



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 153**

51 Int. Cl.:

A61K 8/49 (2006.01)

A61Q 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05773029 .3**

96 Fecha de presentación : **27.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1753391**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **Utilización de alquil-furanos para el tratamiento cosmético de la celulitis.**

30 Prioridad: **28.05.2004 FR 04 05782**
21.03.2005 FR 05 02756

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.08.2011

73 Titular/es: **LABORATOIRES EXPANSCIENCE**
10, avenue de l'Arche
92400 Courbevoie, FR

72 Inventor/es: **Piccirilli, Antoine;**
Msika, Philippe y
Piccardi, Nathalie

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

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

Utilización de alquil-furanos para el tratamiento cosmético de la celulitis.

- 5 La presente invención se refiere a la utilización de uno o varios alquil-furanos, sintéticos o naturales, en el tratamiento cosmético de la celulitis.

10 La diabetes es una enfermedad crónica, relacionada frecuentemente con otras enfermedades tales como el sobrepeso o una dislipidemia o con un riesgo de enfermedades cardiovasculares. La diabetes es asimismo una causa principal de la ceguera en las personas de edad comprendida entre 25 y 74 años. Las personas que padecen diabetes son 2 a 4 veces más susceptibles de desarrollar unas enfermedades cardíacas y son 5 veces más susceptibles de ser víctimas de un accidente vascular cerebral. La diabetes se define como un estado de hiperglucemia crónica: una glucemia en ayunas superior a 7 mmol/l o 1,26 g/l confirma la diabetes. Si la glucemia está comprendida entre 1,1 y 1,26 g/l, se debe realizar una hiperglucemia provocada por vía oral. Se distinguen dos tipos principales de diabetes, la diabetes insulino-dependiente y la diabetes no insulino-dependiente. Existe asimismo otra forma de diabetes que afecta a ciertas mujeres embarazadas.

20 La diabetes de tipo I o insulino-dependiente se denomina asimismo diabetes juvenil porque se declara lo más frecuentemente en la infancia con un pico de frecuencia a los 12 años. Afecta a entre el 10 y el 15% de los diabéticos. Esta forma de diabetes empieza bruscamente y progresa rápidamente. Se considera como una enfermedad auto-inmune, es decir, provocada por el desorden del sistema inmunitario que modifica o destruye unas células que pertenecen al organismo. El sistema inmunitario destruye progresivamente las células β de los islotes de Langerhans del páncreas que libera por lo tanto cada vez menos insulina. Cuando todas las células β están destruidas, ya no se produce más insulina. Esto significa que la glucosa, aunque disponible en cantidad suficiente, no se puede transportar a las células para la producción energética. Para compensar esta deficiencia, es vital inyectar insulina para evitar una subida de la glucemia. La insulina no se puede tomar por vía oral, porque es desactivada por el estómago. La causa exacta de este tipo de diabetes no se conoce.

30 La diabetes de tipo II o no insulino-dependiente es la más frecuente (cerca de 90% de los casos), esta forma es menos grave que la anterior y empieza progresivamente. Empieza generalmente en la edad adulta, después de los 40 años, y está frecuentemente relacionada con un sobrepeso. En la mayoría de los diabéticos de tipo 2, el páncreas produce suficiente, incluso demasiada, insulina. En este caso, la insulina está bien producida por el páncreas pero insuficientemente o con retraso con relación a las necesidades, o bien el cuerpo reacciona resistiendo a la insulina. Aunque el organismo produzca suficiente insulina, las células no pueden reaccionar normalmente, porque los sitios de reconocimiento situados en la superficie de la célula están modificados. La insulina ya no es reconocida y la glucosa ya no puede entrar en cantidad suficiente en las células para producir energía. Como demasiada glucosa permanece en la sangre, se produce una glucemia elevada. El páncreas, que es responsable de la regulación del metabolismo de la glucosa, se da cuenta y por consiguiente produce más insulina. Es el principio de un círculo vicioso: el páncreas produce cada vez más insulina con el fin de llevar a pesar de todo glucosa a las células. Por eso, el diabético de tipo 2 presenta en primer lugar un índice de insulina elevado. Los sitios de reconocimiento deben ser modificados de tal manera que la insulina pueda ser reconocida. La mayoría de los diabéticos de tipo 2 pueden conseguirlo gracias a una pérdida de peso y a una actividad física más intensa. En los casos más avanzados, resulta necesario un tratamiento mediante comprimidos. Estos individuos presentan un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad cardíaca e hipertensión.

45 Existe también otro tipo de diabetes, la diabetes gestacional. El término de diabetes gestacional o GDM (Gestational Diabetes Mellitus) se reserva para cualquier mujer embarazada cuya hiperglucemia o intolerancia a la glucosa se desarrolla o se diagnostica por primera vez durante el embarazo y desaparece al final del post-parto. Una mujer que tiene una diabetes conocida y que se embaraza no entra en esta categoría. La diabetes gestacional es frecuente y afecta al 6% de los embarazos. Expone a la madre y al feto a numerosos riesgos, tales como un aumento de la frecuencia de la hipertensión gravídica, de la pre-eclampsia y de cesáreas, más importantes por cuanto que aparece pronto, y que la hiperglucemia está mal controlada. En el niño, aumenta el riesgo de muerte neo-natal, de macrosomía, de traumatismo obstétrico, de fallo respiratorio, de hipoglucemias neo-natales, de hiperbilirrubinemia y de hipocalcemia. Además de las complicaciones a corto plazo, las mujeres que han sufrido una diabetes gestacional tienen, 10 a 15 años más tarde, un riesgo aumentado de desarrollar una diabetes de tipo II. Sus niños tienen un riesgo de obesidad y, probablemente, de diabetes a largo plazo. Unos estudios han mostrado que los porcentajes de magnesio en el suero y el líquido amniótico de madres diabéticas son anormalmente bajos. Esta hipomagnesemia repercute en el feto, pudiendo provocar unas malformaciones congénitas, así como unas hipocalcemias neo-natales precoces. El tratamiento comprende una dieta y después, si la glucemia no se normaliza y sobrepasa 7,8 mmol/l tras una comida, resulta necesaria la administración de insulina.

65 Además, la diabetes tiene unas consecuencias importantes sobre la piel, en particular la diabetes de tipo 2. Es conocido que los azúcares se unen a las proteínas mediante la reacción de Maillard conllevando una glicación de las proteínas (AGE) que pierden sus funcionalidades y aumentan el envejecimiento de la piel y de los tejidos globalmente. Recientemente, se ha demostrado que los lípidos desempeñaban una función de iniciación de esta reacción irreversible y que unos factores genéticos contribuían a la sensibilidad individual. Los porcentajes más

importantes de AGE se encuentran en los tejidos de baja renovación tales como los tendones, los huesos, la piel, el cartílago y los tejidos amiloides. Estas AGE afectan a las propiedades mecánicas de la matriz (descenso de la elasticidad) y limita la renovación de los tejidos. Por otra parte, se ha demostrado un aumento de las metaloproteasas matriciales (MMP-2/3) y trastornos graves de la microcirculación que son unos elementos esenciales en la génesis de la úlcera diabética del pie, que es una patología que procede por lo tanto de un defecto de cicatrización en un cuadro inflamatorio crónico. Recientemente, se ha puesto de relieve una reducción del agua contenida en la barrera cutánea de los diabéticos así como una disminución de la proliferación celular epidérmica y una modulación de la desescamación, traduciendo así un trastorno importante de la protección de la barrera cutánea similar a la piel envejecida, irritada o xerótica. La diabetes limita asimismo la capacidad para reaccionar contra las infecciones bacterianas y fúngicas, lo que puede transformar unas heridas menores en infección grave que puede llegar hasta la amputación de un pie si no se prescriben unos cuidados.

Una de las principales causas de la diabetes no insulino-dependiente (diabetes de tipo 2) es la obesidad sin que ésta esté no obstante invariablemente relacionada con la diabetes. Las células adiposas aumentan las necesidades de insulina y las personas obesas desarrollan una resistencia a su acción. El porcentaje de glucemia o de azúcar en la sangre se encuentra entonces constantemente elevado, lo que provoca la diabetes. La obesidad puede asimismo agravar la diabetes insulino-dependiente (diabetes de tipo 1). Se estima que una persona obesa tiene dos veces más riesgo de padecer diabetes que las personas cuyo peso es normal. Unos estudios recientes, realizados por un equipo de la universidad de Laval, han demostrado que unos ratones cuyo gen iNOS (enzima inducible de producción del monóxido de nitrógeno) había sido genéticamente suprimido estaban protegidos contra el desarrollo de la diabetes asociada a la obesidad (Nat Med. 2001 Oct.; 7(10):1138-43. Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle. Perreault M, Marette A).

A pesar de su relación con la diabetes de tipo II y la diabetes gestacional, la obesidad es en la actualidad el segundo factor después del envejecimiento en la etiología de las patologías crónicas. En 2004, aproximadamente 64% de la población adulta americana presentaba un excedente de peso. Se estima que en 2008, 34% de los americanos adultos serán obesos. La obesidad es un exceso de masa grasa en el cuerpo, resultado de un desequilibrio entre la aportación calórica diaria y el consumo energético: el organismo recibe más que gasta y por lo tanto "almacena" una parte del excedente. Sin embargo, numerosos factores pueden reforzar este desequilibrio, y favorecer la obesidad o por lo menos el aumento de peso: la herencia, los hábitos alimenticios, el sedentarismo, dejar de fumar, unos fenómenos hormonales (en particular en los jóvenes y las mujeres), la toma de medicamentos, y el medio socio-profesional, etc. En menos de 3 años, 650.000 nuevos casos de obesidad han sido censados en Francia. En Europa, y según los países, el aumento del número de personas obesas varía entre 10 y 40%. Este porcentaje récord de 40% se alcanza en las mujeres de los Países del Este de Europa, en Túnez donde 40% de las personas de más de 30 años presentan una obesidad. Un fenómeno preocupante es que la obesidad infantil se dispare. Un estudio en Francia en unos niños de 10 meses a 8 años ha mostrado que 10% de ellos era obeso en lugar del 3% previsible. En Japón, la obesidad en los niños ha dado un salto de 53%, en Inglaterra de 65% para algunos intervalos de edades, y en los USA de 60%.

Esta evolución inquietante es fuente de numerosas complicaciones con unas consecuencias endocrinas, cardiovasculares y psicosociales (discriminación, alteración de la calidad de vida, dolor) que requieren una atención y por lo tanto un diagnóstico tan precoz como sea posible. Por ejemplo, el exceso de peso aumenta el riesgo de exceso de mortalidad cardiovascular (50 a 80%), de enfermedades asociadas con una morbilidad y una mortalidad elevada (diabetes de tipo 2 (posibilidad de descenso de 30 a 45%), hipertensión arterial, trastornos metabólicos, articulares, vesiculares) y de algunos cánceres (colon, recto, próstata, útero, mama y vesícula). Existe por lo tanto en la actualidad una necesidad importante de medicamentos adaptados para el tratamiento de la diabetes y/o de la obesidad.

El adelgazamiento pasa preferentemente por la lucha contra el sobrepeso localizado. Este sobrepeso localizado se materializa en forma de grasas, cuya cantidad y repartición difieren en función del sexo. Así, el tejido adiposo presenta entre 20 y 30% del peso corporal en la mujer y entre 10 y 15% en el hombre. La grasa subcutánea es dos veces más gruesa en la mujer que en el hombre. En el hombre las grasas se acumulan alrededor y por encima de la cintura (repartición androide factor de riesgo metabólico) y por debajo de la cintura, en la zona glúteo-femoral en la mujer (repartición ginoide, no correlacionada con un riesgo vascular). Una de las características de esta grasa acumulada en la parte inferior del cuerpo es que es difícil de mover. Está destinada a asegurar las necesidades energéticas de la reproducción (embarazo y, sobre todo, lactancia) y constituye así la reserva energética más importante del organismo.

A nivel celular, los adipocitos son unas células esféricas cuyo espacio intracelular está llenado con una amplia vacuola llena de triglicéridos. Los adipocitos pueden cambiar rápidamente de volumen. En efecto, estas células pueden alcanzar, según las circunstancias entre 40 μm y 120 μm de diámetro, lo que corresponde a un aumento de 27 veces en volumen. En ciertos casos extremos, este aumento puede alcanzar hasta 40 veces. Así, el adipocito es el principal actor energético del organismo puesto que es capaz de almacenar (captación o lipogénesis) o, a la inversa, movilizar (lipólisis) rápidamente los triglicéridos, fuentes energéticas principales del organismo. La lipogénesis pasa por la síntesis de los triacilglicéridos que resultan de la esterificación del glicerol-3-fosfato por los ácidos grasos activados; a la inversa, la lipólisis corresponde a la hidrólisis de los triglicéridos almacenados en

glicerol y en ácido graso. Se han puesto de relieve diferentes mecanismos, que controlan la lipólisis y la lipogénesis que hacen, por ejemplo, intervenir unos receptores tales como los receptores alfa-2 y/o beta-1 y beta-2, los receptores de la adenosina de tipo A1, de la prostaglandina E2, Y2 de tipo YY y del neuropéptido NPY, pero también las hormonas sexuales.

Así, el conocimiento de los mecanismos de control de la lipólisis y de la lipogénesis adipocitarias ha mejorado claramente. Sin embargo, se siguen buscando unos agentes activos adelgazantes porque los agentes activos adelgazantes conocidos no son del todo satisfactorios. Existe por lo tanto en la actualidad una real necesidad para la elaboración de composiciones tópicas que permiten favorecer eficazmente el adelgazamiento.

La celulitis, o lipodistrofia localizada, se caracteriza por una infiltración edematosa del tejido adiposo que altera la estética y la armonía de la silueta. Si, por razones diversas, tal como una alimentación demasiado rica, la inactividad y/o el envejecimiento, se instala un desequilibrio sustancial en el organismo entre la lipogénesis y la lipólisis, es decir, más precisamente si las cantidades de grasas formadas por lipogénesis se vuelven notable y constantemente superiores a las que son eliminadas por lipólisis, se produce entonces en los adipocitos una acumulación de triglicéridos, que, si resulta excesiva, puede traducirse por un sobrepeso localizado y/o progresivamente por la aparición de una piel gruesa, de superficie frecuentemente irregular, de aspecto denominado "piel de naranja", y de consistencia más o menos flácida o gelatinosa, dando por último a la silueta un aspecto general poco agraciado. Este tejido celulítico no perdona a los hombres pero es claramente más frecuente en las mujeres, ya sean delgadas o gordas. Las masas grasosas se localizan preferentemente en la mitad inferior del cuerpo, a nivel de la cadera, de los muslos, del vientre, sin olvidar las rodillas y los tobillos. La celulitis es el resultado en particular de un almacenamiento de los triglicéridos en los adipocitos y de un aumento de la viscosidad de la sustancia fundamental de la dermis, que se traduce por una retención de agua y una disminución de los intercambios celulares. Estos dos mecanismos provocan una compresión de los vasos sanguíneos y linfáticos y una congestión de los tejidos.

Sorprendentemente, los inventores han descubierto que los alquil-furanos, sintéticos o naturales, podían ser utilizados en el tratamiento de la diabetes y de la obesidad. Los inventores han descubierto asimismo que la aplicación de una composición tópica que comprende estos alquil-furanos tiene una acción adelgazante y permite en particular luchar contra el exceso de peso localizado y/o la celulitis.

El heptadecadienil-furano ya ha sido descrito en las solicitudes internacionales nº 2004/112741 y WO 2004/002435 como agente activo anti-edad. Este agente activo anti-edad ha sido introducido en las composiciones adelgazantes y/o anticelulitis descritas en estas solicitudes internacionales.

La presente invención describe por lo tanto la utilización de uno o varios alquil-furanos, sintéticos o naturales, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y/o al tratamiento de la diabetes, en particular de la diabetes de tipo 2.

En el marco de la presente descripción, se entiende mediante la utilización del término "medicamento" tanto las sustancias o composiciones que presentan unas propiedades curativas o preventivas frente a unas enfermedades en el ser humano como las composiciones veterinarias, con objetivo profiláctico o curativo.

Los alquil-furanos según la invención son capaces de disminuir la glucosa sanguínea (glucemia) y aumentar la tolerancia a la glucosa. Así, se pueden utilizar para la preparación de un medicamento o de complemento alimenticio o en la alimentación corriente para la prevención y/o el tratamiento de la diabetes y destinado a regular la lipemia y/o la glucemia y/o la sensibilidad a la insulina.

La presente invención describe asimismo la utilización de uno o varios alquil-furanos, sintéticos o naturales, para la preparación de un medicamento destinado a regular la lipemia y/o la glucemia y/o la sensibilidad a la insulina. El medicamento está destinado asimismo a disminuir la masa grasa corporal.

La lipemia corresponde al contenido en la sangre de lípidos totales que circulan en forma de lipoproteínas y de ácidos grasos libres. La presencia en la sangre de esta variedad de lípidos, asimismo denominados triglicéridos, puede ser una señal de diabetes. Los alquil-furanos según la invención son capaces de disminuir el porcentaje de triglicéridos circulantes.

La glucemia corresponde a la concentración de glucosa medida en la sangre. Por debajo de cierto umbral se trata de una hipoglucemia. Por encima de cierto umbral se trata de una hiperglucemia. La glucemia de referencia es habitualmente la que se mide en ayunas por la mañana. Sin embargo, puede ser útil medir otras glucemias antes de la comida, es decir, en la comida y en la cena, o unas glucemias después de las comidas, es decir, unas glucemias medidas después de comer (normalmente 1 h 30 después), que proporcionan unas indicaciones sobre las glucemias más altas en el día.

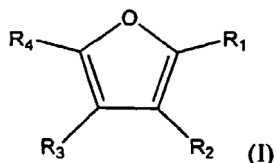
Los alquil-furanos según la invención son capaces de disminuir el porcentaje de triglicéridos en el hígado y en los músculos y permiten así limitar el almacenamiento de las grasas. Los alquil-furanos según la invención aumentan

asimismo el porcentaje sanguíneo de HDL (high density lipoprotein = lipoproteína de alta densidad), es decir, el colesterol bueno.

Los alquil-furanos según la invención permiten asimismo aumentar el consumo energético (aumento de PGC-1 en los músculos - véase el ejemplo 9).

La presente invención describe asimismo la utilización de uno o varios alquil-furanos, sintéticos o naturales, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención y/o al tratamiento de la obesidad

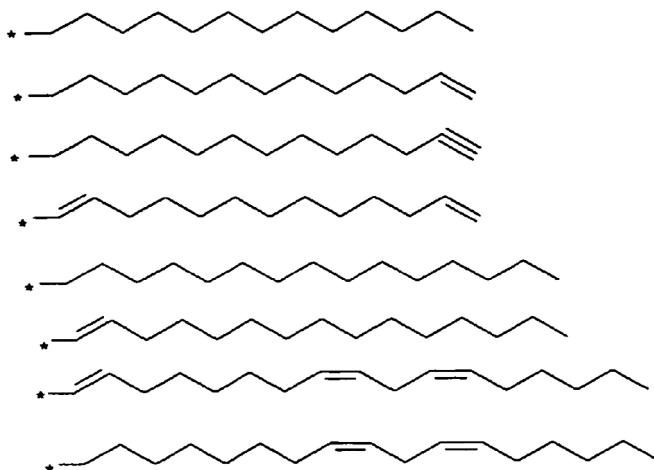
Según una variante ventajosa de la invención, dichos alquil-furanos responden a la fórmula general siguiente:



en la que R₁, R₂, R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, todavía más ventajosamente en C₁₂-C₂₀, aún más ventajosamente en C₁₃-C₁₇, un radical alquenilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, todavía más ventajosamente en C₁₂-C₂₀, aún más ventajosamente en C₁₃-C₁₇, o un radical alquinilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, todavía más ventajosamente en C₁₂-C₂₀, aún más ventajosamente en C₁₃-C₁₇, pudiendo dichos radicales alquilo, alquenilo y alquinilo ser sustituidos por uno o varios halógeno(s) y/o por una o varias funciones seleccionadas de entre el grupo constituido por las funciones epóxido, hidroxilo (-OH), tiol (-SH), éter (-OR₅), amina primaria (-NH₂), amina secundaria (-NHR₅), amina terciaria (-NR₅R₆), aldehído (-CHO), acetona (-COR₅), acetilo (-O-CO-R₅), representando R₅ y R₆, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, todavía más ventajosamente en C₁₂-C₂₀, aún más ventajosamente en C₁₃-C₁₇, o un radical alquenilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, todavía más ventajosamente en C₁₂-C₂₀, aún más ventajosamente en C₁₃-C₁₇.

En el marco de la presente invención, los alquil-furanos preferidos son aquellos que están monosustituídos en posición 2. Así, dichos alquil-furanos son ventajosamente unos 2-alquil-furanos sintéticos o naturales que responden a la fórmula general (I) en la que R₁, R₂, R₃ representan un átomo de hidrógeno y R₄ no representa un radical tal como se ha definido anteriormente diferente del átomo de hidrógeno.

Según una variante ventajosa de la invención, dichos alquil-furanos son unos 2-alquil-furanos naturales, en particular presentes en el insaponificable de aguacate furánico, que responden a la fórmula general (I) en la que R₁, R₂, R₃ representan un átomo de hidrógeno y R₄ representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por los radicales siguientes (* -R₄):



En el insaponificable de aguacate furánico, los 2-alquil-furanos representan entre 30% y 70% en peso de este insaponificable, con relación al peso total del insaponificable. El aceite de aguacate puede contener entre 2 y 4% en peso de 2-alquil-furanos, con relación al peso total del aceite.

Según una variante ventajosa de la invención, se utiliza una fracción furánica purificada del insaponificable de aguacate, que comprende de 70 a 100% en peso, ventajosamente de 90 a 100% en peso de 2-alquil-furanos con relación al peso total de la fracción.

El insaponificable es la fracción de un cuerpo graso que, después de la acción prolongada de una base alcalina, permanece insoluble en agua y puede ser extraída mediante un disolvente orgánico. Cinco grandes grupos de sustancias están presentes en la mayoría de los insaponificables de aceites vegetales: hidrocarburos saturados o insaturados, alcoholes alifáticos o terpénicos, esteroides, tocoferoles, los pigmentos carotenoides y xantófilos. Los derivados furánicos del aceite de aguacate son unos compuestos conocidos por el experto en la materia, y se describen por ejemplo en Farines, M. *et al.*, 1995, J. of Am. Oil Chem. Soc. 72, 473. El insaponificable de aguacate rico en lípidos furánicos ya se ha descrito para su utilización en la preparación de un medicamento que tiene una acción beneficiosa y curativa sobre el tejido conjuntivo, en particular en el tratamiento de patologías inflamatorias tales como la artritis, las parodontitis y la esclerodermia. En el marco de la presente invención, para el insaponificable de aguacate furánico, las expresiones "alquil-furano(s)" y "lípidos furánicos" son unas expresiones sinónimas.

El aguacate se selecciona ventajosamente de entre las variedades Hass, Fuerte, Ettinger, Bacon, Nabal, Anaheim, Lula, Reed, Zutano, Queen, Criola Selva, Mexicana Canta, Region Dschang, Hall, Booth, Peterson, Collinson Red, más ventajosamente las variedades Hass, Fuerte y Reed. Preferentemente, se considerarán las variedades Hass, Fuerte, Ettinger y Bacon, y más ventajosamente las variedades Hass y Fuerte.

En la fracción furánica purificada del insaponificable de aguacate, tal como la desarrollada por los laboratorios Expanscience (véase la solicitud internacional WO 01/21605), los 2-alquil-furanos representan de 70 a 100% en peso, con relación al peso de la fracción, y las proporciones relativas másicas en cada uno de los furanos identificados se indican en la tabla 1 siguiente:

Tabla 1

Composición en 2-alquil-furanos de la fracción furánica purificada del insaponificable de aguacate	% en peso
	3-12
	1-8
	1-5
	1-6
	5-20
	10-30
	35-75

En la solicitud internacional WO 01/21605, los laboratorios Expanscience han llevado a cabo un procedimiento específico que permite obtener una extracción selectiva de los lípidos furánicos del aguacate con un contenido superior a 80% en peso de lípidos furánicos, incluso próximo a 100%. Este procedimiento comprende las etapas que consisten en preparar un insaponificable de aguacate, y después en someter el insaponificable de aguacate a una etapa de destilación molecular utilizando unos medios de temperatura y de presión ajustados para obtener un destilado que comprende principalmente unos lípidos furánicos de aguacate.

Preferentemente, el insaponificable de aguacate se prepara a partir del fruto previamente tratado térmicamente, antes de la extracción del aceite y la saponificación, tal como se describe en particular en la solicitud de patente FR-91 08301. Este tratamiento térmico consiste en un secado controlado del fruto, preferentemente fresco, durante por lo menos cuatro horas, ventajosamente entre 24 y 48 horas, a una temperatura preferentemente de por lo menos aproximadamente 80°C y preferentemente comprendida entre aproximadamente 80 y aproximadamente 120°C; siendo la temperatura y el tiempo de secado dependientes uno del otro. Antes de su saponificación, el aceite se puede enriquecer previamente con insaponificable separando una mayoría de los constituyentes del insaponificable

que se recupera en un concentrado. Se pueden utilizar diferentes métodos: cristalización mediante frío, extracción líquido-líquido, destilación molecular. La destilación molecular es particularmente preferida y se realiza ventajosamente a una temperatura comprendida entre aproximadamente 180 y aproximadamente 230°C manteniendo una presión comprendida entre 10^{-3} y 10^{-2} mmHg. El insaponificable de aguacate obtenido como se ha descrito anteriormente se somete a continuación a una etapa de destilación molecular. Esta etapa de destilación molecular se realiza con unos medios de temperatura regulados para una temperatura comprendida entre 100 y 160°C y unos medios de presión regulados para una presión comprendida entre 10^{-3} y $5 \cdot 10^{-2}$ mmHg. En particular, los medios de temperatura se regulan para una temperatura comprendida entre 100 y 140°C, y los medios de presión se regulan para una presión comprendida entre 10^{-3} y $5 \cdot 10^{-2}$ mmHg, para obtener un destilado que comprende principalmente unos lípidos furánicos de aguacate.

En la solicitud internacional WO 04/016106, los laboratorios Expanscience han llevado a cabo un procedimiento que permite obtener con un rendimiento elevado, un insaponificable de aguacate rico en lípidos furánicos, a saber, con un contenido comprendido entre 50 y 80%, que presenta bajos contenidos en productos pesados y en peróxidos. Este procedimiento comprende las etapas sucesivas siguientes:

(1) una etapa de deshidratación controlada de los aguacates frescos o que han sufrido unas transformaciones previas, realizada a una temperatura comprendida entre -50°C y 75°C,

(2) una etapa de extracción del aceite de los frutos deshidratados,

(3) una etapa, alternativamente,

- a. de tratamiento térmico del aceite extraído a una temperatura que puede estar comprendida entre 80 y 150°C, eventualmente bajo atmósfera inerte, y después una etapa de concentración del aceite en su fracción insaponificable, o bien

- b. de concentración del aceite en su fracción insaponificable, y de un tratamiento térmico a continuación a una temperatura que puede estar comprendida entre 80 y 150°C, eventualmente bajo atmósfera inerte, seguida

(4) de una etapa de saponificación y de extracción del insaponificable.

Se entiende más generalmente por deshidratación, efectuada en la etapa (1) del procedimiento, el conjunto de las técnicas conocidas por el experto en la materia y que permiten extraer el agua de un compuesto. Entre estas técnicas se prefiere el secado en secadoras ventiladas, en capas delgadas y bajo una corriente de aire caliente, a una temperatura comprendida entre 70 y 75°C, durante 8 a 36 horas. La etapa de tratamiento térmico utilizado en la etapa (3) a. o b. puede realizarse en presencia o no de un catalizador ácido, preferentemente unas alúminas ácidas. La etapa de concentración de la etapa (3)a. o (3)b. puede ser una cristalización en frío o una destilación molecular.

Alternativamente, la preparación de una fracción insaponificable de aguacate compuesta por alquil-furanos puede utilizar unas materias primas que son unos coproductos procedentes de los procedimientos de extracción de los aceites de aguacate. En particular los aceites obtenidos a partir de los frutos frescos, sin ningún secado previo de los frutos. Entre estos coproductos se pueden citar de manera no exhaustiva: i) las fases grasas y ii) acuosas procedentes de los procedimientos denominados de centrifugación, o también las procedentes de los procedimientos denominados "enzimáticos" que comprenden en particular una etapa de pre-digestión enzimática de las células vegetales de la pulpa, con el fin de facilitar la liberación de los lípidos del fruto. Los residuos sólidos de centrifugación (residuos de centrifugadora) que son extraídos del deburbado de los aceites en bruto pueden constituir asimismo una materia prima interesante. Asimismo, siempre de manera alternativa, se pueden utilizar las pulpas congeladas procedentes de frutos previamente pelados y deshuesados. Asimismo, los escapes de desodorización de los aceites de aguacate constituyen también unas fuentes de insaponificables de aguacates y de alquil-furanos. Además, las tortas de aguacates, coproducidas durante la presión mecánica en frío de los frutos (frescos o secados) o de la extracción líquido-sólido del aceite de aguacate con la ayuda de un disolvente también pueden constituir, tal cual, una materia prima alternativa. Por último, aunque pobres en aceite, los huesos de aguacate pueden constituir potencialmente una fuente de lípidos de aguacate, y en particular de alquil-furanos.

En el marco de la presente invención, los alquil-furanos purificados se utilizan ventajosamente según una proporción comprendida entre 0,001 y 100% en peso, y preferentemente entre 0,5 y 60% del peso total, y de manera todavía más adaptada de 2% a 25% en peso con relación al peso total del medicamento. La cantidad del medicamento a administrar depende de la gravedad y de la antigüedad de la afección tratada. Naturalmente, el médico adaptará también la posología en función del enfermo. Según una variante ventajosa de la invención, la dosis terapéutica por día de alquil-furanos según la invención está ventajosamente comprendida entre 10 mg y 30 g/día y preferentemente entre 60 mg/día y 10 g/día, y más particularmente entre 100 mg/día y 6 g/día, o aproximadamente entre 0,160 y 500 mg/kg/día o preferentemente entre 1 mg/kg/día y 160 mg/kg/día, o más particularmente entre 16 mg/kg/día y 100 mg/kg/día.

En asociación con el medicamento, ventajosamente con un efecto de sinergia, se pueden utilizar unos tratamientos hipolipemiantes, tales como unos agentes quelantes de esteroides (colestiramina), unos fibratos (fenofibrato: agonista PPAR- α), unos inhibidores de la hmg-coA reductasa (lovastatina, simvastatina), EPA/DHA (aceite de pescado que contiene unos Omega 3, EPA = ácido eicosapentanoico, DHA = ácido docosahexanoico), la terapia génica, unos tratamientos de la hipercolesterolemia de diversos orígenes (primarios, monogénicos, poligénicos, alfa-lipoproteinemia), unos tratamientos de las hiperlipidemias mixtas, unos tratamientos de las hipertrigliceridemias, unos tratamientos de las dislipidemias. Los tratamientos admitidos generalmente pueden ser la nutrición (dieta mediterránea y regulación de las aportaciones), la farmacología por las resinas intercambiadoras de iones, los fibratos, las estatinas, los aceites de pescado, los antioxidantes, los fitosteroides o estanoles.

En asociación con el medicamento, ventajosamente con un efecto de sinergia, se pueden utilizar unos tratamientos antidiabéticos tales como unos tratamientos orales de la diabetes, la insulino-terapia de la diabetes de tipo 2 y/o unos tratamientos diversos tales como unos captadores de glucosa y un páncreas artificial. Como ejemplo de tratamiento oral de la diabetes, se puede citar la estimulación de la secreción de insulina (sulfamida hipoglucemiante o emparentada (tolbutamida, carbutamida, glicazida, glimepirida, glipizida), derivado de metformina, benfluorex), la inhibición de la alfa-glucosidasa (acarbose y miglitol), el tratamiento de la resistencia a la insulina (las tiazolidindionas (o glitazona), tales como rosiglitazona y pioglitazona, o los tratamientos de la obesidad tales como los inhibidores de la recaptura de la serotonina (sibutramina), los inhibidores de la digestión de los lípidos (orlistat), los agonistas del receptor beta3 adrenérgico (aumenta la lipólisis y la termogénesis) o el aumento de la utilización periférica de la glucosa por reducción de la oxidación de los ácidos grasos) o también la insulino-secreción con el GP1, la pramlintida, el IGF1 y los derivados de vanadio y las glitidas.

En asociación con el medicamento, ventajosamente con un efecto de sinergia, se pueden utilizar unos medicamentos destinados al tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (hipertensión arterial, coronaria, cerebral y arteriopatía secundaria) y/o de las complicaciones broncopulmonares y reumatológicas, cáncer, afección del hígado.

El medicamento puede comprender además, en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, unas plantas o alimentos hipoglucemiantes, unos oligoelementos, en particular el pídolato de cromo, unos antioxidantes, los agonistas PPAR naturales o no, unos insaponificables esteróicos o unos productos que pueden contenerlos (insaponificables de aceites vegetales, en particular insaponificables de aceite de soja, insaponificables de mantecas vegetales o de materias butirosas y sus mezclas, insaponificables de ceras naturales, insaponificables de extractos oleosos, insaponificables de coproductos oleosos industriales, insaponificables de extractos de cuerpos grasos de origen animal, insaponificables de aceites marinos, insaponificables de extractos de la materia grasa láctica, insaponificables de lípidos extraídos de organismos unicelulares, insaponificables de los lípidos extraídos de las algas y de los organismos marinos, etc.), unos esteroides, unos estanoles, unos fitosteroides, unos fitostanoles, unos tocoferoles, unos concentrados de aceites de girasol, de colza y/o de palma, unos ácidos grasos en omega 3, 6 ó 9, y unos nutrientes anti-grasa. Los insaponificables "esteróicos" son unos insaponificables cuyo contenido en esteroides, en metilesteroides y en alcoholes triterpénicos está comprendido entre 20 y 95% en peso, preferentemente entre 45 y 65% en peso, con relación al peso total del insaponificable. Las plantas hipoglucemiantes que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los alquil-furanos se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por el fenogreco (*Trigonella graenum*), el ácido corosóico (compuesto activo de las hojas del árbol *Lagestroemia speciosa*), la *Gymnema sylvestre*, el zumo de fruta de momórdica (*Momordica charantia*), el eucalipto (*Eucalyptus globulus*), el *Panax ginseng*, las hojas de arándano (*Vaccinium myrtillus*).

Los alquil-furanos se pueden utilizar en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con unos alimentos o unas terapias hiperglucemiantes para reequilibrar la glucemia tales como los antiretrovirus, los glucocorticoides, los inmunosupresores, IFN- α , los esteroides sexuales, el THS, la píldora anticonceptiva, las hormonas de crecimiento, los simpatomiméticos, los medicamentos cardiovasculares, los diuréticos, los Beta-bloqueantes, los inhibidores cálcicos y los psicotrópicos.

Los alquil-furanos se pueden utilizar en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con unos medicamentos o unos alimentos hiperlipemiantes o que proporcionan un sobrepeso para disminuir su riesgo global y/o en asociación con unos medicamentos o unos alimentos hipolipemiantes para disminuir el peso, influir en la glucemia y obtener un espectro de eficacia más amplio.

Las plantas con mucílago pueden desempeñar una función importante en el tratamiento de las hiperglucemias, puesto que tienen un efecto favorable en el sobrepeso y las secreciones excesivas del páncreas. Las propiedades hidrófilas de las fibras mucilaginosas, formando un gel, disminuyen la asimilación de los glúcidos y de los lípidos.

Los oligoelementos que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los alquil-furanos se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por el magnesio, el cromo, el selenio, y sus mezclas. Los antioxidantes que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los alquil-furanos se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por el zinc, el ácido lipoico, solo o en asociación con la vitamina B12, las vitaminas C, los flavonoides (té verde, etc.), el betacaroteno, el licopeno o la luteína, las sustancias anti-glucación tales como la carnosina, la N-acetil-cisteína, las isoflavonas de soja y las proteínas de soja.

Se ha demostrado un aumento del estrés oxidante en la diabetes a través de una variedad de mecanismos inducidos por el aumento de los niveles de azúcar en la sangre. Además, se piensa que este aumento del estrés oxidante contribuye al desarrollo de las complicaciones diabéticas tales como lesiones sobre los vasos grandes y pequeños (macro y micro-angiopatía).

Los medicamentos a base de sulfonilureas y de glinidas ayudan al páncreas a producir más insulina. Las sulfonilureas aumentan los niveles de insulina durante varias horas. Las glinidas, que se toman con las comidas, aumentan los niveles de insulina durante un tiempo más corto que las sulfonilureas. Una glucemia baja es uno de los efectos posibles de estos tratamientos. Los medicamentos a base de inhibidores de las alfa-glucosidasas ralentizan la digestión y la absorción de los almidones y de los azúcares, lo que provoca un descenso de la glucemia después de las comidas. Entre los efectos secundarios habituales provocados por estos tratamientos, se citan los gases y la sensación de hinchado; sin embargo, las dosis se pueden aumentar de manera muy gradual para reducir estos efectos secundarios. Los medicamentos a base de biguanidas (metformina) actúan principalmente sobre el hígado. Impiden esencialmente que el hígado fabrique nuevos azúcares cuando no es necesario. Los medicamentos con biguanida pueden producir unos efectos secundarios, de los cuales los más corrientes son los dolores de estómago y las náuseas. Para reducir los efectos secundarios, se aconseja tomar las biguanidas con las comidas.

Los medicamentos a base de activadores de la sensibilidad a la insulina o tiazolidindionas (TZD, pioglitazona, rosiglitazona), que son unos agonistas PPAR, son unos nuevos tipos de tratamiento. Este nuevo tipo de tratamiento oral se describe como un activador de la sensibilidad a la insulina, o también TZD. Estos medicamentos tratan la resistencia a la insulina, una de las principales causas de diabetes. La resistencia a la insulina es una situación en la que el organismo no utiliza correctamente la insulina que produce. Reduciendo la resistencia a la insulina, un TZD permite que la insulina, fabricada o administrada, funcione más eficazmente, y contribuye así a reducir el aumento peligroso de la glucemia. Entre los efectos secundarios posibles de los TZD, se pueden citar el aumento de peso, la formación de edemas (retención de agua) y una ligera anemia.

Los medicamentos hipolipemiantes que se pueden utilizar en asociación con los alquil-furanos se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por los medicamentos hipolipemiantes de la familia de las estatinas o de la familia de los fibratos (agonistas de PPAR α). Los medicamentos antiobesidad que se pueden utilizar en asociación con los alquil-furanos se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por el orlistat (Xenical[®]) y la sibutramina (Reductyl[®] o Sibutral[®]). Los antiguos medicamentos anorexígenos (las anfetaminas, la fenfluramina) ya no se utilizan puesto que tenían demasiados efectos secundarios. En Francia, sólo dos medicamentos han recibido la autorización de lanzamiento comercial para el tratamiento de la obesidad: el orlistat (Xenical[®]) y la sibutramina (Reductyl[®] o Sibutral[®]). El orlistat (Xenical[®]) es un medicamento que tiene por efecto poner trabas a la enzima responsable de la absorción de las grasas en el tubo digestivo. Impide así la absorción de aproximadamente 30% de las grasas alimenticias (triglicéridos), lo que equivale a una reducción calórica de 150 a 200 calorías/día para una aportación diaria de 1.800 calorías. Las grasas no absorbidas son eliminadas en las heces. La sibutramina (Reductyl[®] o Sibutral[®]) es una molécula que actúa sobre unos neuromoduladores del cerebro que desempeñan una función a nivel del control de la toma de alimentos. Tiene como propiedad reforzar la sensación de saciedad y disminuir la toma de alimentos.

Los nutrientes antigrasa que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los alquil-furanos se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por unos nutrientes bloqueadores de la absorción de las grasas, tales como el quitosán, que es una fibra extraída del exoesqueleto de los crustáceos, unos nutrientes capaces de aumentar la termogénesis ("quemadores de grasa") tales como la efedrina (hierba china Ma Huang), la cafeína, la teína y el *citrus aurantium*, el CLA (ácido linoleico conjugado procedente de cártamo preferentemente), los aceites de pescados ricos en omega 3, de palma de cactus captadores de lípidos, los extractos secos de los nutrientes capaces de regular el apetito ("inhibidores del apetito") tales como la L-fenilalanina y la L-tirosina, unos nutrientes capaces de regular la glucemia, tales como unos minerales, por ejemplo el cromo o el vanadio o el magnesio, o la hierba ayurvédica *Gymnema sylvestre*, unos inhibidores de la lipogénesis, tales como el ácido hidroxycítrico extraído de *Garcinia cambodgia* y unos nutrientes capaces de transportar unas grasas tales como la L-carnitina.

La presente invención describe asimismo la utilización de una composición cosmética y/o de una composición nutracéutica que comprende uno o varios alquil-furanos, sintéticos o naturales, para el tratamiento cosmético de los trastornos relacionados con un exceso de peso.

La presente invención tiene por objeto la utilización de uno o varios alquil-furanos, sintéticos o naturales, para el tratamiento cosmético de la celulitis.

El exceso de peso se caracteriza, en el marco de la presente invención, por un sobrepeso, con relación al "peso ideal" no patológico. El tratamiento cosmético permite perder o afinar unas curvas localizadas superfluas pero no se identifica con un tratamiento terapéutico.

La aplicación tópica de una composición cosmética que comprende uno o varios alquil-furanos, sintéticos o

naturales, puede resultar particularmente ventajosa en el caso de la mujer embarazada o de la mujer que ha dado a luz hace menos de 6 meses. Asimismo, la presente invención describe un método de tratamiento cosmético para favorecer el adelgazamiento y en particular para luchar contra el exceso de peso localizado en la mujer embarazada o en la mujer que ha dado luz hace menos de 6 meses. En efecto, una de las ventajas de las composiciones que se pueden utilizar en el ámbito de la presente invención es que no necesitan la presencia de alcohol para la formulación, lo cual está contraindicado para la mujer embarazada y en etapa lactante, debido a su toxicidad. En efecto, la cafeína, agente activo adelgazante utilizado muy comúnmente, requiere una solubilización en alcohol, que se evita, de este modo, en el ámbito de la presente invención.

Mediante el término “adelgazamiento” o “lucha contra el exceso de peso localizado” se entiende una acción que permite evitar o al menos reducir la formación de grasas subcutáneas tales como se han descrito anteriormente. Esta acción se traduce en particular por una reducción de los excesos o reservas desagradables, por un afinamiento de la silueta, por una aceleración de la eliminación de los excedentes, y por una mejor definición del contorno del cuerpo, o también una silueta re-esculpida. Mediante la expresión “tratamiento cosmético para luchar contra el exceso de peso localizado” se entiende la utilización de un tratamiento cosmético que permite medir visiblemente la acción descrita anteriormente. Por ejemplo, una composición cosmética tópica que comprende uno o varios alquil-furanos, sintéticos o naturales, utilizados según la invención se puede aplicar sobre las zonas de la piel susceptibles de formar estos excesos de peso localizados, a saber, unas zonas en las que estos excesos ya se han formado o están formándose.

En el marco de la invención, dichos alquil-furanos, utilizados como principios activos en la composición cosmética y/o nutracéutica para el tratamiento cosmético de la celulitis, son tal como se han definido anteriormente.

En el marco de la presente invención, los alquil-furanos se utilizan ventajosamente según una proporción comprendida entre 0,001 y 25% en peso, con relación al peso total de la composición cosmética, más ventajosamente entre 1 y 10% en peso.

El complemento alimenticio puede comprender en peso entre 0,001 y 100% de alquil-furanos según la invención. En un alimento, las concentraciones que se pueden utilizar en alquil-furanos puros pueden estar comprendidas entre 0,001 y 10% en peso, con relación al peso total del alimento.

La composición cosmética y/o la composición nutracéutica según la invención puede comprender además, en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, unas plantas hipoglucemiantes, unos oligoelementos, unos antioxidantes, unos nutrientes antigrasa, unos insaponificables esterólicos o unos productos que los pueden contener, unos esteroides, unos estanoles, unos fitosteroides, unos fitostanoles, unos tocoferoles, unos concentrados de aceites de girasol, de colza y/o de palma, unos ácidos grasos en omega 3, 6 ó 9, tal como se han descrito anteriormente.

El medicamento y la composición cosmética se pueden formular en forma de diferentes preparaciones adaptadas a una administración oral o tópica. La composición nutracéutica según la invención se puede formular en forma de diferentes preparaciones adaptadas a una administración oral o en forma de un alimento.

Cuando el medicamento, la composición cosmética o nutracéutica se administran *per os*, se pueden administrar en formas unitarias o multidosas de administración en mezcla con unos soportes farmacéuticos, cosméticos o alimenticios adecuados conocidos por el experto en la materia. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden en particular los comprimidos eventualmente rompibles, las cápsulas blandas, los polvos, los granulados y las disoluciones o suspensiones orales. Las formas multidosas de administración apropiadas comprenden en particular las gotas bebibles, las emulsiones y los jarabes. Durante la preparación de comprimidos, los alquil-furanos según la invención se mezclan con un vehículo aceptable tal como en particular la gelatina, el talco, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, la goma arábica, o sus análogos. Los comprimidos se pueden revestir eventualmente, es decir, ser recubiertos con varias capas de sustancias diversas tales como sacarosa, con el fin de facilitar la toma o la conservación. Los comprimidos pueden presentar asimismo una formulación más o menos compleja destinada a modificar la velocidad de liberación del principio activo. La liberación del principio activo de dicho comprimido se puede acelerar, ralentizar o retrasar en función de la absorción deseada. Se obtiene una preparación en cápsulas blandas mezclando los alquil-furanos según la invención con un diluyente. La mezcla así obtenida se vierte en las cápsulas blandas o duras. Una preparación en forma de jarabe puede contener los alquil-furanos según la invención conjuntamente con un edulcorante, ventajosamente acalórico, un agente saborizante y un colorante apropiado. Los polvos o los granulados dispersables en agua pueden comprender los alquil-furanos según la invención en mezcla con unos agentes de dispersión o unos agentes humectantes, unos agentes de puesta en suspensión, tal como la polivinilpirrolidona, o unos edulcorantes o unos correctores del sabor.

Según una variante de la presente invención, el medicamento y la composición cosmética pueden estar destinados a una utilización externa tópica. Por otro lado, pueden contener un soporte farmacéutica o cosméticamente aceptable. El medicamento o la composición cosmética según la invención pueden presentarse en cualquier forma galénica utilizada habitualmente para una aplicación externa tópica. Ventajosamente, según la presente invención, el medicamento o la composición cosmética se presentan en forma de una disolución acuosa, hidroalcohólica u oleosa,

de una emulsión aceite en agua o agua en aceite o múltiple, de un gel acuoso u oleoso, de un producto anhidro líquido, pastoso o sólido, o de una dispersión de aceite en una fase acuosa con la ayuda de esférulas, pudiendo ser las esférulas unas nanopartículas poliméricas tales como las nanoesferas y las nanocápsulas o mejor unas vesículas lipídicas de tipo iónico y/o no iónico. El medicamento o la composición cosmética pueden ser más o menos fluido, presentarse en forma de crema blanca o teñida, de pomada, de leche, de loción, de ungüento, de suero, de pasta, de espuma, de aerosol o de barra.

El medicamento o la composición cosmética según la presente invención pueden por otro lado contener los adyuvantes habituales en el campo farmacéutico y/o cosmético tales como los agentes gelificantes hidrófilos o lipófilos, los agentes activos hidrófilos o lipófilos, los conservantes, los antioxidantes, los disolventes, los perfumes, las cargas, los filtros químicos o minerales, los pigmentos, los agentes quelantes, los absorbentes de olores, las aguas termales y las materias colorantes. Las cantidades de estos diferentes adyuvantes son las utilizadas habitualmente en farmacéutica y/o en cosmética, y por ejemplo están comprendidas entre 0,01% y 20% en peso, con relación al peso total del medicamento o de la composición cosmética. Estos adyuvantes, según su naturaleza, se pueden introducir en la fase grasa, en la fase acuosa, en las vesículas lipídicas y/o en las nanopartículas.

Cuando el medicamento o la composición cosmética según la presente invención son unas emulsiones, la proporción de la fase grasa puede estar comprendida entre 5% y 80% en peso, y preferentemente entre 5% y 50% en peso, con relación al peso total de la composición. Los aceites, los emulsionantes y los coemulsionantes utilizados en la composición en forma de emulsión se seleccionan de entre los utilizados habitualmente en el campo considerado. El emulsionante y el coemulsionante están presentes en la composición en una proporción comprendida entre 0,3% y 30% en peso, y preferentemente entre 0,5% y 20% en peso, con relación al peso total de la composición. Entre los aceites que se pueden utilizar según la presente invención, se pueden citar en particular los aceites minerales, otros aceites de origen vegetal (aceite de albaricoque, aceite de girasol, de ciruela), los aceites de origen animal, los aceites de síntesis, los aceites siliconados y los aceites fluorados (perfluoropolíéters). Unos alcoholes grasos, tales como el alcohol cetílico, unos ácidos grasos, o unas ceras tales como la cera de abejas se pueden utilizar asimismo como materias grasas según la presente invención. Entre los emulsionantes y los coemulsionantes que se pueden utilizar según la presente invención, se pueden citar en particular los ésteres de ácidos grasos y de polietilenglicol, tales como el estearato de PEG-40 o el estearato de PEG-100, los ésteres de ácidos grasos y de poliol, tales como el estearato de glicerilo y el triestearato de sorbitán. Entre los agentes gelificantes hidrófilos que se pueden utilizar según la presente invención, se pueden citar en particular los polímeros carboxivinílicos (carbómero), los copolímeros acrílicos tales como los copolímeros de acrilato/alquilacrilato, las poliácridamidas, los polisacáridos, las gomas naturales o las arcillas. Entre los agentes gelificantes lipófilos, se pueden citar en particular las arcillas modificadas tales como las bentonas, las sales metálicas de ácidos grasos, la sílice hidrófoba y los polietilenos.

Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de los compuestos y de las composiciones según la invención se pueden determinar según los criterios generalmente tenidos en cuenta en el establecimiento de un tratamiento farmacéutico, veterinario, o nutracéutico, adaptado a un paciente o a un animal como por ejemplo la edad o el peso corporal del paciente o del animal, la gravedad de su estado general, la tolerancia al tratamiento, los efectos secundarios observados, y el tipo de piel.

Según una variante de la presente invención, se pueden incorporar, sin ninguna restricción, los alquil-furanos de la presente invención en la comida, las bebidas y los nutracéuticos, incluso en los productos lácteos (quesos, mantequilla, leche u otras bebidas lácteas, mezclas y pastas para untar a base de productos lácteos, helados y yogures), los productos a base de grasa (margarinas, pastas para untar, mahonesas, materias grasas para cocinar, aceites para freír y vinagretas), los productos a base de cereales compuestos por semillas tales como el pan y las pastas, ya estén estos alimentos cocinados, cocidos al horno o transformados, los dulces (chocolate, caramelos, chicles, postres, capas, sorbetes, glaseados y otras guarniciones), las bebidas alcoholizadas o no (refrescos u otras bebidas no alcoholizadas, zumos de frutas, complementos dietéticos, sustitutos de comida en forma de bebida tales como los comercializados con la marca BoostTM y EnsureTM) y productos diversos (huevos, alimentos transformados tales como las sopas, las salsas listas para utilizar para pastas, platos preparados y otros productos del mismo tipo). La composición de la presente invención se puede incorporar directamente y sin ninguna modificación en los alimentos, los nutracéuticos o las bebidas gracias a unas técnicas tales como la combinación, la infusión, la inyección, la mezcla, la absorción, el amasado y la pulverización. Es posible asimismo para el consumidor aplicar directamente la composición sobre los alimentos o en la bebida antes de la ingestión. Estos modos de administración son simples y económicos.

Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención.

Ejemplo comparativo 1: Cosmético anti-manchas para la cara del diabético (Cantidad: 100 g)

	%
Agua	64,83
Péptido de altramuz	7
Insaponificable de aguacate furánico	2
Butilenglicol	3
Alcohol cetílico	6
Alquil-lactato C12-13	2
Aceite mineral	7
Ceteth 20	2
Ácido esteárico	1
Extracto de morera blanca	1
Acetato de tocoferol	0,50
Propilenglicol	0,56
EDTA disódico	0,52
Trietanolamina	0,80
Conservante	0,30
Ácido cítrico	0,25
Metilparabeno	0,11
Steareth-20	1
Metabisulfito de sodio	0,05
Sulfito de sodio	0,05
Propilparabeno	0,03

5 Ejemplo comparativo 2: Crema para el bienestar de la piel de los diabéticos (cantidad: 100 g)

	%
Vaselina ofical	6,00
Aceite de nuez de palma hidrogenado	4,00
Caprilo caprato de glicerol	2,00
Sucroéster 7 (Diesterato de sacarosa)	6,00
Escualano	1,00
Cera de candelilla	2,00
Sucroéster 11 (estearato de sacarosa)	0,50
2-alkil-furano	2,00
Concentrado de girasol	2,00
Glicerol	5,00
Glucodextrina	1,00
Trometamina	0,01
Goma xantana	0,20
Hidroximetilglicinato A	0,60
Ácido cítrico	0,32
Ciclometiconol	5,00
Ceramida/colesterol	0,60
Agua purificada	5,00

Ejemplo comparativo 3: Crema protectora de la piel del diabético (Cantidad: 100 g)

	%
Escualano	1,00
Eritritiléster	4,00
Pentanoato de decilo	4,00
Cetearil glucósido	2,00
Lauril éter 23 OE	1,00
Cutina CBSV	1,00
Cera de abeja	0,50
<i>Myrista myristile</i>	1,00
Conservante	0,30
Vaselina espesa	5,00
Escualano gelificado	3,00
Aceite de aguacate furánico	10,00
Agua purificada	56,51
Fenoxietanol	0,80
EDTA de sodio	0,10

Ácido cítrico	0,14
Sorbato de potasio	0,45
Glicerina	5,00
Espesante	0,50
Detergente de sosa	0,30
Poliacrilamida gel 60º	1,00
Acetato vitamina E 35º	0,50
Perfume	0,50
Péptido de altramuz	1,00
Ciclometiconol	7,00
Sílice TIO ₂	1,00
Genisteína 85%	0,10
PEG 300	0,90

Ejemplo comparativo 4: Crema para los pies (cantidad: 100 g)

	%
Montanov	68,3
Amphisol K	0,50
Miglyol 812	6
Conservante	0,30
Manteca de karité	1
Aceite de aguacate furánico	1
2-alkil-furano	5
EDTA Na ₂	0,10
Ácido cítrico	0,01
Conservante	0,40
Butilenglicol	1
Gelificante	0,25
Detergente de sosa	0,4
Gluconato manganeso	0,05
Zinc de sal	0,10
Agua purificada	C.S.P.

5 Ejemplo comparativo 5: Fórmulas para la regulación de la glucemia y de la hipercolesterolemia

❖ hipercolesterolemias e hipertrigliceridemias	
Fenofibrato	200 mg
Insaponificable de aguacate furánico	100 mg
Excipiente C.S.P. para una cápsula blanda acanalada	C.S.
❖ Cápsula blanda nutracéutica reguladora del aumento de peso y de la glucemia	
Ácidos grasos poliinsaturados de pescado	1.000 mg
Aceite de aguacate furánico	500
Cromo	1
Piña	50
Pectina de manzana	50
Excipiente	C.S.
❖ Medicamento hipolipemiente y antidiabético	
Atorvastatina	10 a 40 mg
2-alkil-furano	33 a 100 mg
Excipiente	C.S.
❖ Tratamiento de la obesidad	
Mucílago (alginato de sodio)	500 mg
Aceite de pescado	500 mg
Insaponificable de aguacate furánico	100 mg
Sal de zinc	1 mg
Ortosifón	325 mg
Fucus	50 mg
Excipiente cápsula blanda	C.S.

Ejemplo 6: Polvo nutracéutico (Cantidad: 100 g)

Insaponificable de aguacate furánico absorbido sobre ciclodextrina	50,00
Almidón 1500	49,40
Estearato de magnesio	0,60

Ejemplo 7: Gel crema adelgazante (cantidad: 100 g)

5

	%
Carbopol Etd 2020	0,6
Goma xantana	0,15
Genisteína 85%	0,1
alcohol + cafeína	3,6
NaOH	0,001
Conservante	0,9
Insaponificable de aguacate	2
Glucodextrina	2
Perfume	0,7
Silicona	0,3
Agua purificada	C.S.

Ejemplo comparativo 8: Toallitas húmedas de higiene de los pies del diabético (Cantidad: 100 g)

	%
Poloxamer 184	1,0000
Perfume	0,2000
Agua purificada	91,1550
PEG-32	4,0000
Conservante	1,0000
Clorhexidina	0,1500
Fenoxietanol	0,1000
Alantoína	0,2000
2-alkuil-furano	1,0000
Solubilizante	1,0000
Trometamina	0,1950

10 Ejemplo 9: Estudio de los efectos de los 2-alkuil-furanos sobre el metabolismo:1) Producto ensayado:

15 Se ensaya la fracción furánica purificada del insaponificable de aguacate, comercializado por los laboratorios Expanscience con la denominación Avocadofurane® (AV102) que contiene 98% en peso de 8-11-cis-cis-heptadecadienil-2-furano.

2) Protocolo experimental

20 Se utilizaron unos ratones adultos (de 6 semanas de edad) de sexo masculino engordados con una dieta rica en materias grasas y en azúcares (HF/HS high fat/high sucrose). La alimentación con la dieta HF/HS empieza en ratones de 6 semanas de edad y continúa a lo largo de la duración del estudio. El estudio se lleva a cabo según 2 direcciones:

- 25 - prevención: la administración del producto empieza desde el inicio de la alimentación con la dieta rica en azúcares y en materias grasas;
- intervención (curativa): el producto se administra 12 semanas tras el inicio de la dieta rica en azúcares y en materias grasas.

30

Duración total del tratamiento (prevención e intervención): 23 semanas.

Cada grupo experimental comprende 10 ratones. En el marco del estudio, se realizan 8 grupos experimentales:

- 35 - 2 grupos de control: control negativo: los ratones reciben una alimentación normal
control positivo: los ratones reciben una alimentación HF/HS
- 2 grupos de referencia: dieta HF/HS + TZD (tizolidindiona (Rosiglitazona), agonista PPAR α) a 10 mg/kg/día
dieta HF/HS y al cabo de 12 semanas TZD a 10 mg/kg/día

- 2 grupos de tratamiento: dieta HF/HS + 0,1% en peso de AV102, con relación al peso total de la dieta
dieta HF/HS + AV102 a una concentración másica de 0,25%

Cada estudio empieza el D-7 (es decir, 7 días antes del inicio de la dieta alimenticia rica en azúcar y en materia grasa) con un análisis de la tolerancia a la glucosa mediante un ensayo de tolerancia a la glucosa intra-peritoneal para una parte de los animales (n=5) o bien mediante un ensayo de sensibilidad a la insulina intravenosa para la otra parte de los animales (n=5). El D=0, se efectúan unas extracciones de sangre con el fin de obtener los valores en condiciones basales de todos los parámetros lipídicos y lipoproteínicos, y después los ratones se reparten de manera aleatoria, independientemente de su peso. El peso de cada ratón y la cantidad de alimentos absorbida se miden dos veces por semana. En las semanas 3, 8, 15 y 23, se recoge la sangre tras un ayuno que dura toda la noche. En las semanas 12 y 18, una parte de los animales (n=5) se somete a un ensayo de tolerancia a la glucosa intra-peritoneal, y la otra parte (n=5) se somete a un ensayo de sensibilidad a la insulina intravenosa. En la semana 19, las materias fecales se recogen para análisis de la composición en lípidos (medición de los triglicéridos). En la semana 14 (aspecto preventivo) y en la semana 20 (aspecto preventivo y curativo), se realiza un análisis Dexscan sobre los animales anestesiados para medir su densidad mineral ósea, el peso del esqueleto y el contenido en grasa. En las semanas 21 y 22, el desgaste energético se mide mediante calorimetría indirecta. Al final del estudio (semana 23), los animales se sacrifican y se recuperan sus hígados, intestinos, tejidos adiposos y músculos, que son pesados, congelados y conservados a una temperatura de -80°C para unos análisis suplementarios. El hígado y los tejidos adiposos se preparan asimismo con vistas a análisis histológicos.

En las semanas 3, 8, 15 y 23, se realizan los análisis sanguíneos siguientes: lípidos contenidos en el plasma (colesterol total, triglicéridos, colesterol HDL (colesterol "bueno", High Density Lipoprotein), colesterol LDL (colesterol "malo", Low Density Lipoprotein), ácidos grasos libres); glucosa e insulina; leptina; TNF- α ; transaminasas y fosfatasa alcalina (toxicidad hepática). Después, se analizan: el perfil de las lipoproteínas (mediante cromatografía por exclusión de tamaño); apolipoproteína A1; la composición lipídica del hígado (triglicéridos del hígado, colesterol y ácidos grasos libres); análisis histológico del hígado y de los tejidos adiposos; coloración de los lípidos acumulados en el hígado.

3) Resultados:

Las dosis de AV102 teóricamente absorbidas por los ratones son de 160 mg/kg/día de AV102 al 0,1% (ratones de 25 g que comen 4 g de alimento/día) y de 400 mg/kg/día (ratones de 25 g que comen 4 g de alimento/día). Las dosis efectivamente ingeridas por los ratones en fase de intervención y en fase de prevención se indican en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2: dosis de AV102 ingeridas por los ratones en intervención o en prevención

	Fase de intervención	Fase de prevención
AV102 (0,1%)	94 $\pm$ 10 mg/kg/día	136 $\pm$ 24 mg/kg/día
AV102 (0,25%)	183 $\pm$ 42 mg/kg/día	314 $\pm$ 72 mg/kg/día

1. Toma de alimentos y aumento de peso

Se ha verificado que los diferentes tratamientos no influían sobre la alimentación normal de los ratones. Se ha observado asimismo una disminución del peso de los ratones sometidos a la dieta HF/HS con AV102 (0,1% ó 0,25%). Los resultados se indican en la tabla 3 siguiente:

Tabla 3: toma de alimentos - aumento de peso de los ratones sometidos a la dieta HF/HS

	Prevención		Intervención	
	Alimento	Peso del ratón	Alimento	Peso del ratón
TZD (10 mg/kg/día)	↓	-	↓	-
AV102 (0,1%)	-	↓ (14 semanas)	-	↓ (4 semanas)
AV102 (0,25%)	↓	↓↓↓ (1 semana)	↓	↓↓↓ (3 días)

En la tabla 4 siguiente, se indica la proporción del peso de los ratones sometidos a las diferentes dietas HF/HS (dieta normal/dieta HF/HS sola/dieta HF/HS con TZD y dieta HF/HS con AV102 al 0,1% o al 0,25%) después de 20 semanas de tratamiento con relación al peso de estos ratones antes del tratamiento (semana 0 en prevención, semana 12 en intervención)

Tabla 4: peso de los ratones sometidos a la dieta HF/HS

	Control negativo	Control positivo	TZD 10 mg/kg/día	AV102 al 0,1%	AV102 al 0,05%
Prevención: Proporción semana 20/semana 0	1,33	1,54	1,66	1,37	1,05
Intervención: Proporción semana 20/semana 12	1,03	1,12	1,17	1,02	0,76

5 *Toma de alimento*

10 Grupo de prevención: se observa un consumo casi normal de los ratones sometidos a la dieta HF/HS con AV102 al 0,1% ($\pm 3,7$ gramos). Se observa un consumo normal hasta el D56 y después, una ligera disminución y una vuelta a la normalidad al final del tratamiento para los ratones sometidos a la dieta HF/HS con AV102 al 0,25%, sin ningún impacto sobre los resultados (consumo medio 3 g; ídem TZD).

Grupo de intervención: se observa un impacto de los principios activos y sobre todo del AV102 al 0,25% (4 g grupo control, 3 g TZD AV102 al 0,1%, 2,5 AV102 al 0,25%).

15 *Aumento de peso*

20 Grupo de prevención: en los ratones sometidos a la dieta HF/HS con AV102 al 0,1%, se observa una disminución de 11% de peso de dichos ratones; así, se obtiene un retorno a un peso normal. En los ratones sometidos a la dieta HF/HS con AV102 al 0,25%, se observa una disminución de 32% del peso de dichos ratones: al final del tratamiento, el peso de estos ratones es inferior al peso de los ratones con una dieta normal.

→ AV102 se opone al aumento de peso y adelgaza fuertemente bajo una dieta rica en lípidos y en azúcares, a partir de los primeros días de tratamiento para una concentración de 0,25%.

25 Grupo de intervención: Sometidos a la dieta HF/HS sola, los ratones engordan 12%. La adición de TZD a la alimentación no hace adelgazar a los ratones con sobrepeso. La adición de AV102 al 0,1% en la alimentación hace adelgazar a los ratones 11% con un retorno a un peso normal. La adición de AV102 al 0,25% en la alimentación hace adelgazar a los ratones 33%, es decir, una pérdida consecuente de peso con relación a la normalidad.

30 → AV102 hace adelgazar a los ratones inicialmente con sobrepeso según un efecto dosis/tiempo (casi inmediato) que puede conducir a un adelgazamiento notable.

2. Parámetros sanguíneos35 **▪ Lípidos**

Se han analizado los diferentes porcentajes sanguíneos de colesterol y de sus diferentes fracciones utilizando un método HPLC.

Tabla 5

	TZD (10 mg/kg/día)		AV102 al 0,1%		AV102 al 0,25%	
PREVENCIÓN	colesterol total	↓↓ (3S ^{***})	colesterol total	↑	colesterol total	↑
	LDL	-	LDL	↑↑ (3S ^{***})	LDL	↑↑ (3S ^{***})
	HDL	↓↓ (3S ^{***})	HDL	-	HDL	-
	TG	↓	TG	↓	TG	↓↓↓↓ (3S ^{***})
	FAA	-	FAA	-	FAA	-
INTERVENCIÓN	colesterol total	↓↓ (3S ^{***})	colesterol total	↑	colesterol total	↑
	LDL	↓	LDL	↑↑ (3S ^{**})	LDL	↑↑ (11S ^{***})
	HDL	↓↓ (3S ^{***})	HDL	↑↑ (3S ^{***})	HDL	-
	TG	-	TG	-	TG	↓↓↓↓ (11S ^{***})
	FAA	-	FAA	↓↓ (11S ^{***})	FAA	↓↓ (11S ^{***})

5

S = semana - TG = triglicéridos - FAA = ácidos grasos libres

10 Grupo de prevención: se observa una disminución significativa del colesterol total, de los porcentajes de colesterol HDL después de 3, 8, 15 y 23 semanas de tratamiento con TZD. Los porcentajes de colesterol LDL (low density lipoprotein = lipoproteína de baja densidad) tienden asimismo a disminuir en este grupo. Este aumento se observa asimismo en unos perfiles lipoproteínicos plasmáticos que muestran una disminución de las fracciones del colesterol HDL, LDL y VLDL (very low density lipoprotein = lipoproteína de muy baja densidad) en las semanas 8 y 15.

15 El colesterol total aumenta en los ratones tratados con AV102 al 0,1% después de 3 y 15 semanas de tratamiento y en los ratones tratados con AV102 al 0,25% después de 3, 15 y 23 semanas de tratamiento. Los perfiles lipoproteínicos, en las semanas 8 y 15, muestran un aumento de la fracción de colesterol HDL y una disminución de las fracciones de colesterol LDM y VLDL en los ratones tratados con AV102 con las dos dosis.

20 Los porcentajes plasmáticos de triglicéridos disminuyen significativamente después de 8 semanas de tratamiento con TZD y AV102 al 0,1%, pero no se observa ninguna disminución suplementaria después de 15 y 23 semanas de tratamiento con estos productos. Se observa una disminución significativa de los porcentajes de colesterol después de 3, 8, 15 y 23 semanas de tratamiento con AV102 al 0,25%.

25 Los porcentajes de ácidos grasos libres no varían de manera significativa.

Grupo de intervención: se observa una disminución del colesterol total, de los porcentajes de colesterol HDL y LDL después de 3 y 11 semanas de tratamiento con TZD. Los perfiles lipoproteínicos de estos ratones muestran asimismo una disminución de las fracciones de colesterol HDL y VLDL después de 3 semanas de tratamiento.

30 El colesterol total tiende a aumentar en los ratones tratados durante 3 y 11 semanas con AV102 con las dos dosis. Los perfiles lipoproteínicos de los ratones tratados con AV102 al 0,25% durante 11 semanas muestran un aumento de la fracción de colesterol LDL y una disminución de las fracciones de colesterol HDL y VLDL.

35 Los porcentajes de triglicéridos disminuyen significativamente en los ratones tratados con AV102 al 0,25% después de 3 y 11 semanas. No se observa ningún cambio del porcentaje de triglicéridos con TZD y AV102 al 0,1%.

Los porcentajes de ácidos grasos libres disminuyen después de 10 semanas de tratamiento con AV102 con las dos dosis.

40 Así, el Avocadofurane, sobre todo al 0,25%:

- previene el aumento y disminuye muy significativamente los triglicéridos en fase de prevención o de intervención
- aumenta el colesterol total, el HDL disminuye (LDL, VLDL)

El TZD no tiene o tiene poca acción sobre los TG, pero disminuye el colesterol total

▪ Glucosa

5 *A- Análisis sanguíneo de glucosa*

Grupo de prevención: Los porcentajes de glucosa disminuyen en cada grupo tratado después de 3 semanas. En las semanas 8, 15 y 23, esta disminución se observa todavía para los ratones tratados con AV102, con las dos dosis de tratamiento; por el contrario, esta disminución ya no se observa para los ratones tratados con TZD.

10 TZD disminuye la hiperglucemia "constitutiva" con una vuelta a la normalidad. AV102, a la dosis de 0,25%, interviene de manera muy significativa y de manera más eficaz que el TZD.

15 Si se observa el porcentaje de evolución de la glucemia de los diferentes grupos con relación a la glucemia del grupo de dieta normal a 3 y 23 semanas, el conjunto de los principios activos tiene una acción sobre la hiperglucemia provocada por la dieta rica. AV102 es el compuesto cuya actividad efecto/dosis se prolonga a lo largo del estudio de manera muy significativa.

20 Grupo de intervención: Los porcentajes de glucosa disminuyen significativamente después de 3 y 11 semanas de tratamiento con TZD y AV102 al 0,25%.

B- Resistencia a la glucosa (IPGTT)

25 IPGTT = ensayo de diagnóstico de la diabetes con la glucemia en ayunas (Intraperitoneal Glucose Tolerance Test).

Se ha observado una prevalencia de la perturbación de la tolerancia a la glucosa muy elevada en los niños obesos. Además, esta prevalencia está frecuentemente acompañada por una resistencia a la insulina.

30 Protocolo:

- ratón en ayunas
- medición de la glucemia a T0
- inyección intra-peritoneal de glucosa
- medición de la glucemia 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 min. después de la inyección
- cinética realizada en las semanas 1, 12 y 18 en prevención y 18 en intervención.

35 Grupo de prevención: los resultados del ensayo IPGTT muestran una disminución de la AUC (area under curve = área bajo la curva) en los ratones sometidos a la dieta HF/HS + AV102 a una concentración de 0,25%, en las semanas 12 y 18. No existe ninguna disminución significativa de la AUC en los ratones sometidos a la dieta HF/HS con TZD.

40 La dieta HF/HS aumenta la resistencia a la glucosa. TZD: disminuye la resistencia a la glucosa: curva intermedia entre HF/HS y dieta normal a 12 semanas. A las 18 semanas, TZD anula completamente los efectos de HF/HS con un retorno a una cinética normal. AV102 al 0,1% y al 0,25%: disminución significativa y de manera más importante que TZD de la resistencia a la glucosa frente a HF/HS a las 12 y 18 semanas. En esta fecha, la curva está por debajo de la cinética normal.

45 Grupo de intervención: los resultados del ensayo IPGTT tienen el mismo perfil que los resultados observados en el grupo de prevención: una disminución de la AUC se observa en los ratones tratados con AV102 al 0,25% durante 6 semanas.

50 La dieta HF/HS induce una fuerte resistencia a la glucosa. TZD no interviene sobre la resistencia a la glucosa establecida y conferida por una dieta rica. AV102 al 0,1% y al 0,25% interviene de manera muy significativa y con un efecto dosis sobre esta resistencia.

C- Sensibilidad a la insulina (grupo de prevención)

55 Los diabéticos tienen un aumento de la resistencia a la insulina que conlleva una hiperglucemia. IPIST = Intra Insuline Sensitive Test = ensayo de la sensibilidad intra-peritoneal a la insulina.

60 Protocolo:

- ratón en ayunas
- medición de la glucemia a T0
- inyección intra-peritoneal de insulina
- medición de la glucemia 0, 15, 30, 45, 60, 90 min. después de la inyección
- cinética realizada en las semanas 1 y 12 en prevención.

65 La dieta HF/HS disminuye la sensibilidad a la insulina. TZD restablece la sensibilidad a la insulina (15 min.). Se observa un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina en los ratones tratados con AV102 al 0,1% y al

0,25%).

Los diferentes resultados se resumen en la tabla 6 siguiente:

5 Tabla 6: impacto sobre el metabolismo de la glucosa

	TZD (10 mg/kg/día)		AV102 al 0,1%		AV102 al 0,25%	
PREVENCIÓN	GLUCOSA	↓	GLUCOSA	↓↓ (3S***)	GLUCOSA	↓↓ (3S***)
	IPGTT	-	IPGTT	-	IPGTT	↓↓ (12S***)
	IPIST	↓↓ (3S***)	IPIST	-	IPIST	-
	INSULINA	↓	INSULINA	↓	INSULINA	↓
INTERVENCIÓN	GLUCOSA	↓↓ (3S***)	GLUCOSA	-	GLUCOSA	↓↓ (3S***)
	IPGTT	-	IPGTT	-	IPGTT	↓↓ (6S***)
	IPIST	-	IPIST	-	IPIST	-
	INSULINA	-	INSULINA	-	INSULINA	-

S = semana

- 10 En conclusión (impacto sobre el metabolismo de la glucosa), el avocadofurane permite: disminuir la glucemia del ratón pre-diabético; paliar la perturbación de la tolerancia a la glucosa inducida por la dieta HF/HS y restablecer la sensibilidad a la insulina. El avocadofurane permite regular el metabolismo de la glucosa de manera más importante que TZD en el ratón pre-diabético y obeso.

15 Metabolismo hepático

Las transaminasas (ALAT y ASAT) no están modificadas por los diferentes tratamientos. Se observa un aumento de ALP (fosfatasa alcalina) en todos los grupos. Es particularmente importante en el grupo AV102 al 0,25%. Se debe observar que en los grupos de control, ALP disminuye de manera muy significativa durante el estudio, reflejando sin duda alguna la disminución del "turn over" óseo relacionado con el envejecimiento de los animales.

El aumento de ALP plasmática en los grupos TZD y AV102, que además se puede considerar como muy modesto, no parece ser el reflejo de una toxicidad hepática, dado que las demás enzimas hepáticas (ALAT y ASAT) no están modificadas por los diferentes tratamientos. Este resultado estaría más correlacionado con la disminución de la densidad ósea demostrada por dexascan.

3. Grasas

30 Grupo de prevención: La masa de grasa corporal de los animales disminuye significativamente para AV102 a 314 ± 72 mg/kg/día (14 y 20 semanas) y a 136 ± 24 mg/kg/día (20 semanas). El TZD no tiene ningún efecto sobre este parámetro. Se observa asimismo una disminución de la leptina para las dos dosis de AV102.

35 Grupo de intervención: La masa de grasa corporal disminuye después de 8 semanas de tratamiento con AV102 a 183 ± 42 mg/kg/día, pero no a 94 ± 10 mg/kg/día. No se observa ningún efecto sobre la leptina.

4. Otros parámetros

- 40 ▪ Densidad ósea: Disminución en prevención (para las dos dosis) a las 14 y 20 semanas, así como en intervención (AV102 al 0,25%).
- Temperatura corporal: ningún cambio durante la fase de prevención. Ligero aumento en intervención para TZD y AV102.
- 45 ▪ Consumo energético (calorimetría): ninguna modificación.
- Triglicéridos: disminución significativa con AV102 en el hígado y los músculos (prevención; AV102 al 0,25% e intervención; AV102 al 0,25%). En prevención, aumento en las heces para AV102 al 0,1%.

5. Peso de los tejidos

50 Grupo de prevención: se observa una disminución significativa (>TZD) del peso de los tejidos adiposos marrones

con AV102 (efecto dependiente de la dosis). No se observa ningún cambio del peso del hígado en valores absolutos. Siempre en valores absolutos, se observa una disminución de la masa muscular para TZD y AV102 (AV102>TZD).

Grupo de intervención: en los ratones tratados con AV102 al 0,25%, se observa una disminución significativa del peso del tejido adiposo marrón. En valores absolutos, no se observa ningún cambio del peso del hígado. Cuando se comparan los valores absolutos de la masa muscular, no se observa ninguna diferencia significativa entre los diferentes grupos.

6. Histología

En prevención y en intervención, se observa una disminución de la acumulación de los lípidos en el hígado para los ratones tratados con AV102 al 0,25%.

Marcado de las mitocondrias: se observa un aumento del marcado para todos los grupos tratados frente a HF/HS. El efecto más destacable es para AV102 al 0,25% en intervención.

7. Análisis de los ARNm

En el hígado, las expresiones ARNm de 8 genes se determinan en 5 ratones de cada grupo mediante análisis Q-RT-PCR en tiempo real. Los resultados se proporcionan en la tabla 7.

Tabla 7: análisis de los ARNm en el hígado

HÍGADO	TZD	AV102 (0,25%)
ACO (diana PPAR α)	↑	↑↑↑
PEPCK (diana PPAR γ)	↑	↑↑↑
GSH-S-transferasa (diana PXR)	↑	↑
CYP7A1 (conversión oxisterol en ácidos biliares)	↑↑	↑↑
ME, FAS, ACC (síntesis de ácidos grasos)	↑↑	↑↑

ACO = acetyl coA oxidase = acetil-coA oxidasa

PEPCK = phosphoenolpyruvate carboxykinase = fosfoenolpiruvato de carboxiquinasa

GSH-S-transferase = Glutación-S-transferasa

CYP7A1 = Citocromo P450 7A1

ME = enzima málica, FAS = síntesis de los ácidos grasos, ACC = acetil-CoA carboxilasa

AV102 al 0,25% activa los agonistas PPAR α y PPAR γ *in vivo*. AV102 al 0,25%, tal como TZD, activa asimismo PXR. Por último, AV102 al 0,25% aumenta la expresión de las enzimas implicadas en el metabolismo de los lípidos y de la glucosa para normalizar los efectos patológicos inducidos por la dieta HF/HS.

En los tejidos adiposos marrones (BAT = Brown adipose tissue) y en los músculos, se ha determinado la expresión ARNm de 3 genes en 5 ratones de cada grupo mediante análisis Q-RT-PCR en tiempo real. Los resultados se indican en la tabla 8.

Tabla 8: análisis de los ARNm en los músculos y BAT

MÚSCULO/BAT	TZD	AV102 (0,25%)
UCP-1 (termogénesis)	-	-
PGC-1 (biogénesis mitocondrial)	↑ (músculo)	↑ (músculo)
GSH-S-transferasa (diana PXR)	↑	↑
MCPT-1 (diana PPAR α) entrada de los ácidos grasos en las mitocondrias	-	↑↑ (tejidos adiposos)

UCP-1 = Uncoupling protein-1 = proteína-1 no acoplada

PGC-1 = co-activador-1 PPAR γ

MCPT-1 = Muscle-type carnitine palmitoyltransferase-1

El AV102 al 0,25% favorece la beta-oxidación en los BAT. Además, un aumento de la expresión de PGC-1 en los músculos puede contribuir a un aumento de las mitocondrias en los músculos.

4) Conclusión:

El AV102: previene el aumento de peso bajo HF/HS, disminuye el peso de los ratones obesos a dieta HF/HS, disminuye los TG en el hígado y en los músculos, disminuye la glucosa sanguínea y aumenta la tolerancia a la

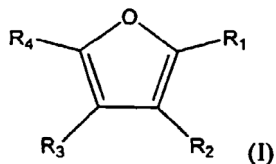
glucosa, tiene unos efectos sobre el colesterol que son contradictorios pero mejora el colesterol bueno y disminuye el colesterol malo, induce la expresión de los genes diana PPAR α y γ en el hígado y en el tejido adiposo marrón. En el músculo tiende a aumentar el PGC-1, lo que podría explicar el aumento del marcado de las mitocondrias en el músculo. Además, el AV102 es bien tolerado.

5 En conclusión, una dieta enriquecida en furano permite limitar el riesgo de sobrepeso o de obesidad, de diabetes de tipo 2 y de dislipidemia; esto debería traducirse por un descenso concomitante del riesgo cardiovascular.

10 En el ser humano, las dosis que se pueden prever son de aproximadamente 60 mg/día de AV102 o aproximadamente 0,86 mg/kg/día de AV102 o aproximadamente $2,8 \cdot 10^{-6}$ moles/kg/día de AV102.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de uno o varios alquil-furanos, sintéticos o naturales, de fórmula general (I):

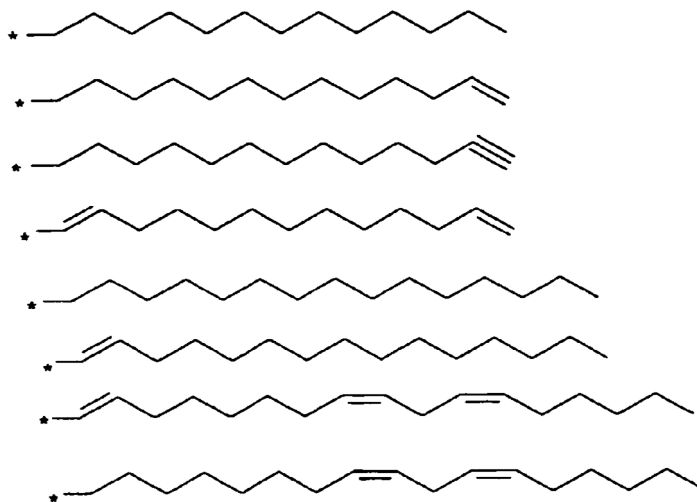


en la que R₁, R₂, R₃ y R₄, idénticos o diferentes, representan independientemente entre sí un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, un radical alquenilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, o un radical alquinilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, pudiendo dichos radicales alquilo, alquenilo y alquinilo ser sustituidos con uno o varios halógeno(s) y/o con una o varias funciones seleccionadas de entre el grupo constituido por las funciones epóxido, hidroxilo (-OH), tiol (-SH), éter (-OR₅), amina primaria (-NH₂), amina secundaria (-NHR₅), amina terciaria (-NR₅R₆), acetilo (-O-CO-R₅) representando R₅ y R₆, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, o un radical alquenilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂,

para el tratamiento cosmético de la celulitis.

2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque dichos alquil-furanos son unos 2-alquil-furanos que responden a la fórmula general (I) en la que R₁, R₂, R₃ representan un átomo de hidrógeno, y R₄ representa un radical alquilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, o un radical alquenilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, o un radical alquinilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, pudiendo dichos radicales alquilo, alquenilo y alquinilo estar sustituidos con uno o varios halógeno(s) y/o por una o varias funciones seleccionadas de entre el grupo constituido por las funciones epóxido, hidroxilo (-OH), tiol (-SH), éter (-OR₅), amina primaria (-NH₂), amina secundaria (-NHR₅), amina terciaria (-NR₅R₆), acetilo (-O-CO-R₅) representando R₅ y R₆, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂, o un radical alquenilo en C₁-C₃₅, ventajosamente en C₁₀-C₂₂.

3. Utilización según la reivindicación 2, caracterizada porque dichos alquil-furanos son unos 2-alquil-furanos naturales, presentes en particular en el insaponificable de aguacate furánico, que responden a la fórmula general (I), en la que R₁, R₂, R₃ representan un átomo de hidrógeno, y R₄ representa un radical seleccionado de entre el grupo constituido por los siguientes radicales (*-R₄):



4. Utilización según la reivindicación 3, caracterizada porque los 2-alquil-furanos naturales proceden de una fracción furánica purificada del insaponificable de aguacate.