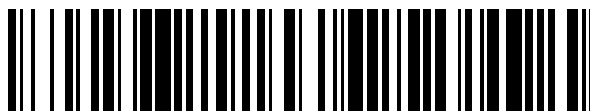


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 449 744**

51 Int. Cl.:

A61K 31/575 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 36/896 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

C07J 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2006 E 06798178 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.01.2014 EP 1927360**

54 Título: **Agente para inhibir la acumulación de grasa visceral**

30 Prioridad:

22.09.2005 JP 2005275172

30.09.2005 JP 2005287888

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

21.03.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TANAKA, MIYUKI y
MISAWA, ERIKO**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 449 744 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

Agente para inhibir la acumulación de grasa visceral

Campo Técnico

5 La presente invención se refiere a un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral, que contiene un compuesto que tiene un esqueleto de lofenol como un ingrediente activo, y a un alimento o una bebida que contiene el mismo. En particular, la presente invención se refiere a un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral, capaz de reducir la cantidad de grasa acumulada en la cavidad abdominal y prevenir o mejorar la obesidad de tipo grasa visceral que se considera que es un factor principal del síndrome metabólico, y a un alimento o una bebida fisiológicamente funcional, tal como un alimento para usos especificados para la salud, que contiene el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral.

Técnica Precedente

15 En los últimos años, el rápido incremento en la obesidad implicada en la occidentalización del estilo de vida se ha convertido en un grave problema. La obesidad significa un estado en el que el exceso de energía se acumula debido a una ingestión excesiva de calorías y una disminución en el consumo de calorías por ejercicio insuficiente o similar, y se refiere a un "estado en el que se acumula una cantidad excesiva de tejidos grasos del cuerpo (grasa corporal)". La obesidad se indica como una base de aparición de las llamadas enfermedades relacionadas con el estilo de vida, tales como diabetes, hipertensión e hiperlipidemia, etcétera.

20 La obesidad exhibe un estado de acumulación de grasa corporal excesiva y un fenómeno de un incremento del peso corporal. Se ha notificado que, cuando se efectúa una reducción rápida del peso corporal para mejorar la obesidad, cantidades de músculos que representan un papel en el consumo de energía también se reducen junto con la grasa y, en el caso de los ancianos, se pueden producir síntomas tales como un trastorno de la presión sanguínea y una lesión de la articulación de la cadera (Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 1). Además, para un caso en el que se efectúe una reducción de la cantidad de grasa sin reducir el peso corporal, hay un informe sobre una terapia basada en el ejercicio que se espera que ejerza un efecto de mejora de los tejidos musculares (Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 2). Según se describió anteriormente, en los últimos años, se ha prestado atención a métodos de mejora de la obesidad inhibiendo la acumulación de grasa corporal, no reduciendo el peso corporal.

30 Los tejidos grasos se agrupan en grasa subcutánea que se acumula dentro de la piel y grasa visceral que se acumula alrededor de órganos viscerales en la cavidad abdominal, que se denominan colectivamente "grasa corporal". Se sabe que la obesidad se clasifica en dos tipos, obesidad de tipo grasa subcutánea que implica la acumulación de la grasa subcutánea y obesidad de tipo grasa visceral que implica la acumulación de la grasa visceral. La acumulación de grasa visceral provoca particularmente grandes efectos sobre la frecuencia de aparición de complicaciones tales como un metabolismo anormal y enfermedades cardiovasculares en la obesidad y la gravedad de las mismas.

35 Convencionalmente, se ha sabido que la patosis en la que un individuo sufre una combinación de una pluralidad de enfermedades relacionadas con el estilo de vida, esto es, el "síndrome de múltiples factores de riesgo", incrementa significativamente los riesgos de aparición de una enfermedad arteriosclerótica, y se han propuesto conceptos tales como síndrome X y síndrome metabólico como factores de riesgo de una enfermedad arteriosclerótica. A fin de evaluar el riesgo global y evitar la aparición de una enfermedad arteriosclerótica en esos síndromes de múltiples factores de riesgo, se realizaron una integración internacional de la definición del síndrome metabólico y los criterios diagnósticos para el mismo (Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 3). En los criterios diagnósticos para el síndrome metabólico que fueron propuestos en Japón en abril de 2005, la medida de la cintura correspondiente a un área de grasa visceral de 100 cm² o más se adopta como un punto esencial en lugar del índice de masa corporal (IMC) o el porcentaje de grasa corporal que se utiliza generalmente para indicar un nivel de obesidad. Así, se ha identificado que la acumulación de grasa visceral está muy implicada en la causa del síndrome metabólico.

50 Se recomiendan terapias basadas en el ejercicio, la dieta y el comportamiento como medidas para reducir la grasa corporal. Sin embargo, en caso de que esas terapias sean difíciles de llevar a cabo o continuar, se puede efectuar terapia farmacológica o cirugía. En la actualidad, se utiliza mazindol, que es un anoréxico, como un fármaco terapéutico para la obesidad, y se prescribe básicamente para personas que sufren altos niveles de obesidad que muestran un IMC de 35 o más. Sin embargo, el mazindol no solo provoca efectos secundarios tales como cefalea y boca seca, sino que tiene un gran número de problemas ya que el mazindol tiene contraindicaciones cuando se presentan disfunciones graves en el riñón, el hígado o el páncreas, y no se puede administrar durante un período de tiempo prolongado debido a su dependencia, y similares.

Se ha observado que esteroides vegetales tales como β -sitosterol, campesterol, estigmasterol tienen un efecto reductor sobre el colesterol sanguíneo inhibiendo la absorción del colesterol, y se divulga un agente mejorador del metabolismo de los lípidos que contiene un diglicérido y un esteroide vegetal como ingredientes activos (Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 1). Por otra parte, se divulga un agente antiobesidad y un agente mejorador del metabolismo de los lípidos que contiene, como un ingrediente activo, un compuesto de colesteno-3-ona que se sintetiza utilizando como materia prima esteroides vegetales tales como β -sitosterol y campesterol, o 4-colesten-3-ona (Documentos pertenecientes a la bibliografía de Patentes 2 a 5).

Como plantas típicas pertenecientes al género Aloe de la familia *Liliaceae*, se han conocido Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) y Aloe arborescens (*Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger), y se han presentado diversos efectos de estas plantas. Específicamente, se divulga que el extracto de aloe tiene un efecto preventivo o mejorador sobre la obesidad (Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 6). Además, se divulgan un complemento que tiene un efecto de reducción del peso corporal, que contiene 0,25% de polvo de Aloe vera (Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 7) y una composición de aceite esencial para controlar el peso corporal, que contiene Aloe vera (Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 8), respectivamente. Por otra parte, se presenta que la administración de una hoja entera de Aloe arborescens a una rata daba como resultado una disminución significativa en el peso corporal dependiendo de las concentraciones de Aloe arborescens (Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 4 o 5).

[Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 1] Patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2005-15425

[Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 2] Patente japonesa abierta a consulta por el público nº 07-165587

[Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 3] Patente japonesa abierta a consulta por el público nº 11-193296

[Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 4] Patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2001-240544

[Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 5] Patente japonesa abierta a consulta por el público nº 05-170651

[Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 6] Patente japonesa abierta a consulta por el público nº 2000-319190

[Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 7] Patente neozelandesa nº 330439

[Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 8] Patente de EE. UU. nº 6280751

[Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 1] Journal of Applied Physiology, vol. 95, p. 1728-1736, 2003

[Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 2] Journal of Applied Physiology, vol. 99, p. 1220-1225, 2005

[Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 3] Adiposcience, vol. 2, p. 11-15, 2005

[Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 4] Medical and Biology, 125(5), p. 189-194

[Documento no perteneciente a la Bibliografía de Patentes 5] Bulletin of the Fujita Medical Society, 22(2), p. 153-157

Divulgación de la Invención

El Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 1 no describe un efecto de la administración de un esteroide vegetal solo, y no describe o sugiere en absoluto el efecto del esteroide vegetal sobre la grasa visceral.

Además, se divulga que el compuesto 3-cetoesteroideo divulgado en el Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 2, el compuesto de colesteno-3-ona divulgado en el Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 3 y compuestos de 24-alkil-colesten-3-ona tales como 24-metilcolest-5-en-3-ona divulgados en el Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 4 tienen efectos de reducción del peso corporal, la cantidad de grasa corporal y la cantidad de lípido en sangre. Sin embargo, no hay una descripción o sugerencia de que los compuestos

tengan un efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral sin afectar a la cantidad de ingestión oral y el incremento en el peso corporal.

La 4-colesten-3-ona divulgada en el Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 5 es evidentemente diferente del ingrediente activo de la presente invención. Específicamente, el efecto de la 4-colesten-3-ona descrita en el Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 5 es que, cuando un ratón normal ingiere calorías, el compuesto reduce, más allá de lo necesario, componentes grasos que se considera que están dentro de un intervalo normal junto con una cantidad excesiva de grasa en la cavidad abdominal. Por lo tanto, el efecto de la 4-colesten-3-ona es claramente diferente del efecto de la presente invención, esto es, un efecto de inhibir eficazmente sólo los componentes grasos acumulados alrededor de órganos viscerales en una cantidad mayor que la requerida en caso de un estado de obesidad o en un caso en el que se ingieran cantidades excesivas de calorías.

Por otra parte, se divulga que el agente para prevenir y mejorar la obesidad del Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 6 inhibe el avance de obesidad que implica un incremento en el peso corporal, y así es eficaz para mantener un peso corporal estándar sin necesidad de una restricción excesiva de la dieta. Sin embargo, no hay una descripción acerca del efecto sobre la grasa corporal, y no hay una descripción acerca del efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral, que reduce la cantidad de grasa visceral sin reducir el peso corporal.

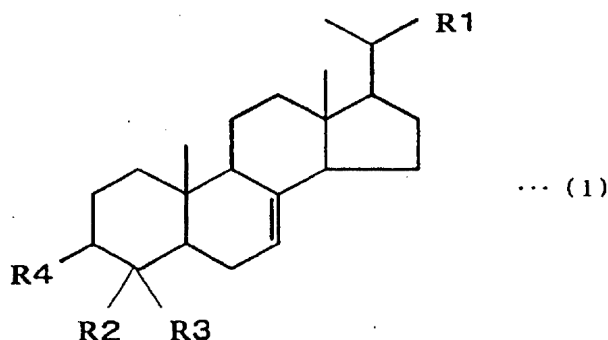
Además, el ingrediente activo descrito en el Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 6 es un extracto de aloe. Sin embargo, no se especifican en absoluto componentes relacionados con la inhibición del avance de obesidad que implica un incremento en el peso corporal. Por lo tanto, es difícil predecir la presencia del efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral, que reduce sólo la grasa visceral sin reducir el peso corporal, esto es un efecto que no se puede anticipar de la descripción del Documento perteneciente a la Bibliografía de Patentes 6. Además, CN 1426702 describe la actividad de aloe en crudo, por ejemplo en la reducción de la acumulación de grasa visceral. Los compuestos ahora reivindicados solo están presentes como trazas.

Según esto, con respecto a un agente capaz de reducir selectivamente la grasa visceral que está muy relacionada con la aparición del síndrome metabólico, o capaz de prevenir e inhibir la acumulación de la misma, se ha demandado un desarrollo adicional de un material funcional que se pueda ingerir a diario sin problemas con tan poco dolor como sea posible, y pueda reducir eficazmente la grasa visceral.

En vista de las susodichas circunstancias, los inventores de la presente invención han realizado estudios intensivos sobre un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral, que pueda prevenir o mejorar la obesidad de tipo grasa visceral que se considera que es la causa principal del síndrome metabólico. Como resultado, los inventores de la presente invención han encontrado que un compuesto que tiene un esqueleto de lofenol según las reivindicaciones tiene el efecto de reducir eficazmente la grasa acumulada en la cavidad abdominal. Además, se ha encontrado que el compuesto tiene el efecto de mantener un peso corporal estándar sin reducir el peso corporal, y así es útil para inhibir el avance de la obesidad sin necesidad de una restricción excesiva de la dieta.

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral, que contenga el compuesto que tiene un esqueleto de lofenol según las reivindicaciones como un ingrediente activo. Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un alimento o una bebida fisiológicamente funcional, tal como un alimento para usos especificados para la salud según las reivindicaciones, que contenga el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral según las reivindicaciones

Se divulga en la presente solicitud un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral, que contiene un compuesto representado por la siguiente fórmula general (1) como un ingrediente activo.



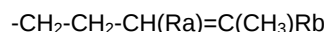
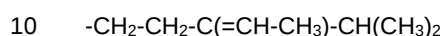
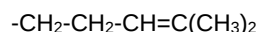
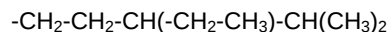
(En la fórmula, R1 representa un grupo alquilo, o un grupo alquenilo que tiene 1 o 2 dobles enlaces, o un grupo alquilo o alquenilo sustituido que tiene un grupo hidroxilo y/o un grupo carbonilo, que es lineal o de cadena ramificada que tiene de 5 a 16 átomos de carbono, R2 y R3 representan cada uno independientemente un átomo de

hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y R4 forma C=O con el átomo de carbono que constituye el anillo o representa -OH o -OCOCH₃.)

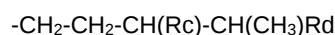
También se divulgan los siguientes 1) a 2).

5 1) En el susodicho compuesto, uno de R2 y R3 es un átomo de hidrógeno, el otro es un grupo metilo y R4 es un grupo hidroxilo.

2) En el susodicho 1), R1 está representado por una de las siguientes fórmulas:



(en las que Ra y Rb es cualquiera de -H, -OH o -CH₃)



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

15 Según la invención,

el susodicho compuesto descrito en 2) se selecciona del grupo que consiste en 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol y está contenido en una cantidad de al menos 0,001% en masa.

20 La segunda invención de la presente solicitud para resolver los susodichos problemas es un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral, que contiene un extracto en disolvente orgánico según las reivindicaciones de una planta *Liliaceae*, o una fracción del mismo, que contiene un compuesto según las reivindicaciones, y en el que el extracto en disolvente orgánico de la susodicha planta *Liliaceae* o la fracción del mismo contiene como un ingrediente activo una composición que contiene al menos 0,001% en masa seca del compuesto.

7) El susodicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.

25 La tercera invención de la presente solicitud para resolver los susodichos problemas es un alimento o una bebida que contiene el susodicho agente según las reivindicaciones para inhibir la acumulación de grasa visceral según la primera o segunda invención.

El alimento o la bebida contiene el compuesto representado por la susodicha fórmula general (1) en una cantidad de 0,0001% en masa o más.

30 También se divulga en la presente solicitud el uso de un compuesto representado por la susodicha fórmula general (1), o un extracto en disolvente orgánico o un extracto en agua caliente de una planta *Liliaceae* o una fracción del mismo que contiene al menos 0,001% en masa seca del compuesto para la producción de un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral.

35 El agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención y el alimento o la bebida que contiene el mismo se puede administrar o ingerir sin problemas, y tiene el efecto de inhibir eficazmente la acumulación de grasa visceral. Además, el ingrediente activo del agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención se puede ingerir sin problemas a partir de la experiencia, y se puede producir fácilmente a partir de plantas *Liliaceae* disponibles tales como Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller).

Mejor Modo para llevar a cabo la Invención

40 A continuación, se describen con detalle realizaciones preferidas de la presente invención. Se pueden efectuar libremente modificaciones dentro del alcance de la presente invención. Nótese que el porcentaje, según se utiliza en

la presente memoria, indica porcentaje en masa a menos que se especifique otra cosa.

En la presente invención, el efecto de inhibir la acumulación de grasa visceral significa un efecto de reducción de la cantidad de grasa acumulada en la cavidad abdominal. Por lo tanto, el efecto de inhibir la acumulación de grasa visceral se puede evaluar midiendo la cantidad de grasa en la cavidad abdominal, por ejemplo, el peso de grasa mesentérica.

El compuesto utilizado como el ingrediente activo del agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención (en lo sucesivo en la presente memoria también denominado "agente de la presente invención") es el compuesto según las reivindicaciones.

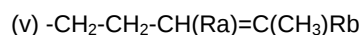
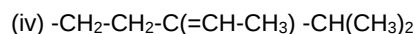
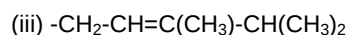
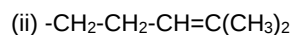
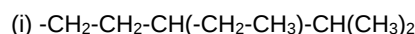
Lo más preferido es que la pureza del compuesto de la presente invención que se utiliza como el ingrediente activo del agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención sea 100%. Sin embargo, la pureza se puede fijar apropiadamente dentro de un intervalo en el que el compuesto ejerza el efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral.

Además, la composición que se utiliza como un ingrediente activo del agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención (en lo sucesivo en la presente memoria también denominada "composición de la presente invención") es un extracto de una planta *Liliaceae* o una fracción del mismo, que contiene el susodicho compuesto en una cantidad de al menos 0,001% en masa seca, preferiblemente 0,01% en masa seca o más, y más preferiblemente 0,1% en masa seca o más. El límite superior del contenido del compuesto de la presente invención es, preferiblemente 10% en masa seca, 50% en masa seca, 70% en masa seca o 90% en masa seca, por ejemplo.

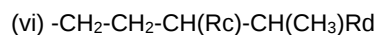
"Masa seca", según se utiliza en la presente invención, significa una masa medida después de que un compuesto se seque mediante el método de secado definido por la "Prueba de Pérdida por Secado" que es un método general como el descrito en la Farmacopea Japonesa, 14ª Revisión, (30 de marzo de 2001, Japan Ministry of Health, Labor and Welfare, Notificación Ministerial nº 111). Por ejemplo, la masa del compuesto de la presente invención se puede determinar de tal modo que: aproximadamente 1 g del compuesto de la presente invención se mida y se seque a 105°C durante 4 horas; y lo resultante se enfríe permaneciendo en un desecador; y la masa del compuesto se pese con una balanza.

En la susodicha fórmula general (1), R1 representa un grupo alquilo o un grupo alquenilo que tiene 1 o 2 dobles enlaces, que es lineal o de cadena ramificada que tiene de 5 a 16 átomos de carbono. Nótese que los susodichos grupo alquilo y grupo alquenilo pueden ser un grupo alquilo y alquenilo sustituido que tiene un grupo hidroxilo y/o un grupo carbonilo, respectivamente. R2 y R3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y R4 forma C=O con el átomo de carbono que constituye el anillo o representa -OH o -OCOCH₃. Como el susodicho grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, se prefieren un grupo metilo, un grupo etilo, etcétera., y se prefiere particularmente un grupo metilo.

El susodicho R1 es uno cualquiera de los grupos representados por las siguientes fórmulas.



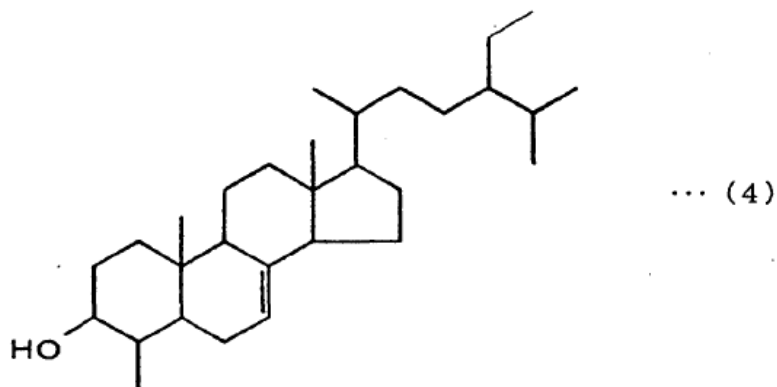
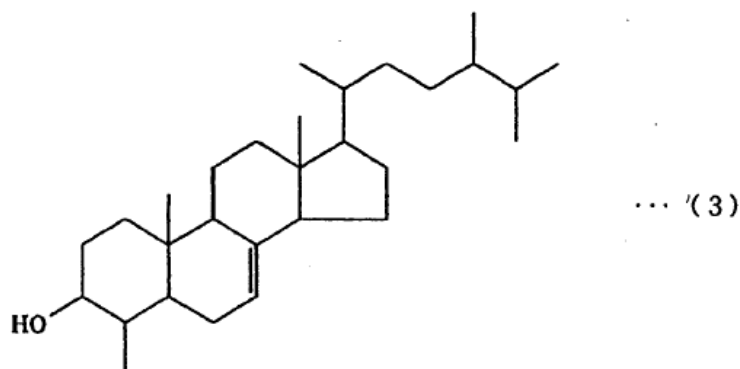
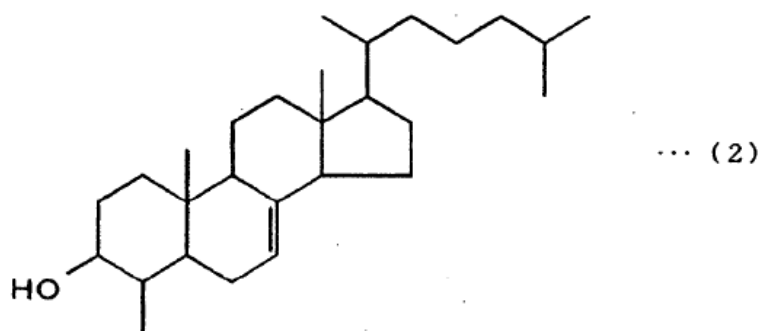
(en las que Ra y Rb es cualquiera de -H, -OH o -CH₃)



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

Por otra parte, es posible que uno de R2 o R3 sea un átomo de hidrógeno y el otro sea un grupo metilo. Por otra parte, es posible que R4 sea un grupo hidroxilo.

Los compuestos de la invención son los representados por las siguientes fórmulas, 4-metilcolest-7-en-3-ol (fórmula (2)), 4-metilergost-7-en-3-ol (fórmula (3)) y 4-metilestigmast-7-en-3-ol (fórmula (4)).



Esto es, el 4-metilcolest-7-en-3-ol es un compuesto representado por la susodicha fórmula general (1) en la que uno de R2 y R3 es un átomo de hidrógeno, el otro es un grupo metilo, R4 es un grupo hidroxilo y R1 es un grupo representado por la susodicha fórmula (vi) (Rc representa -H y Rd representa -CH₃). Por otra parte, el 4-metilergost-7-en-3-ol es un compuesto representado por la susodicha fórmula general (1) en la que uno de R2 y R3 es un átomo de hidrógeno, el otro es un grupo metilo, R4 es un grupo hidroxilo y R1 es un grupo representado por la susodicha fórmula (vi) (Rc y Rd representan ambos -CH₃). Por otra parte, el 4-metilestigmast-7-en-3-ol es un compuesto representado por la susodicha fórmula general (1) en la que uno de R2 y R3 es un átomo de hidrógeno, el otro es un grupo metilo, R4 es un grupo hidroxilo y R1 es un grupo representado por la susodicha fórmula (i).

El agente, el alimento o la bebida de la presente invención puede contener un tipo o dos o más tipos arbitrarios de los susodichos compuestos.

Se sabe que el lofenol está contenido en plantas, y el compuesto de la presente invención se puede producir según el método conocido para producir lofenol (Yamada A., "Experimental Methods of Biochemistry", Vol. 24, Experimental Methods for Fat and Lipid Metabolism, p.174, Gakkai Shuppan Center, 1989). El compuesto de la presente invención se puede obtener, por ejemplo, extrayendo el compuesto de una planta que contiene el mismo utilizando un método tal como extracción con un disolvente orgánico o extracción con agua caliente y purificación del extracto obtenido. En la presente invención, aunque el compuesto de la presente invención se pueda purificar, también se puede utilizar una composición tal como un extracto de planta o una fracción del mismo con tal de que contenga una cantidad eficaz del compuesto.

El compuesto de la presente invención o la composición que contiene el mismo se puede producir de tal modo que, por ejemplo: a partir de una planta perteneciente a la familia *Liliaceae*, una parte o producto triturado de la misma que contiene el compuesto de la presente invención, una fracción que contiene el compuesto se extrae con un disolvente orgánico o agua caliente y se concentra.

5 Ejemplos de la susodicha planta perteneciente a la familia *Liliaceae* incluyen plantas pertenecientes al género *Aloe* o *Allium*. Ejemplos de las plantas del género *Aloe* incluyen *Aloe vera* (*Aloe barbadensis* Miller), *Aloe ferox* Miller, *Aloe africana* Miller, *Aloe arborescens* Miller var. *natalensis* Berger, *Aloe spicata* Baker, etc. En la producción del compuesto de la presente invención o una composición que contiene el mismo, aunque se puede utilizar el total de la susodicha planta, es preferible utilizar el mesófilo (porción de gel transparente) de la misma. Tal planta o una parte
10 de la misma se rompe preferiblemente utilizando un homogeneizador o similares y de ese modo se licúa, y el compuesto de la presente invención o una composición que contiene el mismo se extrae del producto de ruptura utilizando un disolvente orgánico o agua caliente. Ejemplos del disolvente orgánico incluyen alcoholes tales como metanol, etanol y butanol; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo; cetonas tales como acetona y metil-isobutil-cetona; éteres tales como éter dietílico y éter de petróleo; hidrocarburos tales como hexano, ciclohexano, tolueno y benceno; hidrocarburos halogenados tales como tetracloruro de carbono, diclorometano y cloroformo; compuestos heterocíclicos tales como piridina; glicoles tales como etilenglicol; alcoholes polihidroxilados tales como polietilenglicol; disolventes de nitrilo tales como acetonitrilo, mezclas de estos disolventes, etc. Por otra parte, estos disolventes pueden ser anhidros o hidratados. Entre estos disolventes, se prefieren particularmente una mezcla de acetato de etilo/butanol (3:1) y una mezcla de cloroformo/metanol (2:1).
20

Como el método de extracción, se puede utilizar un método utilizado para la extracción habitual de un componente vegetal. Se utiliza habitualmente, por ejemplo, un método para someter a reflujo de 1 a 300 partes en masa de un disolvente orgánico con 1 parte en masa de planta fresca o planta secada con calentamiento a una temperatura por debajo del punto de ebullición y agitando o batiendo, o un método para realizar la extracción mediante tratamiento con ultrasonidos a temperatura ambiente. Aislado materias insolubles del licor de extracción utilizando un método adecuado tal como filtración o centrifugación, se puede obtener un extracto bruto.
25

El extracto bruto se puede purificar mediante diversos tipos de cromatografía tales como cromatografía en columna de gel de sílice normal o en fase inversa. Cuando se utiliza un gradiente de mezcla de cloroformo/metanol en la cromatografía en columna de gel de sílice en fase normal como un disolvente de elución, el compuesto de la presente invención se eluye con una relación de mezclado de cloroformo:metanol = aproximadamente 25:1. Por otra parte, cuando se utiliza una mezcla de hexano/acetato de etilo (4:1) en la cromatografía en columna de gel de sílice en fase inversa como un disolvente de elución, el compuesto de la presente invención se eluye en una fracción eluida en una etapa inicial. La fracción obtenida se puede purificar adicionalmente mediante HPLC o similares.
30

Por otra parte, el compuesto utilizado para la presente invención también se puede producir mediante un método de síntesis química o un método biológico o uno enzimático que utiliza microorganismos, enzimas o similares.
35

Si un compuesto o una composición que contiene el mismo obtenido según se describió anteriormente es o contiene el compuesto de la presente invención se puede confirmar, por ejemplo, mediante espectrometría de masas (MS), espectroscopía de resonancia magnética nuclear (NMR) o similares.

El compuesto de la presente invención tiene un efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral, y así puede prevenir la obesidad de tipo grasa visceral. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede utilizar como un ingrediente activo de un agente o un alimento o una bebida para inhibir la acumulación de grasa visceral.
40

Asimismo, debido a que la piel de la hoja del *Aloe vera* contiene barbaloina y emodina de *aloe* que tienen una acción laxante, se ha considerado que los componentes son desfavorables para la utilización en un agente o un alimento o una bebida que no se espera que tenga acción laxante. Por lo tanto, es preferible que la composición que contiene el compuesto de la presente invención no contenga los susodichos componentes. Además, el mesófilo de *Aloe vera* o un producto triturado del mismo se puede utilizar como un ingrediente activo del agente para inhibir la acumulación de grasa visceral.
45

El compuesto de la presente invención tiene un efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral, y así puede prevenir la obesidad de tipo grasa visceral. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención se puede utilizar de por sí como un ingrediente activo del agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención y el alimento o la bebida que comprende el agente. Por otra parte, un extracto en disolvente orgánico o un extracto en agua caliente de una planta o una fracción del mismo que contiene el compuesto de la presente invención (en lo sucesivo denominado en la presente memoria "extracto, etc.") también se puede utilizar como un ingrediente activo del agente o el alimento o la bebida. En este caso, el susodicho extracto, etc. que va a estar contenido en el agente contiene al menos 0,001% en masa seca, más preferiblemente de 0,01 a 1% en masa seca, de forma particularmente preferible de 0,05 a 1% en masa seca, del compuesto de la presente invención. Por otra parte, el susodicho extracto, etc. que va a estar contenido en el alimento o la bebida contiene al menos 0,0001% en masa
50
55

seca, más preferiblemente de 0,001 a 1% en masa seca, de forma particularmente preferible de 0,005 a 1% en masa seca, del compuesto de la presente invención. El susodicho extracto, etc. puede contener dos o más tipos del compuesto de la presente invención. Por otra parte, el susodicho extracto, etc. puede ser una solución, o también se puede liofilizar o secar por pulverización de modo convencional y almacenarse o utilizarse como polvo.

- 5 Como el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención, el compuesto de la presente invención o una composición que contiene el mismo de por sí o el compuesto de la presente invención o una composición que contiene el mismo combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable se puede administrar oralmente o parenteralmente a un mamífero incluyendo un ser humano. En el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención, el compuesto de la presente invención puede ser una sal farmacéuticamente
10 aceptable. Ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen tanto sales metálicas (sales inorgánicas) como sales orgánicas, incluyendo, por ejemplo, las listadas en "Remington's Pharmaceutical Sciences," 17^a edición, p.1418, 1985. Ejemplos específicos de las mismas incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloreuro, sulfato, fosfato, difosfato e hidrobromato, y sales de ácidos orgánicos como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, pamoato, salicilato y estearato. Asimismo, la sal puede ser una sal con un metal tal como sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio o una sal con un aminoácido tal como lisina. Asimismo, también entran dentro de la presente invención solvatos tales como hidratos del susodicho compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- La forma de dosificación del agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención no está particularmente limitada y se puede seleccionar adecuadamente dependiendo del propósito terapéutico. Ejemplos
20 específicos de la misma incluyen un comprimido, una píldora, un polvo, una solución, una suspensión, una emulsión, gránulos, una cápsula, un jarabe, un supositorio, una inyección, una pomada, un parche, una gota ocular, una gota nasal, etc. Para la preparación, se pueden utilizar aditivos generalmente utilizados en agentes preventivos habituales para inhibir la acumulación de grasa visceral como vehículos farmacéuticos tales como excipientes, aglutinantes, agentes desintegrantes, lubricantes, estabilizantes, agentes saborizantes, diluyentes, tensioactivos y disolventes
25 para inyección, etc. Asimismo, con tal de que no se degrade el efecto de la presente invención, el compuesto de la presente invención o el extracto, etc. que contiene el mismo se puede utilizar en combinación con otros agentes que tienen un efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral.

- Aunque la cantidad del compuesto de la presente invención o el extracto, etc. que contiene el mismo contenida en el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención no está particularmente limitada y se
30 puede seleccionar adecuadamente, la cantidad puede ser, por ejemplo, al menos 0,001% en masa, preferiblemente de 0,01 a 1% en masa, de forma particularmente preferible de 0,05 a 1% en masa, con referencia a la cantidad del compuesto de la presente invención.

- El agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención tiene el efecto de inhibir la acumulación de grasa visceral, y así puede prevenir la obesidad de tipo grasa visceral. La obesidad de tipo grasa visceral se refiere generalmente a un estado en el que el área de grasa visceral es 100 cm² o más y, según los
35 criterios diagnósticos para el síndrome metabólico, se refiere a un caso en el que un varón japonés tiene una medida de cintura de 85 cm o más, o una mujer japonesa tiene una medida de cintura de 90 cm o más (Internal Medicine, vol. 94, p. 188-203, 2005). Además, el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención se utiliza preferiblemente para el tratamiento de un paciente que tiene una cantidad mayor de grasa visceral
40 acumulada que una persona sana.

- Además, el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención puede mejorar o prevenir enfermedades, complicaciones y similares provocadas por la acumulación de grasa visceral, tales como un metabolismo anormal de lípidos y enfermedades cardiovasculares, y también puede reducir los riesgos de esas
45 enfermedades, complicaciones y similares. Ejemplos de las diversas enfermedades provocadas por la acumulación de grasa visceral incluyen obesidad, en particular, obesidad de tipo grasa visceral, hiperlipidemia, diabetes, hipertensión y arteriosclerosis. Ejemplos de las complicaciones provocadas por esas enfermedades incluyen: retinopatía, nefropatía, neuropatía diabética y gangrena diabética provocadas por la diabetes; apoplejía cerebral, nefroesclerosis y fallo renal provocados por hipertensión; y apoplejía cerebral, infarto cerebral, enfermedades cardiovasculares tales como angina de pecho e infarto cardíaco, y nefropatía tal como uremia, nefroesclerosis y fallo
50 renal provocados por enfermedad arteriosclerótica. Además, los inventores de la presente invención han encontrado que el compuesto de la presente invención tiene un efecto de mejora de la hiperglucemia reduciendo el nivel de hemoglobina A1c (WO 2005/094838). Se prefiere que las enfermedades a las que se aplica el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención no estén acompañadas por un estado en el que el nivel de hemoglobina A1c sea superior al de una persona sana.

- 55 Por otra parte, el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral de la presente invención es útil para prevenir la aparición del síndrome metabólico. El efecto del agente de inhibición o reducción de la acumulación de la grasa visceral que se describe anteriormente es extremadamente eficaz para prevenir la aparición del síndrome metabólico y enfermedades arterioscleróticas relacionadas con el síndrome metabólico, y enfermedades relacionadas con el estilo de vida indicadas como factores de riesgo del mismo, tales como diabetes, hipertensión e hiperlipidemia, y

complicaciones asociadas con esas enfermedades. Asimismo, "síndrome metabólico", según se utiliza en la presente invención, se refiere a un estado en el que la arteriosclerosis se presenta fácilmente y en el que hay una combinación de síntomas considerados como factores de riesgo de la patosis del síndrome de múltiples factores de riesgo, tales como hiperinsulinemia, tolerancia anormal a la glucosa o hiperglucemia, metabolismo anormal de lípidos, hiperlipidemia (hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia HDL), hipertensión, obesidad y acumulación de grasa visceral.

El momento de la administración del agente de la presente invención no está particularmente limitado y se puede seleccionar adecuadamente según el método para tratar una enfermedad fijada como objetivo. Asimismo, la vía de administración se determina preferiblemente dependiendo de la forma de dosificación, la edad, el sexo y otras afecciones de los pacientes, la gravedad de los síntomas de los pacientes, etc. La dosificación del agente de la presente invención se selecciona adecuadamente dependiendo del régimen de dosificación, la edad y el sexo de los pacientes, la gravedad de la enfermedad, otras afecciones de los pacientes, etc. La cantidad del compuesto de la presente invención como un ingrediente activo se selecciona habitualmente del intervalo de, preferiblemente, 0,001 a 50 mg/kg/día, más preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg/día, como una dosis provisional. Asimismo, cuando se utiliza un extracto, etc. que contiene el compuesto de la presente invención, el peso seco del extracto, etc. se selecciona del intervalo de, preferiblemente, 0,1 a 1.000 mg/kg/día, más preferiblemente de 1 a 100 mg/kg/día, como una cantidad provisional. En cualquier caso, la dosis se puede ingerir en un día, una vez o varias veces como porciones divididas.

El compuesto de la presente invención o la composición que contiene el mismo se puede añadir a alimento o bebida (una bebida o un alimento) para producir un alimento o una bebida que tiene un efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral. La forma y la propiedad del alimento o la bebida no están particularmente limitadas con tal de que no se degrade el efecto del ingrediente activo, y el alimento o la bebida se pueda ingerir oralmente, y se pueda producir de modo convencional utilizando materias primas habitualmente utilizadas para alimento o bebida excepto que se añade el susodicho ingrediente activo. La cantidad del compuesto de la presente invención o el extracto, etc. que contiene el mismo contenida en el alimento o la bebida de la presente invención no está particularmente limitada y se puede seleccionar adecuadamente. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención o el extracto, etc. que contiene el mismo está contenido en el alimento o la bebida en una cantidad de al menos 0,0001% en masa, preferiblemente de 0,001 a 1% en masa, de forma particularmente preferible de 0,005 a 1% en masa, con referencia a la cantidad del compuesto de la presente invención.

El alimento o la bebida de la presente invención se puede aplicar a diversos usos que utilizan el efecto de reducción de la grasa visceral. Por ejemplo, se puede utilizar como un alimento o una bebida adecuados para una persona que se empieza a preocupar por su medida de cadera, un alimento o una bebida adecuados para una persona que se empieza a preocupar por su lípido en sangre y un alimento o una bebida útiles para reducir o eliminar factores de riesgo del síndrome metabólico y similares.

"Inhibición de la acumulación de grasa visceral", según se utiliza en relación con el alimento o la bebida de la presente invención, significa que se mejoran o previenen diversos tipos de efectos adversos sobre la salud inducidos por la acumulación de grasa visceral. "Mejora de la obesidad de tipo grasa visceral", "prevención de la obesidad de tipo grasa visceral", "reducción de la grasa visceral", "prevención de la acumulación de grasa visceral" y similares también se pueden ejemplificar como el mismo significado que el susodicho término "inhibición de la acumulación de grasa visceral" en la presente invención.

Además, el alimento o la bebida de la presente invención es útil para mejorar o prevenir enfermedades provocadas por la acumulación de grasa visceral, tales como metabolismo anormal de lípidos, enfermedades cardiovasculares y similares tipificados por la hiperlipidemia. El alimento o la bebida de la presente invención también se puede utilizar para prevenir la aparición de la obesidad de tipo grasa visceral y el síndrome metabólico, y similares. Por otra parte, el alimento o la bebida de la presente invención puede tratar o prevenir diversas enfermedades, complicaciones y similares provocadas por la acumulación de grasa visceral, y puede reducir los riesgos de esas enfermedades, complicaciones y similares, según se mencionó anteriormente para el agente de la presente invención.

El alimento o la bebida de la presente invención se comercializa preferiblemente como un alimento o una bebida con una indicación adjunta de que el alimento o la bebida se utiliza para inhibir la acumulación de grasa visceral, por ejemplo, "un alimento o una bebida que contiene un compuesto que tiene un efecto de inhibición de la acumulación de grasa visceral indicado como 'Para inhibir la acumulación de grasa visceral'", o "un alimento o una bebida que contiene un extracto de planta indicado como 'Para inhibir la acumulación de grasa visceral'" y similares. Además, debido a que el compuesto de la presente invención o la composición o similar que contiene el mismo tiene el efecto de inhibir la acumulación de grasa visceral, la indicación de que el alimento o la bebida es para inhibir la acumulación de grasa visceral también puede tener el significado de mejorar la obesidad de tipo grasa visceral. Por lo tanto, el alimento o la bebida de la presente invención también puede estar indicado como "Para mejorar la obesidad de tipo grasa visceral". En otras palabras, la susodicha indicación de que el alimento o la bebida es para inhibir la acumulación de grasa visceral se puede reemplazar por la indicación de "Para mejorar la obesidad de tipo grasa visceral".

El texto utilizado para tal indicación que se menciona anteriormente no se limita al texto "Para inhibir la acumulación de grasa visceral" o "Para mejorar la obesidad de tipo grasa visceral", y no hay necesidad de decir que otros textos están incluidos dentro del alcance de la presente invención con tal de que los textos indiquen el efecto de inhibir la acumulación de grasa visceral, o prevenir o mejorar la obesidad de tipo grasa visceral. Como tal texto, también es posible, por ejemplo, una indicación basada en diversos usos que permita que los consumidores reconozcan el efecto de la inhibición de la acumulación de grasa visceral o la mejora de la obesidad de tipo grasa visceral. Ejemplos de la indicación incluyen "adecuado para una persona que empieza a preocuparse por su medida de cintura", "adecuado para una persona que tiende a obesidad de tipo grasa visceral" y "útil para reducir factores de riesgo (riesgos) del síndrome metabólico".

El susodicho término "indicación" incluye todas las acciones para informar a los consumidores de la susodicha utilización, y cualesquiera indicaciones que recuerden o hagan analogía de la susodicha utilización entran dentro del alcance de la "indicación" de la presente invención independientemente del propósito, el contenido, el artículo fijado como objetivo, el medio, etc. de la indicación. Sin embargo, la indicación se realiza preferiblemente con una expresión que permita a los consumidores reconocer directamente la susodicha utilización. Ejemplos específicos incluyen acciones de indicación de la susodicha utilización sobre artículos o paquetes relacionados con el alimento o la bebida de la presente invención, acciones de traspaso, suministro, exposición con el propósito de traspasar o suministrar o importar tales artículos o paquetes de artículos indicados con la susodicha utilización, exponer o distribuir anuncios, listas de precios o documentos comerciales relativos a los artículos con indicación de la susodicha utilización, o proporcionar información incluyendo aquellas como contenidos con indicación de la susodicha utilización mediante un método electromagnético (Internet, etc.), etcétera. Por otra parte, la indicación es preferiblemente una indicación aprobada por la administración, etc. (por ejemplo, una indicación en un formulario basado en una autorización, que está sometida a reservas de acuerdo con diversos sistemas legales proporcionados por la administración), y de forma particularmente preferible es una indicación en materiales publicitarios en los puntos de venta tales como paquetes, recipientes, catálogos, folletos y materiales promocionales en el punto de venta (POP), otros documentos, etcétera.

Ejemplos de la indicación incluyen además indicaciones como un alimento natural, un alimento funcional, un alimento nutritivo entérico, un alimento para usos dietéticos especiales, un alimento que afirma tener funciones nutritivas, un cuasifármaco, etcétera, así como indicaciones aprobadas por el Ministry of Health, Labor and Welfare, por ejemplo, indicaciones aprobadas de acuerdo con el sistema de alimentos para usos especificados para la salud y sistemas similares. Ejemplos de las últimas incluyen indicaciones como alimento para usos especificados para la salud, indicaciones como alimento para usos especificados para la salud con declaraciones de propiedades saludables con reservas, indicaciones de la influencia sobre estructuras y funciones corporales, indicaciones de declaraciones de reducción del riesgo de enfermedades, etcétera, y, más precisamente, ejemplos típicos incluyen indicaciones como un alimento para usos especificados para la salud (especialmente indicaciones de uso para la salud) proporcionadas en las normas de aplicación de la Health Promotion Law (Japan Ministry of Health, Labor and Welfare, ordenanza ministerial nº 86, 30 de abril de 2003) e indicaciones similares.

La presente invención se explicará más específicamente con referencia a los siguientes ejemplos.

En primer lugar, el Ejemplo de Preparación describe que el compuesto de la presente invención o la composición se puede producir a partir de una planta perteneciente a *Liliaceae*.

[Ejemplo de Preparación 1]

En una cantidad de 100 kg, mesófilo (porción de gel transparente) de Aloe vera se licuó utilizando un homogeneizador, se completó con 100 l de una mezcla de acetato de etilo/butanol (3:1) y se agitó.

La mezcla se dejó reposar durante la noche, y a continuación la mezcla de acetato de etilo/butanol y la capa acuosa se separaron para recuperar la mezcla de acetato de etilo/butanol. El extracto procedente de esta mezcla de acetato de etilo/butanol obtenido concentrando la mezcla de acetato de etilo/butanol bajo presión reducida pesaba 13,5 g. Una solución de 13 g de este extracto disuelto en 1 ml de una mezcla de cloroformo/metanol (1:1) se cargó a una columna rellena con 400 g de Silica Gel 60 (Merck Ltd.) para conseguir la adsorción de los componentes a la columna, a continuación los componentes se eluyeron con una mezcla de cloroformo/metanol mediante el método del gradiente escalonado, en el que la concentración de metanol se incrementaba escalonadamente (relaciones de mezcla de cloroformo:metanol = 100:1, 25:1, 10:1, 5:1 y 1:1), y el eluato se fraccionó para cada relación de mezcla de la susodicha mezcla. Se confirmó mediante cromatografía en capa fina en fase normal y fase estacionaria (Merck Ltd., Silica Gel 60F254 y RP-18F2543) que, entre estas fracciones, el compuesto de la presente invención existía en la fracción eluida con la mezcla de cloroformo:metanol = 25:1.

Esta sustancia purificada bruta (producto de purificación bruto 1) que contenía el compuesto de la presente invención pesaba 3 g. Por otra parte, los rendimientos de los productos de purificación brutos obtenidos en la operación anterior a partir de las fracciones eluidas con las mezclas de cloroformo:metanol = 10:1 y 1:1 eran 1,17 y 2,27 g, respectivamente. Los disolventes de estas fracciones se retiraron, a continuación cada extracto se disolvió

en 1 ml de una mezcla de cloroformo/metanol (1:1) y se cargó en una columna rellena con 100 g de Silica Gel 60 para conseguir la adsorción de los componentes a la columna, y a continuación los componentes se eluyeron con 1.100 ml de una mezcla de hexano/acetato de etilo (4:1). Las fracciones eluidas se recogieron como partes alícuotas de 300 ml (fracción A), 300 ml (fracción B) y 500 ml (fracción C) en este orden. Los rendimientos obtenidos después de retirar los disolventes de las fracciones A, B y C eran 0,6 g, 1,35 g y 0,15 g, respectivamente. Se confirmó mediante cromatografía en capa fina en fase normal y fase inversa que el compuesto de la presente invención se había concentrado en la fracción A (producto de purificación bruto 2). Este producto de purificación bruto 2 se separó adicionalmente mediante HPLC utilizando COSMOSIL C18 (Nacalai Tesque, Inc.) con una mezcla de cloroformo/hexano (85:15) para obtener 1,3 mg de compuesto 3 (4-metilcolest-7-en-3-ol), 1,2 mg de compuesto 4 (4-metilergost-7-en-3-ol) y 1 mg de compuesto 5 (4-metilestigmast-7-en-3-ol). Las estructuras de estos compuestos se confirmaron mediante MS y NMR.

Ejemplo 1

En el Ejemplo 1, se investigó el efecto inhibitorio de un compuesto que tenía un esqueleto de lofenol sobre la acumulación de grasa visceral utilizando ratas ZDF (obesas diabéticas de Zucker) que son animales modélicos para la diabetes del obeso.

(1) Preparación de muestras

El Compuesto 3 (4-metilcolest-7-en-3-ol), el Compuesto 4 (4-metilergost-7-en-3-ol) y el Compuesto 5 (4-metilestigmast-7-en-3-ol) que se producían en el Ejemplo de Preparación 1 se utilizaron como Muestras de Prueba 1, 2 y 3, respectivamente. Cada una de las muestras de prueba se disolvió en DMSO y una concentración de cada uno de los compuestos en cada una de las muestras de prueba se ajustó con agua destilada para ser 10 µg/ml, preparando de ese modo las Muestras de Prueba 1-1, 2-1 y 3-1. Se prepararon las Muestras de Prueba 1-2, 2-2 y 3-2 que tenían cada una la concentración de un compuesto de 1 µg/ml. Además, la concentración final de DMSO se ajustó hasta 0,2%. Por otra parte, se preparó una solución sin las muestras de prueba como una muestra negativa.

(2) Método de prueba

Ratas ZDF de seis semanas de edad (adquiridas de Charles River Laboratories, Inc., EE. UU.) fueron alimentadas preliminarmente con una dieta con alto contenido de grasa (Research Diet Inc.) durante 1 mes, y las ratas se dividieron a continuación en grupos de 6 ratas cada uno. A los grupos de ratas se les administró oralmente 1 ml de soluciones de la muestra negativa, las Muestras de Prueba 1-1, 1-2, 2-1, 2-2, 3-1 y 3-2, respectivamente, por 400 g de peso corporal de una rata una vez al día sucesivamente durante 44 días utilizando una sonda. El día 45º desde el inicio de la administración, los pesos de grasa mesentérica se midieron como la grasa visceral.

(3) Resultados de las pruebas

La Tabla 1 muestra los pesos de grasa mesentérica el día 45º desde el inicio de la administración. El grupo de ratas a las que se administraba la muestra negativa tenía un peso de grasa mesentérica de $6,83 \pm 1,10$ g, y los grupos a los que se administraban las Muestras de Prueba 1-1, 2-1 y 3-1 que tenían cada uno una concentración de compuesto de 10 µg/ml, respectivamente, tenían los pesos de grasa mesentérica de $4,48 \pm 1,34$ g, $3,78 \pm 0,26$ g y $3,36 \pm 1,67$ g, siendo los pesos de grasa 65,0%, 54,9% y 48,7% de los del grupo al que se administraba la muestra negativa. Por lo tanto, se confirmaba que las Muestras de Prueba 1-1, 2-1 y 3-1 tenían efectos significativos de inhibición de la acumulación de grasa visceral. Por otra parte, la administración de las Muestras de Prueba 1-2, 2-2 y 3-2 que tenían una concentración de compuesto de 1 µg/ml, respectivamente, daba como resultado una tendencia a reducir la grasa visceral, pero no se observaba un efecto significativo. Asimismo, no se observaban efectos secundarios desde los puntos de vista patológicos. Además, los valores de p en la Tabla 1 indican una probabilidad de significación mediante la prueba de Tukey-Kramer.

[Tabla 1]

Muestra (concentración de ingrediente activo)	Peso de grasa mesentérica (g)	valor de p
Muestra de Prueba 1-1 (10 mg/ml)	4,48±1.34*	0,0380
Muestra de Prueba 1-2 (1 mg/ml)	5,63±1.25	0,3150
Muestra de Prueba 2-1 (10 mg/ml)	3,78±0,26*	0,00004
Muestra de Prueba 2-2 (1 mg/ml)	5,74±1.57	0,3332
Muestra de Prueba 3-1 (10 mg/ml)	3,36±1.67*	0,0002
Muestra de Prueba 3-2 (1 mg/ml)	6,10±1.67	0,5019
Muestra negativa	6,89±0,61	-

5 En la Tabla, "*" indica que había un efecto estadísticamente significativo de inhibición de la acumulación de grasa visceral.

Ejemplo 2

En el Ejemplo 2, se investigó el efecto del compuesto que tenía un esqueleto de lofenol sobre la cantidad de ingestión de alimento (cantidad de consumo de alimento) y un incremento en el peso corporal (cantidad de peso corporal incrementado) de ratas.

10 (1) Preparación de muestras

Las Muestras de Prueba 1-1, 2-1 y 3-1 que se utilizaban en el Ejemplo 1 se utilizaron como muestras de prueba. Además, se preparó una solución sin las muestras de prueba como una muestra negativa.

(2) Método de prueba

15 Ratras ZDF de seis semanas de edad (adquiridas de Charles River Laboratories, Inc., EE. UU.) fueron alimentadas preliminarmente con una dieta con alto contenido de grasa (Research Diet Inc.) durante 1 mes, y los pesos corporales de las ratas se midieron y las ratas se dividieron a continuación en grupos de 6 ratas cada uno. A los grupos de ratas se les administró oralmente 1 ml de soluciones de las Muestras de Prueba 1-1, 1-2 y 3-1 y la muestra negativa, respectivamente, por 400 g de peso corporal de una rata una vez al día sucesivamente durante 44 días utilizando una sonda. 42 días después del inicio de la administración, se midieron los pesos corporales de las ratas, y las diferencias entre los pesos corporales el día 42º y los medidos antes del inicio de la administración se consideraban como cantidades de pesos corporales incrementados. Además, se midieron los pesos de alimento consumido por día alrededor de una semana desde el día del inicio de la administración, y una media de los pesos se consideraba como una cantidad de consumo de alimento por día.

(3) Resultados de la prueba

25 La Tabla 2 muestra las cantidades de consumo de alimento por día y las cantidades de peso corporal incrementado durante 42 días por rata. Se observaba que los grupos a los que se administraban las Muestras de Prueba 1-1, 2-1 y 3-1, respectivamente, no mostraban un incremento o una disminución significativos en la cantidad de consumo de alimento en comparación con el grupo al que se administraba la muestra negativa. Además, las cantidades de peso corporal incrementado (incrementos en el peso corporal) de los grupos a los que se administraban las Muestras de Prueba 1-1, 2-1 y 3-1, respectivamente, eran casi las mismas que las del grupo al que se administraba la muestra negativa. Así, se encontró que el compuesto que tiene un esqueleto de lofenol no afecta a la cantidad de ingestión de alimento ni al incremento en el peso corporal de las ratas.

[Tabla 2]

Muestra	Cantidad de consumo de alimento (g)	Peso corporal incrementado (g)
Muestra de Prueba 1-1	21,7±2,0	137,7±10,8
Muestra de Prueba 2-1	21,7±2,2	128,7±14,5
Muestra de Prueba 3-1	21,4±1,3	152,7±28,1
Muestra negativa	22,5±1,2	140,7±18,8

Aplicabilidad Industrial

- 5 Según la presente invención, se puede proporcionar un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral, que sea capaz de mantener un peso corporal estándar sin disminuir el peso corporal, y sea eficaz para inhibir el avance de la obesidad sin restricción excesiva de la dieta o similares, y un alimento o una bebida fisiológicamente funcional tal como un alimento para usos especificados para la salud que contiene el agente para inhibir la acumulación de grasa visceral. Así, se pueden mejorar o prevenir enfermedades, complicaciones y similares provocadas por la acumulación de grasa visceral, tales como metabolismo anormal de los lípidos y enfermedades cardiovasculares, y
- 10 también se pueden reducir los riesgos de esas enfermedades, complicaciones y similares. Además, la presente invención también proporciona un efecto de prevención de la aparición del síndrome metabólico y enfermedades relacionadas con el estilo de vida que se indican como factores de riesgo del síndrome metabólico, tales como diabetes, hipertensión e hiperlipidemia.

REIVINDICACIONES

1. Un agente para la utilización en un método para inhibir la acumulación de grasa visceral, que contiene al menos 0,001% en masa seca de un compuesto seleccionado de 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.
- 5 2. Un agente para la utilización en un método para inhibir la acumulación de grasa visceral, que contiene un extracto en una mezcla de acetato de etilo/butanol (3:1) o un extracto en una mezcla de cloroformo/metanol (2:1) de una planta *Liliaceae* o una fracción del mismo que contiene un compuesto seleccionado de 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol, en donde el extracto o la fracción del mismo contiene una composición como un ingrediente activo que contiene al menos 0,001% en masa seca del compuesto.
- 10 3. Un extracto en una mezcla de acetato de etilo/butanol (3:1) o un extracto en una mezcla de cloroformo/metanol (2:1) de una planta *Liliaceae* o una fracción del mismo que contiene un compuesto seleccionado de 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol para la utilización en un método para inhibir la acumulación de grasa visceral, en donde el extracto o la fracción del mismo contiene una composición como un ingrediente activo que contiene al menos 0,001% en masa seca del compuesto.
- 15 4. Un alimento o una bebida para la utilización en un método para inhibir la acumulación de grasa visceral, que contiene el agente según la reivindicación 1 o 2, en donde el alimento o la bebida contiene al menos 0,0001% en masa de un compuesto seleccionado de 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.
- 20 5. Un alimento o una bebida para la utilización en un método para inhibir la acumulación de grasa visceral, que contiene el extracto según la reivindicación 3, en donde el alimento o la bebida contiene al menos 0,0001% en masa de un compuesto seleccionado de 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.