

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 707 775**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7048 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 8/60 (2006.01)
A61K 8/34 (2006.01)
A61K 8/86 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.02.2010 PCT/JP2010/051540**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.08.2010 WO10090236**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.02.2010 E 10738567 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2394634**

54 Título: **Composición que contiene hesperidina**

30 Prioridad:

03.02.2009 JP 2009023016

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

05.04.2019

73 Titular/es:

**SUNSTAR INC. (100.0%)
3-1 Asahi-machi
Takatsuki-shi, Osaka 569-1195, JP**

72 Inventor/es:

SONO, RYOHEI

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 707 775 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

Composición que contiene hesperidina.

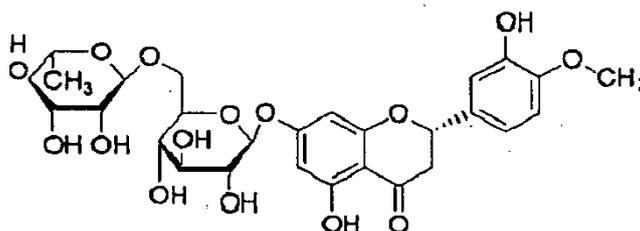
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición que comprende de manera estable hesperidina como se define en las reivindicaciones. Más específicamente, la presente invención se refiere a una composición que contiene hesperidina, un alcohol dihidrico específico, y un alcohol de azúcar.

10

Técnica anterior

La hesperidina es una sustancia que presenta la estructura química siguiente:



15

Se da a conocer que la hesperidina tiene efectos de fortalecimiento de los capilares para reducir la permeabilidad de los vasos sanguíneos, efectos de mejora del colesterol en sangre y del flujo sanguíneo, efectos antialérgicos, efectos inhibidores del cáncer, etc. Es conocido que tales efectos excelentes se pueden obtener, por ejemplo, cuando la hesperidina se aplica o se ingiere.

20

Sin embargo, la hesperidina es extremadamente inestable en composiciones que contienen hesperidina, y se descompone gradualmente en las composiciones.

25 Además, la hesperidina es una sustancia de solubilidad muy baja; aunque se disuelve en disoluciones fuertemente alcalinas que presentan un pH de 11 o más, apenas se disuelve en disoluciones neutras a ácidas. Por esta razón, es muy difícil obtener disoluciones alcalinas no fuertes que contengan hesperidina disuelta para usarlas como alimentos, fármacos, etc.; o para usarlas para producir alimentos, fármacos, etc. Además, incluso cuando la hesperidina se disuelve en una disolución fuertemente alcalina, es inestable y se descompone durante el almacenamiento prolongado (por ejemplo, varias semanas). De este modo, la hesperidina presenta una estabilidad muy baja.

30

35 Se espera particularmente que una composición oral que contenga hesperidina tenga un efecto de mantener la salud de tejidos orales al promover el caudal sanguíneo de los tejidos orales; sin embargo, puesto que las disoluciones fuertemente alcalinas o sustancias fuertemente alcalinas en la boca dañan los tejidos orales, es difícil producir y proporcionar a escala industrial composiciones orales que contengan de forma estable hesperidina.

35

40 En tales circunstancias, se han realizado estudios para mejorar la estabilidad de hesperidina en composiciones que contienen hesperidina. Se han realizado diversos intentos para incrementar la solubilidad de hesperidina en disoluciones ligeramente alcalinas a ácidas (por ejemplo, disoluciones que tienen un pH de aproximadamente 3 a 10).

40

45 Por ejemplo, existen informes sobre un método que comprende combinar D-glucosa con hesperidina para formar α -glicosil hesperidina, incrementando de ese modo la solubilidad de la hesperidina, y sobre un método que comprende formar una composición amorfa que contiene hesperidina y un aducto de hesperidina con glucosa (en el que la glucosa está unida a la hesperidina) en una relación específica, mejorando de ese modo la solubilidad en agua de hesperidina (Bibliografías 1 y 2 de Patente). Sin embargo, la producción de aductos de hesperidina con glucosa es cara; existe un problema en vista del coste.

45

50

55 También existen informes sobre un método que comprende disolver hesperidina en una disolución fuertemente alcalina, y añadirle después un espesante de polisacárido para ajustar el pH de la disolución (Bibliografía 3 de Patente). Sin embargo, este método tiene un problema en vista de la estabilidad, debido a que la hesperidina es extremadamente inestable, especialmente frente a la luz y al oxígeno en el intervalo de pH alcalino, y cuando el pH se devuelve a un nivel neutro se depositan gradualmente impurezas y cristales. Además, incluso cuando la hesperidina se disuelve en un álcali fuerte, existe el problema de la descomposición durante el almacenamiento.

55

Por lo tanto, hasta el momento ha resultado difícil suprimir la descomposición de la hesperidina en

composiciones que contienen hesperidina. En particular, es difícil suprimir la descomposición de la hesperidina y contener de forma estable hesperidina en disoluciones no fuertemente alcalinas (por ejemplo, disoluciones que tienen un pH de alrededor de 3 a 10) sin usar aductos de hesperidina con glucosa, y también es difícil disolver la hesperidina. Por esta razón, es difícil producir y suministrar a escala industrial composiciones que contienen hesperidina.

Listado de referencias

Bibliografías de patente

- PTL 1: Publicación de patente japonesa sin examinar nº H11-346792
PTL 2: Publicación de patente japonesa sin examinar nº 2007-308414
PTL 3: Publicación de patente japonesa sin examinar nº H10-101705

El documento WO 02/092028 describe, en el ejemplo XXVI, un colutorio que comprende hesperidina. Sin embargo, el pH de la composición no se describe, y no se especifica si la hesperidina se ha disuelto en la composición. El documento WO 85/04106 se refiere a la mejora de la solubilidad en disoluciones acuosas de agentes activos hidrófobos tales como hesperidina con el uso de PEG. El documento JP 2003284525 describe que los alcoholes de azúcar pueden mejorar la solubilidad de los polifenoles en agua.

Sumario de la invención

Problema técnico

Un objetivo de la presente invención es proporcionar una composición de hesperidina que contenga de forma estable hesperidina.

Solución al problema

Se ha descubierto sorprendentemente que en una composición que contiene hesperidina, un alcohol dihidrico específico, y un alcohol de azúcar, se suprime la descomposición de la hesperidina, y la composición contiene de forma estable hesperidina. También se ha encontrado que cuando una disolución contiene hesperidina, un alcohol dihidrico específico, y un alcohol de azúcar, la hesperidina se puede disolver de forma estable en la disolución que no es una disolución fuertemente alcalina (disolución que tiene un pH menor que 10). Con una mejora adicional basada en estos hallazgos, se logró la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a composiciones en los siguientes apartados.

1. Una composición líquida o en gel que comprende (A) hesperidina, (B) al menos un alcohol dihidrico seleccionado del grupo que consiste en etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butilenglicol, y 3-metil-1,3-butanodiol, y (C) un alcohol de azúcar, en la que los (A), (B) y (C) se disuelven en la composición, teniendo la composición un pH de 3 a 10.
2. La composición según el apartado 1, en la que el (C) alcohol de azúcar es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en palatinosa reducida, xilitol, sorbitol, maltitol, y eritritol.
3. La composición según el apartado 1 o 2, en la que el (B) alcohol dihidrico es al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol y propilenglicol.
4. La composición según cualquiera de los apartados 1 a 3, en la que la composición es una composición oral.

Efectos ventajosos de la invención

Según la presente invención, se suprime la descomposición de hesperidina, y se puede proporcionar una composición que contiene de forma estable hesperidina. Además, la presente invención puede proporcionar una composición en la que la hesperidina se disuelve de forma estable en una disolución no fuertemente alcalina (que tiene un pH menor que 10). Esto es, según la presente invención, se puede obtener una composición de hesperidina (por ejemplo, composición líquida o composición en gel) en la que la hesperidina se disuelve en una disolución que tiene un pH menor que 10. En la composición de hesperidina, se suprime la descomposición de la hesperidina, y se puede reducir la disminución en el contenido de hesperidina en la composición.

La composición de hesperidina se puede usar como una composición farmacéutica, composición alimenticia, y composición oral sin ningún tratamiento. Además, la composición de hesperidina se puede usar para producir de manera fácil composiciones farmacéuticas líquidas o en gel, composiciones alimenticias líquidas o en gel, y composiciones orales líquidas o en gel, conteniendo cada una de forma estable hesperidina.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención se explica en detalle a continuación.

5 La presente invención se refiere a una composición de hesperidina que comprende hesperidina, un alcohol dihidrico específico, y un alcohol de azúcar.

10 Como la hesperidina contenida en la composición de hesperidina de la presente invención, se puede usar hesperidina extraída de piel de cítricos mediante un método conocido. La hesperidina también se puede adquirir de Wako Pure Chemical Industries, Ltd., Hamari Chemicals, Ltd., Alps Pharmaceutical Ind. Co., Ltd., etc. es decir, se puede usar hesperidina que se refina a partir de material tal como piel de cítricos, en lugar de hesperidina purificada.

15 El alcohol dihidrico específico usado en la presente invención es etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butilenglicol, polibutilenglicol, o 3-metil-1,3-butanodiol. De éstos, se prefieren polietilenglicol (PEG) y propilenglicol (PG). Los alcoholes dihidricos se pueden usar solos, o en combinación de dos o más.

20 El PEG usado en la presente invención no está particularmente limitado; sin embargo, el PEG tiene preferentemente un peso molecular medio ponderal de alrededor de 2000 o menor, más preferentemente alrededor de 200 a 1500, e incluso más preferentemente alrededor de 400 a 1500. El peso molecular medio ponderal es un valor obtenido usando una espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización por láser asistida por matriz.

25 El alcohol de azúcar usado en la presente invención es palatinosa reducida, xilitol, sorbitol, maltitol, eritritol, trehalosa, lactitol. De éstos, se prefieren particularmente palatinosa reducida, xilitol, sorbitol, maltitol, y eritritol. Los alcoholes de azúcar se pueden usar solos, o en combinación de dos o más.

30 Puesto que la composición de hesperidina de la presente invención contiene hesperidina, un alcohol dihidrico específico, y un alcohol de azúcar, se suprime la descomposición de la hesperidina, y la hesperidina puede estar contenida de forma estable en la composición.

35 La cantidad de hesperidina en la composición de hesperidina de la presente invención no está particularmente limitada, pero es generalmente de aproximadamente 0.0001 a 0.3% en peso, preferentemente 0.0001 a 0.1% en peso, más preferentemente 0.001 a 0.1% en peso, incluso más preferentemente 0.001 a 0.05% en peso, y todavía más preferentemente 0.001 a 0.01% en peso. La cantidad de alcohol dihidrico es preferentemente 1 a 10% en peso, y más preferentemente alrededor de 2 a 6% en peso, basado en la composición. La cantidad de alcohol de azúcar es preferentemente 1 a 30% en peso, más preferentemente 1 a 20% en peso, e incluso más preferentemente 5 a 15% en peso, basado en la composición.

40 En la composición de hesperidina de la presente invención, la cantidad de alcohol dihidrico es preferentemente 30 a 34000 partes en peso, más preferentemente 50 a 7500 partes en peso, e incluso más preferentemente alrededor de 100 a 4000 partes en peso, por parte en peso de hesperidina. La cantidad de alcohol de azúcar es preferentemente 50 a 13000 partes en peso, más preferentemente 50 a 10000 partes en peso, e incluso más preferentemente alrededor de 100 a 5000 parte en peso, por parte en peso de hesperidina.

45 En la composición de hesperidina de la presente invención, cuando el alcohol de azúcar está contenido en una cantidad de 10 partes en peso, el alcohol dihidrico está contenido preferentemente en una cantidad de 3 a 10 partes en peso, y más preferentemente 4 a 9 partes en peso.

50 La composición de hesperidina de la presente invención está en forma de composiciones líquidas que contienen hesperidina, o composiciones en gel que contienen hesperidina (son más preferidas las composiciones líquidas ligeramente alcalinas a ligeramente ácidas que tienen un pH de 10 o menos). De las composiciones líquidas, son preferidas las composiciones solubles en agua. La composición de hesperidina tiene un pH de 3 a 10, preferentemente 4 a 9, y más preferentemente 5 a 8. En la presente memoria, el valor del pH se mide a 25°C usando un peachímetro. Las composiciones cuyos pH son medibles mediante un peachímetro se denominan composiciones líquidas, incluso cuando las composiciones tienen viscosidad.

55 Además de la hesperidina, un alcohol dihidrico específico, y un alcohol de azúcar, la composición de hesperidina de la presente invención puede contener componentes opcionales, en tanto que los efectos de la presente invención (particularmente, la estabilidad de la hesperidina en la composición) no se vean alterados.

60 La composición de hesperidina de la presente invención se puede producir mezclando de forma adecuada hesperidina, un alcohol dihidrico específico, un alcohol de azúcar, y, si es necesario, componentes opcionales, con un disolvente. Como disolvente, se prefiere el agua.

65

La composición de hesperidina de la presente invención se puede usar preferentemente como una composición alimenticia, composición farmacéutica, composición cosmética, o composición oral; y más preferentemente, una composición alimenticia, composición farmacéutica, o composición oral.

5

Además de los efectos de fortalecimiento de los capilares para reducir la permeabilidad de los vasos sanguíneos, de los efectos de mejorar el colesterol en sangre y el flujo sanguíneo, de los efectos antialérgicos, y de los efectos inhibidores del cáncer, como se mencionan anteriormente, la hesperidina tiene efectos anticaries significativos (en particular, efectos a la hora de prevenir las caries de la dentina). En consecuencia, la composición que contiene de forma estable hesperidina se usa de forma particularmente preferible como una composición alimenticia, composición farmacéutica, o composición oral, para lograr tales efectos. De éstos, la composición se usa más preferentemente como una composición alimenticia anticaries, composición farmacéutica anticaries, o composición oral anticaries.

10

15

Cuando la composición de hesperidina de la presente invención se usa como una composición farmacéutica, si es necesario, se pueden añadir como componentes opcionales componentes farmacológicamente activos distintos de la hesperidina, agentes base farmacológicamente aceptables, vehículos, aditivos (por ejemplo, disolventes, dispersantes, emulsionantes, amortiguadores, estabilizantes, excipientes, aglutinantes, disgregantes, y lubricantes), en tanto que la composición (en adelante, algunas veces denominada como "la composición farmacéutica de la presente invención") no altere los efectos de la presente invención (la estabilidad de la hesperidina en la composición).

20

25

La composición farmacéutica de la presente invención se puede formar en formulaciones farmacéuticas tales como disoluciones, suspensiones, y emulsiones. De éstas, la composición farmacéutica de la presente invención se forma preferentemente en productos farmacéuticos usados para la boca, particularmente agentes intraorales, linimentos tópicos, y disoluciones. En particular, tales composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran oralmente para uso.

30

La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención se puede determinar adecuadamente. La composición de la presente invención se puede administrar a pacientes con hipercolesterolemia, pacientes con enfermedades alérgicas (por ejemplo, pacientes con dermatitis atópicas), pacientes con cáncer, pacientes con riesgo elevado de desarrollar caries de la dentina, individuos que son capaces de proporcionar su propio cuidado oral, pacientes con enfermedad periodontal, etc.

35

Cuando la composición de hesperidina de la presente invención se usa como una composición alimenticia, se pueden añadir adecuadamente como componentes opcionales agentes de base, vehículos, y aditivos que son higiénicamente aceptables para alimentos, así como componentes y materiales que son utilizables como alimentos, en tanto que la composición (en la presente memoria en adelante, algunas veces denominada como "la composición alimenticia de la presente invención") no altere los efectos de la presente invención (la estabilidad de la hesperidina en la composición). Añadiendo tales componentes opcionales, la composición alimenticia de la presente invención se puede usar como un alimento procesado, una bebida, un alimento para la salud (alimento con reivindicaciones de función nutriente, o alimento para uso específico para la salud), un suplemento, un alimento para enfermos (alimento hospitalario, alimento para pacientes, o alimento de enfermería, etc. Los componentes opcionales también se pueden añadir a productos alimenticios o de bebidas tales como aperitivos (por ejemplo, gomas de mascar, chocolates, caramelos, comprimidos, bizcochos, galletas, *okaki* y *sembei* (tipos de galletas de arroz), pudines, y gelatina de almendra), pan, sopas (incluyendo sopas en polvo), y alimentos procesados.

40

45

50

Cuando la composición se usa como un alimento para la salud (alimento con reivindicaciones de función nutriente, o alimento para uso específico para la salud) o como un suplemento, la composición se obtiene preferentemente en formas tales como bebidas (preparaciones para beber), a la vista de la facilidad de la ingesta continua. Las composiciones alimenticias de la presente invención en estas formas se pueden preparar adecuadamente según métodos normales usando vehículos, etc., que son farmacéuticamente aceptables y/o higiénicamente aceptables para alimentos.

55

La dosis y el objeto de la composición alimenticia de la presente invención no están particularmente limitados; preferentemente, sin embargo, son los mismos que los descritos en la composición farmacéutica de la presente invención.

60

Debe apreciarse que el alimento hospitalario son comidas ofrecidas durante la hospitalización; el alimento de pacientes son comidas para el enfermo; y el alimento de enfermería son comidas para receptores de los cuidados.

65

Cuando la composición de hesperidina de la presente invención se usa como una composición oral, la composición (en la presente memoria en adelante denominada "la composición oral de la presente invención") se puede formar en composiciones externas, tales como dentífricos (pastas de dientes, líquidos para dientes, y

dentífricos líquidos), colutorios, formulaciones de pulverización, linimentos, formulaciones de barniz, agentes espumantes, cremas, pastas, geles, parches, pastas dispersadas externas, y preparaciones externas líquidas; y composiciones internas, tales como disoluciones, jarabes, y jarabes secos. De éstos, son preferibles los agentes de gel, las preparaciones líquidas, y las preparaciones producidas fácilmente con líquidos; y son más preferibles los dentífricos líquidos, colutorios, y linimentos.

Los componentes opcionales presentados a continuación se pueden añadir de forma adecuada a la composición oral de la presente invención de tal manera que se adecuen a las formas de la composición, en tanto que no alteren los efectos de la presente invención.

Por ejemplo, se pueden añadir tensioactivos, tensioactivos no iónicos, tensioactivos anfóteros, tensioactivos aniónicos, tensioactivos catiónicos, etc. Los ejemplos de los tensioactivos no iónicos incluyen ésteres de ácidos grasos con glicerol, ésteres de ácidos grasos con sacarosa, ésteres de ácidos grasos con sorbitán, ésteres de ácidos grasos con polioxietileno, dietanolamidas de ácidos grasos, etc. Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen tensioactivos anfóteros de tipo betaina, tensioactivo anfótero de tipo betaina de imidazolinio, etc. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sales de alquilsulfatos, sales de alquiletersulfatos, sales de alquilbencenosulfonato, sales de N-acilaminoácidos, etc. Los ejemplos de tensioactivos catiónicos incluyen tensioactivos catiónicos de tipo sal de alquilamonio, tensioactivos catiónicos de tipo sal de alquilbencilamonio, tensioactivos a base de aminoácidos, etc. Estos tensioactivos se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más.

Los ejemplos de agentes saborizantes (saborizantes) incluyen mentol, ácido carboxílico, anetol, eugenol, salicilato de metilo, limoneno, acetato de metilo, metileugenol, cineol, linalool, timol, aceite de hierbabuena, aceite de menta piperita, aceite de limón, aceite de naranja, aceite de salvia, aceite de romero, aceite de canela, aceite de perilla, aceite de gaulteria, aceite de clavo, aceite de eucalipto, aceite de pimienta, etc. Estos agentes saborizantes se pueden usar solos o en una combinación de dos o más.

Los ejemplos de agentes edulcorantes incluyen sacarina sódica, acesulfamo potásico, esteviósido, glicirricina, glicerol, etc. Estos agentes edulcorantes se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más.

Para impartir viscosidad que no altere la sensación agradable de uso a la composición oral, se puede usar, por ejemplo, un espesante. Los ejemplos de espesantes incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, goma de xantana, goma de tragacanto, goma de karaya, goma arábica, veegum, carrageenano, polialcohol vinílico, poliácido de sodio, polímero carboxivinílico, polivinilpirrolidona, gel de sílice, goma laca, copolímero de ácido metacrílico, dispersión de copolímero de acrilato y metacrilato de etilo, copolímero de ácido aminoalquilmetacrílico, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, ceína, dietilaminoacetato de polivinilacetato, mezclas de ácido fumárico, ácido esteárico, dietilaminoacetato de polivinilacetato, e hidroxipropilmetilcelulosa 2910, etc. Tales espesantes se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más. Algunos de los espesantes se pueden usar como un agente gelificante, y se pueden usar para la gelificación. Cuando un espesante usado como un agente gelificante requiere ion como auxiliar de la gelificación, se puede añadir en combinación un auxiliar adecuado de la gelificación. Por ejemplo, cuando se usa alginato de sodio como agente gelificante, se puede usar cloruro de sodio como auxiliar de la gelificación; y cuando se usa carrageenano como agente gelificante, se puede usar lactato de calcio como auxiliar de la gelificación.

Como componentes farmacéuticamente eficaces, los ejemplos incluyen bactericidas catiónicos tales como cloruro de cetilpiridinio, hidrocloreto de clorhexidina, y cloruro de bencetonio; vitamina E, tal como dl-a-tocoferol de ácido acético, tocoferol de ácido succínico, y tocoferol de ácido nicotínico; desinfectantes no iónicos, tales como triclosán e isopropilmetilfenol; enzimas tales como dextranasa, proteasa, mutanasa, lisozima, y enzima lítica; ácido tranexámico; ácido épsilon-aminocaproico; alantoína; sales de glicirricina (por ejemplo, glicirricinato dipotásico); ácido glicirrético; clorofila; cloruro de sodio; monofluorofosfatos de metal alcalino, tales como monofluorofosfato de sodio y monofluorofosfato de potasio; fluoruros tales como fluoruro de sodio y fluoruro estañoso; caropéptido; alantoína; carbazocromo; hinoquitol; nitrato potásico; etc. Tales componentes farmacéuticamente eficaces se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más.

Como abrasivo, fosfato dicálcico dihidratado, fosfato dicálcico anhidro, fosfato cálcico, fosfato tricálcico, carbonato de calcio, pirofosfato de calcio, hidróxido de aluminio, alúmina, ácido silícico anhidro, gel de sílice, silicato de aluminio, metafosfato de sodio insoluble, fosfato de trimagnesio, carbonato magnésico, sulfato de calcio, polimetacrilato de metilo, bentonita, silicato de circonio, hidroxiapatita, resina sintética, etc. Estos abrasivos se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más.

Los ejemplos de conservantes utilizables incluyen metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, y otros parabenos; benzoato de sodio, fenoxietanol, hidrocloreto de alquildiaminoetilglicina, etc. Éstos se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más.

Los ejemplos de colorantes utilizables incluyen colores legales, tales como azul N° 1, amarillo N° 4, rojo N° 202, y verde N° 3; pigmentos a base de minerales, tales como azul ultramarino, azul ultramarino oscuro, y azul de Prusia; óxido de titanio; etc. Éstos se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más.

5 Además, como componentes opcionales, se pueden añadir cualesquiera componentes que se puedan mezclar generalmente con composiciones orales. Entre tales componentes opcionales, aquellos que se pueden añadir adecuadamente al alimento se pueden añadir, según sea apropiado, a la composición alimenticia de la presente invención.

10 Entre las composiciones de hesperidina de la presente invención, la composición líquida (que tiene un pH de 3 a 10) en particular, en la que la hesperidina se disuelve de forma estable, se puede preparar, por ejemplo, de la siguiente manera. En primer lugar, la hesperidina se disuelve en una disolución alcalina (por ejemplo, que tiene un pH de 11 o más), y se ajusta el pH. Entonces se puede disolver en esta disolución un alcohol dihidrico específico y un alcohol de azúcar. Como alternativa, por ejemplo, la hesperidina, un alcohol dihidrico y un alcohol de azúcar se pueden disolver en una disolución alcalina, y el pH de la disolución resultante se puede ajustar. La disolución de las cantidades mencionadas anteriormente de alcohol dihidrico y de alcohol de azúcar evita problemas, tales como la formación de turbidez y depósito de cristales, cuando el pH se devuelve a casi neutro. Además, se puede inhibir la descomposición de la hesperidina en la composición. De este modo, la hesperidina se disuelve de forma muy estable en la composición líquida que comprende la hesperidina, alcohol dihidrico específico, y alcohol de azúcar en un estado disuelto. Por ejemplo, cuando la composición líquida se usa directamente como una composición alimenticia, composición farmacéutica o composición oral, es preferible disolver la hesperidina en una disolución alcalina, y después ajustar el pH de la disolución resultante hasta 3 a 10, preferentemente 4 a 9, y más preferentemente 5 a 8, usando un ajustador del pH.

25 La presente invención también proporciona un método para producir una composición líquida en la que la hesperidina se disuelve de forma estable. Es decir, la presente invención proporciona un método para producir una composición líquida (que tiene un pH de 3 a 10, preferentemente 4 a 9, y más preferentemente 5 a 8) en la que se disuelve la hesperidina, comprendiendo el método la etapa de disolver hesperidina, un alcohol dihidrico específico, y un alcohol de azúcar en un disolvente (preferentemente agua o disolución acuosa). Más específicamente, la presente invención proporciona un método para producir una composición líquida que comprende hesperidina en un estado disuelto, comprendiendo el método las cuatro etapas de:

- (α) disolver hesperidina en una disolución alcalina (preferentemente que tiene un pH de 11 o más);
- (β) disolver un alcohol dihidrico en la disolución;
- 35 (γ) disolver un alcohol de azúcar en la disolución; y
- (δ) ajustar el pH de la disolución hasta 3 a 10, preferentemente 4 a 9, y más preferentemente 5 a 8.

El orden a la hora de realizar las etapas (α) a (δ) no está limitado, en tanto que a la etapa (α) le siga la etapa (δ). Además, entre las etapas (α) a (γ), se pueden llevar a cabo simultáneamente dos o tres etapas. Entre las etapas (α) a (δ), es preferible llevar a cabo primero la etapa (α). Cuando el pH de la disolución es 3 a 10, preferentemente 4 a 9, y más preferentemente 5 a 8, después de que se terminen las etapas (α) a (γ), se puede omitir la etapa (δ).

45 Los ejemplos de disoluciones alcalinas utilizables incluyen disoluciones de hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, amoníaco, hidrogenofosfato disódico anhidro, hidrogenofosfato disódico dodecahidratado, fosfato trisódico dodecahidratado, acetato de sodio trihidratado, lactato de calcio pentahidratado, hidrogenocarbonato de sodio anhidro, carbonato de sodio, carbonato de potasio, o similares. Más preferida es una disolución de hidróxido sódico o carbonato de sodio, y lo más preferible es una disolución de carbonato de sodio. Estas disoluciones se pueden usar solas, o en una combinación de dos o más. Es preferible que estas disoluciones sean disoluciones acuosas. El pH de estas disoluciones es preferentemente 11 o más, aunque el pH no está limitado en tanto que la hesperidina se pueda disolver.

55 Los ejemplos de ajustadores del pH incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido carbónico, y ácido fosfórico; y ácidos orgánicos, tales como ácido cítrico, ácido málico, ácido adípico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido pirúvico, ácido glucónico, ácido tartárico, ácido fórmico, ácido acético, ácido láctico, y sus sales. Entre ellos, es preferible el ácido cítrico. Estos ajustadores del pH se pueden usar solos, o en una combinación de dos o más.

60 Además, la composición líquida que comprende de forma estable hesperidina puede contener adecuadamente componentes opcionales, por ejemplo los descritos anteriormente, en tanto que no se vean alterados los efectos de la presente invención (particularmente la estabilidad y la solubilidad de la hesperidina en la composición).

65 La composición líquida así obtenida en la que la hesperidina se disuelve de forma estable se puede usar de forma adecuada directamente como, por ejemplo, una composición alimenticia, una composición farmacéutica, una composición oral, o similar. La composición líquida también se puede usar adecuadamente en la producción

de alimento, sustancias farmacéuticas (composiciones alimenticias y composiciones farmacéuticas), etc. Adicionalmente, la composición líquida se puede usar adecuadamente en la producción de composiciones orales. El uso de la composición líquida en la que la hesperidina se disuelve de forma estable mejora significativamente la capacidad para ser trabajada durante la producción de estas composiciones.

En la presente memoria, la frase "la composición de hesperidina que comprende de forma estable hesperidina" indica que la descomposición de la hesperidina se inhibe en la composición, y que el contenido de hesperidina en la composición tras el almacenamiento a largo plazo no cambia significativamente con respecto al contenido de hesperidina en la composición inmediatamente tras la producción. Específicamente, es preferible que el contenido de hesperidina no disminuya incluso a una temperatura de almacenamiento que oscila desde una temperatura baja hasta una temperatura elevada (por ejemplo, 5 a 55°C). Por ejemplo, resulta preferido que la velocidad de disminución del contenido de hesperidina sea 30% o menor cuando la composición se almacena a 5 a 55°C durante tres semanas después de la producción. Además, es más preferible que la velocidad de disminución del contenido de hesperidina sea 10% o menor cuando la composición satisfaga estas condiciones y se almacene a 5°C durante tres semanas después de la producción.

La velocidad de disminución del contenido de hesperidina se puede determinar, por ejemplo, analizando la composición mediante cromatografía de líquidos de altas prestaciones (HPLC) inmediatamente tras la producción y después del almacenamiento, y comparando el contenido de hesperidina en la composición inmediatamente después de la producción con el contenido de hesperidina en la composición después del almacenamiento. En el análisis de HPLC, la composición que comprende hesperidina se puede analizar tras filtrarla. Se puede usar un filtro que tiene un tamaño de poros de 0,45 µm. Además, la composición se puede diluir, por ejemplo, con una dilución adecuada antes de filtrarla. Tal dilución puede ser, por ejemplo, agua, alcohol, o una mezcla de agua y alcohol. Específicamente, por ejemplo, se puede usar una mezcla de metanol y agua (relación en peso = 1:1).

Ejemplos

La presente invención se describe con detalle a continuación; sin embargo, la presente invención no está limitada a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1 de producción

Se produjeron en cada ejemplo composiciones líquidas que comprenden hesperidina en un estado disuelto, según el siguiente procedimiento.

En primer lugar, se disolvieron 40 mg de hesperidina (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) en alrededor de 180 ml de disolución acuosa de carbonato de sodio 0.05 M. Se le añadió una disolución acuosa de ácido cítrico anhidro, y el pH se ajustó a 7.0. La mezcla se diluyó hasta 200 ml con agua destilada, para preparar una disolución de hesperidina.

A continuación, se añadieron 10 ml de la disolución de hesperidina preparada de la manera anterior a un matraz volumétrico de 100 ml en el que se habían colocado alrededor de 50 ml de agua destilada y un aditivo mostrado en la Tabla 1. La mezcla se diluyó hasta 100 ml con agua destilada, preparando de ese modo composiciones de los Ejemplos #1 a #7, y composiciones de los ejemplos #8 a #15 comparativos. Las cantidades de hesperidina y de aditivos mostradas en la tabla 1 se representan mediante % en peso en cada composición.

Adicionalmente, también se examinaron composiciones a las que se había añadido como aditivo aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (60) (HCO-60). HCO-60 es un tensioactivo usado normalmente en la producción de alimentos, etc., y este examen pretende investigar si tal tensioactivo contribuye a potenciar la solubilidad de la hesperidina.

Todas las composiciones así obtenidas en los ejemplos #1 a #7 y en los ejemplos #8 a #15 comparativos tuvieron un pH de 7.

Ensayo 1 de estabilidad

Cada una de las composiciones de los ejemplos y ejemplos comparativos (80 ml) preparadas en el ejemplo de producción anterior se colocó en una botella transparente, y se dejó reposar a 5°C o 55°C durante tres semanas en una habitación a oscuras. De forma separada, cada una de las composiciones de los ejemplos y ejemplos comparativos se filtró a través de un filtro inmediatamente después de la preparación, seguido del análisis mediante HPLC, y en cada ejemplo se midió un pico que indica hesperidina. El pico es considerado como el "pico inmediatamente después de la producción".

Las botellas se dejaron reposar adicionalmente en una habitación a oscuras. Entonces, la disolución de cada botella se filtró a través de un filtro, seguido del análisis mediante HPLC, y en cada componente se midió un pico

que indica hesperidina.

5 Para cada composición, se examinó la proporción del área de este pico al área del “pico inmediatamente después de la producción” que se consideró como 100%. Los resultados se muestran en la columna de “Estabilidad” de la tabla 1. El área del pico indica la cantidad de hesperidina disuelta en cada disolución de composición. Una mayor área del pico (%) implica que la hesperidina no precipita o se descompone, y que se disuelve de forma estable.

10 El análisis mediante HPLC se llevó a cabo específicamente de tal manera que cada una de las composiciones de los ejemplos y de las composiciones de los ejemplos comparativos se diluyó de forma adecuada con una disolución mixta de metanol y agua (relación en peso = 1:1), seguido de la filtración a través de un microfiltro; y 10 µl de cada disolución se sometieron a HPLC. Las condiciones del análisis de HPLC usadas en este ensayo son como sigue:

15 Filtro

Filtro de filtración usado: Minisart RC15 (tamaño de poros: 0.45 µm; material de la película: acetato de celulosa) (Sartorius Mechatronics Japan)

20 HPLC

Equipo de HPLC usado: LC-10AS (Shimadzu Corp.)

25 Detector: absorciómetro ultravioleta (longitud de onda medida: 284 nm)

Columna: tubo de acero inoxidable (diámetro interno: alrededor de 5 mm, longitud: alrededor de 15 cm) lleno de alrededor de 5 µm de gel de sílice octadecilsililado para cromatografía de líquidos (Inertsil^(R), producido por GL Sciences; ODS-2: 5 µm, 4.6 x 150 mm)

30 Temperatura de la columna: temperatura constante de aproximadamente 40°C

Fase móvil: 0.03 moles/l de mezcla de reactivo de dihidrogenofosfato de potasio-metanol-acetonitrilo (7:2:1)

35 Caudal: ajustado de manera que el tiempo de retención de la hesperidina fue de aproximadamente 10 minutos (aproximadamente 1 ml/min.).

[Tabla 1]

Componente	Ej.										Ej. comp.				
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#11	#12	#13	#14	#15
Hesperidina	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
PEG	4	4	4	4	4				4			4	4		
PG						4	4			4		4		4	
HCO-60													0,3	0,3	0,3
Palatinosa reducida	10					10					10				10
Sorbitol		10					10								
Eritritol			10												
Xilitol															
Maltitol															
Agua purificada	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto	Resto
Estabilidad 5°C	99,3%	100,1%	100,2%	100,5%	100,2%	96,5%	100,7%	81,6%	99,7%	100,1%	97,0%	81,6%	94,4%	73,1%	85,2%
Estabilidad 55°C	85,0%	73,4%	73,2%	73,5%	71,9%	80,8%	91,1%	64,8%	35,5%	46,0%	62,5%	38,5%	21,5%	58,7%	57,6%

PEG: polietilenglicol

PG: propilenglicol

HCO-60: Aceite de ricino hidrogenado polioxi-etileno (60)

La tabla 1 revela que las composiciones de hesperidina a las que se añadió o no alcohol dihidrico y alcohol de azúcar (ejemplos comparativos) mostraron todas ellas una disminución notable en el contenido de hesperidina, particularmente después del almacenamiento a 55°C, con respecto a inmediatamente tras la producción; y fueron inestables.

Por el contrario, en cuanto a las composiciones de hesperidina que comprenden un alcohol hidroxilado y un alcohol de azúcar (ejemplos), se demostró que el contenido de hesperidina tras el almacenamiento a 5°C fue casi equivalente a aquél inmediatamente después de la producción, y que el contenido de hesperidina tras el almacenamiento a 55°C fue al menos 70% o más con respecto a aquél inmediatamente tras la producción.

Los resultados anteriores confirmaron que la estabilidad de la hesperidina no se puede potenciar sin la adición tanto del alcohol dihidrico como del alcohol de azúcar.

Además, los resultados de los ejemplos #9 a #11 y #13 a #15 comparativos sugieren que HCO-60 no funcionó potenciando la estabilidad de la hesperidina.

Ejemplo 2 de producción

Los componentes mostrados en la tabla 2 se mezclaron para producir composiciones (ejemplos #16 y #17, y ejemplos #18 y #19 comparativos). En los ejemplos #18 y #19 comparativos, cada composición se produjo mezclando a la vez todos los componentes mostrados en la tabla 2. Sin embargo, en el ejemplo #18 comparativo, se usó una disolución acuosa de carbonato de sodio 0.05 M en lugar de agua purificada. Las composiciones de los ejemplos #16 y #17 se produjeron como se expone a continuación:

(i) Producto 1 intermedio: Se añadieron gradualmente goma de xantana y carboximetilcelulosa sódica a glicerina mientras se agitaba, para formar una mezcla homogénea.

(ii) Producto 2 intermedio: Se añadieron secuencialmente los componentes solubles en agua (palatinosa reducida, fluoruro de sodio, y nitrato potásico) y hesperidina a agua purificada, y la mezcla se agitó para formar una mezcla homogénea.

(iii) El producto 2 intermedio se añadió al producto 1 intermedio mientras se agitaba, y la mezcla se agitó adicionalmente para formar una mezcla homogénea.

(iv) Tras añadir posteriormente sorbitol, los componentes restantes se añadieron y se agitaron para formar una mezcla homogénea, seguido de la desespumación, obteniendo de ese modo una composición que contiene hesperidina.

Las composiciones de los ejemplos #16, #17, y #19 fueron composiciones líquidas muy viscosas debido a que contenían agentes espesantes (carboximetilcelulosa sódica y goma de xantana). Se consideró que la hesperidina estaba uniformemente dispersa en estas composiciones.

Ensayo 2 de estabilidad

Las composiciones de los ejemplos #16 y #17, y las composiciones de los ejemplos #18 y #19 comparativos, se analizaron mediante HPLC de la misma manera como en el ensayo 1 de estabilidad. Adicionalmente, se prepararon disoluciones patrón para preparar la curva de calibración, y se sometieron de forma similar a análisis mediante HPLC. La curva de calibración se preparó representando gráficamente las concentraciones de hesperidina (mg/l) sobre un eje horizontal, y las áreas de los picos ($\mu\text{V s}$), que corresponden a cada concentración de hesperidina, sobre un eje vertical. A continuación, la concentración de hesperidina (mg/l) de cada una de las disoluciones de los ejemplos y ejemplos comparativos se determinó a partir del área del pico ($\mu\text{V s}$) de cada disolución medida en los ejemplos y ejemplos comparativos, usando la ecuación de regresión lineal de la curva de calibración. Las disoluciones patrón para preparar la curva de calibración se obtuvieron disolviendo hesperidina en metanol mediante irradiación ultrasónica. Estas disoluciones se diluyeron secuencialmente, y se usaron para preparar la curva de calibración.

Además, la concentración de hesperidina resultante se usó para determinar la relación del contenido de hesperidina en cada composición después del almacenamiento durante tres semanas (a 5°C o 55°C) al contenido de hesperidina en cada composición inmediatamente después de la producción, que se consideró como 100%. Los resultados se muestran en la columna de "Estabilidad" de la tabla 2. La tabla 2 también muestra el pH de cada composición.

[Tabla 2]

	Ej.		Ej. comp.	
	#16	#17	#18	#19
Hesperidina	0,1	0,1	0,02	0,1
PEG				
PG	3	3		
HCO-60	0,4	0,4		
Palatinosa reducida	10	10		10
Sorbitol	10	20		10
Glicerina	15	10		
CMC-Na	2	3		3
Goma de xantana	0,5			
Fluoruro de sodio	0,2	0,2		
Nitrato de potasio	5	5		
Sabor	0,3	0,3		
Monohidrogenofosfato disódico	0,25	0,25		
Dihidrogenofosfato sódico	0,04	0,04		
Parabenzoato de metilo	0,2	0,2		
Agua purificada*	Resto	Resto	Resto	Resto
pH	6,6	6,6	11	6,8
Estabilidad	5°C	96,0%	94,8%	61,5%
	55°C	87,4%	83,1%	20,3%

* Se usó una disolución de carbonato de sodio 0.05 M en lugar de agua purificada solamente en el Ejemplo #18.

5 Una comparación de las composiciones #16, #17 y #19 confirmó que las composiciones líquidas viscosas que comprenden hesperidina en un estado disperso pueden inhibir la descomposición de hesperidina, y contienen de forma estable hesperidina, debido a que comprenden un alcohol dihidrico específico y un alcohol de azúcar.

Además, los resultados de la composición #18 sugirieron que la hesperidina se disolvió fácilmente en una disolución alcalina, pero mostraron una mala estabilidad después de disolverse.

10 A continuación se proporcionan los ejemplos de formulación de la composición oral de la presente invención. Cada cantidad se representa mediante % en peso.

15 **Ejemplo 1 de formulación: Linimento**

Componente	Cantidad
Goma laca	10,0
Sorbitol	10,0
Alcohol etílico	40,0
Polietilenglicol	4,0
Carbonato de sodio	0,2
Hesperidina	0,002
Sabor	1,5
Ácido cítrico	cantidad adecuada
Agua purificada	resto
Total	100,0

Ejemplo 2 de formulación: Colutorio

Componente	Cantidad
Etanol	10,0
Palatinosa reducida	10,0
Polietilenglicol	3,0
Glicerina	5,0
Carbonato de sodio	0,2
Citrato de sodio	0,1
Parahidroxibenzoato de metilo	0,1
Vitamina E	0,05
Vitamina C	0,01
Hesperidina	0,002
Sabor	0,2
Ácido cítrico	cantidad adecuada
Agua purificada	resto

Total 100,0

Ejemplo 3 de formulación: Gel para la cavidad oral

Componente	Cantidad
Glicerina	30,0
Sorbitol	13,0
Propilenglicol	4,0
Carboximetilcelulosa	0,2
Vitamina E	0,05
Hesperidina	0,001
Sabor	0,2
Hidróxido sódico	cantidad adecuada
Ácido cítrico	cantidad adecuada
Agua purificada	resto
Total	100,0

5 **Ejemplo 4 de formulación: Pulverización bucal**

Componente	Cantidad
Glicerina	10,0
Palatinosa reducida	5,0
Etanol	10,0
Trehalosa	5,0
Polietilenglicol	5,0
Cloruro de cetilpiridinio	0,3
Extracto de Stevia	0,1
Hesperidina	0,002
Sabor	0,2
Hidróxido sódico	cantidad adecuada
Ácido cítrico	cantidad adecuada
Agua purificada	resto
Total	100,0

Ejemplo 5 de formulación: Dentífrico

Componente	Cantidad
Palatinosa reducida	5,0
Fosfato cálcico dibásico/deshidratado	20,0
Carboximetilcelulosa	3,0
Nitrato potásico	5,0
Fluoruro de sodio	1,05
Propilenglicol	5,0
Hesperidina	0,1
Parahidroxibenzoato de metilo	0,2
Aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado	0,4
Sabor	0,3
Sacarina sódica	0,1
Dihidrogenofosfato de sodio	cantidad adecuada
Hidrogenofosfato disódico	cantidad adecuada
Agua purificada	resto
Total	100,0

10

Ejemplo 6 de formulación: Dentífrico en gel

Componente	Cantidad
Palatinosa reducida	10,0
Sorbitol	10,0
Carboximetilcelulosa	2,0
Goma de xantana	1,0
Nitrato potásico	5,0
Fluoruro de sodio	0,21
Propilenglicol	0,2
Hesperidina	0,002
Parahidroxibenzoato de metilo	0,2
Aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado	0,4

Sabor	0,3
Dihidrogenofosfato de sodio	cantidad adecuada
Hidrogenofosfato disódico	cantidad adecuada
Agua purificada	resto
Total	100,0

Ejemplo 7 de formulación: Colutorio

Componente	Cantidad
Sorbitol	10,0
Palatinosa reducida	10,0
Glicerina	1,0
Gluconato de calcio	0,15
Monofluorofosfato de sodio	0,7
Propilenglicol	3,0
Hesperidina	0,02
Parahidroxibenzoato de metilo	0,1
Aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado	0,2
Sabor	1,0
Hidrogenocarbonato de sodio	cantidad adecuada
Carbonato disódico	cantidad adecuada
Agua purificada	resto
Total	100,0

5 Ejemplo 8 de formulación: Colutorio

Componente	Cantidad
Glicerina	10,0
Sorbitol	10,0
Fluoruro de sodio	0,3
Propilenglicol	2,0
Hesperidina	0,02
Parahidroxibenzoato de metilo	0,1
Aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado	0,2
Sabor	0,1
Glicina	cantidad adecuada
Hidróxido sódico	cantidad adecuada
Agua purificada	resto
Total	100,0

REIVINDICACIONES

1. Composición líquida o en gel que comprende
 - 5 (A) hesperidina,
 - (B) por lo menos un alcohol dihidrico seleccionado de entre el grupo que consiste en etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, polietilenglicol, propilenglicol, dipropilenglicol, 1,3-butilenglicol, y 3-metil-1,3-butanodiol, y
 - 10 (C) un alcohol de azúcar,en la que (A), (B), y (C) se disuelven en la composición, presentando la composición un pH de 3 a 10.
- 15 2. Composición según la reivindicación 1, en la que el (C) alcohol de azúcar es por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en palatinosa reducida, xilitol, sorbitol, maltitol y eritritol.
3. Composición según la reivindicación 1 o 2, en la que el (B) alcohol dihidrico es por lo menos un miembro seleccionado de entre el grupo que consiste en polietilenglicol y propilenglicol.
- 20 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición es una composición oral.
5. Composición líquida o en gel farmacéutica, composición líquida o en gel alimenticia, o composición líquida o en gel oral, producida utilizando la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.