

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 610 603**

51 Int. Cl.:

A23L 7/161 (2006.01)
A23L 29/262 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/4748 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2008** **E 08155338 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016** **EP 2002733**

54 Título: **Composiciones que contienen miel natural y método de preparación**

30 Prioridad:

08.06.2007 EP 07011294

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

28.04.2017

73 Titular/es:

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY (100.0%)
One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, OH 45202, US

72 Inventor/es:

CUMMINS, NICHOLAS JAMES;
KHANOLKAR, JAYANT EKNATH;
VASILIKI, POULOPOULOU y
RANE, VAISHALI SHAIENDRA

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 610 603 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

Composiciones que contienen miel natural y método de preparación

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones de sabor que comprenden miel natural y un quelante y a composiciones que comprenden dichas composiciones de sabor y un polímero celulósico. También se proporcionan procesos de preparación de las composiciones de la presente invención.

10

Antecedentes de la invención

La miel natural es un agente saborizante útil e importante y ofrece algunas ventajas botánicas y medicinales. La miel natural se utiliza cada vez más en preparaciones medicinales, así como en composiciones de alimentos y bebidas. La estabilidad de dichas composiciones cuando comprenden miel natural se puede ver afectada como resultado de los constituyentes de la propia miel natural. Por ejemplo, se ha demostrado que la miel natural tiene un efecto de degradación de almidón (amilosa y amilopectina) debido a la presencia de amilasa, un enzima que escinde la unión α 1-4 entre unidades de glucosa (Babacan, S. y col., (2002) *Honey Amylase Activity and Food Starch Degradation* **67**(5), p. 1625 – 1630).

15

20

25

Los inventores de la presente invención han encontrado que cuando se utiliza miel natural en una composición que comprende un polímero celulósico, en lugar de moléculas basadas en almidón, se puede observar degradación del polímero celulósico. Esta degradación no se ha asociado con actividad de amilasa en la miel natural, puesto que la amilasa no afecta a los polímeros celulósicos de forma significativa. Los inventores de la presente invención identificaron que la degradación de los polímeros celulósicos se debe a la presencia de enzimas celulasa en la miel natural. No se ha documentado previamente la presencia de celulasa en la miel natural. Aunque es habitual denominar celulasa a una mezcla de compuestos que puede degradar la celulosa, en realidad está compuesta de más de un enzima, incluidas la β -1-4-glucanasa y la β -glucosidasa (ver el esquema siguiente).

30



Por ejemplo, la patente US-5200218 describe composiciones que comprenden miel y un polímero celulósico, especialmente, salvado.

35

El uso de miel natural en combinación con polímeros celulósicos dio lugar a inestabilidad en la composición final, que se identifica generalmente como una pérdida de viscosidad de la formulación. Por lo tanto, son necesarias composiciones y sabores que comprendan miel natural y métodos de preparación tales que, cuando se usen en combinación con polímeros celulósicos, la miel natural no produzca la degradación de polímeros celulósicos y una posterior inestabilidad de la composición.

40

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición de miel que consiste en:

45

- a) miel natural que comprende al menos una enzima celulasa; y
- b) de 0,01 a 5% de un quelante en peso de la miel natural, como se indica en la reivindicación 9.

Además, la presente invención proporciona una composición que comprende;

50

- a) miel natural que comprende al menos una enzima celulasa;
- b) de 0,01 a 5% de un quelante en peso de la miel natural, en donde la estructura fibrosa es la descrita en la reivindicación 1; y
- c) de 0,1 a 10% de un polímero celulósico en peso de la composición.

Además, la presente invención proporciona un proceso para la fabricación de una composición que comprende miel natural que comprende la etapa de mezclar un quelante con miel natural que comprende al menos un enzima de celulosa y opcionalmente un vehículo. Las composiciones y métodos de preparación proporcionan miel natural que contiene composiciones que tienen una mejor estabilidad.

55

Breve descripción de los dibujos

60

La **Figura 1** muestra la pérdida de viscosidad asociada con la degradación de carboximetilcelulosa de sodio en un sistema que comprende miel natural y la inhibición de dicha degradación del polímero y pérdida de viscosidad cuando se usa tratamiento con quelantes.

Descripción detallada de la invención

En la presente memoria, todos los porcentajes son porcentajes en peso salvo que se indique lo contrario. Todas las temperaturas son en grados Celsius (°C), salvo que se indique lo contrario.

La presente invención proporciona una composición de miel que consiste esencialmente en miel natural que comprende al menos una enzima de celulosa y un quelante. La composición de miel se puede formular como una composición de sabor combinando la miel natural y el quelante con un vehículo. Además, la presente invención proporciona una composición que comprende miel natural que comprende al menos una enzima de celulosa en combinación con un quelante y un polímero celulósico.

Miel natural

Las composiciones, las composiciones de sabor y procesos de fabricación de la presente invención requieren la presencia de miel natural. En la presente memoria, el término "miel natural" incluye miel producida por abejas (*Apis mellifera* L.) u otros insectos a partir del néctar de plantas o de secreciones de partes vivas de plantas que las abejas recogen, transforman combinándolas con sustancias propias específicas, depositan, deshidratan, almacenan y dejan en el panal de miel para que maduren. La miel natural debe contener al menos una enzima de celulosa.

La composición de miel de la presente invención esencialmente consiste en miel natural y un quelante contiene miel natural. Cuando se usa en una composición completa junto con un polímero celulósico, la miel natural está preferiblemente presente a niveles de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% en peso de la composición. Más preferiblemente, la composición comprende de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, más preferiblemente aún de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de miel natural en peso de la composición.

Quelante

La composición de miel, la composición de sabor de miel y la composición de la presente invención además comprenden un quelante. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que el quelante actúa quelando el cofactor metal contenido en la estructura cuaternaria de la enzima celulasa presente en la miel natural. Como consecuencia, la enzima celulasa está parcialmente desnaturalizada, lo que disminuye su actividad enzimática.

En la presente memoria, el término "quelante" incluye compuestos y materiales con el significado de una molécula que contiene dos o más átomos dadores de electrones que pueden formar enlaces de coordinación con un único ion de metal. El término "quelante" incluye el quelante así como sales del mismo. Por ejemplo, el término "quelante" incluye ácido cítrico, así como sus formas de sal.

Los quelantes más habituales y ampliamente utilizados forman enlaces de coordinación con átomos de metal a través de átomos dadores de oxígeno o nitrógeno, o ambos. Otros quelantes menos comunes se coordinan a través de azufre en forma de grupos -SH (tiol o mercapto). Tras formarse el primer enlace de coordinación, cada átomo dador sucesivo que se une crea un anillo que contiene el átomo de metal. Un quelante puede ser bidentado, tridentado, tetradentado, etc., dependiendo de si contiene dos, tres, cuatro, o más átomos dadores capaces de unirse al átomo de metal. Véase la Enciclopedia de Tecnología Química de Kirk-Othmer (4^a ed. 2001).

El quelante puede ser soluble o insoluble en la miel natural, siempre y cuando esté fácilmente disponible para la formación de complejos con iones de metal en el alimento. Diversas clases de quelante son adecuadas para su uso en la presente invención. Ejemplos no limitativos de dichas clases incluyen polifosfato (por ejemplo, tripolifosfato de sodio, ácido hexametáfosfórico, pirofosfato ácido de sodio, pirofosfato de sodio, pirofosfato de tetrasodio, hexametáfosfato de sodio, metafosfato de sodio); ácidos aminocarboxílicos (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido 1,2-bis(2-amino-fenoxi)etano-N,N,N'-tetraacético (EGTA), ácido etilenbis(oxietilenoitrilo)-tetraacético (BAPTA), ácido N-(hidroxietil)-etilendiaminotriacético (HEDTA), ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA), N-dihidroxietilglicina (2-HxG), etilenbis(hidroxifenil-glicina) (EHPG), ácido glutámico, ácido aspártico, glicina, lisina); 1,3-dicetonas (por ejemplo, acetilacetona, trifluoroacetilacetona, tenoitrifluoroacetona, ácido ascórbico); ácido hidroxicarboxílico (por ejemplo, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido málico, ácido glucónico, ácido ferúlico, ácido láctico, ácido glucurónico); poliaminas (por ejemplo, dietilentriamina, trietilentriamina); aminoalcoholes (por ejemplo, trietanolamina, N-hidroxietil-etileno-diamina, aminoetil-etanolamina (AEEA); fenoles (por ejemplo, disulfopirocatecol, ácido cromotrópico); aminofenoles (por ejemplo, ácido oxinosulfónico); bases de Schiff (por ejemplo, disalicilaldehído 1,2-propilendiimina); tetrapirroles (por ejemplo, tetrafenilporfina, ftalocianina); silicatos (silicato de aluminio calcio, silicato de calcio, aluminosilicato de sodio aluminosilicato de sodio calcio (hidratos), silicato de tricalcio); compuestos de azufre (por ejemplo, etilxanato de potasio, dietilditiocarbamato de sodio, ácido dietil ditioposfórico, tiourea, sulfato de magnesio); compuestos macrocíclicos sintéticos (por ejemplo, hexametil-[14]-4,11-dien₄, 2.2.2-criptato); polímeros (por ejemplo, polietileniminas, polimetacrilolacetona, ácido poli(p-vinilbenziliminodiacético)), ácidos fosfónico y bisfosfónico (por ejemplo, ácido nitrilotrimetilfosfónico, ácido etilendiaminotetra-(metilfosfónico), ácido hidroxietilidendifosfónico).

En una realización preferida, el quelante se selecciona del grupo que comprende polifosfatos, ácidos aminocarboxílicos, 1,3-dicetonas, ácidos hidroxicarboxílicos y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el quelante se selecciona del grupo que comprende ácidos aminocarboxílicos, 1,3-dicetonas, ácidos hidroxicarboxílicos y mezclas de los mismos. Más preferiblemente aún, el quelante se selecciona del grupo que comprende EDTA, ácido fítico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido adípico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, o mezclas de los mismos. En otra realización preferida, el quelante es EDTA, ácido fítico, ácido cítrico o mezclas de los mismos, más preferiblemente EDTA, ácido fítico o mezclas de los mismos.

La cantidad de quelante presente en la composición de miel, la composición de sabor de miel y la propia composición depende de la cantidad de miel natural presente y dependerá especialmente en el quelante o quelantes (es decir, mezclas de agentes quelantes) seleccionados. El quelante generalmente debería estar presente a un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de miel natural, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 3% en peso de miel natural. Si el quelante se selecciona del grupo que comprende EDTA, ácido fítico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido adípico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, y mezclas de los mismos, el quelante está presente preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 5% en peso de miel natural. Preferiblemente, si el quelante se selecciona de EDTA, ácido fítico o mezclas de los mismos, el quelante está presente en una cantidad de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1%, en peso de la miel natural.

Polímero celulósico

Las composiciones según una realización de la presente invención comprenden un polímero celulósico. El polímero celulósico se utiliza generalmente para espesar o dar estructura a las composiciones de la presente invención. En la presente memoria, el término "polímero celulósico" es un polímero que comprende una cadena principal monomérica de celulosa en donde los monómeros de celulosa pueden comprender opcionalmente funcionalidades químicamente modificadas. Ejemplos no limitativos adecuados de modificación química incluyen modificación de funcionalidad hidroxilo. Ejemplos no limitativos de polímeros celulósicos para su uso en la presente invención incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, acetatoftalato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y mezclas de los mismos y sus sales habitualmente utilizadas. Preferiblemente, el polímero celulósico comprende carboximetilcelulosa y sus sales habitualmente utilizadas.

Las composiciones según la presente invención preferiblemente tienen suficiente polímero celulósico para mantener la viscosidad de la composición de aproximadamente 0,05 Pa.s a aproximadamente 5 Pa.s, preferiblemente de aproximadamente 0,1 Pa.s a aproximadamente 1 Pa.s. En la presente memoria, la viscosidad se mide a 25 °C utilizando un viscosímetro Brookfields RVDV-II+ con cono 51 y taza de muestra a 10 rpm.

Las composiciones según la presente invención preferiblemente comprenden de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% de polímero celulósico en peso de la composición, más preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% en peso de la composición.

Las composiciones de la presente invención pueden también comprender espesantes adicionales siempre y cuando el polímero celulósico también esté presente. Ejemplos no limitativos de espesantes adecuados para su uso en la presente invención junto con el polímero celulósico incluyen polímeros naturales, derivados celulósicos poliméricos, polivinilpirrolidonas (PVPs), polímeros de dextrano, polímeros de poli(óxido de etileno), incluido Polyox-600, polímeros termorreversibles, polímeros iónicos sensibles, copolímeros de polimetil vinil éter y anhídrido maleico, y mezclas de los mismos. Los derivados celulósicos poliméricos y los polímeros termorreversibles son los preferidos.

Ejemplos específicos no limitativos de polímeros naturales adecuados para usar como polímero reforzante de la viscosidad en la presente invención incluyen gomas icroc, gomas tragacanto, polímeros de agar, gomas xantano, copolímeros de ácido algínico y alginato sódico, polímeros de quitosana, pectinas, carragenatos, polímeros de pululano, almidones modificados, y mezclas de los mismos.

Ejemplos específicos no limitativos de polímeros iónicos sensibles adecuados para usar como polímero reforzante de la viscosidad en la presente invención incluyen gelrite, goma gellan, Kelcogel F, y mezclas de los mismos.

Ejemplos específicos no limitativos de copolímeros de polimetil vinil éter y anhídrido maleico adecuados para usar como polímero reforzante de la viscosidad en la presente invención incluyen los copolímeros comercializados con el nombre Gantrez, incluidos los copolímeros de tipo Gantrez S y Gantrez MS.

Los polímeros reforzantes de la viscosidad conocidos adecuados para su uso en la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en carboxipolimetilenos, polímeros de carboxivinilo, homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un alil éter de pentaeritritol, homopolímeros de ácido acrílico reticulado con un alil éter de sacarosa, homopolímeros de ácido acrílico reticulado con divinil glicol, y mezclas de los mismos.

Vehículo

La composición de sabor de miel de la presente invención comprende la composición de miel y un vehículo. El vehículo puede ser cualquier vehículo inerte conocido por el experto en la técnica adecuado para usar como vehículo para un ingrediente de sabor. Dichos vehículos son adecuados para la ingesta humana y se seleccionan de forma típica de modo que el ingrediente de sabor, en este caso la miel natural, sea soluble o inmiscible en el vehículo. De forma alternativa, el vehículo puede seleccionarse de modo que la miel natural se emulsione dentro del vehículo. Ejemplos no limitativos de vehículos adecuados para usar en las composiciones de sabor de miel de la presente invención incluyen, aunque no de forma limitativa, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, agua, o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el vehículo comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 95%, en peso de la composición de sabor de miel.

Forma de la composición

La presente invención proporciona composiciones que comprenden miel natural, un quelante y un polímero celulósico. Las composiciones según esta realización pueden ser en forma de medicamento, alimento o bebida o una premezcla de ingredientes previamente preparada para usar en una de las categorías anteriores. Preferiblemente, la composición está en forma de medicamento. El medicamento se puede formular como un jarabe, una cápsula con relleno líquido unidosis, gotas para la garganta con relleno central y similares, preferiblemente un jarabe.

Si la composición es un medicamento, la composición preferiblemente comprende una sustancia farmacéuticamente activa. La sustancia farmacéuticamente activa se puede incluir en las composiciones como un ingrediente activo individual o como una combinación de ingredientes activos. La sustancia farmacéuticamente activa es preferiblemente especialmente eficaz en la prevención y tratamiento de síntomas de tipo resfriado y gripe. La sustancia farmacéuticamente activa está incluida en las composiciones farmacéuticas de la presente invención a un nivel de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 60%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20%, más preferiblemente aún de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10%, en peso de la composición.

Ejemplos no limitativos de ingredientes activos adecuados para su uso en la presente invención incluyen los ingredientes activos clasificados farmacológicamente como antiitusígenos, antihistamínicos, antihistamínicos no sedantes, descongestionantes, expectorantes, mucolíticos, analgésicos, antipiréticos, agentes antiinflamatorios, anestésicos locales, y mezclas de los mismos. Dichos ingredientes activos se describen en más detalle en J. G. Hardman, *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*, novena edición, McGraw-Hill, New York, 1995. Preferiblemente, la sustancia farmacéuticamente activa se selecciona del grupo que comprende antiitusígenos, descongestionantes, antihistamínicos, expectorantes, mucolíticos o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, la sustancia farmacéuticamente activa se selecciona del grupo que comprende antiitusígenos, expectorantes, mucolíticos, descongestionantes o mezclas de los mismos.

Ejemplos no limitativos específicos de antiitusígenos adecuados para su uso en la presente invención incluyen los compuestos antiitusígenos especialmente eficaces para el tratamiento de síntomas del resfriado común, tales como los ataques de tos. Antiitusígenos específicos adecuados incluyen codeína, dextrometorfano, dextrofanano, hidrocodona, noscapina, oxicodona, pentoxiverina, y mezclas de los mismos. El dextrometorfano es un antiitusígeno preferido. En la presente memoria, "dextrometorfano" significa racematorfano, (+-)-3-metoxi-17-metilmorfinano, dl-cis-1,3,4,9,10,10a-hexahidro-6-metoxi-11-metil-2H-10,4a-iminoetanofenantreno, y sales farmacéuticas de los mismos incluido el hidrobromuro de dextrometorfano. El dextrometorfano y sus sales farmacéuticamente aceptables se describen en más detalle en la patente US-5.196.436. Ejemplos no limitativos específicos de antihistamínicos adecuados para su uso en la presente invención incluyen acrivastina, azatadina, bromfeniramina, maleato de bromfeniramina, clorfeniramina, maleato de clorfeniramin, clemastina, ciproptadina, dexbromfeniramina, dimenhidrinato, difenhidramina, hidrocioruro de difenhidramina, hidroxizina, meclizina, feninamina, feniltoloxamina, prometazina, pirlamina, maleato de pirlamina, tripelennamina, triprolidina, doxilamina, succinato de doxilamina, y mezclas de los mismos.

Ejemplos no limitativos específicos de antihistamínicos no sedantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen astemizol, cetirizina, ebastina, fexofenadina, loratidina, terfenadina, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitativos de descongestionantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen fenilpropanolamina, pseudoefedrina, hidrocioruro de pseudoefedrina, sulfato de pseudoefedrina, efedrina, fenilefrina, hidrocioruro de fenilefrina, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitativos específicos de expectorantes adecuados para su uso en la presente invención incluyen cloruro de amonio, guafenesina, extracto de fluido de ipecacuana, yoduro de potasio, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitativos de mucolíticos adecuados para su uso en la presente invención incluyen acetilcisteína, ambroxol, bromhexina, y mezclas de los mismos. Ejemplos no limitativos específicos de analgésicos, antipiréticos, y agentes antiinflamatorios adecuados para su uso en la presente invención incluyen acetaminofeno, aspirina, salicilato de sodio, salicilamida, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolac, nabumetona, naproxeno, piroxicam, cafeína, ketorolac, indometacina, ácido meclofenámico, inhibidores de COX-2 tales como valdecoxib, celecoxib y rofecoxib, y mezclas de los mismos.

Ingredientes opcionales

Se puede utilizar agua en las composiciones de la presente invención. En la presente invención el nivel máximo de agua es de aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, más

preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 10% y, más preferiblemente aún, de aproximadamente 5% a aproximadamente 8% en peso de la composición.

Las composiciones y composición de sabor de miel de la presente invención pueden también comprender un tampón o mezclas de agentes tamponadores. Ejemplos no limitativos de agentes tamponadores adecuados para su uso en la presente invención incluyen tampones básicos con un pKa de 8 a 11, incluidos trietanolamina, trometamina, sales de aminoácidos, incluidas sales alcalinas de glicina, glicilglicina, glutamina u otros aminoácidos, sales alcalinas de fosfato, carbonato o mezclas de los mismos. Los tampones proporcionan a la composición resistencia frente a cambios de pH tras la dilución de la composición con saliva en el intervalo de pH de 8 a 10.

Se pueden añadir edulcorantes a las composiciones y a las composiciones de sabor de miel de la presente invención. Sabores adecuados para su uso en la presente invención incluyen aspartamo, sacarina y sus sales, Sucralose™ (comercializada con McNeil Specialty Products Co., New Brunswick, NJ); Prosweet™ (comercializada por Virginia Dare Extract Co., New York, NY); Magnasweet™ (comercializada por MAFCO Worldwide Corp., Licorice Division, Camden, NJ); Glicirrhizinato de amonio y sus sales, Talin™ (taumatina) y sus productos diluidos, tales como Talin GA90, (comercializada por Talin Food Company, Birkenhead, Inglaterra); y acesulfamo K, o mezclas de los mismos.

Otros agentes saborizantes que se pueden utilizar en las composiciones y en las composiciones de sabor de miel de la presente invención incluyen anís, aceite de menta piperita, aceite de clavo, eucalipto, limón, lima, miel-limón, frutos rojos, menta, pomelo, naranja, cereza-cola o mezclas de los mismos.

Las composiciones y composición de sabor de miel de la presente invención pueden también comprender agentes sensoriales. Ejemplos no limitativos adecuados de agentes sensoriales útiles en la presente invención son agentes sensoriales seleccionados del grupo que consiste en refrigerantes, agentes salivantes, agente de calentamiento o mezclas de los mismos. Cuando están presentes, estos agentes están presentes preferiblemente en las composiciones a un nivel de aproximadamente 0,001% a aproximadamente 10%, preferiblemente de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 1%, en peso de la composición.

Ejemplos no limitativos de agentes refrescantes adecuados incluyen carboxamidas, mentoles, timol, alcanfor, fenol, aceite de eucalipto, alcohol bencílico, alcohol salicílico, etanol, aceite de clavo de olor, y hexilresorcinol, cetales, dioles, y mezclas de los mismos. Agentes de calentamiento preferidos incluyen timol, alcanfor, capsicum, fenol, alcohol bencílico, alcohol salicílico, etanol, aceite de clavo de olor, y hexilresorcinol, ésteres nicotinato tales como nicotinato de bencilo, cetales, dioles, capsicum, y mezclas de los mismos.

Agentes refrescantes preferidos incluyen los agentes de tipo paramentano carboxamida tales como la N-etil-p-mentano-3-carboxamida (WS-3 suministrada por Sterling Organics), descritos en la patente US-4.136-163, concedida el 23 de enero de 1979 a Watson y col. Son agentes refrescantes preferidos los agentes de tipo paramentano carboxamida tales como la N-etil-p-mentano-3-carboxamida. Otro agente de tipo paramentano carboxamida preferido es la N,2,3-trimetil-2-isopropilbutanamida, conocido como "WS-23", o mezclas de WS-3 y WS-23.

Otros refrigerantes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en mentol, 3-1-mentoxipropano1,2-diol, conocido como TK-10, suministrado por Takasago Perfumery Co., Ltd., Tokyo, Japón, glicerolacetal de mentona, conocido como MGA y fabricado por Haarmann y Reimer, lactato de mentilo, conocido como Frescolat® y fabricado por Haarmann and Reimer, o mezclas de los mismos.

Proceso de fabricación

La presente invención proporciona además un proceso de fabricación de una composición que comprende miel natural que comprende la etapa de mezclar un quelante con miel natural y opcionalmente un vehículo. El quelante se puede añadir puro a la miel natural y mezclarlo a continuación, o añadir como una solución en agua o en un diluyente similar. La miel natural y el quelante se mezclan utilizando técnicas de mezclado conocidas por el experto en la técnica, ejemplos no limitativos de las cuales incluyen removiendo, mezclado en extrusor, agitación y similares. La etapa de mezclado debe ser suficiente para asegurar una distribución apropiada del quelante en la miel natural para inhibir de forma eficaz la celulasa presente en la miel natural.

El proceso de la presente invención puede incluir preferiblemente una etapa adicional en la que la miel natural se calienta antes o después de mezclar el quelante con la miel natural, preferiblemente después de mezclar el quelante con la miel natural. La etapa de calentamiento generalmente comprende calentar la miel natural o la miel natural y mezclado de quelante hasta una temperatura de aproximadamente 90 °C a aproximadamente 140 °C, preferiblemente de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 120 °C. La etapa de calentamiento preferiblemente tiene una duración de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 60 minutos, preferiblemente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 30 minutos y más preferiblemente de aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 10 minutos. Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la etapa de calentamiento desnaturaliza la enzima celulasa presente en la miel natural, lo que la desactiva. La enzima celulasa sin embargo es bastante robusta y, aparentemente debido a la presencia de un cofactor de metal central, capaz de renaturalizarse a lo largo del tiempo incluso después de su exposición a altas temperaturas. La combinación de tratamiento de calor

ES 2 610 603 T3

en la presencia de un quelante o con posterior adición del quelante hace que el cofactor de metal central quede expuesto y sea quelado más fácilmente por el quelante. La retirada del factor de metal inhibe el replegado de la enzima celulasa, dando lugar a una inhibición más eficaz y permanente de la enzima celulasa en la miel natural.

- 5 La etapa de calentamiento se puede efectuar utilizando procesos y equipos conocidos por el experto en la técnica, ejemplos no limitativos de los cuales incluyen autoclave, recipientes de calentamiento a presión, recipientes de calentamiento con función de mezclado. Preferiblemente, la etapa de calentamiento se lleva a cabo en un autoclave con función de agitación u otro tipo de recipiente de mezclado a presión con camisa adecuado.

10 Ejemplos

Composición de miel	1	2	3	4
	Porcentaje (%)			
EDTA	0,001	0,01	0,1	1
Miel que contiene enzima celulasa	99,999	99,99	99,9	99
Total	100	100	100	100
Método de fabricación: Calentado a 110 °C-120 °C durante un tiempo de 5 a 30 minutos con o sin un recipiente de mezclado a presión.				
Composición de miel	5	6	7	8
	Porcentaje (%)			
EDTA	0,005	0,05	0,5	2
Miel que contiene enzima celulasa	99,995	99,95	99,5	98
Total	100	100	100	100
Método de fabricación: Mezclado durante 5-30 minutos				
Composición de sabor a miel	9	10	11	12
	Porcentaje (%)			
EDTA	0,001	0,01	0,1	1
Miel que contiene enzima celulasa	50	50	50	50
Propilenglicol	49,999	49,99	49,9	49
Total	100	100	100	100
Método de fabricación: Calentado a 110 °C-120 °C durante un tiempo de 5 a 30 minutos con o sin un recipiente de mezclado a presión.				
Composición de sabor a miel	13	14	15	16
	Porcentaje (%)			
EDTA	0,001	0,01	0,1	1
Miel que contiene enzima celulasa	50	50	50	50
Propilenglicol	49,999	49,99	49,9	49
Total	100	100	100	100
Método de fabricación: Mezclado durante 5-30 minutos				
Formulaciones para la tos y para el resfriado	17	18	19	20
	%p/v	%p/v	%p/v	%p/v
DEXTROMETORFANO HBR	0,133	0,133	0,000	0,133
GUAIFENESINA	1,333	0,000	1,333	0,000
CARBOXIMETILCELULOSA DE SODIO	0,400	0,450	0,500	1,000
POLI(ÓXIDO DE ETILENO)	0,100	0,100	0,100	0,100
SACAROSA	37,000	37,000	37,000	37,000
PROPILENGLICOL	5,20	5,20	5,20	5,20

ES 2 610 603 T3

ALCOHOL	5,00	5,00	5,00	5,00
SACARINA SÓDICA	0,075	0,075	0,075	0,075
BENZOATO DE SODIO	0,100	0,100	0,100	0,100
CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO	0,522	0,522	0,522	0,522
ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO	0,338	0,338	0,338	0,338
PEG-40 ESTEARATO	0,300	0,300	0,300	0,300
LEVOMENTOL SINTÉTICO	0,020	0,020	0,020	0,020
SABOR DE MIEL de Ej. 11	0,50	1,00	3,00	5,00
MENTOXIPROPANODIOL (TK 10)	0,040	0,040	0,040	0,040
SABOR DE VERBENA 97445-73	0,020	0,020	0,020	0,020
AGUA PURIFICADA EP A VOLUMEN	100% p/v	100% p/v	100% p/v	100% p/v

Método de fabricación: Formar un líquido viscoso añadiendo agua a goma de celulosa y poli(óxido de etileno).
 Añadir sacarosa
 Disolver los componentes del tampón en agua y añadirlos a la mezcla
 Añadir propilenglicol
 Añadir sustancias activas, estearato de PEG-40, alcohol y sabores.

Formulación de alivio multisintomático	22	23	24	25
	%p/v	%p/v	%p/v	%p/v
PSEUDOEFEDRINA	30 mg	30 mg	0,00	30 mg
ACETAMINOFENO	500 mg	0,00	500 mg	500 mg
DEXTROMETORFANO HBR	0,133	0,133	0,000	0,000
GUAIFENESINA	1,333	0,000	1,333	0,000
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA	0,50	0,00	0,00	0,00
HIDROXIETILMETILCELULOSA	0,00	1,00	0,00	0,00
HIDROXIBUTILCELULOSA	0,00	0,00	1,50	1,50
POLI(ÓXIDO DE ETILENO)	0,100	0,100	0,100	0,100
SACAROSA	37,000	37,000	37,000	37,000
PROPILENGLICOL	5,20	5,20	5,20	5,20
ALCOHOL 96%	5,00	5,00	5,00	5,00
SACARINA SÓDICA	0,075	0,075	0,075	0,075
BENZOATO DE SODIO	0,100	0,100	0,100	0,100
CITRATO DE SODIO DIHIDRATADO	0,522	0,522	0,522	0,522
ÁCIDO CÍTRICO ANHIDRO	0,338	0,338	0,338	0,338
PEG-40 ESTEARATO	0,300	0,300	0,300	0,300
LEVOMENTOL SINTÉTICO	0,020	0,020	0,020	0,020
SABOR DE MIEL del Ejemplo 15	1,00	5,00	10,00	10,00
MENTOXIPROPANODIOL (TK 10)	0,040	0,040	0,040	0,040
SABOR DE VERBENA 97445-73	0,020	0,020	0,020	0,020
AGUA PURIFICADA EP A VOLUMEN	100% p/v	100% p/v	100% p/v	100% p/v

Método de fabricación: Formar un líquido viscoso añadiendo agua a goma de celulosa y poli(óxido de etileno).
 Añadir sacarosa
 Disolver los componentes del tampón en agua y añadirlos a la mezcla
 Añadir propilenglicol
 Añadir sustancias activas, estearato de PEG-40, alcohol y sabores.

Las dimensiones y valores divulgados en la presente memoria no deben entenderse como limitados estrictamente a los valores numéricos exactos citados. No obstante, a menos que esté especificado de otra manera, se pretende que cada una de tales dimensiones signifique tanto el valor citado como un intervalo funcionalmente equivalente alrededor de ese valor. Por ejemplo, una magnitud descrita como “40 mm” se refiere a “aproximadamente 40 mm”.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

- 5 a) de 0,1 a 25% de miel natural en peso de la composición;
 b) de 0,01 a 5% de quelante en peso de la miel natural;
 c) de 0,1 a 10% de polímero celulósico en peso de la composición;

10 en donde el quelante se selecciona de polifosfatos, ácidos aminocarboxílicos, 1,3-dicetonas, ácidos hidroxicarboxílicos, poliaminas, fenoles, bases de Schiff, silicatos, compuestos de azufre, compuestos macrocíclicos sintéticos, polímeros, ácidos fosfónico y bifosfónico y mezclas de los mismos, preferiblemente polifosfatos, ácidos aminocarboxílicos, 1,3-dicetonas, ácidos hidroxicarboxílicos y mezclas de los mismos, más preferiblemente EDTA, ácido fítico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido adípico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, y mezclas de los mismos y, más preferiblemente aún, EDTA, ácido fítico y mezclas de los mismos.

2. La composición según la reivindicación 1 en donde la viscosidad de la composición es de 50 a 5.000 mPa.s (cps), preferiblemente de 100 a 1.000 mPa.s (cps) a 25 °C.

20 3. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición comprende de 0,1% a 15% de miel natural, preferiblemente de 0,1% a 10% de miel natural en peso de la composición.

4. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición comprende de 0,1% a 3% de quelante, preferiblemente de 0,01% a 1% en peso de la miel natural.

25 5. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición comprende de 0,1% a 5% de polímero celulósico en peso de la composición.

30 6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el polímero celulósico comprende hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa y sus sales habitualmente utilizadas, etilhidroxietilcelulosa, acetato-ftalato de celulosa, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, sales de las mismas y mezclas de las mismas, preferiblemente carboximetilcelulosa y sus sales.

35 7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición además comprende una sustancia farmacéuticamente activa.

40 8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición comprende de 0,01 a 60%, preferiblemente de 0,1 a 20%, más preferiblemente aún de 0,1 a 10% de sustancia farmacéuticamente activa en peso de la composición.

9. Una mezcla que consiste en:

- 45 a) miel natural; y
 b) de 0,01 a 5% de quelante en peso de la miel natural;

50 en donde el quelante se selecciona de polifosfatos, ácidos aminocarboxílicos, 1,3-dicetonas, ácidos hidroxicarboxílicos, poliaminas, fenoles, bases de Schiff, silicatos, compuestos de azufre, compuestos macrocíclicos sintéticos polímeros, ácidos fosfónico y bifosfónico y mezclas de los mismos, preferiblemente polifosfatos, ácidos aminocarboxílicos, 1,3-dicetonas, ácidos hidroxicarboxílicos y mezclas de los mismos, más preferiblemente EDTA, ácido fítico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido adípico, ácido succínico, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina y mezclas de los mismos y, más preferiblemente aún, EDTA, ácido fítico y mezclas de los mismos.

55 10. Un proceso de fabricación de una composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; comprendiendo el proceso la etapa de mezclado del quelante con la miel natural, y comprendiendo además la etapa de calentamiento de la miel natural y la mezcla de quelante a una temperatura de 50 °C a 140 °C, preferiblemente de 90 °C a 130 °C.

60 11. El proceso según la reivindicación 10 en donde dicha etapa de calentamiento tiene una duración de 1 minuto a 60 minutos y preferiblemente de 1 minuto a 30 minutos.

12. El proceso según la reivindicación 10 u 11 en donde dicha etapa de calentamiento se lleva a cabo en un autoclave o en recipientes de mezclado a presión con camisa adecuados con función de mezclado.

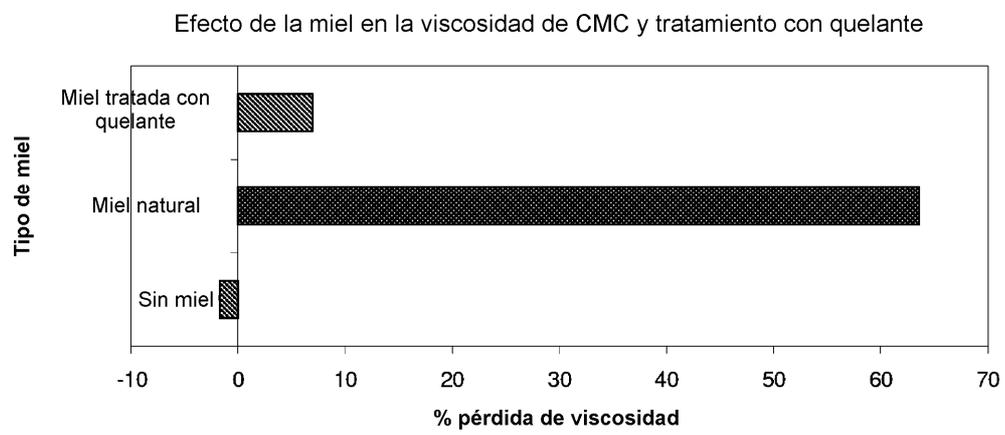


Figura 1.