

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 619**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 36/54 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

A61P 17/08 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2007 E 07803123 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2013 EP 2056843**

54 Título: **Utilización de azúcares de C7 en la prevención y tratamiento de las micosis**

30 Prioridad:

31.08.2006 FR 0607651

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

03.01.2014

73 Titular/es:

**LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)
10, AVENUE DE L'ARCHE
92400 COURBEVOIE, FR**

72 Inventor/es:

MSIKA, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 436 619 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

Utilización de azúcares de C7 en la prevención y tratamiento de las micosis.

5 La presente invención se refiere a la utilización de por lo menos un azúcar de C7 seleccionado de entre el grupo constituido por la manoheptulosa, las mezclas de manoheptulosa y de perseitol para prevenir y/o combatir la proliferación de las levaduras presentes a nivel de la piel, de los faneros y/o de las mucosas.

10 Clasificadas en el reino de los *Fungi*, los hongos son unos organismos eucariotas, heterótrofos frente al carbono, absorbótrofos, que se reproducen por esporulación. Los hongos microscópicos se subdividen en mohos, dermatofitos y levaduras (organismos unicelulares). Algunos hongos microscópicos pueden provocar en el ser humano unas afecciones parasitarias de la piel, de los faneros y de las vísceras.

15 Las micosis son unas parasitosis causadas por la proliferación de hongos microscópicos parásitos del organismo. Entre las micosis más frecuentes, se pueden citar las candidiasis y las pitirosporiasis, que son provocadas por la proliferación de levaduras de la piel.

20 Las candidiasis son unas afecciones que se deben a una levadura del género *Candida*. Existen dos formas de candidiasis por su evolución: las micosis agudas (las más frecuentes), que se deben a unos factores locales, y las micosis crónicas (raras), cuyo tratamiento es más difícil y que se deben a veces a una deficiencia del sistema inmunitario.

25 Las candidiasis cutáneas (que afecta la piel) se localizan esencialmente a nivel de los pliegues del cuerpo y están favorecidas por la maceración (exceso de humedad o insuficiencia de desecación de la piel). Las candidiasis cutáneas se traducen por la presencia de un intertrigo, es decir una lesión que empieza en el fondo de los pliegues cutáneos, que se vuelve eritematosa (coloración roja) y que termina por supurar y provocar un prurito (picores). Las candidiasis cutáneas también se pueden encontrar a nivel de las uñas, en su base. Provocan lo que se denomina un uñero, dicho de otra manera un panadizo superficial.

30 Las candidiasis bucales provocan un muguete que se caracteriza por una coloración blanquecina y rojo vivo sobre la cara interna de las mejillas. Las candidiasis bucales aparecen esencialmente en las personas que padecen una ausencia de saliva (asialia). En los individuos inmunodepresivos (que presentan un descenso de las defensas inmunitarias), como los que padecen el VIH (sida) y en los individuos portadores de aparatos dentales, las candidiasis bucales aparecen más fácilmente.

35 Las candidiasis genitales son el origen en la mujer de vulvo-vaginitis con pérdidas blancas y en el hombre de balanito (inflamación del prepucio). Las candidiasis genitales masculinas son el origen de un prurito y de un flujo uretral bastante frecuente. Otras candidiasis son unas agravaciones del eritema glúteo del lactante, debido a la maceración y al aumento del pH que se vuelve alcalino.

40 Las pitirosporiasis son unas infecciones muy frecuentes de la piel debidas a una levadura del género *Pityrosporum*.

Existen diferentes tipos de pitirosporiasis, en particular:

45 - la pitiriasis versicolor es una dermatosis que se caracteriza por la aparición de una rojez difusa (eritema) asociada a una descamación muy ligera (pequeña caída de caspa de piel) y debida a la germinación de una levadura (de nombre *Pityrosporum orbiculare*, denominada también *Microsporum furfur* o *Malassezia furfur*),

50 - la pitiriasis del cuero cabelludo se caracteriza por la presencia de caspa (escamas de tamaño variable) asociadas a veces a picores,

55 - la dermatosis de Brocq se caracteriza por la presencia de cualquier pequeño medallón de coloración roja cuyo centro es más pálido, asociada a una pequeña caída de fragmentos de piel, a veces con picores, y que se localizan en la parte delantera del pecho,

- la dermatitis seborreica se caracteriza por la presencia de pequeñas placas de coloración rojiza o a veces amarillo-anaranjado, recubiertas de escamas (pequeños trozos de piel) de aspecto líquido (graso), sin picores.

60 Estas lesiones dermatológicas se encuentran en la parte alta de la cara en el límite del cuero cabelludo, de las cejas y a nivel de las aletas de la nariz.

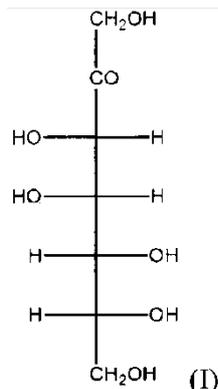
65 - la foliculitis pitiriospórica se localiza a nivel de la espalda. Se caracteriza por pequeños granos sobresalientes y se acompaña de un ligero picor.

Se conocen tratamientos para prevenir o tratar estas micosis, o sus manifestaciones, pero el experto en la materia

está siempre investigando tratamientos alternativos.

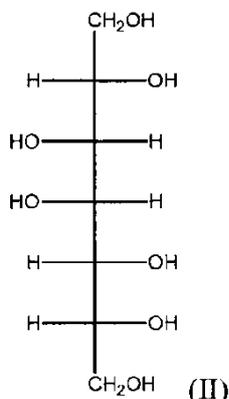
5 Ahora bien, los inventores han descubierto, de manera inesperada y sorprendente, que unos azúcares de C₇, la manoheptulosa y las mezclas de manoheptulosa y de perseitol, en particular los extraídos del aguacate, permitían provocar la aglomeración o la agregación física de estos hongos impidiendo que penetren en las células y por lo tanto inhibiendo su patogenicidad.

La D-manoheptulosa, primera cetoheptosa identificada en 1916 por La Forge, de fórmula general (I)



10 se encuentra en algunas plantas, en particular en la alfalfa (*Medicago sativa L.*), en el aguacate, en el higo (*Ficus officinalis L.*) en la siempreviva (*Sedum spectabile Bor.*) y en la primula (*Primula officinalis Jacq.*). Sin embargo, es en el aguacate donde se encuentran las cantidades más importantes en D-manoheptulosa. La D-manoheptulosa ya se ha utilizado en aplicaciones terapéuticas. Por ejemplo, la solicitud de patente WO 95/03809 describe la utilización de la D-manoheptulosa, como inhibidor de glucoquinasa, para inhibir el desarrollo de las células tumorales, y la solicitud US 2003/0092669 describe un complemento alimenticio oral que comprende D-manoheptulosa, que permite disminuir la tasa de insulina y que permite así una pérdida de peso.

20 El perseitol, forma polioli de la D-manoheptulosa, de fórmula general (II)



25 se encuentra asimismo en el aguacate, en particular en el fruto o en el hueso del aguacate.

Según la publicación "Search for pharmacochemical leads from tropical rainforest plants", Hitotaka Shibuya *et al.* Pure Appl. Chem., vol. 71, n° 6, p. 1109-1113, 1999, el perseitol, asociado a un ión potasio, permite inhibir la incorporación de leucina-3H en células tumorales de ascitis sarcomatosa de Ehrlich.

30 La utilización de estos azúcares (perseitol y D-manoheptulosa) para estimular la síntesis de las beta-defensinas humanas (en particular HBD-2) ya ha sido descrita (documento WO 2005/115421).

Se ha descrito la utilización de estos azúcares en la prevención y el tratamiento de enfermedades relacionadas con una deficiencia del sistema inmunitario (documento FR 2 869 543).

35 La invención tiene por objeto la utilización de por lo menos un azúcar de C₇ seleccionado de entre el grupo constituido por la manoheptulosa, las mezclas de manoheptulosa y de perseitol, para la preparación de una composición destinada a la prevención y/o al tratamiento, en el recién nacido y en el niño de corta edad, de micosis seleccionadas de entre el grupo constituido por las candidiasis, y las pitirosporiasis seleccionadas de entre el grupo

constituido por la pitiriasis versicolor, la foliculitis pitirospórica y la dermatitis seborreica.

Los inventores han constatado que cuando estos azúcares de C7 se ponen en contacto con unas levaduras particulares del género *Candida* y *Pityrosporum*, estos azúcares son capaces de provocar la agregación de dichas levaduras. Una vez agregadas, dichas levaduras tienen una capacidad restringida para moverse; como su tamaño es más importante, ya no pueden penetrar en los queratinocitos.

Se supone que esta agregación se debe a la presencia de restos de manosa en la superficie de estas levaduras. En efecto, mientras estos azúcares de C7 son capaces de provocar la aglomeración de estas levaduras, no inducen la aglomeración de hongos desprovistos en superficie de estos restos o de bacterias, tales como *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *S. pyogenes* (que no tienen restos de manosa en su superficie).

Las levaduras consideradas en la invención presentan por lo tanto ventajosamente unos restos de manosa en su superficie.

Además, los inventores han descubierto que estos azúcares de C7 son capaces de inhibir la patogenicidad de las levaduras.

Uno de los modos de acción de las levaduras consiste en modular la acción proinflamatoria del hospedante para asegurar su supervivencia (así, la levadura *M. furfur* es capaz de disminuir la producción de citoquinas proinflamatorias que supuestamente luchan contra su propagación tales como la IL-1 α , IL-6 y TNF- α , y de aumentar la producción de TGF β -1 (citoquina inmunosupresora y antiinflamatoria) por los queratinocitos). La supresión de estas interleucinas permite que las levaduras sobrevivan en el hospedante sin generar por su parte una respuesta antiinflamatoria.

Ahora bien, se ha constatado que cuando los queratinocitos están pretratados con estos azúcares de C7, estos queratinocitos recuperan su capacidad de respuesta con una reacción proinflamatoria correcta frente a las levaduras. Los azúcares de C7 son por lo tanto capaces de inhibir la patogenicidad de las levaduras y restablecer las capacidades de defensa de los queratinocitos que se vuelven intolerantes a las levaduras.

En el marco de la presente invención, las candidiasis consideradas son en particular las seleccionadas de entre el grupo constituido por los intertrigos candidiásicos, las candidiasis bucodigestivas, las candidiasis genitales adultas o del niño, las onixis y perionixis candidiásicas, la candidiasis mucocutánea crónica y las foliculitis candidiásicas.

Las candidiasis están provocadas por unas levaduras del género *Candida*, y en primer lugar por *C. albicans*. En algunas condiciones fisiológicas (embarazo), patológicas (diabetes) o iatrogénicas (tratamiento por hormonas, en particular corticoides, por antibióticos o inmunodepresivos), las *Candida* pueden volverse patógenas y provocar unas manifestaciones cutáneas y mucosas diversas.

Además de los factores generales citados anteriormente, los intertrigos candidiásicos están favorecidos por la obesidad, la maceración y la falta de higiene.

Las candidiasis bucodigestivas pueden alcanzar todos los segmentos del aparato digestivo. Se distinguen la perleche, la queilitis, la estomatitis (mugquete). Estas candidiasis se marcan frecuentemente por un eritema.

Las candidiasis genitales se encuentran sobre todo en los adultos o por extensión de una dermatitis glútea en el niño. Se distinguen la vulvovaginitis candidiásica, la uretritis (frecuentemente en los diabéticos), las balanitis y balanopostitis y la candidiasis genitoglútea del niño. La candidiasis genitoglútea infantil afecta los niños de corta edad, y se conoce generalmente bajo el nombre de eritema de glútea (que puede tener diferentes causas).

Los onixis y perionixis candidiásidas están favorecidas por la humedad.

Las candidiasis mucocutáneas crónicas son unas infecciones crónicas, cutáneas y mucosas, que aparecen en pacientes que padecen una deficiencia inmunitaria.

Las foliculitis candidiásicas están asociadas particularmente a la heroínomanía y son el reflejo de una septicemia.

En una variante preferida de la invención, las candidiasis se seleccionan de entre el grupo constituido por las candidiasis genitoglúteas del niño, en particular el eritema glúteo.

En el marco de la presente invención, las pitirosporiasis consideradas se seleccionan de entre el grupo constituido por la pitiriasis versicolor, la foliculitis pitirospórica y la dermatitis seborreica.

Por definición, un estado pelicular consiste en una descamación no inflamatoria del cuero cabelludo. La dermatitis seborreica se distingue de ello por la presencia de un eritema y por una extensión de la enfermedad más allá del cuero cabelludo. *Malassezia sp* desempeña una función central, responsable de una reacción inflamatoria que

conduce a las alteraciones epidérmicas.

En una variante preferida de la invención, las pitirosporiasis se seleccionan de entre el grupo constituido por la foliculitis pitirospórica y la dermatitis seborreica.

5 En la invención, las micosis consideradas son las candidiasis (en particular las que se deben a la proliferación de *Candida spp*, en particular de *C. albicans*) y las pitirosporiasis (en particular las que se deben a la proliferación de *Malassezia spp*, en particular de *M. furfur*).

10 Las levaduras del género *Malassezia (Malassezia spp)* están asociadas a numerosas enfermedades sistémicas y cutáneas, ya sean su causa, ya sea que estén asociadas. Como ejemplo de enfermedades relacionadas con *Malassezia spp*, se pueden citar la pitiriasis versicolor, la dermatitis seborreica, la caspa, la foliculitis, la papilomatosis confluyente reticulada, y la blefaritis seborreica. Se ha demostrado asimismo que *Malassezia spp* está asociada a infecciones más profundas, tales como la mastitis, la sinusitis, la artritis purulenta, la otitis maligna externa, la septicemia con hongos, la angeitis, la peritonitis y la meningitis. (Helen Ruth Ashbee, recent developments in the immunology and biology of *Malassezia species*, HEMS Immunol. Med. Microbiol. 47 (2006) 14-23).

20 Ahora bien, los inventores han demostrado que los azúcares de C7 según la invención son capaces de provocar la aglomeración de las levaduras (que tienen entonces un tamaño demasiado importante y ya no pueden penetrar en las células) y de reequilibrar la tolerancia de los queratinocitos frente a estas levaduras. Estas levaduras pierden de su capacidad de invasión y su patogenicidad, sin que los azúcares a estas concentraciones tengan la capacidad de matar o inhibir el crecimiento de los agresores (ni antifúngico ni fungistasis).

25 Además, estos azúcares de C7 tienen un modo de acción que es un modo físico y no químico. Así, presentan una eficacia a largo plazo, al contrario de los efectores químicos que son susceptibles de inducir unas resistencias por parte de los patógenos.

30 Este efecto a largo plazo es particularmente interesante, ya que permite tratar a los pacientes que padecen micosis insensibles a los tratamientos clásicos que existen hoy en día, debido en particular a una resistencia a los efectores químicos utilizados por parte de las levaduras.

35 Los azúcares de C7 según la invención son por lo tanto útiles en el tratamiento y la prevención de micosis. Pueden también estar asociados a otras medicaciones para el tratamiento de enfermedades (enfermedades cutáneas principalmente) en las que la proliferación de las levaduras puede ser una manifestación de éstas sin ser la causa de las mismas.

Según una variante ventajosa de la invención, los azúcares de C7 según la invención se utilizan en el marco de un tratamiento del eritema glúteo. Se pueden utilizar solos o en asociación con otros principios activos.

40 Es interesante señalar que la acción física de los azúcares de C7 según la invención sobre la agregación de las levaduras no perturba el equilibrio cutáneo, que es particularmente frágil y sensible en los bebés y niños de corta edad. Así, estos azúcares están adaptados particularmente para el tratamiento de los bebés y niños de corta edad o personas que tienen un equilibrio cutáneo frágil, para quienes los tratamientos clásicos se deben utilizar con parsimonia debido a efectos secundarios indeseados que pueden ser severos.

45 Los principios activos que se pueden utilizar en asociación son el óxido de zinc, el talco, el óxido de titanio, la vitamina B5, los polifenoles, la anti-enzima (ureasa, lipasa, proteasa) de tipo isoflavona de soja, el acetato de oleilo, las emulsiones agua en aceite o en silicona que protegen la piel del niño.

50 Los principios activos que se pueden utilizar en asociación son también unos oligómeros procianidólicos (OPC) y unos antocianósidos, tales como los descritos en la solicitud EP 953 353.

55 Según otra variante ventajosa de la invención, los azúcares de C7 según la invención se utilizan en el marco de un tratamiento de la dermatitis seborreica. Se pueden utilizar solos o en asociación con otros principios activos.

60 Los principios activos que se pueden utilizar en asociación son los antifúngicos (ketoconazol, piritiona zinc, piroctona olamina, etc.) clásicos, las antilipasas, las sales de selenio y de litio, los betunes (coal tar, ichtiol pale, etc.), los agentes anti-inflamatorios, los exfoliantes o queratorreguladores (AHA, ácidos polihidroxilados, BHA libres esterificados o sustituidos, etc.).

65 En el marco de la invención, la expresión "azúcar de C7" significa unos azúcares cuyo motivo azúcar comprende 7 átomos de carbono. El azúcar de C7 se selecciona ventajosamente de entre el grupo constituido por la manoheptulosa, y las mezclas de manoheptulosa y de perseitol.

La fuente de D-manoheptulosa y/o de perseitol puede ser un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate o de

otra planta. Si no, la D-manoheptulosa y el perseitol están disponibles comercialmente (origen sintético). Según una variante ventajosa de la invención, la fuente de D-manoheptulosa y/o de perseitol es un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate.

5 El extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate se puede obtener directamente a partir de cualquier parte del aguacate o del árbol de aguacate, tal como la fruta, la piel, el hueso, la hoja o las raíces del árbol de aguacate. Es posible asimismo obtener un extracto peptídico de aguacate a partir de coproductos de la industria de transformación del aguacate, entre los cuales se pueden citar de manera no exhaustiva: la pulpa fresca de aguacate, la pulpa congelada, deshidratada, las tortas de aguacate procedentes de los procedimientos de extracción del aceite (extracción mecánica y/o por disolvente del fruto previamente deshidratado), las materias sólidas desaceitadas procedentes de los procedimientos de extracción de aceite por vía húmeda (procedimiento denominado de centrifugación), las materias sólidas desaceitadas procedentes de los procedimientos de extracción de aceite de aguacate por vía enzimática, los purés de aguacate brutos (guacamole), los desechos sólidos procedentes de las unidades de producción de estos purés. El extracto se obtiene ventajosamente a partir del fruto fresco del árbol de aguacate. Los frutos podrán ser seleccionados de entre las variedades *Hass*, *Fuerte*, *Ettinger*, *Bacon*, *Nabal*, *Anaheim*, *Lula*, *Reed*, *Zutano*, *Queen*, *Criola Selva*, *Mexicana Canta*, *Region Dschang*, *Hall*, *Booth*, *Peterson*, *Collinson Redn*, más ventajosamente de entre las variedades *Hass*, *Fuerte* y *Reed*. Preferentemente, se considerarán las variedades *Hass*, *Fuerte*, *Ettinger* y *Bacon*, y más ventajosamente las variedades *Hass* y *Fuerte*.

20 El fruto del árbol de aguacate está constituido principalmente por agua, por pulpa, por aceite y por hueso. Las proporciones de estos constituyentes son, al igual que cualquier materia natural y vegetal, extremadamente variables. Sin embargo, se admiten generalmente los datos de composición medios siguientes, expresados en porcentaje de fruto fresco, proporcionados en la tabla 1 siguiente:

25 Tabla 1

Agua	70-85%
Proteínas	1,5-4,5%
Lípidos	12-23%
Azúcares	1,5-5%
Fibras	1,1-1,6%

De hecho, el aguacate no es particularmente rico en polisacáridos. Sin embargo, la naturaleza de los monosacáridos solubles es muy particular, tales como el perseitol o la D-manoheptulosa constituidos por 7 átomos de carbono.

30 El extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate es susceptible de ser obtenido mediante un procedimiento que comprende las etapas sucesivas siguientes:

- 35 - obtener una torta de aguacate, ventajosamente del fruto de aguacate, por secado del aguacate y después extraer los lípidos (aceite); y después
- deslipidar completamente dicha torta, y lavar con agua o con un medio hidroalcohólico y después decantar y centrifugar con el fin de recuperar una fracción soluble rica en azúcares de C7 (eliminación de la torta);
- 40 - desmineralizar sobre resina iónica dicha fracción soluble, obtenida en la etapa anterior; y después
- ultrafiltrar a 10.000 daltons; y
- 45 - llegado el caso, concentrar al vacío y acondicionar.

La primera etapa del procedimiento consiste en secar el fruto y después en deshuesarlo. Así, después de cortar el fruto en finas láminas, su secado se puede realizar mediante el conjunto de las técnicas conocidas por el experto en la materia, entre las cuales se pueden citar el secado con aire caliente, la liofilización o también el secado osmótico. De manera general, la temperatura durante esta etapa de secado se mantendrá ventajosamente, sea cual sea la técnica utilizada, inferior o igual a 80°C. En el marco del presente procedimiento, por razones de facilidad de realización y por razones de costes, se prefiere el secado en secaderos ventilados, en capa delgada y bajo corriente de aire caliente, a una temperatura comprendida entre 70 y 75°C. La duración de la operación puede variar de 5 a 72 horas.

55 Los lípidos del fruto secado se extraen a continuación o bien por vía mecánica en una prensa de tornillo continuo, o también por vía química, con la ayuda de un disolvente tal como el hexano, en un extractor de tipo soxhlet o en un extractor continuo de banda, de tipo De Smet[®], en particular según el procedimiento descrito en la solicitud FR 2 843 027, o mediante un procedimiento que utiliza el CO₂ supercrítico. Entre los intereses principales del procedimiento, el aceite coproducido constituye un producto evidentemente valorizable directamente. Es por eso que se prefiere la extracción de los lípidos por vía mecánica. El fruto seco y deshuesado, también denominado torta,

60

puede sufrir después las etapas siguientes:

- deslipidación completa, en particular con acetona y/o etanol,
- decantación y después lavado de la torta con agua y/o una mezcla hidroalcohólica,
- centrifugación, filtración, recuperación de la fracción soluble (eliminación de la torta),
- concentración,
- desmineralización por intercambio de iones,
- ultrafiltración con un umbral de corte de 10 kDa,
- concentración al vacío, adición de conservante y acondicionamiento.

De manera general, el extracto acuoso final puede contener en peso del 0,1 al 20% de materia seca, ventajosamente del 1 al 10% de materia seca, aún más ventajosamente del 3 al 5% de materia seca. La cantidad en azúcares de C7, es decir en D-manoheptulosa y en perseitol, en la materia seca está comprendida ventajosamente entre el 50 y el 100%, más particularmente entre el 65 y el 90% en peso, con respecto al peso total de la materia seca. Los datos analíticos medios de una solución acuosa al 5% de extracto seco, obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente, se proporcionan en la tabla 2 siguiente:

Tabla 2

pH (dilución 1/4)		3-5
Absorbancia (dilución 1/2)	420 nm	Inferior a 0,200
	550 nm	Inferior a 0,050
Azúcares de C7 / materia seca		50-100%

La composición relativa en azúcares del extracto hidrosoluble, en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto, responde ventajosamente a los criterios siguientes (composición relativa determinada por HPLC; high performance liquid chromatography = cromatografía líquida de alto rendimiento):

- D-manoheptulosa 0 a 100%, en particular 5 a 80%,
- Perseitol 0 a 100%, en particular 5 a 80%,
- Sacarosa inferior al 10%
- Glucosa inferior al 10%,
- Fructosa inferior al 10%

El extracto hidrosoluble de azúcar de aguacate comprende ventajosamente, con respecto al peso total de la materia seca, del 10 al 80% en peso de D-manoheptulosa, más ventajosamente del 15 al 70% en peso de D-manoheptulosa. El extracto hidrosoluble de aguacate comprende ventajosamente, con respecto al peso total de la materia seca, del 20 al 80% en peso de perseitol, más ventajosamente del 25 al 70% en peso de perseitol.

Preferentemente, la composición relativa en azúcares del extracto hidrosoluble, en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto, responde a los criterios siguientes (composición relativa determinada por HPLC):

- D-manoheptulosa 25 a 60%,
- Perseitol 25 a 60%,
- Sacarosa inferior al 10%
- Glucosa inferior al 10%,
- Fructosa inferior al 10%

De manera sorprendente, los inventores han constatado un efecto de sinergia entre la D-manoheptulosa y/o el perseitol y los azúcares minoritarios (fructosa, glucosa, sacarosa) presentes en el extracto de azúcares de aguacate.

El extracto obtenido podrá ser eventualmente liofilizado con el fin de obtener un polvo sólido (extracto seco), totalmente hidrosoluble.

El extracto obtenido podrá eventualmente ser fraccionado en cada azúcar purificado. Esta separación y purificación se puede realizar mediante el conjunto de las técnicas conocidas por el experto en la materia, entre las cuales se pueden citar de manera no exhaustiva la precipitación/filtración, la recristalización, o también la separación por cromatografía tal como el procedimiento I.S.M.B. (Improved Simulated Moving Bed).

En el marco de la presente invención, la composición puede comprender además (con o sin los compuestos listados anteriormente) unos ácidos orgánicos, unos azúcares metabolizables y no metabolizables por el organismo, unos excipientes tales como unos polioles, unas maltodextrinas, unos derivados de sílice, unos óxidos de titanio, unos glicoles como el pentilenglicol o el butilenglicol, el caprililglicol, unos principios activos para el mantenimiento de la flora cutánea.

En el marco de la presente invención, la composición puede comprender además (con o sin los compuestos listados

- anteriormente) por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo constituido por los glicolientes, los agentes hidratantes, los activadores de la síntesis de queratina, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes que reestructuran la barrera cutánea (activadores de la síntesis de los lípidos cutáneos, agonistas PPAR o Peroxysome Proliferator Activated Receptor), los activadores de la diferenciación de los queratinocitos (retinoides, calcidone[®], el calcio, vitamina D3, vitamina C), los activadores de la proliferación de los queratinocitos (retinoides y vitamina B5), los antibióticos, los agentes antibacterianos, los compuestos antifúngicos (sorbato de potasio, parabenos, piroctona olamina, piritiona zinc, ciclopirox, sales de selenio, y los reguladores de la descamación - coal tar y ichthyol pale), los agentes antivirales, los seborreguladores, tales como los inhibidores de 5-alfa reductasa, en particular el activo 5-alfa Avocuta[®] comercializado por los Laboratoires Expanscience, los inmunomoduladores, tales como el tacrolimus, el pimecrolimus, las oxazolinas, los conservantes, los agentes anti-irritantes (aguas termales y derivados de avena), los agentes calmantes, filtros y pantallas solares, los agentes antioxidantes, los factores de crecimiento, los agentes cicatrizantes o las moléculas eutróficas, los medicamentos y los agentes anti-inflamatorios, y los compuestos que contienen unos insaponificables de aceites vegetales.
- 15 Los activadores de la síntesis de queratina que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente los retinoides, los péptidos de lupino (comercializados por la compañía Silab), unas proteínas claves del estrato córneo o granulosum (queratinas).
- 20 Los antibióticos que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente el ácido fucídico, la penicilina, las tetraciclinas, la pristinamicina, la eritromicina, la clindamicina, la mupirocina, la minociclina, la doxiciclina. Los agentes antivirales que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con estos azúcares de C7 son ventajosamente el aciclovir y el valaciclovir. Los agentes anti-irritantes que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con estos azúcares de C7 son ventajosamente la glicina, los azúcares y/o péptidos de lupino, la Cyclocéramide[®] (derivado de oxazolina).
- 25 Los agentes calmantes que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente el alfa bisabolol, los derivados de regaliz. Los queratorreguladores que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente los alfa-hidroxi ácidos y sus derivados. Un queratolítico que se puede utilizar en el marco de la presente invención en asociación con estos azúcares de C7 es en particular el ácido salicílico y sus derivados. Los agentes antioxidantes que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7 son ventajosamente las vitaminas (C, E), los oligoelementos (cobre, zinc, selenio). Los factores de crecimiento que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con estos azúcares de C7 son ventajosamente la becaplermina y el TGF-beta (Transforming Growth Factor bêta).
- 30 Los agentes cicatrizantes que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente la vitamina A, el pantenol, el Avocadofurane[®], el óxido de zinc, el magnesio, el silicio, el ácido madecásico o asiático.
- 35 Los medicamentos que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente los medicamentos apropiados para una administración por vía tópica u oral, para la prevención y/o el tratamiento de la atopia (corticoides, emolientes), del acné (antibióticos, peróxido de benzoilo, retinoides, ácido azelaico, vitamina PP, zinc, ciclinas), del eczema (inmunomoduladores, emolientes, aceite de salmón, de borraja, los prebióticos, los probióticos) o de la soriasis (corticoides, calcipotriol, calcitriol, tazaroteno, aceite de enebro, acitretina, terapia PUVA). Los agentes anti-inflamatorios que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación la D-manoheptulosa y/o perseitol son ventajosamente unos agentes anti-inflamatorios esteroideos (AIS), tales como los corticoides, o no esteroideos (AINS).
- 40 Los agentes que reestructuran la barrera cutánea, que permiten estimular la síntesis de los lípidos claves de la epidermis, y que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente unos concentrados de girasol, aún más ventajosamente unos concentrados de girasol linoleicos, tales como el principio activo comercializado por los Laboratoires Expanscience, Soline[®] (véase la solicitud internacional WO 01/21150), unos insaponificables de aceite vegetal, tal como el Avocadofurane[®] (véase la solicitud internacional WO 01/21150), unos agonistas PPAR (rosiglitazona, pioglitazona). Los agentes reestructurantes están presente ventajosamente en una proporción que va del 0,001 al 30% en peso, con respecto al peso total de la composición o del medicamento. Los compuestos antifúngicos que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7, ventajosamente la D-manoheptulosa y/o el perseitol, son ventajosamente el econazol y el ketoconazol.
- 45 Los conservantes antisépticos que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación con los azúcares de C7 según la invención son por ejemplo el triclosán, la clorhexidina, los amonios cuaternarios. Los inmunomoduladores que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente el tacrolimus, el pimecrolimus y las oxazolinas.
- 50
- 55
- 60
- 65

Las oxazolinas que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente unas oxazolinas seleccionadas de entre el grupo constituido por la 2-undecil-4-hidroximetil-4-metil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 4-hidroximetil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroximetil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroximetil-1,3-oxazolin. De manera aún más ventajosa, dicha oxazolina es la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, denominada OX-100 o Cyclocéramide®.

Los compuestos que contienen unos insaponificables de aceites vegetales que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los azúcares de C7 según la invención se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por los lípidos furánicos de aguacate, los insaponificables de aguacate y de soja, los concentrados de aceite de lupino, los concentrados de aceite de girasol, y sus mezclas.

Los lípidos furánicos de aguacate que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente unos 2-alkil-furanos naturales, en particular el principio activo Avocadofurane® comercializado por los Laboratoires Expanscience, que se pueden obtener mediante el procedimiento descrito en la solicitud internacional WO 01/21605.

Los insaponificables de aguacate y de soja que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente una mezcla de insaponificables de aguacate furánico y de insaponificables de soja, en una relación respectiva de aproximadamente 1/3-2/3. Los insaponificables de aguacate y de soja son aún más ventajosamente el producto Piasclédine®, comercializado por los Laboratoires Expanscience.

Los concentrados de aceite de lupino que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente unos concentrados obtenidos por destilación molecular de aceite de lupino, ventajosamente de lupino blanco suave, tales como los descritos en la solicitud internacional WO 98/47479. Contienen ventajosamente aproximadamente el 60% en peso de insaponificables.

Los concentrados de aceite de girasol que se pueden utilizar en el marco de la presente invención en asociación, ventajosamente con un efecto de sinergia, con los azúcares de C7 según la invención son ventajosamente unos concentrados de girasol linoleicos, tales como el principio activo comercializado por los Laboratoires Expanscience, Soline® (véase la solicitud internacional WO 01/21150).

Según una variante ventajosa de la invención, la composición según la invención comprende además por lo menos un agente seleccionado de entre el grupo constituido por los antifúngicos (clásicos farmacéuticos o cosméticos, tales como los definidos anteriormente), antibacterianos (tales como los definidos anteriormente), antibióticos (clásicos o endógenos, tales como los definidos anteriormente), los antivirales (tales como los definidos anteriormente), extractos vegetales lipídicos que contienen unos insaponificables tales como los concentrados de girasol, los concentrados de aguacate y los concentrados de soja (tales como los definidos anteriormente), óxido de zinc, vitaminas (tales como las definidas anteriormente) y péptidos y azúcares vegetales (tales como los definidos anteriormente), los anti-inflamatorios (tales como los definidos anteriormente), los activadores de la diferenciación y/o de la proliferación de los queatinocitos (tales como los definidos anteriormente).

La composición (es decir el producto final destinado a ser comercializado) comprende ventajosamente 0,001 al 20% en peso, más ventajosamente 0,001 al 10% en peso, aún más ventajosamente 0,01 al 10% en peso, aún más ventajosamente 0,01 al 5% en peso, aún más ventajosamente 0,01 al 2% en peso de azúcares de C7 según la invención, con respecto al peso total de la composición. Los azúcares de C7 son la manoheptulosa, y las mezclas de manoheptulosa y de perseitol. Según una variante ventajosa de la invención, la composición comprende ventajosamente 0,01 al 20% en peso, más ventajosamente 0,01 al 10% en peso, aún más ventajosamente 0,05 a 5% en peso, aún más ventajosamente 0,05 a 2% en peso de un extracto de azúcares de aguacate tal como se ha definido anteriormente, con respecto al peso total de la composición.

Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de la composición pueden ser determinados según los criterios tenidos en cuenta generalmente en la prescripción de un tratamiento farmacéutico o dermatológico/cosmetológico o veterinario por vía local o sistémica.

Ejemplo 1: preparación de un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate.

Se cortan 50 kg de aguacates frescos, de la variedad Hass, en finas láminas de 2 a 5 mm de grosor, hueso incluido, con la ayuda de un cortador de disco. La herramienta de secado es una estufa termostática con corriente de aire caliente. Los aguacates cortados son repartidos sobre un grosor de 4 a 5 cm sobre unas rejillas a diferentes niveles. La temperatura de secado se fija a 80°C, su duración es de 48 horas. Una vez secados, los frutos son sometidos a una presión en frío. Esta operación se realiza sobre una pequeña prensa Komet® de laboratorio. Se obtienen

entonces 4 kg de frutos secos deslipidados denominados torta.

Los frutos deslipidados se trituran entonces en frío y se extraen después a reflujo, en presencia de 25 litros de etanol. El polvo sin lípidos se recupera entonces por filtración sobre Büchner y se seca en estufa a 50°C, durante 5 horas.

La torta se lava entonces mediante una mezcla hidroalcohólica 70/30 (10 litros) y después se separa por centrifugación. La fracción soluble (líquido) se recoge para ser purificada y concentrada según el método de realización siguiente:

- * Desmineralización con la ayuda de resinas iónicas: desmineralización de los azúcares de C7 por paso sobre resinas OH⁻, y después sobre resina H⁺.
- * Ultrafiltración sobre 10.000 Da: la ultrafiltración se realiza con un sistema equipado con 4 membranas de umbral de corte 10 kDa.
- * Concentración al vacío: la concentración del extracto purificado se realiza con la ayuda de un evaporador al vacío hasta la obtención de una materia seca próxima al 6%.
- * Acondicionamiento: la concentración del extracto se ajusta al 5% de materia seca, después se realiza una filtración esterilizante con una membrana de 0,2 µm de umbral de corte.

La tabla 3 siguiente da la composición del extracto de azúcares de aguacate de C7, al 5% de materia seca, preparado según el protocolo descrito anteriormente:

Tabla 3

Aspecto	Solución de color amarillo pálido
Criterios analíticos	
Materia seca	5%
pH	4,0
Absorbancia a 420 nm (dilución 1/2)	0,008
Absorbancia a 550 nm (dilución 1/2)	0,004
Composición (%/materia seca)	
Sacarosa	1,8
Glucosa	3,0
D-manoheptulosa	38,6
Fructosa	4,4
Perseitol	38,0

Según este mismo procedimiento, se ha preparado otro extracto, cuyo valor de pH, absorbancia y contenido en azúcares de C7 se proporcionan en la tabla 4 siguiente. La cantidad en azúcares de C7 corresponde a la suma del perseitol y de la D-manoheptulosa analizada por HPLC.

Tabla 4

Materia seca		5%
pH		4,0
Absorbancia (dilución 1/2)	420 nm	0,010
	550 nm	0,005
Azúcares de C7/ materia seca		83,6

Ejemplo 2: Efectos del extracto de azúcares de aguacate sobre la patogenicidad de levaduras

Se han analizado los efectos del extracto de azúcares de aguacate descrito en el ejemplo 1 (AV119) sobre las capacidades de invasión de levaduras entre los cuales se encuentra *Malassezia furfur* (una levadura dimorfa y lipodependiente que es un comensal de la flora cutánea normal humana) y *Candida albicans*. Se ha analizado asimismo el efecto de estas levaduras y de AV119 sobre la expresión de las citoquinas proinflamatorias e inmunomoduladoras de los queratinocitos.

1. Microorganismos utilizados

Staphylococcus aureus ATCC 29737, *Streptococcus pyogenes* ATCC 10389, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25619, *Candida albicans* ATCC 53324 y *Malassezia furfur* ATCC 12078 obtenidos de American Type Culture Collection (Rockville, MD USA).

Las cepas bacterianas se utilizan como control negativo y la levadura *C. albicans* se utiliza como control positivo. La diana principal del estudio es *Malassezia furfur*.

5 2. Cultivo celular y tratamiento

Los ensayos se realizan sobre unos queratinocitos humanos normales obtenidos a partir de muestras quirúrgicas de piel normal de adulto.

10 3. Estudio del efecto de AV119 sobre la viabilidad y el crecimiento de los microorganismos:

Con el fin de estudiar los efectos de AV119 sobre la viabilidad de *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *C. albicans* y *M. furfur*, se utilizan diferentes concentraciones de AV119 (0,03% a 0,5% de materia seca) para determinar si hay una inhibición del crecimiento de las bacterias y levaduras.

15 La actividad anti-microbiana se determina mediante el método modificado de difusión en gel de agar de Perez *et al.* (Perez C. *et al.* An antibiotic assay by the agar well diffusion method. Acta Biologiae et Medicine Experimentalis.1990; 15: 113-115).

20 Las placas se incuban a $35 \pm 2^\circ\text{C}$ durante 24 horas, salvo para *C. albicans* (incubación a 30°C) y *M. furfur* (incubación a 30°C durante 4 días). La medición del diámetro de la zona de inhibición permite concluir sobre el efecto antimicrobiano.

25 La determinación de los microorganismos vivos se ha realizado al cabo de 24h de contacto AV119/microorganismo por recuento de las unidades que forman colonia (UFC) sobre el medio agar selectivo con el fin de excluir un efecto antimicrobiano directo de AV119.

30 Los resultados obtenidos muestran que los microorganismos analizados (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. pyogenes*, *M. furfur* y *C. albicans*) son todos resistentes a AV119. En efecto, a todas las concentraciones ensayadas, no se ha observado ningún efecto significativo sobre la viabilidad o el crecimiento de las bacterias y levaduras.

Estos resultados permiten excluir un efecto bactericida directo de AV119.

35 4. Ensayo de invasión por *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *S. pyogenes*

Los queratinocitos se pretratan con 0,1% de AV119 durante 24 horas, y después se infectan con unas suspensiones de bacterias (a razón de 100 bacterias por célula) durante 2 horas a 37°C .

40 Las células se lavan a continuación, se someten a un periodo de incubación de 2 horas a 37°C y después se lisan. Los lisados celulares se diluyen entonces en PBS y se depositan sobre un medio selectivo de agar con el fin de cuantificar el número de bacterias intracelulares vivas.

AV119 no modifica las capacidades de invasión de *S. aureus*, *P. aeruginosa* y *S. pyogenes*

45 5. Ensayo de invasión por *M. furfur* y *C. albicans*

Los queratinocitos se pretratan durante 24 horas con 0,1% de AV119 y después se infectan por *M. furfur* (levadura/queratinocito: 30/1) o por *C. albicans* (levadura/queratinocitos: 10/1) durante 24, 48 o 72 horas.

50 A continuación, las células se lavan, se colorean (May-Grumwald-Giemsa) y se observan con el microscopio.

El porcentaje de incorporación se evalúa contando el número de queratinocitos en los que ha penetrado *M. furfur* o *C. albicans*.

55 Los resultados muestran que los azúcares inhiben la absorción de *M. furfur* y *C. albicans* (tabla 5).

En efecto, en los queratinocitos tratados con AV119, no se observa ninguna penetración de las levaduras (penetración observada en los queratinocitos no tratados).

60 Tabla 5. Efecto de AV119 sobre la capacidad de invasión de *Malassezia furfur* y *Candida albicans*

Condiciones de crecimiento	Número de levaduras internalizadas (media \pm SD)			
	<i>M. furfur</i>		<i>C. albicans</i>	
	48h	72h	48h	72h
Queratinocito-SFM medio	155 \pm 18	148 \pm 16	225 \pm 23	247 \pm 31

Condiciones de crecimiento	Número de levaduras internalizadas (media ± SD)			
	<i>M. furfur</i>		<i>C. albicans</i>	
	48h	72h	48h	72h
Queratinocito-SFM medio + 0,025% AV119	150 ± 21	153 ± 15	195 ± 18	205 ± 27
Queratinocito-SFM medio + 0,050% AV119	140 ± 19	137 ± 13	203 ± 13	197 ± 31
Queratinocito-SFM medio + 0,1% AV119	14 ± 7	16 ± 4	36 ± 11	32 ± 5
Queratinocito-SFM medio + 0,2% AV119	15 ± 4	19 ± 3	41 ± 6	37 ± 3

6. Ensayo de floculación

5 La floculación se cuantifica midiendo la densidad óptica (a 660 nm) de una suspensión de *M. furfur* y de *C. albicans* después de agitación y un periodo de reposo ulterior con el fin de permitir que los floculantes se sedimenten.

Los ensayos se realizan en presencia de 0,1% de AV119 o de glucosa (control negativo) o de manano (control positivo).

10 Los ensayos de floculación se realizan en presencia de diferentes concentraciones de CaCl₂, ya que los iones Ca²⁺ son necesarios para la floculación.

15 Los tubos se agitan durante 15 minutos y se dejan en reposo durante 15 minutos, y después se mide la densidad óptica a 660 nm.

Se observa una agregación; las células de levaduras forman amplios agregados

Tabla 6. Resultados (DO 660) floculación de *C. albicans*

Log[Ca ⁺⁺]	-1	0	1	2
<i>C. albicans</i>	1,95	1,97	1,82	1,91
<i>C. albicans</i> + AV119	1,93	1,2	0,7	0,6

20

Tabla 7. Resultados (DO 660) floculación de *M. furfur*

Log [Ca ⁺⁺]	-1	0	1	2
<i>M. furfur</i>	2	2,1	1,98	1,99
<i>M. furfur</i> + AV119	1,98	1,1	0,5	0,5

25 Se constata por lo tanto que en ausencia de AV119, las levaduras *C. albicans* y *M. furfur* no se agregan. La adición de AV119 provoca la floculación de estas dos levaduras.

7. Análisis de la expresión de citoquinas proinflamatorias por RT-PCR en tiempo real

30 Para determinar si AV119 interfiere con el mecanismo de acción de *M. furfur*, se analiza la expresión de algunas citoquinas, conocidas por ser reguladas por la levadura.

La expresión de ARNm de IL1 α , IL6, IL8 y TGF β 1 en los queratinocitos humanos se determina por RT-PCR en tiempo real.

35 Las células se pretratan con 0,1% de AV119 durante 24 horas, y después se tratan con *M. furfur* (levadura/queratinocitos: 30/1) durante 24 y 48 horas.

40 Es conocido que *M. furfur* actúa en particular disminuyendo la expresión de la citoquina IL1 α y aumentando la producción de TGF β 1. Así, la levadura modula la respuesta pro-inflamatoria del hospedante para permitir su supervivencia.

Los resultados (figuras 1A a 1D) demuestran que AV119 permite que los queratinocitos recuperen su capacidad para reaccionar ante la invasión por la levadura con una reacción pro-inflamatoria correcta:

45 **Leyenda de las figuras:**

Figura 1A: aumento de la tasa de IL-1 α (% con respecto al control) para, en el orden de izquierda a derecha:

- 50 AV119, 24 horas y 48 horas
- M. furfur, 24 horas y 48 horas
- AV119 + M. furfur, 24 horas y 48 horas.

Figura 1B: aumento de la tasa de IL-6 (% con respecto al control) para, en el orden de izquierda a derecha:

- 5 AV119, 24 horas y 48 horas
M. furfur, 24 horas y 48 horas
AV119 + M. furfur, 24 horas y 48 horas.

Figura 1C: aumento de la tasa de IL-8 (% con respecto al control) para, en el orden de izquierda a derecha:

- 10 AV119, 24 horas y 48 horas
M. furfur, 24 horas y 48 horas
AV119 + M. furfur, 24 horas y 48 horas.

Figura 1D: aumento de la tasa de TGF- β (% con respecto al control) para, en el orden de izquierda a derecha:

- 15 AV119, 24 horas y 48 horas
M. furfur, 24 horas y 48 horas
AV119 + M. furfur, 24 horas y 48 horas.

20 El tratamiento de los queratinocitos (infectados por *M. furfur*) por AV119 provoca un aumento de la producción de las citoquinas IL1 α , IL6, IL8 con respecto a los queratinocitos no tratados infectados por *M. furfur*. Este aumento alcanza el 43% para IL1 α (figura 1A) después de 24 horas de tratamiento, mientras que para IL-6 e IL-8 alcanza más del 100% (figuras 1B y 1C). A la inversa, una disminución significativa de la producción de TGF β 1 se observa después de 48 horas en respuesta al tratamiento por AV119 (figura 1D).

25 Estos resultados muestran que los queratinocitos recuperan su capacidad de defensa.

30 Por último, se ha investigado la eventual liberación de metabolitos de *M. furfur* en los sobrenadantes de los queratinocitos tratados. Se incuban unos queratinocitos tratados o no por AV119 con el sobrenadante obtenido de células tratadas por AV119 e infectadas por *M. furfur*. La respuesta de los queratinocitos no está modificada por la presencia o no del sobrenadante, lo cual indica la ausencia de un metabolito específico capaz de inducir una respuesta pro-inflamatoria en las células tratadas con AV119 e infectadas por *M. furfur*.

35 NB: Análisis estadístico:

Cada experimento se repite por lo menos 5 veces.

Los resultados están expresados en forma de la media \pm la desviación estándar (SD).

40 Se realizan unos ensayos ANOVA para cada experimento. El valor de p se evalúa generalmente entre 0,01 y 0,03, lo cual confirma la pertinencia estadística de los resultados obtenidos ($p > 0,05$).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización de por lo menos un azúcar de C₇ seleccionado de entre el grupo constituido por la manoheptulosa, las mezclas de manoheptulosa y de perseitol, para la preparación de una composición destinada a la prevención y/o el tratamiento, en el recién nacido y en el niño de corta edad, de micosis seleccionadas de entre el grupo constituido por
- las candidiasis, y
- 10 - las pitirosporiasis seleccionadas de entre el grupo constituido por la pitiriasis versicolor, la foliculitis pitirospórica y la dermatitis seborreica, en particular la dermatitis seborreica
- provocando la agregación de las levaduras del género *candida* y *pitirosporom*.
- 15 2. Utilización según la reivindicación 1, caracterizada porque las candidiasis se seleccionan de entre el grupo constituido por las candidiasis genitoglúteas infantiles, en particular el eritema glúteo.
- 20 3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la fuente de azúcares de C₇ es un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate.
- 25 4. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la fuente de azúcares de C₇ es un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate susceptible de ser obtenido mediante un procedimiento que comprende las etapas sucesivas siguientes:
- obtención de una torta de aguacate, ventajosamente del fruto de aguacate, por secado del aguacate y después extracción de los lípidos; y a continuación
 - critotrituración, deslipidación completa y extracción hidroalcohólica o acuosa de dicha torta, y después decantación y centrifugación con el fin de recuperar una fracción soluble rica en azúcares de C₇ (eliminación de la torta);
 - desmineralización sobre resina iónica de dicha fracción soluble, obtenida en la etapa anterior; y después
 - ultrafiltración a 10.000 daltons; y
 - concentración al vacío y acondicionamiento.
- 35 5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la fuente de azúcares de C₇ es un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate que comprende, en peso con respecto al peso total de la materia seca del extracto (composición relativa determinada por HPLC):
- D-manoheptulosa 1 a 90%,
 - Perseitol 1 a 90%,
 - Sacarosa inferior al 10%
 - Glucosa inferior al 10%,
 - Fructosa inferior al 10%
- 45 6. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición comprende del 0,001 al 20% en peso de azúcares de C₇, con respecto al peso total de la composición.
- 50 7. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizada porque la composición comprende del 0,01 al 20% en peso de dicho extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate, con respecto al peso total de la composición.
- 55 8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la composición comprende además por lo menos un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por los antifúngicos, los antibacterianos, los antibióticos, los antivirales, los extractos vegetales lipídicos que contienen unos insaponificables tales como los concentrados de girasol, los concentrados de aguacate y los concentrados de soja, el óxido de zinc, las vitaminas, los péptidos y azúcares vegetales, los antiinflamatorios y los activadores de la diferenciación y/o de la proliferación de los queratinocitos.
- 60 9. Azúcar de C₇ seleccionado de entre el grupo constituido por la manoheptulosa, las mezclas de manoheptulosa y de perseitol, para su utilización en el recién nacido y en el niño de corta edad en la prevención de las candidiasis y de las pitirosporiasis seleccionadas de entre el grupo constituido por la pitiriasis versicolor, la foliculitis pitirospórica y la dermatitis seborreica, provocando la agregación de las levaduras del género *candida* y *pityrosporom*.
- 65

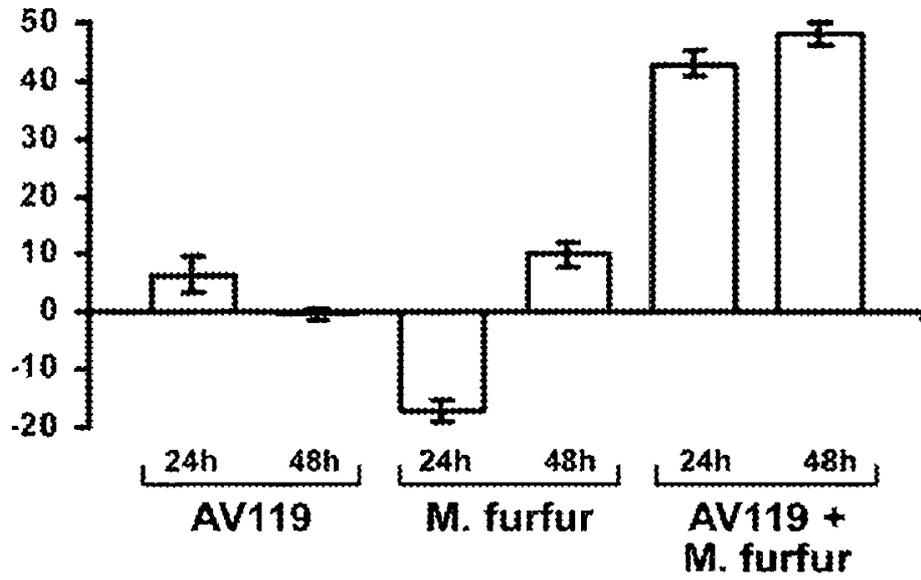


FIG. 1A

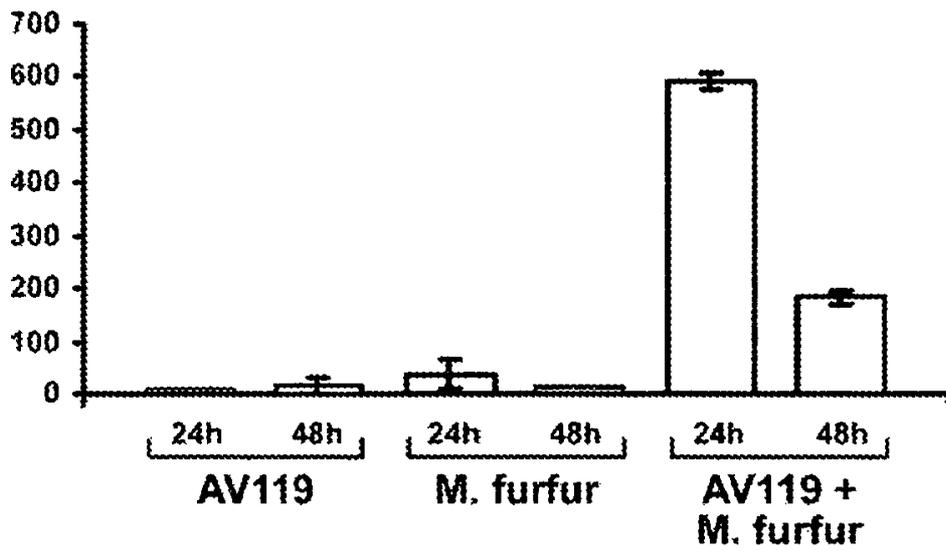


FIG. 1B

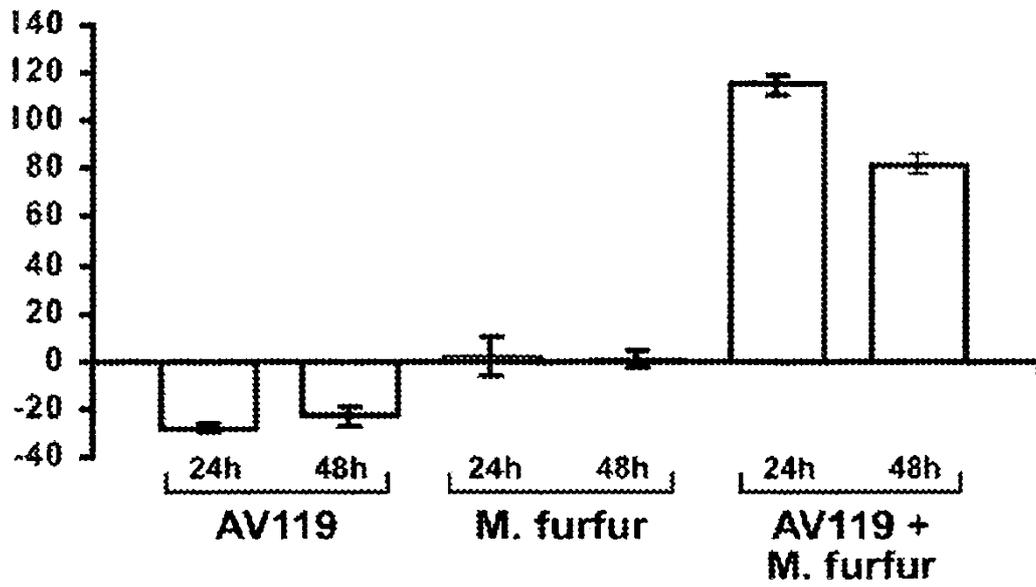


FIG. 1C

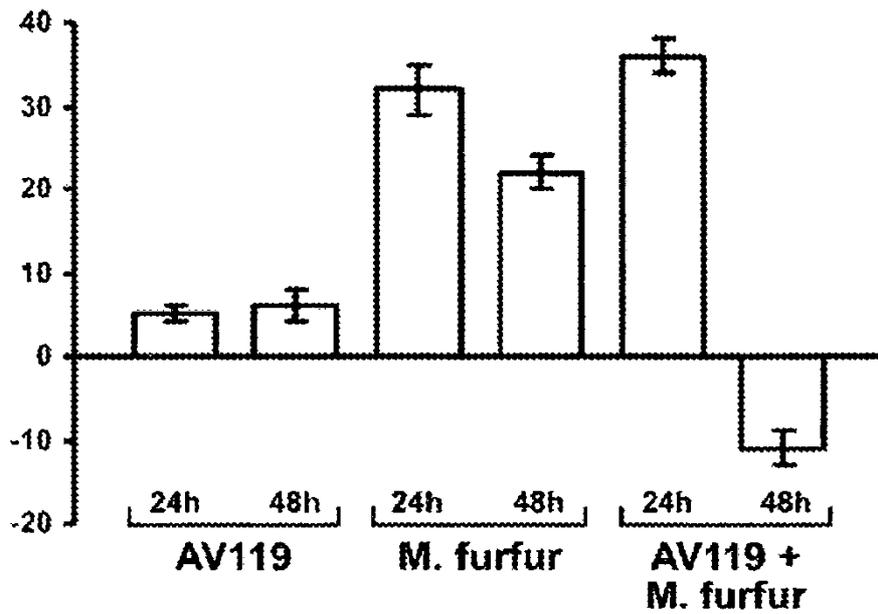


FIG. 1D