

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 870**

51 Int. Cl.:
C07D 311/32 (2006.01)
C07D 311/40 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08156112 .8**
- 96 Fecha de presentación: **13.05.2008**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2017272**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2009**

54 Título: **Procedimiento para la liberación de determinadas flavanonas y dihidrochalconas por hidrólisis ácida**

30 Prioridad:
10.05.2007 US 917100 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2012

73 Titular/es:
**SYMRISE GMBH & CO. KG
MUHLENFELDSTRASSE 1
37603 HOLZMINDEN, DE**

72 Inventor/es:
**Hilmer, Jens-Michael;
Ley, Jakob y
Gatfield, Ian**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 380 870 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

Procedimiento para la liberación de determinadas flavanonas y dihidrochalconas por hidrólisis ácida

La presente invención se refiere a un procedimiento para la liberación de determinadas flavanonas y dihidrochalconas a partir de glucósidos de flavanona o glucósidos de dihidrochalcona por hidrólisis ácida.

- 5 La presente invención se refiere especialmente a un procedimiento para la liberación de (a) hesperetina a partir de hesperidina o (b) fletina a partir de floridzina por hidrólisis ácida.

Las siguientes realizaciones se refieren, a modo de ejemplo, principalmente a la liberación de (a) hesperetina a partir de hesperidina o (b) fletina a partir de floridzina por hidrólisis ácida. Pero además de estas liberaciones especialmente relevantes, la presente invención se refiere en general a la liberación de determinadas flavanonas y dihidrochalconas a partir de determinados glucósidos de flavanona o glucósidos de dihidrochalcona por hidrólisis ácida.

10 Las determinadas flavanonas en el sentido de la invención son hesperetina (preferiblemente, véase arriba), homoeriodictiol y eriodictiol.

15 Los determinados glucósidos de flavanona en el sentido de la invención son hesperidina (preferiblemente, véase arriba), neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol y 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol.

Las determinadas dihidrochalconas en el sentido de la invención son fletina (preferiblemente, véase arriba), 3-hidroxifletina y davidigenina.

20 Los determinados glucósidos de dihidrochalcona en el sentido de la invención son floridzina (preferiblemente, véase arriba), 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifletina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina y 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de fletina.

Las indicaciones sobre la liberación de (a) hesperetina a partir de hesperidina o (b) fletina a partir de floridzina por hidrólisis ácida son válidas, con las adaptaciones necesarias, para los otros compuestos mencionados.

25 Ya se conocen procedimientos para la preparación sintética de flavonoides como, por ejemplo, hesperetina y fletina, pero también, por ejemplo, quercetina a partir de los glucósidos correspondientes por hidrólisis ácida.

El documento ES 459665 describe la hidrólisis de hesperidina mediante calentamiento a reflujo en una mezcla de un alcohol de bajo peso molecular (1-3 átomos de C) y ácido clorhídrico o ácido sulfúrico 3 N durante al menos dos horas.

30 El documento US 4.150.038 (Wingard) describe la liberación de hesperetina a partir de hesperidina mediante calentamiento a reflujo en una mezcla de ácido mineral fuerte no oxidante y alcohol primario de bajo peso molecular. El alcohol comprende no más del 10% en peso de agua. Se indica que los ácidos minerales que contienen fósforo, el ácido sulfuroso y los ácidos orgánicos son demasiado débiles para catalizar efectivamente la reacción deseada.

35 J. Org. Chem. 25, 1829 (1960) (Looker y col.) da a conocer un procedimiento para la liberación de hesperetina a partir de hesperidina en el que el glucósido se calienta durante 60 a 72 horas en ácido sulfúrico del 2% en 50% de etanol.

40 Carbohydrate Research 328 (2000) 141-146 (Grohmann y col.) da a conocer la hidrólisis de una suspensión acuosa de hesperidina con ácido sulfúrico diluido a temperaturas en el intervalo de 100 a 180°C. El centro de las investigaciones descritas se encuentra en la hidrólisis parcial de la hesperidina con formación del 7-glucósido de hesperetina.

Otros procedimientos para la liberación de hesperetina a partir de hesperidina que no se basan en una hidrólisis ácida resultan, por ejemplo, de publicaciones de Kim y col. (Kim, Youn Chul; Higuchi, Ryuichi; Kitamura, Yoichi; Komori, Tetsuya, Thermal degradation of glycosides. IV. Degradation of flavonoid glycosides, Liebigs Annalen der Chemie (1991), 12, 1285-1289), así como Miyake y col. (Miyake, Yoshiaki; Minato, Kenichiro; Fukumoto, Syuichi; Yamamoto, Kanefumi; Oya-Ito, Tomoko; Kawakishi, Syunro; Osawa, Toshihiko; New potent antioxidative hydroxyflavonones produced with Aspergillus saitoi from flavanone glycoside in citrus fruit, Biosci. Biotechnol. Biochem. (2003), 67 (7), 1443 - 1450).

A pesar de los procedimientos previamente mencionados y de otros procedimientos para la liberación de

hesperetina a partir de hesperidina (y correspondientemente para la liberación de fletina a partir de floridzina), existe además una necesidad de procedimientos mejorados para la liberación de dichos flavonoides a partir de los glucósidos correspondientes. Los procedimientos conocidos hasta la fecha poseen concretamente respectivamente una o varias de las siguientes desventajas:

- 5 Baja productividad (baja concentración de producto de partida, bajo rendimiento, tiempo de reacción prolongado); baja pureza; formación de productos secundarios no deseados (por ejemplo, productos de descomposición de los azúcares liberados por la hidrólisis (ramnosa; glucosa).

10 La hesperetina y la fletina poseen propiedades positivas en el marco de una alimentación sana. Por tanto, también existe un fuerte interés en procedimientos de producción técnicos en los que dichos flavonoides pueden prepararse con alto rendimiento y pureza bajo condiciones naturales.

15 Por tanto, el objetivo de la presente invención era especificar un procedimiento, en general, para la liberación de determinadas flavanonas y dihidrochalconas a partir de glucósidos de flavanona o glucósidos de dihidrochalcona y especialmente para la liberación de hesperetina a partir de hesperidina o para la liberación de fletina a partir de floridzina que en la utilización de altas concentraciones de producto de partida condujera a altos rendimientos. En el procedimiento que va a especificarse también será preferiblemente posible obtener los azúcares respectivamente liberados; esto es especialmente aplicable a la ramnosa que se libera a partir de hesperidina. El objetivo general planteado se alcanza mediante un procedimiento para la liberación de

20 (a) hesperetina, homoeriodictiol o eriodictiol a partir de hesperidina, neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol o 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol o

(b) fletina, 3-hidroxifletina o davidigenina a partir de floridzina, 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifletina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina o 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de fletina

por hidrólisis ácida, con las siguientes etapas:

25 (i) suspender o disolver (a) hesperidina, neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol o 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol o (b) floridzina, 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifletina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina o 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de fletina en un disolvente o agente de suspensión que comprende o está constituido por una cantidad de
30 un ácido orgánico catalizadora de la hidrólisis ácida y agua;

(ii) calentar la mezcla resultante a una temperatura en el intervalo de 100 a 160°C y mantener a esta temperatura durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 12 horas;

(iii) separar la (a) hesperetina, homoeriodictiol o eriodictiol o (b) fletina, 3-hidroxifletina o davidigenina de la mezcla de productos resultante.

35 Investigaciones propias fueron inicialmente, similarmente a las publicaciones anteriormente especificadas, en diferentes direcciones técnicas. Sin embargo, sorprendentemente, en vista de la suposición arriba referida de que los ácidos orgánicos no serían adecuados para la catálisis efectiva de la hidrólisis de hesperidina, se comprobó entonces que un procedimiento especial para la liberación de (a) hesperetina a partir de hesperidina o (b) fletina a partir de floridzina por hidrólisis ácida es especialmente adecuado para alcanzar el objetivo planteado, siempre y
40 cuando comprenda las siguientes etapas:

(i) suspender o disolver (a) hesperidina o (b) floridzina en un disolvente o agente de suspensión que comprende o está constituido por una cantidad de un ácido orgánico catalizadora de la hidrólisis ácida y agua;

45 (ii) calentar la mezcla resultante a una temperatura en el intervalo de 100 a 160°C y mantener a esta temperatura durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 12 horas;

(iii) separar (a) hesperetina o (b) fletina de la mezcla de productos resultante.

50 Sorprendentemente, los ácidos orgánicos que van a utilizarse según la invención demostraron ser excelentes catalizadores de hidrólisis. Al mismo tiempo, mediante los parámetros de procedimientos en las etapas (i) y (ii) se consiguen en conjunto condiciones a las que pueden obtenerse hesperetina o fletina con altos rendimientos. Los azúcares que se forman en la hidrólisis, especialmente la ramnosa que se forma en la hidrólisis de hesperidina,

pueden aislarse a partir de la mezcla de productos sin que bajo las condiciones de reacción se produzca normalmente una descomposición considerable de las moléculas de azúcar. Así, de la hidrólisis de, por ejemplo, hesperidina, no sólo resulta una única sustancia útil (hesperetina), sino al mismo tiempo dos (hesperetina; ramnosa).

- 5 Un procedimiento según la invención comprende preferiblemente las siguientes etapas:
- (i) suspender o disolver del 5 al 50% en peso, preferiblemente del 10 al 30% en peso, de (a) hesperidina o (b) floridzina en un disolvente o agente de suspensión que comprende:
- 5 a 50% en peso de acetona, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol o una mezcla de estos compuestos y
- 10 - el resto agua, así como una cantidad de un ácido orgánico catalizadora de la hidrólisis ácida, estando referidos los datos de porcentaje en peso respectivamente a la cantidad total de disolución o suspensión;
- (ii) calentar la mezcla resultante a una temperatura en el intervalo de 100 a 160°C y mantener a esta temperatura durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 12 horas,
- (iii) precipitar la (a) hesperetina o (b) floretina de la mezcla de productos resultante.
- 15 El procedimiento según la invención se configura preferiblemente de forma que la suspensión o disolución presente después de la etapa (i), además de la cantidad de un ácido orgánico catalizadora de la hidrólisis ácida, comprenda:
- 5 a 30% en peso de (a) hesperidina o (b) floridzina,
 - 10 a 40% en peso en total de acetona y etanol,
 - 30 a 85% en peso de agua,
- 20 referido a la cantidad total de suspensión o disolución.
- Según las configuraciones preferidas anteriormente expuestas de un procedimiento según la invención, en la etapa (i) se utiliza un disolvente o agente de suspensión orgánico en cuyo caso se trata preferiblemente de acetona, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol o una mezcla de estos compuestos.
- 25 En el procedimiento según la invención, el ácido orgánico se selecciona preferiblemente del grupo de ácidos orgánicos con al menos 2 átomos de C y sus mezclas. Se prefiere especialmente el ácido orgánico seleccionado del grupo constituido por: ácido cítrico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido acético y sus mezclas.
- Alternativamente, para la utilización de los disolventes o agentes de suspensión orgánicos anteriormente mencionados, en la etapa (i) de un procedimiento según la invención, el disolvente o agente de suspensión puede elegirse de forma que comprenda ácido láctico, agua y dado el caso lactida o esté constituido por éstos, siendo la
- 30 cantidad de agua al menos equimolar con respecto a la cantidad utilizada de, en general,
- (a) hesperidina, neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol o 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol o
- (b) floridzina, 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifloretina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina o 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de floretina.
- 35 Especialmente, referido a los productos preferidos, la cantidad de agua es al menos equimolar con respecto a la cantidad utilizada de (a) hesperidina o (b) floridzina.
- El ácido láctico industrial comprende una cantidad bastante alta de agua y, por tanto, puede utilizarse directamente, es decir, sin la adición de agua, como disolvente o agente de suspensión.
- 40 En la utilización de ácido láctico y agua como disolvente o agente de suspensión, la disolución o suspensión presente según la etapa (i) del procedimiento según la invención comprende preferiblemente del 5 al 50% en peso, preferiblemente del 10 al 30% en peso, de (a) hesperidina o (b) floridzina, referido a la cantidad total de suspensión o disolución.
- 45 Ventajosamente, en un procedimiento según la invención, la hesperidina se hidroliza y de la mezcla de productos correspondiente se separa tanto hesperetina en una etapa correspondiente como también ramnosa en una etapa

adicional.

5 La ramnosa separada (CAS 10030-85-0) es un valioso principio activo cosmético y puede usarse, por ejemplo, para la síntesis de furanonas como 2,5-dimetil-4-hidroxi-3(2H)-furanona (furaneol). En general, la ramnosa posee importancia para investigaciones enzimáticas y bioquímicas como medio nutritivo, además de como unidad estructural; la ramnosa tiene importancia como precursor para aromas de transformación y como unidad quiral en las síntesis químicas.

Independientemente de la posterior configuración de un procedimiento según la invención, la suspensión o disolución presente según la etapa (i) poseerá un pH inferior a 4, preferiblemente inferior a 3.

10 Correspondientemente, en la etapa (ii) la mezcla resultante se calentará preferiblemente a una temperatura en el intervalo de 125 a 145°C y a esta temperatura se mantendrá durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 12 horas.

Mediante el procedimiento según la invención se obtienen las flavanonas hesperetina (preferiblemente, véase arriba), homoeriodictiol y eriodictiol como enantiómeros (2S) o (2R) o como mezcla discrecional de enantiómeros. La quiralidad de la parte de flavanona de los glucósidos de flavanona se obtiene sustancialmente simultáneamente.

15 El procedimiento según la invención es adecuado para la preparación de aromas de transformación, es decir, de aromas que se forman cuando una mezcla adecuada de productos de partida se calienta para este fin.

La presente invención también se refiere al uso de un ácido orgánico como catalizador de hidrólisis en la liberación de

20 (a) hesperetina, homoeriodictiol o eriodictiol a partir de hesperidina, neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol o 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol o

(b) floretina, 3-hidroxifloretina o davidigenina a partir de floridzina, 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifloretina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina o 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de floretina

25 a escala industrial.

La invención se refiere especialmente al uso de un ácido orgánico como catalizador de hidrólisis en la liberación de uso de un ácido orgánico como catalizador de hidrólisis en la liberación de

(a) hesperetina a partir de hesperidina o

(b) floretina a partir de floridzina

30 a escala industrial.

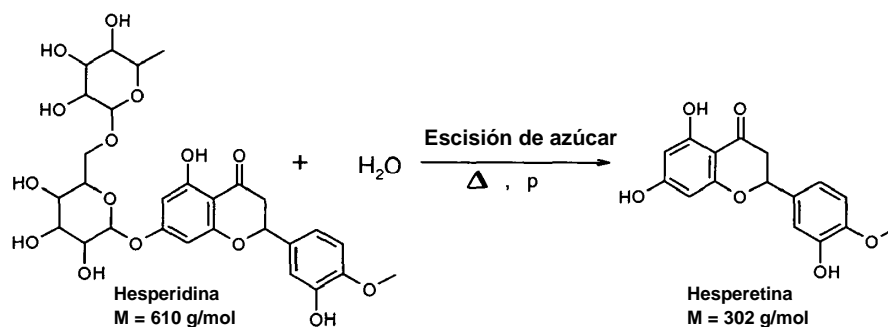
“Escala industrial” significa a este respecto que la mezcla presente según la etapa (i) (suspensión o disolución) posee un volumen de al menos 100 litros.

Otros aspectos de la presente invención resultan de los ejemplos y de las reivindicaciones adjuntas.

A continuación se explica más detalladamente la invención mediante ejemplos:

35 **Ejemplo 1: Liberación de hesperetina a partir de hesperidina**

Reacción:



Sustancias de partida:

Pos. Cantidad Cantidad de sustancia

	[kg]	[moles]	Nombre
1)	10,0	16,4	Hesperidina
2)	22,5	388	Acetona
3)	66,2	3678	Agua, urbana
4)	1,3	6,6	Ácido cítrico
5)	0,096	0,27	Na ₂ HPO ₄ x 12 H ₂ O
6)	95	5278	Agua, urbana
	195,096		

Realización:

- 5 - Disolver Pos. 4) y 5) en agua (Pos. 3),
- Disponer Pos. 2)
- Suspender Pos. 1) con agitación en acetona (Pos. 2)
- Añadir la mezcla acuosa de Pos. 3)-5) a la suspensión de Pos. 1)-2)
- Transferir la mezcla resultante al reactor
- 10 - Calentar la mezcla con agitación a 145°C, elevar a este respecto la presión a aproximadamente 7,5 bar (0,75 MPa)
- Agitar 8 h a 145°C
- Dejar enfriar la mezcla a 50°C y mezclar con Pos. 6) para precipitar el producto
- Verter la mezcla de productos sobre el filtro de presión y presionar el líquido, lavar y a continuación secar

15 Evaluación:

El sólido seco y homogeneizado se analizó por HPLC. Normalmente se alcanzó una pureza > 90%.

Rendimiento: aproximadamente el 84%, pureza: 90%

Indicación:

- 20 La ramnosa presente en disolución acuosa (como otro producto de la hidrólisis ácida) puede separarse (al igual que la glucosa paralelamente presente), por ejemplo, mediante espesamiento de la disolución y posterior separación

por cristalización.

Ejemplo 2: Liberación de hesperetina a partir de hesperidina

Manera de proceder análoga al Ejemplo 1, pero en lugar de acetona se utiliza etanol como disolvente/agente de suspensión.

5 El rendimiento y la pureza se correspondieron con los de según el Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Liberación de hesperetina a partir de hesperidina usando ácido láctico industrial:

Se suspendieron 20 g de hesperidina en 80 g de ácido láctico industrial (proporción de agua de aproximadamente el 20%). La mezcla se calentó con agitación y a reflujo (aproximadamente 126°C). Después de aproximadamente 4 h la hidrólisis de la hesperidina fue casi completa. El análisis se realizó por HPLC:

10 Resultado:

Muestra	Hesperidina	Hesperetina
Antes del calentamiento	20%	n. d.
Después del calentamiento (aproximadamente 4 h)	n. d.	5,9% en peso
n. d. = no detectable		

Ejemplo 4: Liberación de floretina a partir de floridzina:

La manera de proceder se correspondió con la del Ejemplo 1, utilizándose únicamente floridzina en lugar de la hesperidina allí utilizada. El rendimiento y la pureza se correspondieron con los resultados del Ejemplo 1.

15 **Ejemplo 5: Liberación de floretina a partir de floridzina, utilización de un zumo de manzana que contiene floridzina:**

Se mezclaron 50 g de una fracción de zumo de manzana rico en polifenoles (aproximadamente 0,3% en peso de floridzina) con 50 g de etanol y 50 g de una disolución acuosa de ácido cítrico (0,1 M) y se calentaron en el autoclave a 145°C durante 4 horas. A continuación de la hidrólisis se analizó por HPLC:

Muestra	Floridzina	Floretina
Antes del calentamiento	925 ppm	n. d.
Después del calentamiento (aproximadamente 4 h)	150 ppm	650 ppm
n. d. = no detectable		

20

Ejemplo 6: Preparación de un aroma de transformación y degustación

Se proporcionan las siguientes sustancias A a F en las cantidades especificadas.

- A: 20 g de hesperidina
- B: 40 g de ácido láctico
- C: 40 g de L-tartrato de di-etilo
- D: 0,6 g de dextrosa
- E: 0,6 g de alanina
- F: 0,4 g de vainillina

Se preparó un aroma de transformación según el siguiente protocolo:

Se mezclaron las posiciones A a F y se hirvieron a reflujo 6,5 horas.

Después de realizarse la reacción, el contenido de determinadas sustancias contenidas se determinó en la mezcla de productos, véase la siguiente tabla:

	Contenido de hesperidina	Contenido de monoglucósido de hesperetina	Contenido de hesperetina
Después de la reacción	4,30%	1,10%	5,10%

5 El producto de reacción se degustó según el siguiente protocolo:

Para la degustación, el producto de reacción se disuelve inicialmente en un disolvente (por ejemplo, propilenglicol) de manera que se obtenga un contenido de hesperetina de aproximadamente el 2%. La degustación se realiza entonces preparando una concentración de aproximadamente 50 ppm de hesperetina en una disolución de azúcar del 5%.

10 Observación: En comparación con la hidrólisis en ácido láctico en ausencia de tartrato de dietilo, la configuración de procedimiento anteriormente descrita en la que la hidrólisis tiene lugar en presencia de ácido láctico y tartrato de dietilo es claramente menos ácida y, por tanto, se produce una percepción dulce mejorada.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la liberación de

5 (a) hesperetina, homoeriodictiol o eriodictiol a partir de hesperidina, neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol o 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol o

(b) floretina, 3-hidroxifloretina o davidigenina a partir de floridzina, 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifloretina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina o 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de floretina

por hidrólisis ácida, con las siguientes etapas:

10 (i) suspender o disolver (a) hesperidina, neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol o 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol o (b) floridzina, 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifloretina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina o 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de floretina en un disolvente o agente de suspensión que comprende o está constituido por una cantidad de un ácido orgánico catalizadora de la hidrólisis ácida y agua;

15 (ii) calentar la mezcla resultante a una temperatura en el intervalo de 100 a 160°C y mantener a esta temperatura durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 12 horas;

(iii) separar la (a) hesperetina, homoeriodictiol o eriodictiol o (b) floretina, 3-hidroxifloretina o davidigenina de la mezcla de productos resultante.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1 para la liberación de

20 (a) hesperetina a partir de hesperidina o

(b) floretina a partir de floridzina

por hidrólisis ácida, con las siguientes etapas:

25 (i) suspender o disolver (a) hesperidina o (b) floridzina en un disolvente o agente de suspensión que comprende o está constituido por una cantidad de un ácido orgánico catalizadora de la hidrólisis ácida y agua;

(ii) calentar la mezcla resultante a una temperatura en el intervalo de 100 a 160°C y mantener a esta temperatura durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 12 horas;

(iii) separar la (a) hesperetina o (b) floretina de la mezcla de productos resultante.

3.- Procedimiento según la reivindicación 2 con las siguientes etapas:

30 (i) suspender o disolver del 5 al 50% en peso, preferiblemente del 10 al 30% en peso, de (a) hesperidina o (b) floridzina en un disolvente o agente de suspensión que comprende:

- 5 a 50% en peso de acetona, metanol, etanol, n-propanol, i-propanol, n-butanol o una mezcla de estos compuestos y

- el resto agua, así como una cantidad de un ácido orgánico catalizadora de la hidrólisis ácida,

35 estando referidos los datos de porcentaje en peso respectivamente a la cantidad total de disolución o suspensión;

(ii) calentar la mezcla resultante a una temperatura en el intervalo de 100 a 160°C y mantener a esta temperatura durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 12 horas,

(iii) precipitar la (a) hesperetina o (b) floretina de la mezcla de productos resultante.

40 4.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la suspensión o disolución presente después de la etapa (i) comprende:

- 5 a 30% en peso de (a) hesperidina o (b) floridzina,

- 10 a 40% en peso en total de acetona y etanol,

- 30 a 85% en peso de agua,

referido a la cantidad total de suspensión o disolución.

5 5.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que el ácido orgánico se selecciona del grupo de ácidos orgánicos con al menos 2 átomos de C y sus mezclas y preferiblemente se selecciona del grupo constituido por: ácido cítrico, ácido oxálico, ácido láctico, ácido acético y sus mezclas.

6.- Procedimiento según la reivindicación 1 ó 2, en el que en la etapa (i) el disolvente o agente de suspensión es una mezcla que comprende o está constituida por ácido láctico, agua y dado el caso lactida, siendo la cantidad de agua al menos equimolar con respecto a la cantidad utilizada de

10 (a) hesperidina, neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol o 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol o

(b) floridzina, 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifloretina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina o 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de floretina.

15 7.- Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la disolución o suspensión presente después de la etapa (i) comprende del 5 al 50% en peso, preferiblemente del 10 al 30% en peso, de (a) hesperidina o (b) floridzina, referido a la cantidad total de suspensión o disolución.

20 8.- Procedimiento para la liberación de hesperetina a partir de hesperidina según una de las reivindicaciones precedentes, en el que a partir de la mezcla de productos se separa hesperetina, así como en una etapa adicional se separa ramnosa.

9.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que la suspensión o disolución presente después de la etapa (i) posee un pH inferior a 4, preferiblemente inferior a 3.

25 10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, en el que en la etapa (ii) la mezcla resultante se calienta a una temperatura en el intervalo de 125 a 145°C y a esta temperatura se mantiene durante un periodo de tiempo en el intervalo de 1 a 12 horas.

11.- Uso de un ácido orgánico como catalizador de hidrólisis en la liberación de

(a) hesperetina, homoeriodictiol o eriodictiol a partir de hesperidina, neohesperidina, eriocitrina, 7-O-beta-D-glucósido de hesperetina, 7-O-beta-D-glucósido de eriodictiol, 7-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol, 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de homoeriodictiol o 7,4'-di-O-beta-D-glucósido de eriodictiol o

30 (b) floretina, 3-hidroxifloretina o davidigenina a partir de floridzina, 2'-O-beta-D-glucósido de 3-hidroxifloretina, 2-O-beta-D-glucósido de davidigenina o 2'-(beta-D-xilosil-(1-6)-beta-D-glucósido) de floretina

a escala industrial.

12.- Uso de un ácido orgánico como catalizador de hidrólisis en la liberación de

(a) hesperetina a partir de hesperidina o

35 (b) floretina a partir de floridzina

a escala industrial.