líquida-espectrometría de masas) para la cuantificación de los compuestos de la clase de los lignanos.

15

20

En el caso donde se utiliza una pluralidad de compuestos de la clase de los lignanos, la suma total de sus niveles en la sangre se puede emplear para determinar la Cmax y Tmax para su evaluación.

25

Se debe señalar aquí que el término tamaño de partícula promedio como se usa en el presente documento significa, excepto en casos especiales, el tamaño en el punto medio (el tamaño de partícula correspondiente al 50% en una curva de distribución de malla; a veces referido como a una partícula de tamaño del 50%) y esto se puede averiguar con el método de medición de distribución de tamaño de partícula por dispersión de la luz. También se puede adoptar el método de medición de la distribución del tamaño de partícula por dispersión de luz dinámica.

30

Ejemplos

La presente invención se desvela de forma más específica mostrando ejemplos de trabajo y ejemplos comparativos descritos en adelante, pero se debería entender que la presente invención no está limitada de ninguna manera por los siguientes ejemplos de trabajo.

35

<Ejemplo 1: Ensayo de absorción 1 >

Muestras

40

Se suspendió un gramo de sesamina (producto de TAKEMOTO OIL & FAT Co., Ltd; sesamina/episesamina = 51,1:48,2) en 50 g de aceite de oliva que se había calentado a 80° C y la suspensión se agitó durante 20 minutos hasta que la sesamina se disolvió uniformemente. La solución resultante se enfrió hasta aproximadamente 70 °C y se vertió mientras se agitaba en una solución acuosa preparada mediante mezcla y disolución de 25 g de lecitina descompuesta enzimáticamente (SUNLECITHIN VA-1; producto de Taiyo Kagaku Co., Ltd.; ingrediente activo al 33,3%; obtenido a partir de la soja) en 1000 ml de agua que se había calentado a 70 °C, y la mezcla se emulsionó a 6000 rpm durante 15 minutos con Distromix (producto de ATEC JAPAN Co., Ltd.). El líquido emulsionado se mantuvo a 50-60 °C y se procesó con un emulsionador de agitación de alta velocidad (CLEAR MIX W-Motion, producto de M Technique) durante 40 minutos con la parte rotatoria funcionando a 20000 rpm y la parte de reconocimiento a 12500 rpm, mediante lo cual se obtuvo (muestra 1) una composición emulsionada soluble en agua que contiene sesamina (emulsión de aceite en agua, que contiene sesamina). El tamaño medio de partícula de la emulsión de aceite en agua que contiene sesamina obtenida se midió con un analizador de distribución del tamaño de partícula por dispersión dinámica de la luz Modelo LB-550 de HORIBA, Ltd. y el resultado fue 97,8 nm.

45

50

Para comparar, se suspendieron 50 mg de sesamina (producto de TAKEMOTO OIL & FAT Co., Ltd.; sesamina/episesamina = 51,1: 48,2) en 50 ml de aceite de oliva que se había calentado a 80 °C y la suspensión se agitó durante 20 hasta que la sesamina se disolvió uniformemente (muestra comparativa).

55

Ensayo de absorción corporal de la Sesamina.

60

Se compraron ratas SD (IGS) macho (de nueve semanas de edad) en CHARLES RIVER LABORATORIES, JAPAN, INC. y se aclimataron en el entorno del ensayo; los animales que mostraron tener un crecimiento normal se sometieron al ensayo. Las ratas que habían ayunado durante la noche se dividieron en dos grupos, cada uno consistente en cuatro animales y, utilizando un tubo estomacal, se les administró por vía oral una emulsión de aceite en agua que contenía sesamina como muestra 1 o sesamina disuelta en aceite de oliva como la muestra

65

comparativa a una dosis de 10 mg/10 ml/kg. 1, 3, 5, 7, 9 y 25 horas después de comenzar la administración, se extrajo sangre de la vena de la cola de cada animal, se recogió en un tubo colector de sangre heparinizado, y se centrifugó (8000 rpm, 10 min) para obtener las muestras de plasma. Después de añadir un patrón interno, se hizo un extracto de las muestras con Oasis HLB y el extracto líquido se concentró al vacío; el concentrado se suspendió en metanol, se filtró y se sometió a LC-MS/MS para cuantificar la sesamina y su isómero, la episesamina. Según el método habitual, las cantidades de sesamina y episesamina se determinaron a partir de la relación entre el área del pico de sesamina o episesamina y el área del pico del patrón interno eudesmina (Funakoshi Corporation). Las condiciones del análisis por LC-MS/MS se muestran a continuación.

10 (HPLC) (Cromatografía líquida de alta resolución)

Columna: Develosil C30-UG-5 (5 μ m, 2,0 Φ x 50 mm; producto de NOMURA CHEMICAL CO., LTD.)

Fase móvil: A, agua destilada; B, metanol; D, acetato amónico 100 mM en agua

Velocidad de flujo: 0,25 ml/min

15 Gradiente: Gradiente lineal consistente en 2 minutos con el fluido B al 55% y el fluido D al 10%, seguido de 3 minutos con el fluido B variando desde un 55% a un 60% pero permaneciendo el fluido D al 10%, y después 2 minutos con el fluido B variando desde un 60% a un 85% pero manteniéndose el fluido D al 10%.

(MS/MS) (Espectrometría de masas)

20

Modo de medición: Monitorización de la reacción selectiva

Detección: episesamina (aproximadamente 5,6 min de tiempo de retención); ion precursor, m/z = 372 ([M+NH₄]⁺), ion generado, m/z = 233.

: eudesmina (aproximadamente 2,8 min de tiempo de retención); ion precursor = 404 ([M+NH₄]⁺), ion generado, m/z = 249.

25

Método de ionización: Procedimiento ESI.

La Figura 1 muestra el curso en el tiempo de la suma total de los niveles de sesamina y episesamina (nivel de sesamina + episesamina) en sangre. La concentración máxima de sesamina + episesamina en sangre (C_{max}) fue de 48 ng/ml en el grupo de ingesta de la muestra 1 y de 20 ng/ml en el grupo de ingesta de la muestra comparativa. El tiempo de concentración máxima de sesamina y episesamina (T_{max}) fue aproximadamente una hora en el grupo de ingesta de la muestra 1 y aproximadamente nueve horas en el grupo de ingesta de la muestra comparativa. Además, el área bajo la curva de tiempo concentración sanguínea (ABC) que representa la cantidad total de sesamina y episesamina absorbidas por el cuerpo se determinó a partir de la Figura 1 y se observó que no había diferencia en la cantidad de absorción (Figura 2).

30

35

Como se ha visto anteriormente, el grupo que ingirió la muestra 1 (la solución acuosa que contenía compuestos de la clase de los lignanos finamente divididos) no presentaba diferencias en la cantidad de muestra absorbida por el cuerpo, pero había una mejora en la velocidad de absorción, sugiriendo por lo tanto la acción inmediata de la muestra 1.

40

<Ejemplo 2: Ensayo de absorción 2>

Muestras

45

Como en el Ejemplo 1, se preparó una emulsión de aceite en agua (muestra 2) que contenía sesamina. Las condiciones de producción fueron las mismas que en el Ejemplo 1, excepto que la duración de la emulsión con el emulsionador de agitación de alta velocidad se cambió a 30 minutos. El tamaño medio de partícula de las gotas de aceite en esta emulsión fue de 130 nm (como se midió en el analizador de distribución del tamaño de partícula por dispersión dinámica de la luz Modelo LB-550 de HORIBA, Ltd.).

50

Ensayo de absorción corporal de la Sesamina.

El procedimiento del ensayo fue según el Ejemplo 1. Las ratas que ayunaron durante la noche se dividieron en dos grupos, cada uno consistente en 6 animales y, utilizando un tubo estomacal, se les administró por vía oral una emulsión de aceite en agua que contenía sesamina como muestra 2 (tamaño medio de partícula: 130 nm) o sesamina disuelta en aceite de oliva como la muestra comparativa preparada en el Ejemplo 1, a una dosis de 10 mg/10 ml/kg; se midió el curso en el tiempo de los niveles sanguíneos.

55

La Figura 3 muestra el curso en el tiempo de la suma total de los niveles de sesamina y episesamina (nivel de sesamina + episesamina) en sangre. El T_{max} fue aproximadamente siete horas en el grupo de ingesta de la muestra comparativa y aproximadamente una hora en el grupo de ingesta de la muestra 2. La concentración en sangre C_{max} de sesamina + episesamina fue de 28 ng/ml en el grupo de ingesta de la muestra comparativa y de 69 ng/ml en el grupo de ingesta de la muestra 2. Además, se determinó la ABC y se observó que no había diferencia en la cantidad de absorción (Figura 4). Como se ha demostrado anteriormente, el grupo del tamaño medio de partícula de 130 nm

60

65

no presentaba diferencias en la cantidad de absorción, pero había una mejora en la velocidad de absorción, sugiriendo por lo tanto la acción inmediata de la muestra 2.

<Ejemplo 3: Ensayo de absorción 3>

5

Muestras

Como en el Ejemplo 2, se preparó una emulsión de aceite en agua que contenía sesamina (muestra 3). Las condiciones de producción fueron las mismas que en el Ejemplo 2, excepto que el líquido emulsionado se mantuvo a 50-60 °C y se procesó con un emulsionador de agitación de alta velocidad (CLEAR MIX W-Motion, producto de M Technique) con la parte rotatoria funcionando a 9000 rpm y la parte de selección a 6500 rpm. El tamaño medio de partícula de las gotas de aceite en esta emulsión fue de 248,3 nm (como se midió en el analizador de distribución del tamaño de partícula por dispersión dinámica de la luz Modelo LB-550 de HORIBA, Ltd.).

10

15 Ensayo de absorción corporal de la Sesamina

El procedimiento del ensayo fue según el Ejemplo 1. Las ratas que ayunaron durante la noche se dividieron en dos grupos, cada uno consistente en 6 animales y, utilizando un tubo estomacal, se les administró por vía oral una emulsión de aceite en agua que contenía sesamina como muestra 3 (tamaño medio de partícula: 248,3 nm) o sesamina disuelta en aceite de oliva como la muestra comparativa preparada en el Ejemplo 1, a una dosis de 10 mg/10 ml/kg; se midió el curso en el tiempo de los niveles sanguíneos.

20

La Figura 5 muestra el curso en el tiempo de la suma total de los niveles de sesamina y episesamina (nivel de sesamina + episesamina) en sangre. El Tmax fue aproximadamente cinco horas en el grupo de ingesta de la muestra comparativa pero aproximadamente una hora en el grupo de ingesta de la muestra 3. La Cmax del nivel de sesamina + episesamina fue de 24 ng/ml en el grupo de ingesta de la muestra comparativa y de 67 ng/ml en el grupo de ingesta de la muestra 3. Además, se determinó la ABC a partir de la Fig. 4 y se observó que no había diferencia en la cantidad de absorción (Figura 6).

25

Como se ha demostrado anteriormente, el grupo del tamaño medio de partícula de 248,3 nm (\approx 250 nm) no presentaba diferencias en la cantidad de absorción pero había una mejora en la velocidad de absorción, sugiriendo por lo tanto la acción inmediata de la muestra 3.

30

<Ejemplo 4: Ensayo de absorción 4>

35

La muestra 3 obtenida en el Ejemplo 3 (la emulsión de aceite en agua que contenía sesamina con un tamaño medio de partícula de 248,3 nm) se dejó reposar durante varios meses hasta que la fase oleosa se separó en una parte muy limitada (como se confirmó visualmente) (muestra 4); esta muestra se sometió al ensayo de absorción corporal como en el Ejemplo 3.

40

Comparada con la muestra 3, la muestra 4 no presentaba diferencias en el Tmax, pero el valor de Cmax había disminuido (no se muestran los datos). Cuando se determinó la ABC, se descubrió que la cantidad de absorción en el grupo de ingesta de la muestra 4 había disminuido hasta aproximadamente la mitad del valor del grupo de ingesta de la muestra 3 (Figura 7).

45

A partir de lo visto anteriormente, se sugirió que a no ser que se realice una emulsión suficiente para preparar una emulsión estable, la cantidad de absorción podría disminuir, o no se obtendría una absorción eficaz.

<Ejemplo 5: Ensayo de dispersión>

50

Muestras

[Se suspendió un gramo de sesamina (producto de TAKEMOTO OIL & FAT Co., Ltd.; sesamina/episesamina = 51,1:48,2) en 50 g de triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (TCM) (ACTOR M-1; producto de RIKEN VITAMIN CO., LTD.) o 50 g de aceite de oliva, habiendo calentado previamente cada uno a 100 °C, y las suspensiones se agitaron durante 20 minutos con un agitador magnético hasta que la sesamina se disolvió uniformemente para preparar la fase oleosa. En una etapa separada, se mezclaron 0-100 g de lecitina descompuesta enzimáticamente (SUNLECITHIN VA-1; producto de Taiyo Kagaku Co., Ltd.; ingrediente activo al 33,3%; obtenido a partir de la soja) como tensioactivo y se disolvieron en agua que se había calentado a 80 °C, mediante lo cual se prepararon 100 g de fase acuosa. La fase oleosa preparada previamente se enfrió hasta aproximadamente 80 °C, se vertió mientras se agitaba en la fase acuosa, y la mezcla se sometió a una emulsión previa. Para hacer la emulsión previa, se utilizó un CLEAR MIX CLM-1.5S (producto de M Technique) y la agitación se realizó a 5000 rpm durante 5 minutos. Además, como se muestra en la Tabla 2, algunas de las muestras se procesaron por un tratamiento de emulsión principal después de la emulsión previa. En el tratamiento de emulsión principal, el líquido pre-emulsionado se procesó durante 30 minutos a 80 °C con CLEAR MIX W-Motion CLM-2.2/3.7W (producto de M Technique) con la parte del rotor funcionando a 20000 rpm y la parte de selección a 12500

55

60

65

rpm. Por consiguiente, en estas condiciones variadas, se obtuvieron 16 clases (muestras A-P) de composiciones emulsionadas solubles en agua que contenían sesamina (emulsiones de aceite en agua que contienen sesamina). Los tamaños medios de partícula de las gotas de aceite en esas emulsiones se midieron con el analizador de distribución del tamaño de partícula por dispersión dinámica de la luz Modelo LB-550 de HORIBA, Ltd. como en el Ejemplo 1. Además, se introdujeron 10 ml de cada emulsión en un tubo de sedimentación centrífuga, se dejaron a temperatura ambiente durante dos días, y se comprobó visualmente el estado de separación (estabilidad de la dispersión).

Tabla 2

		Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D	Muestra E	Muestra F	Muestra G	Muestra H
Fase oleosa	Sesamina	1 g							
	TCM	50 g							
Fase acuosa	Agua	1000 g		975 g		950 g		925 g	900 g
	Tensioactivo	0 g		25 g		50 g		75 g	100 g
Con (O) o sin (X) emulsificación principal		O	X	O	X	O	X	X	X

		Muestra I	Muestra J	Muestra K	Muestra L	Muestra M	Muestra N	Muestra O	Muestra P
Fase oleosa	Sesamina	1 g							
	Aceite de Oliva	50 g							
Fase acuosa	Agua	1000 g		975 g		950 g		925 g	900 g
	Tensioactivo	0 g		25 g		50 g		75 g	100 g
Con (O) o sin (X) emulsificación principal		O	X	O	X	O	X	X	X

Los resultados se muestran en la tabla 3. Cuando se usó TCM como aceite o grasa, el tamaño medio de partícula fue más pequeño que cuando se usó aceite de oliva. Además, se sugirió que las partículas menores de 300 nm mostrarían una estabilidad de dispersión superior.

Tabla 3

	Muestra A	Muestra B	Muestra C	Muestra D	Muestra E	Muestra F	Muestra G	Muestra H
Tamaño medio de partícula (nm)	277,7	2454,9	81,5	514,9	95,9	429,8	329,8	469,2
Estabilidad de la dispersión Sin separación: O Con separación: X	O	X	O	X	O	X	X	X

	Muestra I	Muestra J	Muestra K	Muestra L	Muestra M	Muestra N	Muestra O	Muestra P
Tamaño medio de partícula (nm)	862,3	1590,9	157,3	3313,7	172,9	2788,0	2985,4	2819,7
Estabilidad de la dispersión Sin separación: O Con separación: X	X	X	O	X	O	X	X	X

<Ejemplo 6: Cápsula de gelatina blanda>

(Fase oleosa)

Sesamina 3,5 g
 Vitamina E (contenido de α -tocoferol: 50%) 40 g
 Aceite de germen de trigo 160 g

ES 2 375 115 T3

(Fase acuosa)

Agua	1000 g
Lecitina descompuesta enzimáticamente	25 g

- 5 Como en el Ejemplo 1, se prepararon una fase acuosa y una fase oleosa y mediante la adición de la fase oleosa gota a gota a la fase acuosa, se preparó una composición de aceite en agua. La composición se introdujo en cápsulas blandas de cubierta de gelatina (60,0% de gelatina, 30,0% de glicerina, 0,15% de paraoxibenzoato de metilo, 0,51% de paraoxibenzoato de propilo, y la cantidad suficiente de agua) mediante el procedimiento rotatorio habitual para preparar geles blandos.

- 10 <Ejemplo 7: Bebida dietética>

Sesamina	0,1%
Aceite de oliva	5%
Azúcar líquido	10%
Agente acidificante	0,2%
Agente saporífero	0,2%
Lecitina descompuesta enzimáticamente	1,5%
Agua	88,4%

- 15 Se añadió con calentamiento la sesamina al aceite de oliva hasta que se disolvió para formar un líquido disolvente de la sesamina. Las cantidades prescritas de azúcar líquido, agua y lecitina descompuesta enzimáticamente se mezclaron y agitaron a alta velocidad, seguido de la adición del agente acidificante y el agente saporífero para preparar una bebida dietética que contenía sesamina.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una emulsión oral de aceite en agua que comprende una fase acuosa y una fase oleosa emulsionada en la fase acuosa, en la que la fase oleosa comprende al menos un tipo de compuestos de la clase de los lignanos disuelto en la fase oleosa, en la que las gotitas de aceite de la emulsión oral de aceite en agua tiene un tamaño de partícula promedio de 300 nm o inferior.
- 10 2. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de la clase de los lignanos es la sesamina y/o la episesamina.
3. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que la fase oleosa y/o la fase acuosa contiene un tensioactivo en una cantidad eficaz para la emulsión.
- 15 4. La emulsión de aceite en agua de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el tensioactivo es la lecitina o un derivado de la misma.
- 20 5. Una composición alimentaria o una composición farmacéutica oral que contiene la emulsión de aceite en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
6. Una emulsión de aceite en agua o composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para uso para permitir que un compuesto de la clase de los lignanos se absorba con una velocidad tal que el tiempo para alcanzar la máxima concentración en sangre (Tmax) esté dentro de las 5 horas posteriores a la administración oral, en la que la emulsión o composición de aceite en agua se administra por vía oral.
- 25 7. Un proceso para producir una composición que contiene un compuesto de la clase de los lignanos, que comprende las siguientes etapas:
- 30 1) disolver al menos uno de los compuestos de la clase de los lignanos en aceite o en grasa para preparar un líquido de disolución de compuesto de la clase de los lignanos que sirve de fase oleosa;
- 2) emulsionar el líquido de disolución del compuesto de la clase de los lignanos en una fase acuosa para formar una emulsión de aceite en agua; y
- 3) adicionalmente emulsionar el líquido de disolución del compuesto de la clase de los lignanos hasta que las gotitas de aceite en la emulsión se reduzcan a un tamaño de partícula promedio de 300 nm o inferior.
- 35 8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el compuesto de la clase de los lignanos es la sesamina y/o la episesamina.
- 40 9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en el que la etapa 2) se lleva a cabo con un tensioactivo que se añade a la fase oleosa y/o a la fase acuosa en una cantidad eficaz para la emulsión.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el tensioactivo es la lecitina o un derivado de la misma.

Figura 1

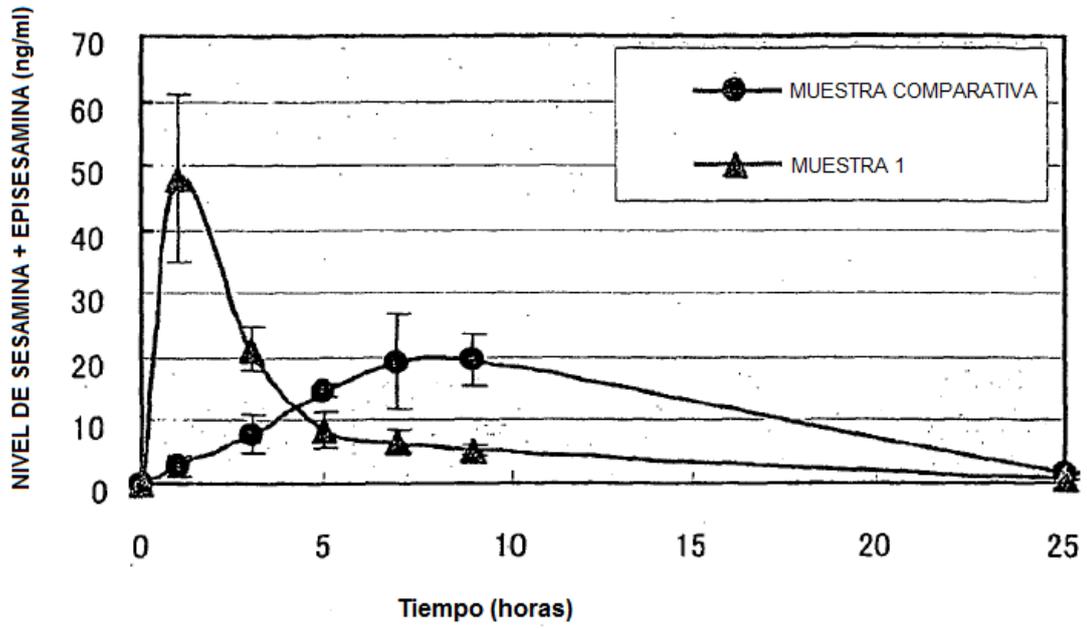


Figura 2

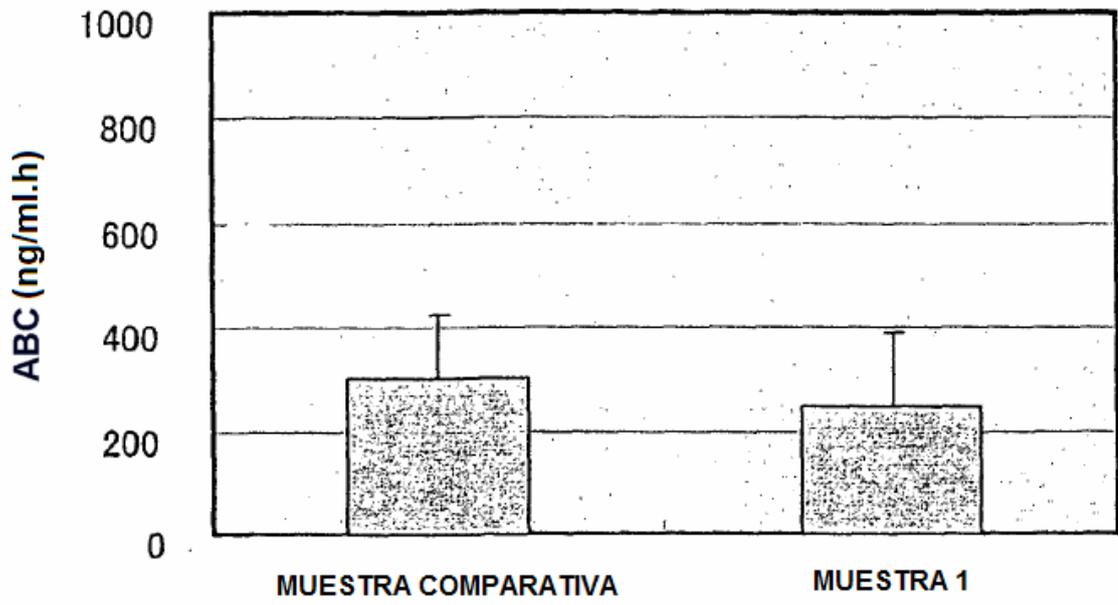


Figura 3

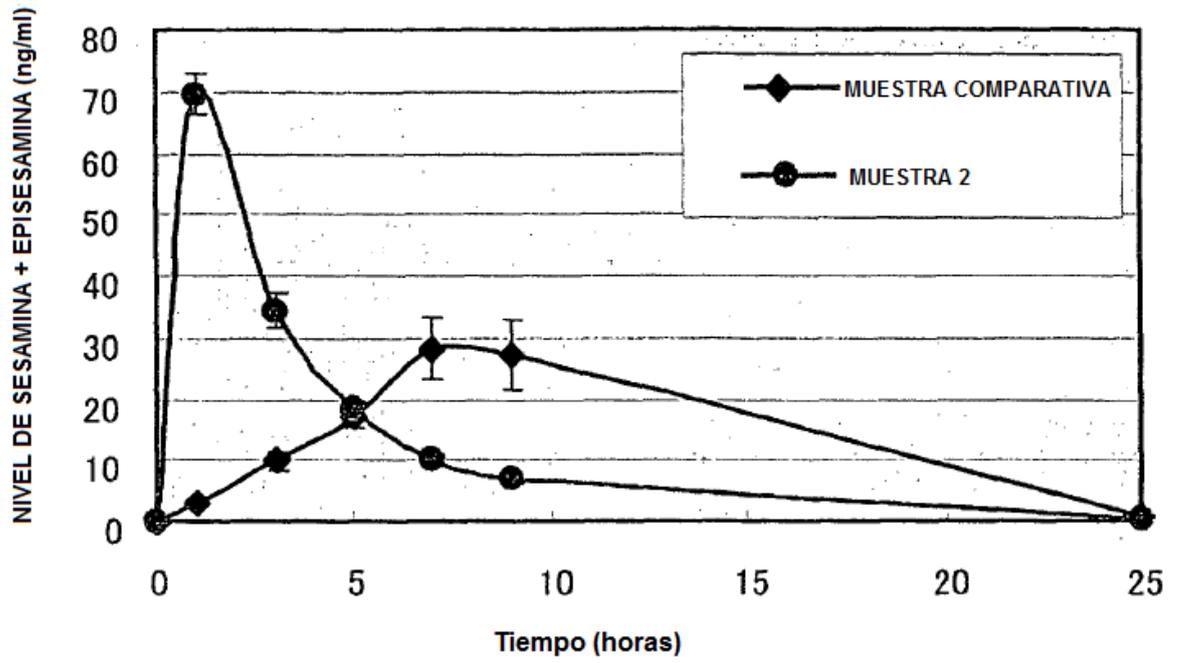


Figura 4

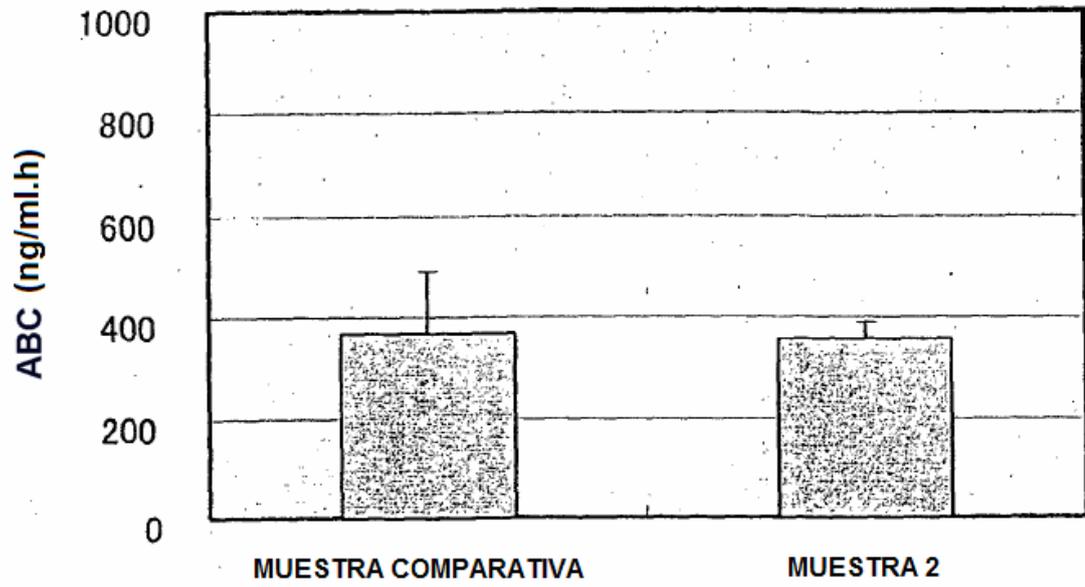


Figura 5

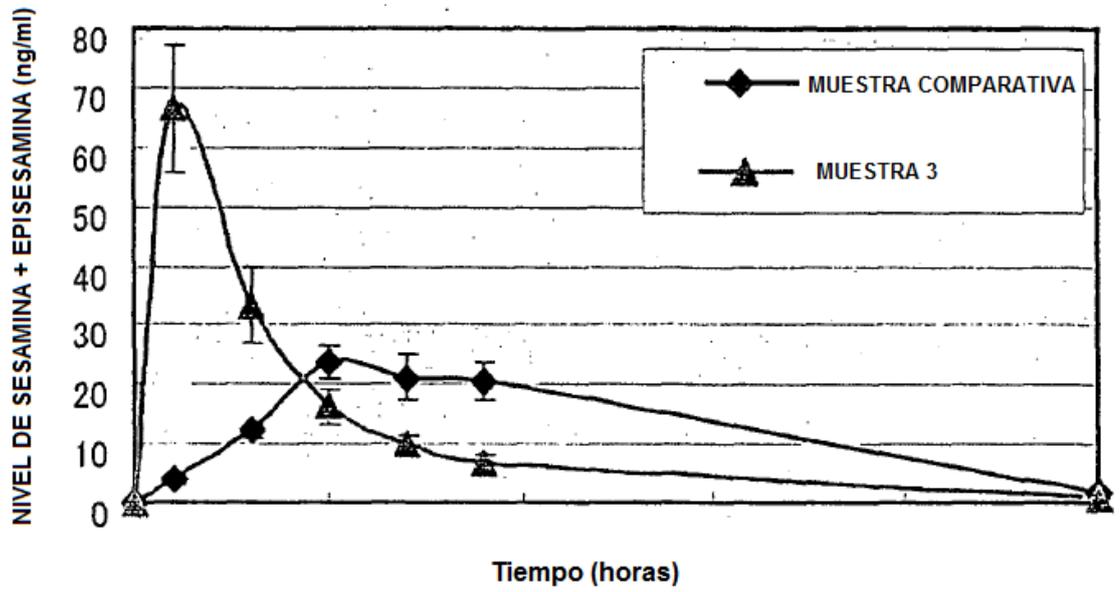


Figura 6

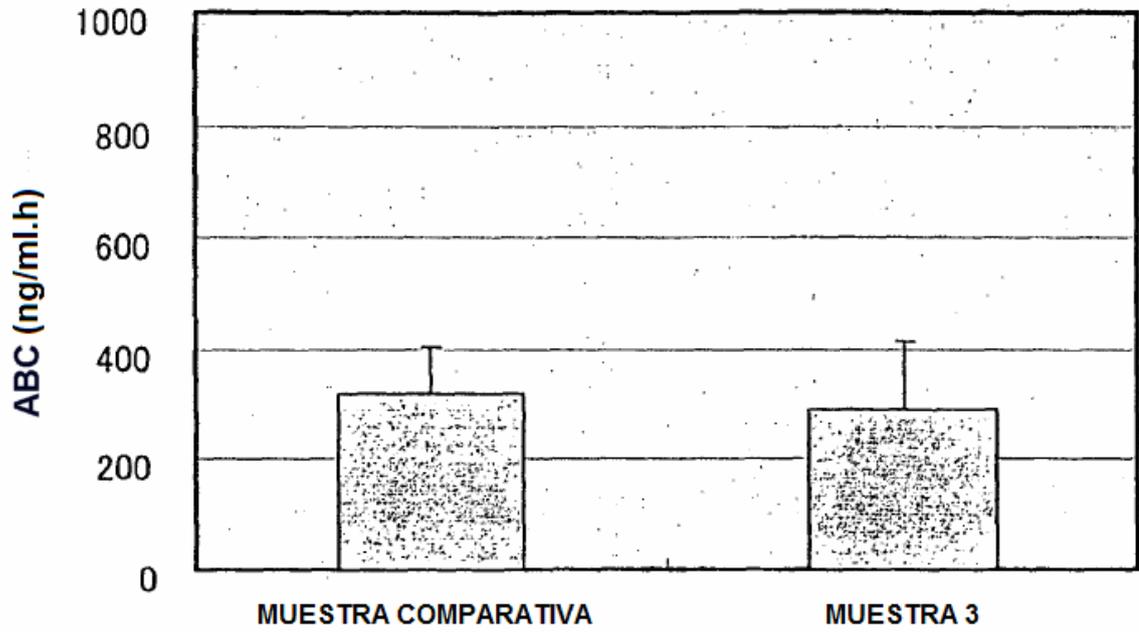


Figura 7

