

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 149**

51 Int. Cl.:

A61K 36/896 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

C07J 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2006** **E 06823482 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013** **EP 1952817**

54 Título: **Extracto de Aloe vera, método de preparación de extracto de Aloe vera y agente mejorador de la hiperglucemia**

30 Prioridad:

25.11.2005 JP 2005340245

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

11.10.2013

73 Titular/es:

**MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
33-1, SHIBA 5-CHOME
MINATO-KU, TOKYO 108-8384, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, MIYUKI y
YAMADA, MUNEO**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Luis Alfonso

ES 2 425 149 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

Extracto de Aloe vera, método de preparación de extracto de Aloe vera y agente mejorador de la hiperglucemia

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un extracto de Aloe vera que contiene una mezcla que comprende un compuesto de ciclolano y un compuesto de lofenol en una cantidad del 1,0% en masa o más, un método de preparación del extracto de Aloe vera mediante un método de extracción con fluido supercrítico y un agente mejorador de la hiperglucemia que contiene, como ingrediente activo, un extracto de Aloe vera que contiene una mezcla que comprende un compuesto de ciclolano y un compuesto de lofenol en una cantidad del 1,0% en masa o más.

Antecedentes técnicos

15 Es conocido que un estado hiperglucémico empeorado causa diversas enfermedades y el estado se denomina diabetes. En Japón, se dice que hay más de dieciséis millones de pacientes en estado prediabético (llamados pacientes límite) y, en vista de los hábitos del estilo de vida actual, se espera que el número de pacientes siga aumentando en el futuro. Para prevenir el desarrollo de diabetes causado por el estado hiperglucémico, hay que controlar los niveles de glucosa en sangre a largo plazo.

20 El estado hiperglucémico es un estado en el que los niveles de glucosa en sangre están más allá del intervalo normal, y el intervalo normal es un estado de un nivel de glucosa en sangre en ayunas: 110 mg/dl o menos, un nivel de glucosa en sangre una hora después de la carga de 75 g de azúcar: 160 mg/dl o menos, y un nivel de glucosa en sangre dos horas después de la carga de 75 g de azúcar: 120 mg/dl o menos (Documento no de patente 1).

25 La hemoglobina Alc, una sustancia de unión de glucosa y hemoglobina, aumenta dependiendo del grado de hiperglucemia. Dado que la hemoglobina Alc una vez producida no desaparece hasta que termina el periodo de vida del eritrocito (120 días), refleja las condiciones pasadas de control de glucosa en sangre durante un largo periodo de tiempo (Documento no de patente 1).

30 Además, los inhibidores de α -glucosidasa, fármacos de sulfonilurea como secretagogos de insulina, derivados de tiazolidina como agentes mejoradores de la resistencia a insulina y similares se utilizan actualmente como agentes terapéuticos para la diabetes. Sin embargo, las eficacias farmacológicas de los mismos no son satisfactorias, y experimentan muchos problemas tales como efectos secundarios que causan coma debido a la rápida caída del nivel de glucosa en sangre. Mientras tanto, como un fármaco que incluye un ingrediente de origen natural que tiene un efecto de suprimir un aumento en un nivel de glucosa en sangre, las referencias de la técnica anterior han dado a conocer un agente supresor de hiperglucemia que contiene un ingrediente derivado de banana (Documento de patente 1), un agente supresor de hiperglucemia que contiene un extracto concentrado de producto de fermentación de trigos o cebadas como ingrediente activo (Documento de patente 2) y similares.

40 Los fitosteroles se clasifican en sentido amplio en tres grupos: 4-desmetilesteroles; 4-monometilesteroles; y 4,4-dimetilesteroles. Los ejemplos de 4-desmetilesteroles incluyen generalmente el ampliamente conocido colesterol, campesterol, brasicasterol, sitosterol, estigmasterol y fucosterol, los ejemplos de 4-monometilesteroles incluyen lofenol y foliol, y los ejemplos de 4,4-dimetilesteroles incluyen cicloartenol y lupeol.

45 Como métodos de preparación de esos fitosteroles, se han dado a conocer un método de recogida de fitosteroles con metanol a partir de aceite de colza y aceite de semilla de soja, y un método que incluye sumergir fitosteroles impuros en un disolvente orgánico y separar el disolvente orgánico para separar β -sitosterol, estigmasterol, campesterol y brasicasterol (Documento de patente 3).

50 Se han dado a conocer métodos de preparación de 4,4-dimetilesteroles, que incluyen: un método de preparación de cicloartenol y 24-metilcicloartenol (que es un nombre convencional del 24-metilen-9,19-ciclolano-3-ol) (Documento de patente 4); y un método de preparación de ferulato de cicloartenol a partir de γ -orizanol y un método de síntesis de un compuesto utilizando un hidrolizado del mismo como sustancia de partida (Documento de patente 5). Sin embargo, no se conoce un método de preparación de 4-monometilesteroles, en particular, un compuesto que tenga un esqueleto de lofenol.

60 Como técnicas para aislar fitosteroles mediante un método de extracción con fluido supercrítico, se ha dado a conocer una técnica de extracción con fluido supercrítico de una y dos fases para concentrados de caroteno, vitamina E, y otros ingredientes secundarios. Por ejemplo, se ha dado a conocer un método de extracción de fitosteroles (campesterol, estigmasterol, β -sitosterol) en grasa y aceite naturales (Documento de patente 6), un método de preparación de fitosteroles en *Amorphophallus konjac* mediante un método de extracción con fluido supercrítico, y un agente hipocolesterolémico, un agente mejorador de hipertrofia prostática, y un alimento o bebida que los incluye (Documento de patente 7) y similares.

65

El género Aloe en la familia *Liliaceae* es un grupo de plantas que incluye Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) y Aloe arborescens (*Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger) y similares, y se conoce empíricamente que tienen diversas eficacias. La técnica anterior respecto a un efecto mejorador del nivel de glucosa en sangre de esas eficacias de plantas del género Aloe incluye: estudios clínicos en los Estados Unidos (Documento no de patente 2); una acción hipoglucémica observada en estudios animales (Documentos no de patente 3 ó 4); y una acción hipoglucémica de polisacáridos en plantas del género Aloe (Documento de patente 8). Además, se han dado a conocer un líquido exprimido de Aloe vera y un agente hipoglucémico que contiene el líquido exprimido como ingrediente activo (Documento de patente 9).

Mientras tanto, como técnicas para extraer un ingrediente activo en el Aloe que tiene un efecto mejorador del nivel de glucosa en sangre, se han dado a conocer las siguientes técnicas. Por ejemplo, las técnicas incluyen: un método de preparación de una solución madre de gel de Aloe vera, que incluye esterilización con cloro, sobrecalentamiento a 90°C y filtración (Documento de patente 10); un método de preparación de un líquido exprimido de gel de Aloe vera que se caracteriza porque todas las etapas se llevan a cabo a 75°C o menos (Documento de patente 11); un líquido exprimido de Aloe vera obtenido mediante etapas de exprimido y filtración y mediante un tratamiento utilizando carbón activado, tierra de diatomeas y un filtro de esterilización, mientras se controla el calentamiento a 60°C durante 30 minutos en todas las etapas de preparación (Documento de patente 12); y un método de preparación de productos de Aloe que incluye: preparar un zumo de Aloe a partir de hojas de una planta de Aloe; ajustar el pH del zumo a de 3 a 3,5; precipitar sustancias activadas añadiendo un disolvente polar alifático inferior soluble en agua para formar una solución heterogénea; y eliminar el disolvente polar alifático inferior soluble en agua y las sustancias disueltas para aislar las sustancias activadas precipitadas (Documento de patente 13).

También se dan a conocer una técnica para la preparación de un extracto que tiene un efecto mejorador de la inmunodepresión mediante: ultracentrifugado de Aloe vera; recogida de una parte disuelta en etanol del sobrenadante resultante; y realización de la extracción por distribución de la fracción con butanol (Documento de patente 14) y una técnica para la preparación de un agente profiláctico y mejorador para la obesidad realizando la extracción por distribución de una solución acuosa de un líquido exprimido de Aloe o la extracción con disolvente con acetato de etilo o butanol (Documento de patente 15). El Documento de patente 16 describe métodos para tratar hipercolesterolemia, hiperlipidemia y aterosclerosis en animales mediante ingestión de derivados de salvado de arroz estabilizados que pueden ser administrados en una cantidad de 10 - 100 gramos al día en, como mínimo, dos dosis. El Documento no de patente 5 describe las actividades secuestradoras de radicales libres de extractos de Aloe vera obtenidos mediante extracción con CO₂ supercrítico y extracción con disolvente.

Documento de patente 1: JP 2003-95941 A

Documento de patente 2: JP 2002-371003 A

Documento de patente 3: JP 2002-542161 A

Documento de patente 4: JP 57-018617 A

Documento de patente 5: JP 2003-277269 A

Documento de patente 6: JP 2005-87998 A

Documento de patente 7: JP 2003-113394 A

Documento de patente 8: JP 60-214741 A

Documento de patente 9: JP 2003-286185 A

Documento de patente 10: JP 2002-68997 A

Documento de patente 11: JP 2002-284661 A

Documento de patente 12: JP 2002-205955 A

Documento de patente 13: JP 2832551 B

Documento de patente 14: JP 08-208495 A

Documento de patente 15: JP 2000-319190 A

Documento de patente 16: WO 99/11144

Documento no de patente 1: Nippon Rinsho, No. 808, Vol. 2, págs. 405-409, 2002

Documento no de patente 2: Phytomedicine, Vol.3, págs. 245-248, 1996

Documento no de patente 3: Phytotherapy Research, Vol.15, págs. 157-161, 2001

Documento no de patente 4: Phytotherapy Research, Vol.7, págs. 37-42, 1993

Documento no de patente 5: Food Chemistry, Vol.91, págs. 85-90, 2004

Características de la invención

En el desarrollo de un alimento funcional que utiliza una planta tal como Aloe, la planta debe utilizarse considerando el contenido de agua de la misma. Por ejemplo, en el gel de Aloe vera (parte del mesófilo de Aloe vera), el contenido de agua es de aproximadamente el 98% o más, y una parte importante de la parte sólida está compuesta por polisacáridos. Por lo tanto, las formas aplicables de alimentos estaban considerablemente restringidas debido a problemas físicos. Además, existía el problema de que el contenido de ingredientes no activos de gel de Aloe vera debe considerarse para determinar la cantidad de ingesta para garantizar su funcionalidad.

Tal como se ha descrito en los Documentos de patente 8 a 10 anteriores, se han estudiado técnicas para la preparación de un alimento que contenga gel de Aloe vera excluyendo una antraquinona (compuesto a base de

antraquinona) en el gel de Aloe vera, pero se hace hincapié en la exclusión de ingredientes no deseados. Por lo tanto, solamente esas técnicas no han resuelto el problema de dar a conocer un método de preparación que incluye extraer eficazmente un ingrediente activo diana sin que contenga ingredientes no deseados.

5 Mientras tanto, los Documentos de patente 6 ó 7 anteriores dan a conocer un método de extracción de fitosteroles mediante un método de extracción con fluido supercrítico, pero no describen ni sugieren un método de recogida de forma eficaz de fitosteroles que tienen efectos mejoradores de la hiperglucemia y que producen un extracto que no contiene antraquinona; ni un extracto tal.

10 Es decir, no se ha conocido una técnica para la preparación de un extracto de Aloe vera sin utilizar un disolvente orgánico, que se pretende aplicar a alimentos, e incluya separar fácil y eficazmente fitosteroles y antraquinonas en Aloe vera.

15 En vista de los objetivos descritos anteriormente, los inventores de la presente invención tienen estudios exhaustivos para obtener una forma (composición) de Aloe vera, que es adecuada para ejercer la actividad suficientemente como un material de un alimento funcional y para adición a alimentos. Además, los inventores de la presente invención han utilizado un líquido exprimido de Aloe vera (o un polvo seco del mismo) como material para llevar a cabo la purificación mediante un método de extracción con fluido supercrítico y, como resultado, obtuvieron un extracto que contenía un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol y que tenía una composición que reflejaba ampliamente la relación de mezcla de fitosteroles en Aloe vera natural, y descubrieron que el extracto casi no contiene antraquinonas y tiene un efecto mejorador de la hiperglucemia significativo, completando de este modo la presente invención.

20 La presente invención pretende dar a conocer: un extracto de Aloe vera que pueda ser ingerido de forma segura, pueda utilizarse como material de un alimento para prevenir enfermedades relacionadas con el estilo de vida, contiene un nivel extremadamente bajo de una antraquinona, pueda añadirse a alimentos, y contiene fitosteroles (incluyendo un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol); y un método de preparación del extracto de Aloe vera.

25 Otro objetivo de la presente invención es dar a conocer un agente mejorador de la hiperglucemia que contiene el extracto de Aloe vera como ingrediente activo.

30 La primera invención de la presente solicitud para resolver los problemas descritos anteriormente se refiere a un extracto por fluido supercrítico de mesófilo de Aloe vera que contiene una mezcla que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol en una cantidad del 1,0% en masa o más, en el que el extracto tiene las siguientes propiedades (1) y/o (2):

(1) la relación de mezcla en masa del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol es la siguiente:

40 compuesto de ciclanostano:compuesto de lofenol = de 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y/o

(2) el contenido de un compuesto a base de antraquinona es del 0,001% en masa o menos.

45 En lo sucesivo en el presente documento, el extracto por fluido supercrítico de mesófilo de Aloe vera también se denomina como "extracto de Aloe vera de la presente invención".

Un aspecto preferente de la primera invención de la presente solicitud es el siguiente (3) y/o (4):

50 (3) el compuesto de ciclanostano es 9,19-ciclanostan-3-ol y/o 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol; y/o

(4) el compuesto de lofenol es uno o varios compuestos seleccionados entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilelgost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.

55 La segunda invención de la presente solicitud para resolver los problemas descritos anteriormente se refiere a un alimento o bebida que contiene el extracto de Aloe vera de la primera invención de la presente solicitud.

Un aspecto preferente del extracto de Aloe vera en el alimento o la bebida de la presente invención se refiere al mismo que el de la primera invención de la presente solicitud. Mientras tanto, un contenido preferente del extracto de Aloe vera en el alimento o la bebida es del 0,01% en masa o más.

60 La presente solicitud puede resolver los problemas descritos anteriormente utilizando un método de preparación de un extracto de Aloe vera que incluye: preparar mesófilo de Aloe vera en polvo eliminando el agua de una parte del mesófilo excluyendo la piel de la hoja de Aloe vera mediante liofilización o secado con aire caliente; y extraer un extracto de Aloe vera del mesófilo de Aloe vera en polvo resultante mediante un método de extracción con fluido supercrítico basado en las siguientes condiciones (a) a (e):

(a) el disolvente de extracción es dióxido de carbono;

(b) la temperatura de extracción es de 50 a 69°C;

5 (c) la presión es de 15 a 60 MPa;

(d) no se utiliza ningún agente separador; y

10 (e) el tiempo de extracción es de 50 a 70 minutos.

La tercera invención de la presente solicitud para resolver los problemas descritos anteriormente se refiere a un agente mejorador de la hiperglucemia que incluye, como ingrediente activo, un extracto de Aloe vera que contiene una mezcla que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol en una cantidad del 1,0% en masa o más, en el que el extracto de Aloe vera tiene las siguientes propiedades (5) y/o (6):

15 (5) la relación de mezcla en masa del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol es la siguiente:

compuesto de ciclanostano:compuesto de lofenol = de 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y/o

20 (6) el contenido de un compuesto a base de antraquinona es del 0,001% en masa o menos.

Un aspecto preferente de la tercera invención de la presente solicitud es el siguiente (7) y/o (8):

25 (7) el compuesto de ciclanostano es 9,19-ciclanostan-3-ol y/o 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol; y/o

(8) el compuesto de lofenol es uno o varios compuestos seleccionados entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.

30 La cuarta invención de la presente solicitud para resolver los problemas descritos anteriormente se refiere a una utilización de un extracto de Aloe vera que contiene una mezcla que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol en una cantidad del 1,0% en masa o más, para la preparación de un agente mejorador de la hiperglucemia, en el que el extracto de Aloe vera tiene las siguientes propiedades (9) y/o (10):

35 (9) la relación de mezcla en masa del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol es la siguiente:

compuesto de ciclanostano:compuesto de lofenol = de 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y/o

(10) el contenido de un compuesto a base de antraquinona es del 0,001% en masa o menos.

40 Nótese que un aspecto preferente de la cuarta invención de la presente solicitud es el siguiente (11) y/o (12):

(11) el compuesto de ciclanostano es 9,19-ciclanostan-3-ol y/o 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol; y/o

45 (12) el compuesto de lofenol es uno o varios compuestos seleccionados entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.

La presente solicitud puede resolver los problemas descritos anteriormente utilizando un método caracterizado por administrar un extracto de Aloe vera que contiene una mezcla que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol en una cantidad del 1,0% en masa o más para mejorar la hiperglucemia a un sujeto cuya hiperglucemia debe mejorarse, en el que el extracto de Aloe vera tiene las siguientes propiedades (13) y/o (14):

50 (13) la relación de mezcla en masa del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol es la siguiente:

compuesto de ciclanostano:compuesto de lofenol = de 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y/o

55 (14) el contenido de un compuesto a base de antraquinona es del 0,001% en masa o menos.

60 Un extracto de Aloe vera de la presente invención es seguro, tiene un efecto mejorador de la hiperglucemia significativo, y es aplicable como material de un alimento funcional, en particular, un alimento para utilización específica para la salud. Mientras tanto, el contenido de una antraquinona (compuesto a base de antraquinona) es bajo, de modo que el extracto pueda ser ingerido como un alimento. Además, un extracto de Aloe vera de la presente invención no contiene una sustancia inapropiada como aditivo para alimentos, tal como un disolvente orgánico y, por lo tanto, puede aplicarse a todos los alimentos.

Además, un método de preparación dado a conocer por la presente invención puede proporcionar un material adecuado para el desarrollo de un alimento funcional utilizando Aloe vera y promover la aplicación de Aloe vera a los alimentos.

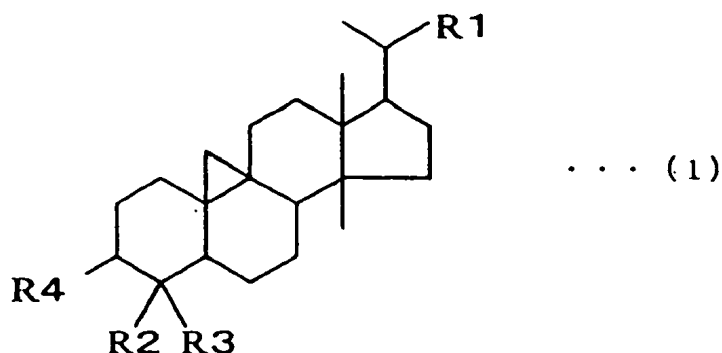
5 Mejor modo de llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán en detalle realizaciones preferentes de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no está limitada a las siguientes realizaciones preferentes y puede modificarse libremente dentro del alcance de la presente invención. Nótese que, en la presente descripción, los porcentajes son en masa a menos que se especifique otra cosa.

En un extracto de Aloe vera de la presente invención, el contenido de una mezcla que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol es del 1,0% en masa o más, preferentemente el 1,2% en masa o más, más preferentemente el 2,0% en masa o más.

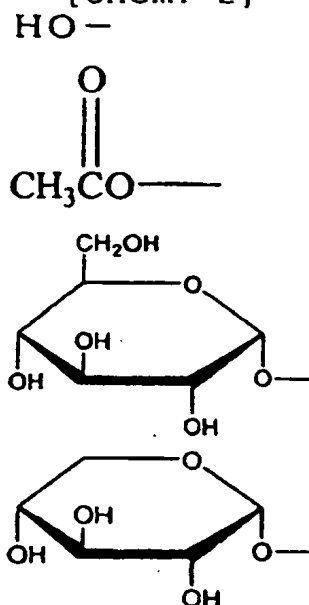
15 El compuesto de ciclanostano es un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (1) (un compuesto que tiene un esqueleto de ciclanostano).

[Chem. 1]

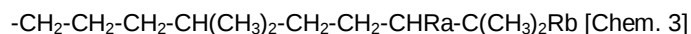


20 En la fórmula (1), R1 representa un grupo alquilo o un grupo alquenilo que incluye uno o dos dobles enlaces, que es de cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 8 átomos de carbono, o un grupo alquilo o alquenilo sustituido obtenido sustituyendo uno o dos átomos de hidrógeno en los grupos alquilo y alquenilo descritos anteriormente por un grupo hidroxilo y/o un grupo carbonilo; R2 y R3 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y R4 forma C=O con un átomo de carbono que constituye un anillo o representa una cualquiera de las siguientes fórmulas.

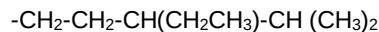
[Chem. 2]



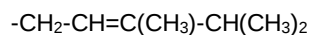
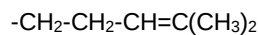
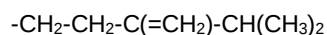
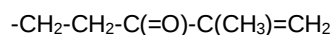
En la fórmula (1) anterior, R1 es preferentemente uno cualquiera de los grupos representados mediante las siguientes fórmulas.



(en la que Ra es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metilo; y Rb es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo)

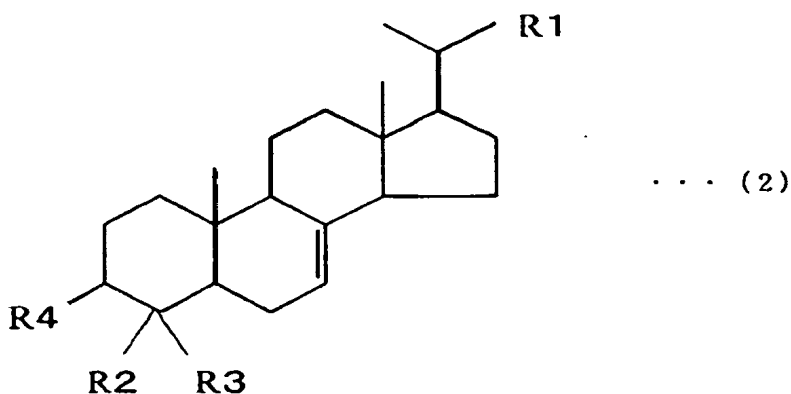


(en las que Rc es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metilo)



Mientras tanto, el compuesto de lofenol es un compuesto representado mediante la siguiente fórmula (2) (un compuesto que tiene un esqueleto de lofenol).

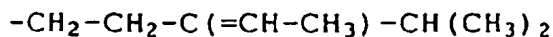
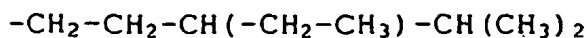
[Chem. 4]



En la fórmula (2), R1 representa un grupo alquilo o un grupo alquenilo que incluye uno o dos enlaces dobles, que es de cadena lineal o ramificada y tiene de 5 a 16 átomos de carbono. El grupo alquilo o alquenilo puede ser un grupo alquilo o alquenilo sustituido obtenido sustituyendo, como mínimo, un átomo de hidrógeno por un grupo hidroxilo y/o un grupo carbonilo. R2 y R3 representan cada uno, independientemente, un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 3 átomos de carbono; y R4 forma C=O con un átomo de carbono que constituye un anillo o representa -OH o -OCOCH₃. El grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono es, preferentemente, un grupo metilo, un grupo etilo, etc., de forma particularmente preferente un grupo metilo.

En la fórmula (2) anterior, R1 es, preferentemente, uno cualquiera de los grupos representados mediante las siguientes fórmulas.

[Chem. 5]



(en la que Ra y Rb son cualquiera de -H, -OH, o -CH₃) -CH₂-CH₂-CH(Rc)-CH(CH₃)Rd

(en la que Rc y Rd son cualquiera de -H, -OH o -CH₃)

5

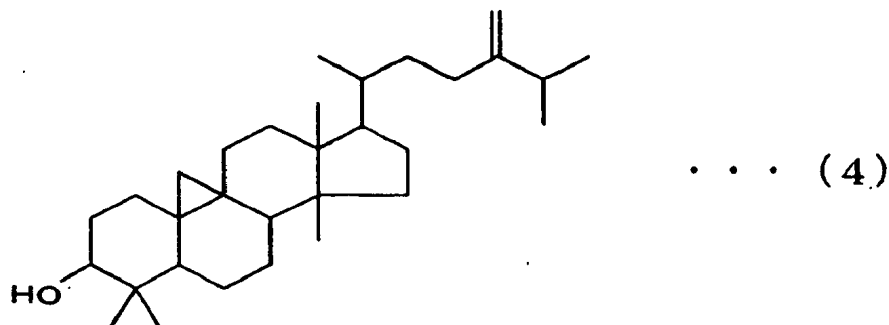
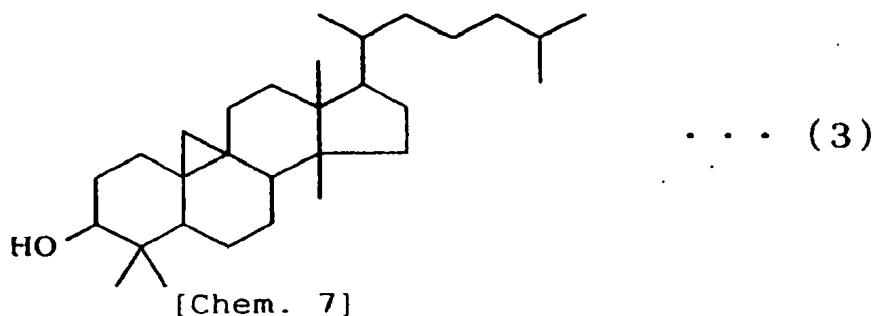
Mientras tanto, la relación de mezcla en masa de un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol en un fitosterol en un extracto de Aloe vera de la presente invención está, preferentemente, en el intervalo de compuesto de ciclanostano:compuesto de lofenol = de 6,3:2,7 a 5,1:4,9; más preferentemente en el intervalo de compuesto de ciclanostano:compuesto de lofenol = de 6,3:3,7 a 5,5:4,5.

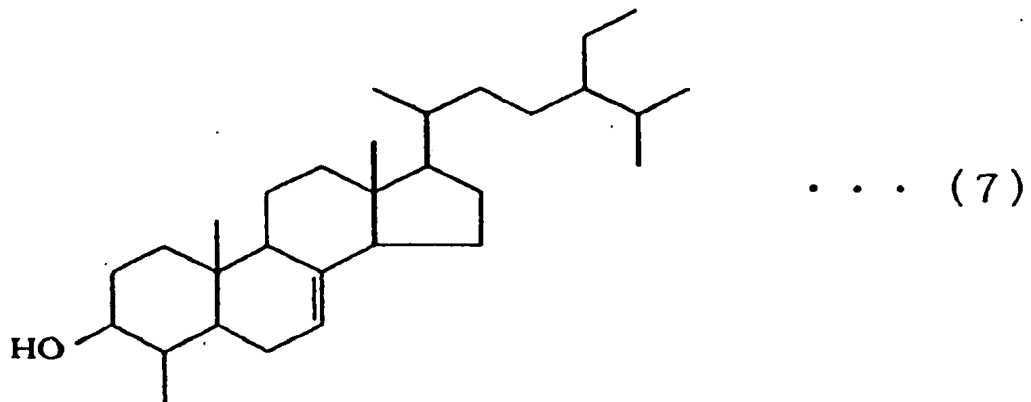
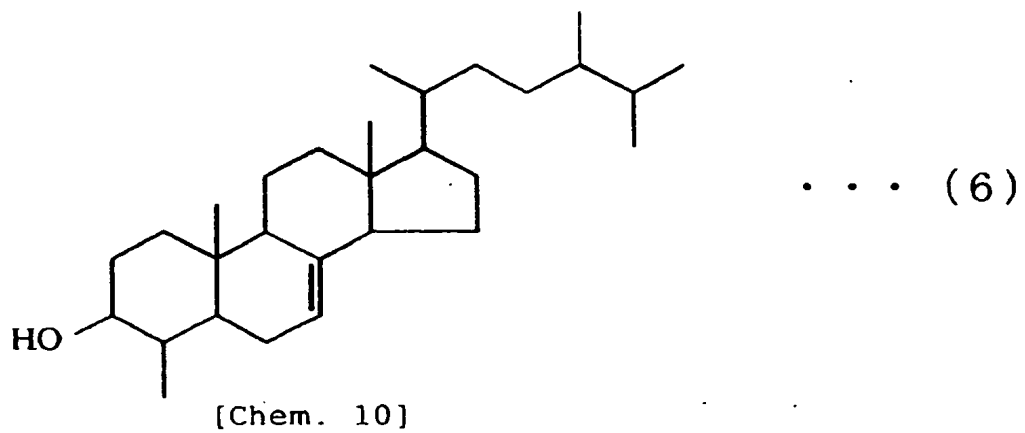
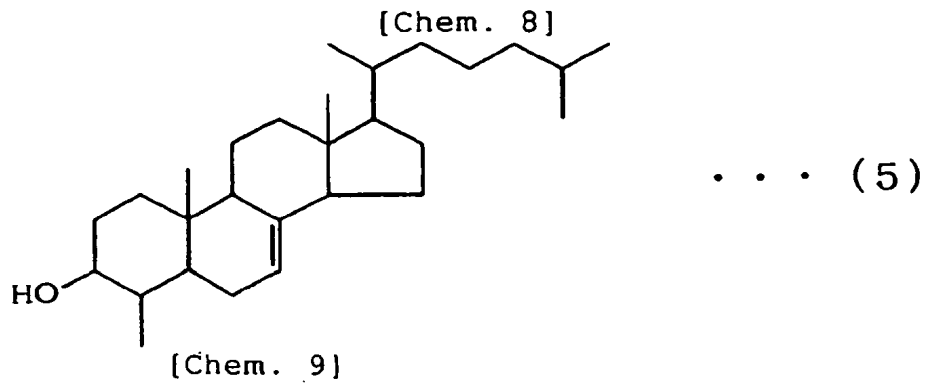
10

Además, el compuesto de ciclanostano es, preferentemente, 9,19-ciclanostan-3-ol (representado mediante la fórmula (3) a continuación) y/o 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol (representado mediante la fórmula (4) a continuación), y el compuesto de lofenol es, preferentemente, uno o varios compuestos seleccionados entre 4-metilcolest-7-en-3-ol (representado mediante la fórmula (5) a continuación), 4-metilergost-7-en-3-ol (representado mediante la fórmula (6) a continuación), y 4-metilestigmast-7-en-3-ol (representado mediante la fórmula (7) a continuación).

15

[Chem. 6]





Mientras tanto, un extracto de Aloe vera de la presente invención puede contener un compuesto a base de antraquinona tal como aloenina, barbaloina o aloe-emodina (en la presente invención, algunas veces denominada como "antraquinona") en una cantidad que no causa problemas prácticos, pero los contenidos de esos compuestos son, preferentemente, pequeños debido a que tienen efectos laxantes.

En particular, un extracto de Aloe vera de la presente invención contiene aloenina o barbaloina en una cantidad de preferentemente el 0,001% en masa o menos, más preferentemente el 0,0003% en masa o menos, o de forma particularmente preferente, el extracto no contiene aloenina o barbaloina. Mientras tanto, un extracto de Aloe vera de la presente invención contiene aloe-emodina en una cantidad de, preferentemente, el 0,001% en masa o menos, más preferentemente el 0,0003% en masa o menos, de la forma más preferente el 0,00028% en masa o menos.

Un extracto de Aloe vera de la presente invención puede producirse a partir de un material de partida, Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) que pertenece al género Aloe en la familia Liliaceae, mediante el siguiente método. Un extracto en el mismo contexto que el extracto de Aloe vera de la presente invención puede producirse de la siguiente manera: una planta carnosa tal como Aloe arborescens (*Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger) se utiliza como material de partida de la misma manera que en el método de la presente invención, para producir de este modo un extracto de Aloe arborescens o similar.

Por ejemplo, si se corta lateralmente una hoja de Aloe vera, la pared externa epidérmica cubierta con cutícula gruesa emerge. El mesófilo diferenciado en células de tejido verde y células finas de la pared celular, conocido como parénquima, está ubicado por debajo de la epidermis. Las células parenquimáticas contienen gelatina transparente similar a mucílago. Un haz que tiene células de la vaina del haz internas contiene un zumo líquido amarillo que tiene propiedades de laxante y está ubicado entre dos células grandes. El Aloe vera tiene dos tipos de fuentes de líquido principales: látex amarillo (exudado) y gel transparente (mucílago). En particular, el gel transparente (mucílago) de células parenquimáticas de la planta se denomina gel de Aloe vera. Tal como se ha descrito anteriormente, una hoja de Aloe vera incluye tres partes diferentes: (1) zumo líquido amarillo, principalmente una antraquinona (compuesto a base de antraquinona); (2) matriz de gel interna o "mesófilo"; y (3) "piel (piel de la hoja)" que incluye exodermis, parte superior, base y espinas.

Un extracto de Aloe vera de la presente invención se produce, preferentemente, mediante el método de extracción con fluido supercrítico. Específicamente, el extracto se produce: preparando mesófilo de Aloe vera en polvo de una parte del mesófilo que excluye la piel de la hoja de Aloe vera mediante liofilización o secado con aire caliente; y sometiendo al mesófilo de Aloe vera en polvo resultante a un método de extracción con fluido supercrítico basado en las siguientes condiciones (a) a (e):

(a) el disolvente de extracción es dióxido de carbono;

(b) la temperatura de extracción es de 50 a 69°C;

(c) la presión es de 15 a 60 MPa;

(d) no se utiliza ningún agente separador; y

(e) el tiempo de extracción es de 50 a 70 minutos.

Desde el punto de vista de mejorar la eficacia de extracción de compuestos de ciclolano y compuestos de lufenol, pueden utilizarse propano supercrítico, etileno supercrítico, 1,1,1,2-tetrafluoroetano supercrítico, etc., como disolvente de extracción, pero desde el punto de vista de mejorar la seguridad como alimento o bebida, preferentemente se utiliza dióxido de carbono. La temperatura de extracción puede seleccionarse apropiadamente de un intervalo de temperatura de 28°C a 120°C, pero para mejorar la eficacia de extracción de compuestos de ciclolano y compuestos de lufenol y reducir el contenido de un compuesto a base de antraquinona (tal como aloe-emodina), la temperatura está, preferentemente, en un intervalo de 50 a 69°C, más preferentemente en un intervalo de 50 a 59°C. Mientras tanto, la presión puede seleccionarse apropiadamente de un intervalo de 5,5 a 60 MPa, pero para mejorar la eficacia de extracción de compuestos de ciclolano y compuestos de lufenol y reducir el contenido de un compuesto a base de antraquinona, la presión está, preferentemente, en un intervalo de 15 a 60 MPa, más preferentemente, en un intervalo de 15 a 24 MPa. Además, en la presente invención, desde el punto de vista de mejorar la eficacia de extracción de compuestos de ciclolano y compuestos de lufenol, puede utilizarse un agente separador tal como etanol, pero desde el punto de vista de la reducción del contenido de un compuesto a base de antraquinona, es preferente no utilizar un agente separador.

Un extracto de Aloe vera de la presente invención tiene un efecto de disminuir un nivel de hemoglobina Alc y, como resultado, puede controlar un nivel de glucosa en sangre durante un largo periodo de tiempo. Por lo tanto, un extracto de Aloe vera de la presente invención puede utilizarse como ingrediente activo de un agente mejorador de la hiperglucemia.

Los contenidos de un compuesto de ciclolano, un compuesto de lufenol y un compuesto a base de antraquinona en un agente mejorador de la hiperglucemia de la presente invención son los mismos que aquellos en un extracto de Aloe vera de la presente invención.

Mientras tanto, un extracto de Aloe vera de la presente invención puede utilizarse como ingrediente activo de un fármaco o alimento o bebida para mejorar la hiperglucemia.

Un fármaco para mejorar la hiperglucemia que incluye un extracto de Aloe vera de la presente invención (en lo sucesivo en el presente documento, también denominado como "fármaco de la presente invención") puede ser un propio extracto de Aloe vera de la presente invención o similar, o puede producirse utilizando el extracto de Aloe vera o similar en combinación con un vehículo farmacéutico farmacéuticamente aceptable y puede administrarse oralmente o parenteralmente a un mamífero incluyendo un ser humano. En un fármaco de la presente invención, un compuesto de ciclolano y/o un compuesto de lufenol en un extracto de Aloe vera pueden ser sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto sales metálicas (sales inorgánicas) como sales orgánicas, y una lista de las sales se muestra en el documento "Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., págs. 1418, 1985". Específicamente, ejemplos de las mismas incluyen, pero sin que constituyan limitación, sales de ácidos inorgánicos tales como clorhidratos, sulfatos, fosfatos, difosfatos y bromhidratos, y sales de ácidos orgánicos tales como malatos, maleatos, fumaratos, tartratos, succinatos, citratos,

acetatos, lactatos, metanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, pamoatos, salicilatos y estearatos. Mientras tanto, las sales farmacéuticamente aceptables pueden ser sales de un metal tal como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio, o sales de un aminoácido tal como lisina. Además, la presente invención incluye un fármaco que contiene un solvato tal como un hidrato de un compuesto de ciclanostano y/o un compuesto de lofenol en un extracto de Aloe vera o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La forma de dosificación del fármaco de la presente invención no está particularmente limitada y puede seleccionarse adecuadamente dependiendo del propósito terapéutico. Los ejemplos específicos de la misma incluyen comprimido, píldora, polvo, solución, suspensión, emulsión, gránulos, cápsula, jarabe, supositorio, inyección, pomada, parche, colirio, gotas nasales y demás. Para la preparación, pueden utilizarse aditivos utilizados generalmente en fármacos mejoradores de la hiperglucemia habituales como vehículos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, agentes disgregantes, lubricantes, estabilizantes, agentes aromatizantes, diluyentes, surfactantes y disolventes para inyección. Además, siempre que el efecto de la presente invención no se degrade, el extracto de Aloe vera de la presente invención puede utilizarse en combinación con otros fármacos que tengan un efecto mejorador de la hiperglucemia.

Aunque la cantidad del extracto de Aloe vera de la presente invención contenida en el fármaco de la presente invención no está particularmente limitada y puede seleccionarse adecuadamente, la cantidad en la preparación farmacéutica puede ser, por ejemplo, del 0,001 al 10% en masa, preferentemente del 0,01 al 1% en masa, en términos de la cantidad de la mezcla que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol.

El fármaco de la presente invención es útil para un tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad que resulta de condiciones hiperglucémicas tal como diabetes y sus síntomas y afecciones asociadas (probabilidad de desarrollar diabetes o afecciones asociadas). En particular, también puede utilizarse para prevenir la aparición de la diabetes mellitus a partir de condiciones hiperglucémicas. Además, el fármaco de la presente invención puede curar o prevenir diversas enfermedades, complicaciones y demás resultado de condiciones hiperglucémicas, y reducir los riesgos de estas enfermedades, complicaciones y demás. Ejemplos de dichas diversas enfermedades y complicaciones consecuencia de condiciones hiperglucémicas incluyen retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, gangrena diabética, apoplejía cerebral consecuencia de la diabetes mellitus, infarto de miocardio consecuencia de la diabetes mellitus y demás.

La expresión "condiciones hiperglucémicas" se refiere a condiciones en las que los niveles de glucosa en sangre están fuera de los intervalos normales, y los intervalos normales se definen generalmente como un nivel de glucosa en sangre en ayunas de 110 mg/dl o inferior, un nivel de glucosa en sangre de 160 mg/dl o inferior 1 hora después de 75 g de carga de glucosa, y un nivel de glucosa en sangre de 120 mg/dl o inferior 2 horas después de la misma carga de glucosa (Nihon Rinsho, No. 806, Vol. 1, págs. 28-35, 2002). Además, el fármaco de la presente invención se utiliza preferentemente para un tratamiento para un paciente con un nivel de hemoglobina Alc superior al normal, por ejemplo, un nivel de hemoglobina Alc del 5,8% o superior.

El tiempo de administración del fármaco de la presente invención no está particularmente limitado y puede seleccionarse adecuadamente según el método para tratar una enfermedad objetivo. Además, la vía de administración se determina, preferentemente, dependiendo de la forma de dosificación, la edad, el sexo y otras condiciones de los pacientes, la gravedad de los síntomas de los pacientes y demás. La dosis del ingrediente activo en el fármaco de la presente invención se selecciona adecuadamente dependiendo del régimen de dosificación, la edad, el sexo, la gravedad de la enfermedad, otras condiciones de los pacientes y demás. La cantidad de la mezcla que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol se selecciona habitualmente del intervalo de, preferentemente, 0,001 a 50 mg/kg/día, más preferentemente de 0,01 a 1 mg/kg/día, como dosis tentativa. Además, el peso seco del extracto de Aloe vera de la presente invención se selecciona del intervalo de, preferentemente 0,1 a 1000 mg/kg/día, más preferentemente de 1 a 100 mg/kg/día, como cantidad tentativa. El fármaco de la presente invención puede ingerirse, en un día, una o más veces como partes divididas.

Un extracto de Aloe vera de la presente invención o similar puede estar contenido en un alimento o una bebida. El alimento o la bebida no está particularmente limitado, siempre que el efecto del ingrediente activo descrito anteriormente no disminuya. Mientras tanto, el contenido de extracto de Aloe vera en el alimento o la bebida de la presente invención no está particularmente limitado, siempre que se obtenga el efecto del ingrediente activo descrito anteriormente, pero éste es, preferentemente, del 0,01 al 50% en masa, de forma particularmente preferente del 0,01 al 20% en masa. Además, el alimento o la bebida de la presente invención pueden producirse mediante un método general utilizando un material que se utiliza para alimento o bebida general, excepto que se le añade el ingrediente activo descrito anteriormente.

El alimento o la bebida de la presente invención puede utilizarse para diversas aplicaciones que utilizan el efecto mejorador de la hiperglucemia. Por ejemplo, puede utilizarse para aplicaciones como alimento o bebida adecuado para aquellos que están empezando a preocuparse por sus niveles de glucosa en sangre, alimento o bebida útil para reducir o eliminar factores de riesgo de enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como la diabetes mellitus, y demás.

En cuanto al alimento o la bebida de la presente invención, la expresión “mejora de la hiperglucemia” significa mejora o prevención de diversos daños a la salud consecuencia de la hiperglucemia, y como otras acciones y efectos del alimento o la bebida de la presente invención, la “prevención de la hiperglucemia”, la “supresión del aumento del nivel de glucosa en sangre”, la “mejora del aumento del nivel de glucosa en sangre”, la “prevención del aumento del nivel de glucosa en sangre” y demás se indican como ejemplo en la presente invención como expresiones que tienen un significado similar al de la “mejora de la hiperglucemia” mencionada anteriormente.

Además, el alimento o la bebida de la presente invención es útil para un tratamiento o una prevención de una enfermedad consecuencia de condiciones hiperglucémicas tal como la diabetes y sus síntomas y afecciones asociadas (probabilidad de desarrollar diabetes o afecciones asociadas). En particular, también puede utilizarse para prevenir la aparición de la diabetes a partir de condiciones hiperglucémicas. Además, el alimento o la bebida de la presente invención puede utilizarse para un tratamiento profiláctico de diversas enfermedades, complicaciones y demás consecuencia de condiciones hiperglucémicas y puede reducir los riesgos de estas enfermedades, complicaciones y demás.

Los ejemplos de dichas diversas enfermedades y complicaciones consecuencia de condiciones hiperglucémicas incluyen retinopatía diabética, nefropatía diabética, neuropatía diabética, gangrena diabética, apoplejía cerebral consecuencia de la diabetes mellitus, infarto de miocardio consecuencia de la diabetes mellitus y demás.

El alimento o la bebida de la presente invención se comercializa preferentemente como alimento o bebida vinculado a una indicación de que el alimento o la bebida se utiliza para mejorar la hiperglucemia, por ejemplo, “alimento o bebida que contiene un compuesto que tiene un efecto mejorador de la hiperglucemia indicado como ‘Para mejorar la hiperglucemia’”, “alimento o bebida que contiene un extracto vegetal indicado como ‘Para mejorar la hiperglucemia’”, y demás. Dado que el extracto de Aloe vera de la presente invención tiene un efecto mejorador de la hiperglucemia, se considera que la indicación de “mejora de la hiperglucemia” también significa “supresión del aumento del nivel de glucosa en sangre”. Por lo tanto, el alimento o la bebida de la presente invención puede estar indicado como “Para suprimir el aumento del nivel de glucosa en sangre”. Es decir, la indicación mencionada anteriormente de “Para la mejora de la hiperglucemia” puede ser una indicación de “Para la supresión del aumento del nivel de glucosa en sangre”.

El texto utilizado para dicha indicación tal como se ha mencionado anteriormente no está necesariamente limitado a la expresión “Para la mejora de la hiperglucemia” o “Para la supresión del aumento del nivel de glucosa en sangre”, y cualquier otro texto que exprese el efecto de mejorar la hiperglucemia o suprimir el aumento del nivel de glucosa en sangre, por supuesto, está dentro del alcance de la presente invención. Como dicho texto, por ejemplo, una indicación basada en diversas utilizaciones que permiten a los consumidores reconocer el efecto de mejorar la hiperglucemia o suprimir el aumento del nivel de glucosa en sangre también es posible. Los ejemplos incluyen, por ejemplo, indicaciones de “Adecuado para aquellos que están empezando a preocuparse por los niveles de glucosa en sangre”, “Útil para la reducción o eliminación de factores de riesgo (riesgos) de enfermedades relacionadas con el estilo de vida tales como la diabetes mellitus”, y demás.

El término mencionado anteriormente “indicación” incluye todas las acciones para informar a los consumidores de la utilización mencionada anteriormente, y cualesquiera indicaciones que recuerdan o hacen una analogía con la utilización mencionada anteriormente, están dentro del alcance de la “indicación” de la presente invención independientemente del propósito, contenido, artículo objetivo, medio etc., de la indicación. Sin embargo, la indicación se realiza preferentemente con una expresión que permite a los consumidores reconocer directamente la utilización mencionada anteriormente. Los ejemplos específicos incluyen acciones de indicar la utilización mencionada anteriormente en artículos o envases de artículos relacionados con el alimento o la bebida de la presente invención, acciones de asignar, suministrar, mostrar con el propósito de asignar o suministrar o importar dichos artículos o envases de artículos indicados con la utilización mencionada anteriormente, mostrar o distribuir anuncios, listas de precios o documentos empresariales relacionados con los artículos, que indican la utilización mencionada anteriormente, o proporcionar información que incluye aquella como contenidos que indican la utilización mencionada anteriormente mediante un método electromagnético (Internet, etc.) y demás.

La indicación es, preferentemente, una indicación aprobada por la administración etc., (por ejemplo, una indicación en una forma basada en una aprobación, que está cualificada en base a cualquiera de diversos sistemas legales proporcionados por la administración) y es, de forma particularmente preferente, una indicación sobre materiales publicitarios en los puntos de venta tales como envases, recipientes, catálogos, panfletos y puntos de compra, otros documentos y demás.

Los ejemplos de la indicación incluyen, además, por ejemplo, indicaciones tales como alimento saludable, alimento funcional, alimento nutritivo entérico, alimento para utilizaciones dietéticas especiales, alimento con declaraciones de función nutritiva, cuasi-fármaco y demás, así como indicaciones aprobadas por el Ministerio de Sanidad, Trabajo y Bienestar Social, por ejemplo, indicaciones aprobadas en base al sistema de alimento para utilizaciones específicas para la salud y sistemas similares. Los ejemplos de estas últimas incluyen indicaciones como alimento para utilizaciones específicas para la salud, indicaciones como alimento para utilizaciones específicas para la salud con declaraciones de salud cualificadas, indicaciones de influencia sobre estructuras y funciones corporales,

indicaciones de reducción de riesgo de enfermedad y demás, y de forma más precisa, los ejemplos típicos incluyen indicaciones tales como alimento para utilizaciones específicas para la salud (especialmente indicaciones de utilización para la salud) dadas a conocer en las regulaciones de ejecución de la Ley de Promoción de la Salud (Ministerio japonés de Sanidad, Trabajo y Bienestar Social, ordenanza ministerial No. 86, 30 de abril de 2003) e indicaciones similares.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle por medio de ejemplos de ensayo.

[Ejemplo de ensayo 1]

Este ensayo se llevó a cabo para examinar composiciones de extractos de Aloe vera extraídos mediante diferentes métodos.

(1) Preparación de la muestra

(a) Preparación de extracto de Aloe vera mediante método de extracción con fluido supercrítico

Para 60 kg de Aloe vera, se pelaron las pieles de la hoja, y se recogieron las partes del mesófilo. Las partes del mesófilo recogidas se liofilizaron, para preparar de este modo 300 g de polvo de mesófilo de Aloe vera. Posteriormente, se llevó a cabo la extracción para 20 g del polvo de mesófilo de Aloe vera resultante mediante un método de extracción con fluido supercrítico. La extracción con fluido supercrítico se llevó a cabo utilizando una bomba de suministro de CO₂ (SCF-GET), bomba PU-2080 (PU-2080 plus), y un regulador de contrapresión (SCF-BPG), fabricado por JASCO Corporation, y una agitadora fabricada por TOYO KOATSU Co., Ltd., y utilizando dióxido de carbono como disolvente de extracción, en base a las condiciones de extracción supercrítica 1 a 8 descritas en la tabla 1, y los extractos de Aloe vera obtenidos en las condiciones de extracción supercrítica se denominaron extractos 1 a 8.

[Tabla 1]

Condición de extracción supercrítica	Temperatura de extracción (°C)	Presión (MPa)	Tiempo de extracción (minutos)	Agente separador (ml/min: cuando se utiliza)
1	50	15	60	Ninguno
2	50	15	60	Etanol (0,5)
3	50	25	60	Ninguno
4	50	15	60	Etanol (0,25)
5	70	15	60	Etanol (0,25)
6	70	15	60	Ninguno
7	70	25	60	Ninguno
8	50	15	120	Ninguno

(b) Preparación de extracto de Aloe vera mediante método de extracción con disolvente orgánico

A 100 g de gel de Aloe vera se le añadieron 2 l de una solución de mezcla que incluía cloroformo y metanol en cantidades iguales, y la mezcla se sometió a extracción con agitación a temperatura ambiente durante dos horas. La filtración se llevó a cabo utilizando papel de filtro para eliminar fracciones insolubles, para obtener de este modo una solución de extracción, y, a continuación, los disolventes (cloroformo y metanol) se eliminaron mediante un evaporador para preparar un extracto de Aloe vera (extracto 9).

(2) Método de ensayo

Para los extractos 1 a 9, se midieron los contenidos de los compuestos de ciclanostano, 9,19-ciclanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol; los compuestos de lofenol, 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol; y una antraquinona (compuesto a base de antraquinona), aloe-emodina mediante LC-MS (fabricado por Shimadzu Corporation) utilizando brasicasterol (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) como sustancia patrón interna.

(3) Resultados del ensayo

Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 2. En la tabla 2, los símbolos respectivos representan los siguientes compuestos. S: Cantidad de extracción total de extracto de Aloe vera (mg), A: compuesto de ciclanostano (mezcla de dos tipos de compuestos), A-1: 9,19-ciclanostan-3-ol, A-2: 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol, B: compuesto de lofenol (mezcla de tres tipos de compuestos), B-1: 4-metilcolest-7-en-3-ol, B-2: 4-metilergost-7-en-3-ol, B-3: 4-metilestigmast-7-en-3-ol, E: aloe-emodina

Se descubrió que la cantidad de extracción total de un extracto de Aloe vera en el caso de la preparación del extracto mediante el método de extracción con disolvente orgánico era mayor que aquella en el caso de la

preparación del extracto mediante el método de extracción con fluido supercrítico. Por otro lado, se descubrió que la tasa del contenido de la mezcla de un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol en un extracto de Aloe vera preparado mediante el método de extracción con fluido supercrítico era generalmente mayor (10 veces o más) que aquella en un extracto de Aloe vera preparado mediante el método de extracción con disolvente orgánico.

5

Mientras tanto, se determinaron los contenidos de antraquinonas, que se considera que son no preferentes como aditivos para alimentos. Los resultados revelaron que la aloenina y la barbaloina no fueron detectadas en los extractos respectivos, pero la aloe-emodina se detectó sólo ligeramente y permaneció en los extractos de Aloe vera en diferentes cantidades dependiendo de los métodos de extracción o las condiciones de extracción. En particular, quedó claro que la condición de extracción 1 en el método de extracción con fluido supercrítico (la extracción se llevó a cabo sin utilizar un agente separador en condiciones de temperatura de extracción: 50°C, presión de extracción: 15 MPa, tiempo de extracción: 60 minutos) puede eliminar la aloe-emodina con la máxima eficacia.

10

[Tabla 2]

Extracto	S (mg)	(A+B) /S (%)	A/(A+B) (%)	A-1/(A+B) (%)	A-2/(A+B) (%)	B/(A+B) (%)	B-1/(A+B) (%)	B-2/(A+B) (%)	B-3/(A+B) (%)	E/S (%)
1	33,0	1,26	60,42	34,59	25,83	39,57	14,39	12,47	12,71	0,00028
2	45,0	1,02	59,22	32,68	26,54	40,78	15,22	13,52	12,04	0,00413
3	41,5	1,53	62,05	35,20	26,85	37,96	14,57	11,91	11,48	0,00241
4	68,0	1,16	63,73	35,37	28,36	36,26	14,52	11,32	10,42	0,00348
5	85,0	1,03	73,22	41,06	32,16	26,78	12,13	9,65	5,00	0,00594
6	27,5	1,90	67,32	34,89	32,43	32,69	12,77	11,98	7,94	0,00160
7	41,0	0,74	51,97	28,75	23,22	48,03	13,79	14,82	19,42	0,00190
8	25,0	2,31	66,83	37,57	29,26	33,18	14,87	11,00	7,31	0,00652
9	97,6	0,08	61,07	-	-	38,93	-	-	-	0,01383

N: S, A, A-1, A-2, B, B-1, B-2, B-3, y E en la tabla representan los siguientes términos.
S: Cantidad de extracción total de extracto de Aloe vera
A: Compuesto de ciclanostano (mezcla de dos tipos de compuestos)
A-1: 9,19-ciclanostan-3-ol
A-2: 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol
B: compuesto de lofenol (mezcla de tres tipos de compuestos)
B-1: 4-metilcolest-7-en-3-ol
B-2: 4-metilergost-7-en-3-ol
B-3: 4-metilestigmast-7-en-3-ol
E: aloe-emodina

[Ejemplo de ensayo 2]

Este ensayo se llevó a cabo para examinar los efectos mejoradores de la hiperglucemia de extractos de Aloe vera de la presente invención.

(1) Preparación de la muestra

Las concentraciones de extractos de Aloe vera preparados en las mismas condiciones que la condición de extracción con fluido supercrítico 1 en el método de extracción con fluido supercrítico en el ejemplo de ensayo 1 anterior se ajustaron a 77 µg/ml (1 µg/ml en términos de la concentración de la mezcla que comprende un compuesto de ciclolanostano y un compuesto de lofenol) con una solución acuosa de DMSO, para preparar, de este modo, muestras de ensayo. En esta etapa, las concentraciones de DMSO finales se ajustaron al 0,2% con solución salina fisiológica. Mientras tanto, se utilizó como muestra de control un líquido exprimido de Aloe vera obtenido pelando pieles de la hoja de Aloe vera, recogiendo las partes del mesófilo, machacando la parte del mesófilo recogida utilizando un mezclador de zumo, y eliminando precipitados fibrosos. Nótese que se utilizó una solución acuosa de DMSO al 0,2% como muestra negativa.

(2) Método de ensayo

Como ratones modelo de diabetes de tipo II, se utilizaron ratones macho db/db de 6 semanas de edad (adquiridos de Clea Japan, Inc.) y se dividieron en grupos que incluían siete ratones por grupo. Las muestras de ensayo, la muestra de control, y la muestra negativa (1 ml de cada) se administraron oralmente a cada grupo una vez al día utilizando una sonda durante 34 días, todos los días. 35 días después del comienzo de la administración, se midió la hemoglobina Alc utilizando DCA2000 (fabricado por Bayer-Sankyo Co., Ltd.).

(3) Resultados del ensayo

Los resultados de este ensayo se muestran en la tabla 3. Los resultados revelaron que los niveles de hemoglobina Alc en los ratones a los que se había administrado muestras de ensayo se redujeron en un 30% o más con respecto al grupo al que se le administró la muestra negativa, y se descubrió que la muestra de ensayo tiene actividades para mejorar la hiperglucemia. En el presente documento, en los líquidos exprimidos de Aloe vera que tenían los mismos contenidos de sólidos que los de las muestras de ensayo, no se observaron en absoluto reducciones de los niveles de hemoglobina Alc. Por lo tanto, en el caso en el que los efectos hipoglucémicos (efectos mejoradores de la hiperglucemia) se consideraban indicadores, los extractos de Aloe vera de la presente invención (extractos por fluido supercrítico) tienen efectos 13.000 veces superiores a los de los líquidos exprimidos de Aloe vera, que se calcularon a partir de sus dosis eficaces. Además, en los ratones a los que se administró las muestras de ensayo, no se observaron en absoluto efectos secundarios patológicos.

[Tabla 3]

Muestra	Valor relativo de hemoglobina Alc en sangre (%)	valor p
Muestra de ensayo	69,4±6,2	0,0001
Muestra de control	82,1±0,1	0,01
Muestra negativa	100	

*: Este símbolo representa que el valor es estadísticamente significativo

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en más detalle por medio de ejemplos, pero no está limitada a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

(Preparación de extracto de Aloe vera)

Para 60 kg de Aloe vera, se pelaron las pieles de la hoja, y se recogieron las partes del mesófilo (gel transparente). Las partes del mesófilo recogidas se liofilizaron, para preparar de este modo 300 g de polvo de mesófilo de Aloe vera.

La extracción se llevó a cabo para 20 g del polvo de mesófilo de Aloe vera resultante mediante el método de extracción con fluido supercrítico. La extracción con fluido supercrítico se llevó a cabo utilizando una bomba de suministro de CO₂ (SCF-GET), bomba PU-2080 (PU-2080 plus), y regulador de contrapresión (SCF-BPG), fabricado por JASCO Corporation, y una agitadora fabricada por TOYO KOATSU Co., Ltd., y utilizando dióxido de carbono como disolvente de extracción en condiciones de temperatura de extracción: 50°C, presión de extracción: 15 MPa y tiempo de extracción: 60 minutos sin utilizar un agente separador. Como resultado, se produjeron 33 mg de extracto de Aloe vera.

Para los extractos de Aloe vera resultantes, las composiciones se analizaron mediante LC-MS. Los resultados revelaron que: los extractos contenían los compuestos de ciclolanostano, 9,19-ciclolanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-

ciclolano-3-ol, y los compuestos de lofenol, 4-metilcolest-7-en-3-ol; 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol; y las relaciones de 9,19-ciclolano-3-ol, 24-metilen-9,19-ciclolano-3-ol, 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol fueron del 0,437% en masa, el 0,326% en masa, el 0,182% en masa, el 0,158% en masa y el 0,161% en masa, respectivamente.

Nótese que los efectos mejoradores de la hiperglucemia de los extractos de Aloe vera descritos anteriormente se midieron de la misma manera que en el ejemplo de ensayo 2 y, como resultado, se confirmaron los efectos de descenso de los niveles de hemoglobina Alc.

Ejemplo 2

Un fármaco en comprimido que tenía la siguiente composición y que tenía un efecto mejorador de la hiperglucemia se produjo mediante el siguiente método.

Extracto de Aloe vera producido en el ejemplo 1 (producto seco) 40 (%)

Lactosa (fabricada por Morinaga Milk Industry Co., Ltd.) 18,5

Almidón de maíz (fabricado por Nisshin Seifun Group Inc.) 30,7. Estearato de magnesio (fabricado por Taihei Chemical Industrial Co., Ltd.) 1,4

Carboximetilcelulosa cálcica (Gotoku Chemical Company Co., Ltd.) 9,4

Se amasó uniformemente una mezcla de un extracto de Aloe vera (producto seco), lactato, almidón de maíz, y carboximetilcelulosa cálcica mientras se añadía apropiadamente agua purificada estéril, y la mezcla se secó a 50°C durante 3 horas. Se añadió estearato de magnesio al producto seco resultante, y la mezcla se mezcló, seguido por la fabricación de un comprimido según un método convencional, para dar de este modo un comprimido que contenía una mezcla de un compuesto de ciclolano y un compuesto de lofenol en una cantidad de aproximadamente el 0,5% en masa.

Ejemplo 3

Se disolvieron 10,8 kg de un producto degradado enzimáticamente de proteína de suero de leche (fabricado por Morinaga Milk Industry Co., Ltd.), 36 kg de dextrina (fabricada por Showa Sangyo Co., Ltd.), y pequeñas cantidades de una vitamina soluble en agua y un mineral en 200 kg de agua para preparar una fase acuosa en un depósito. Por otro lado, se mezclaron y se disolvieron 3 kg de aceite de cocina de soja (fabricado por Taiyo-yushi Co. Ltd.), 8,5 kg de aceite de palma (fabricado por Taiyo-yushi Co. Ltd.), 2,5 kg de aceite de cártamo (fabricado por Taiyo-yushi Co. Ltd.), 0,2 kg de lecitina (fabricada por Ajinomoto Co., Inc.), 0,2 kg de monoglicérido de ácido graso (fabricado por Kao Corporation), y una pequeña cantidad de una vitamina soluble en grasa para preparar una fase oleosa. La fase oleosa se añadió a la fase acuosa en el depósito y se mezclaron mediante agitación, y la mezcla se calentó a 70°C, seguido por homogeneización utilizando un homogeneizador a una presión de 14,7 MPa. Posteriormente, el homogenizado se esterilizó a 90°C durante 10 minutos y a continuación se concentró, seguido por secado por pulverización, para preparar de este modo aproximadamente 59 kg de polvo de producto intermedio. A 50 kg del polvo de producto intermedio resultante se le añadieron 6,8 kg de sacarosa (fabricada por Hokuren), 167 g de polvo de mezcla de aminoácidos (fabricado por Ajinomoto Co., Inc.), y 600 g del extracto de Aloe vera (producto seco) producido en el ejemplo 1, y la mezcla se mezcló uniformemente, para producir de este modo aproximadamente 57 kg de polvo de alimento entérico que contiene el extracto de Aloe vera (producto seco) en una cantidad de aproximadamente el 0,01% en masa y tiene un efecto mejorador de la hiperglucemia.

Ejemplo 4

Se preparó una solución (120 kg) que contenía el extracto de Aloe vera en una cantidad de aproximadamente el 0,05% en masa en una solución acuosa de éster de poliglicerol Ryoto (fabricado por Mitsubishi-Kagaku Foods Corporation) (concentración: 1.000 ppm), y se mezclaron y se disolvieron en la solución 160 g de ácido cítrico anhidro (fabricado por Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 6 g de sucralosa (fabricada por San-Ei Gen F.F.I., Inc.), y 1 g de Sunett (marca registrada: fabricado por Nutrinova) como un edulcorante artificial. Además, se añadieron 79,821 kg de agua, y finalmente, se añadieron 12 g de un aroma (fabricado por T. Hasegawa Co., Ltd.), para preparar de este modo una solución de mezcla. La solución de mezcla resultante se filtró utilizando un filtro con un tamaño de malla de 20, y el filtrado se esterilizó a 96°C ± 1°C durante 30 segundos y se vertió en recipientes Cartocan de 125-ml, para producir de este modo aproximadamente 950 bebidas de gel de Aloe vera que contiene el extracto de Aloe vera en una cantidad del 0,03% en masa y tiene un efecto mejorador de la hiperglucemia.

Aplicabilidad industrial

Un extracto de Aloe vera de la presente invención es seguro, tiene un efecto mejorador de la hiperglucemia significativo, es aplicable como material de un alimento funcional, en particular, alimento para utilización específica

para la salud, tiene un bajo contenido de un compuesto de una antraquinona (compuesto a base de antraquinona), puede ser ingerido como alimento, y puede ser aplicado a todos los alimentos. Además, un método de preparación dado a conocer por la presente invención puede proporcionar un material adecuado para el desarrollo de un alimento funcional utilizando Aloe vera y promover la aplicación de Aloe vera a alimentos.

5

REIVINDICACIONES

1. Extracto por fluido supercrítico de mesófilo de Aloe vera que comprende una mezcla que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol en una cantidad del 1,0% en masa o más, en el que el extracto tiene las siguientes propiedades (1) y/o (2):

(1) la relación de mezcla en masa del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol es la siguiente:

compuesto de ciclanostano : compuesto de lofenol = de 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y/o

(2) el contenido de una Aloe-emodina es del 0,001% en masa o menos.

2. Extracto por fluido supercrítico de mesófilo de Aloe vera, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de ciclanostano es 9,19-ciclanostan-3-ol y/o 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol.

3. Extracto por fluido supercrítico de mesófilo de Aloe vera, según la reivindicación 1 ó 2, en el que el compuesto de lofenol es uno o varios compuestos seleccionados entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.

4. Alimento o bebida que comprende el 0,01% en masa o más de un extracto por fluido supercrítico de mesófilo de Aloe vera, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

5. Agente mejorador de la hiperglucemia que comprende, como ingrediente activo, un extracto por fluido supercrítico de mesófilo de Aloe vera, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

6. Utilización de un extracto por fluido supercrítico de mesófilo de Aloe vera, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para producir un agente mejorador de la hiperglucemia.