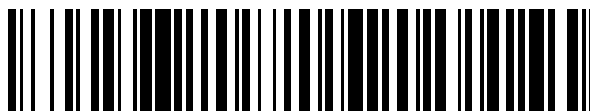


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 505 252**

51 Int. Cl.:

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2004** **E 04750079 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014** **EP 1617724**

54 Título: **Composiciones de extracto de achiote que incluyen tocotrienoles y tocoferoles y métodos de uso**

30 Prioridad:

10.04.2003 US 461932 P

18.07.2003 US 488310 P

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

09.10.2014

73 Titular/es:

TAN, BARRIE (50.0%)
49 Northhampton Road
Amherst, MA 01002, US y
LLOBRERA, JOSE (50.0%)

72 Inventor/es:

TAN, BARRIE y
LLOBRERA, JOSE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 505 252 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones de extracto de achiote que incluyen tocotrienoles y tocoferoles y métodos de uso

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a composiciones y usos del extracto de semilla de achiote y a dicho extracto que es aceite de achiote u óleo-resina que contiene no saponificables, especialmente terpenoides no saponificables.

Descripción de la técnica relacionada

10 Los tocotrienoles en general se clasifican como cromanoles farnesilados (FC) y terpenoides mixtos. Se cree que el tocoferol y el tocotrienol tienen efectos beneficiosos, ya que actúan como antioxidantes. Se ha documentado que los tocotrienoles, en particular, poseen efectos hipocolesterolémicos, como también una capacidad de reducir los niveles en plasma de lipoproteína y apolipoproteína aterogénica B. A su vez, se cree que los tocotrienoles son útiles en el tratamiento de enfermedad cardiovascular y cáncer (Therriault, A., et al., 1999; Watkins, T. et al., 1999). Delta-tocotrienol y gamma-tocotrienol, en particular, se han identificado como supresores eficaces de la actividad del colesterol (Qureshi, A., et al., 1995), y como inductores de apoptosis de células de cáncer de mama (Yu, W. et al., 15 1999).

Los tocoles, que incluyen tocoferoles y tocotrienoles, tienen varias fuentes, incluidos varios aceites vegetales, tales como salvado de arroz, soja, maíz y palma. No obstante, cada fuente de tocotrienoles y tocoferoles en general contiene más de un solo homólogo de tocol. Por ejemplo, el aceite de palma y el aceite de salvado de arroz en general incluyen tanto tocotrienoles como tocoferoles. Además, se ha informado que el alfa-tocoferol atenúa ciertos efectos de los tocotrienoles, tales como la actividad supresora del colesterol del gamma-tocotrienol (Qureshi, A., et al., supra.). Además, debido a su similitud estructural, los tocotrienoles y los tocoferoles pueden ser difíciles de 20 separar.

Los tocotrienoles (incluidos los tocotrienoles delta y gamma) y los geranilgeraniolos, se han descubierto en las semillas de *Bixa orellana* Linn, también conocido como árbol de achiote. Es miembro de la familia Bixaceae y nativo de América tropical. Se cultiva comercialmente en otras partes del mundo, en general dentro de 20° del ecuador o 25 más preferiblemente dentro de 15° del ecuador.

Las semillas de *Bixa orellana* son la fuente de un colorante rojizo-anaranjado, conocido como achiote, que contiene bixina y orellina, ambos pigmentos carotenoides. El colorante se utiliza comúnmente en alimentos, tintes y lustres. Típicamente, el achiote se extrae de semillas descascaradas en disolución cáustica acuosa. El colorante se precipita de la disolución acuosa por adición de ácido, y el colorante precipitado se extrae por filtración. La fase oleosa usualmente se separa de la disolución acuosa y se desecha como subproducto. 30

Una "disolución de subproducto de componentes de la semilla *Bixa orellana* " se define en este documento como una disolución derivada de los componentes de la semilla *Bixa orellana* que tiene una concentración de colorante de achiote significativamente reducida de aquella de las semillas de *Bixa orellana* propiamente dicha. Otros términos comunes para la disolución del subproducto para productos comerciales incluyen: colorante de achiote soluble en 35 aceite, aceite de achiote, óleo-resina de achiote o extracto de achiote.

Los extractos de achiote contienen predominantemente tocotrienoles, geranilgeraniolos, bixinas y, en menor medida, componentes de materiales óleo-resinosos, de los cuales todos estos componentes principales y menores (tanto saponificables como no saponificables) son únicos de los extractos de achiote. Estos extractos se pueden usar como 40 complemento nutricional, nutracéutico, alimento o bebida funcional, ingrediente animal y producto farmacéutico, o como una mezcla con otros extractos o nutrientes naturales.

La vitamina E constituye una clase de tococromanoles que contienen por lo menos cuatro tocoferoles y por lo menos cuatro tocotrienoles. En inglés, "toco" significa nacimiento, "pheren" llevar hacia adelante, "triene" tres dobles enlaces, "ol" alcohol y "chroman" la estructura anular apegada. El alcohol de cromano ha indicado uniformemente 45 que todos los vitámeros E son potentes antioxidantes solubles de membrana (Serbinova, E., et al., 1991; Yoshida, Y., et al., 2003). El "triene" se refiere al extremo de 3 dobles enlaces en un tocotrienol que lo diferencia de un extremo saturado de tocoferol. El extremo "triene" (también denominado extremo farnesilo) es aproximadamente un tercio más corto que el extremo saturado (también denominado extremo fitilo). Estos tococromanoles de vitamina E incluyen los tocodienoles menos abundantes ("dieno" con dos extremos de doble enlace) y tocomonoenoles 50 ("monoeno" con un extremo de doble enlace). Las letras griegas "alfa", "beta", "gamma" y "delta" se refieren al grado de sustituciones metilo en la estructura de cromano.

La razón de la eficiencia depuradora antioxidante del tocotrienol (T3) es su extremo farnesilo más corto. El extremo farnesilado permite al tocotrienol moverse con movilidad superior en las membranas celulares, dando origen a una mayor eficiencia en la actividad depuradora de radicales libres (Serbinova, E. et al., 1991; Packer, L., et al., 2001). El

extremo fitilo más largo del tocoferol (T1), que ancla profundamente en las membranas de lípidos, torna el tocoferol menos móvil y en consecuencia menos eficiente como depurador que el T3.

Se requiere el extremo farnesol para reducir el colesterol. Farnesol reduce y degrada la HMG CoA reductasa, la enzima que controla la biosíntesis del colesterol. Se cree que el extremo farnesilo de tocotrienol trabaja mediante este mecanismo (Pearce, B., et al., 1992), una posibilidad que no existe con tocoferol. La sustitución de metilo totalmente ocupada en el cromanol (p. ej., isómero alfa) prohíbe cualquier reacción y la sustitución no ocupada en el anillo (p. ej., isómero delta) pone a disposición la capacidad de atrapar óxido de nitrógeno reactivo (Jiang, Q., et al., 2001). Como se muestra en la Fig. 2, cuando la posición de carbono 5 no está ocupada o no está sustituida, T1 o T3 se torna "C-5 insaturado".

El tocotrienol contiene tres unidades de isopreno de repetición que dan origen al extremo farnesilo. Los geranilgeranios (GG), tanto isómeros cis como trans, contienen cuatro unidades de repetición de isopreno y sorprendentemente el resto farnesilo de tocotrienol está contenido en el extremo GG, y en consecuencia se cree que GG es un componente único en el extracto de achiote, entre otros valiosos componentes. De hecho, toda la molécula de GG está contenida y se usa para la biosíntesis de una molécula de tocotrienol, en donde uno de los cuatro restos isopreno está embebido dentro del anillo cromano T3 (Elson, C., et al., 1995; Cahoon, E., et al., 2003; Dormann, P., 2003). Véase la Figura 2. En consecuencia, tanto las estructuras de GG como de tocotrienol tienen un resto en común, el grupo farnesilo, que se cree modula las actividades biológicas, incluidas algunas actividades de superposición. Los carotenoides de achiote (con enlaces dobles conjugados) de diversas longitudes de cadena y existentes como carotenos no oxigenados, xantofilas oxigenadas, tales como alcoholes libres, ácidos, aldehídos, cetonas, esterificados o eterificados con otros componentes de extracto de achiote, son inclusivos de dichos extractos y de la presente invención.

La Figura 1 muestra que las composiciones de tocoles de distintas fuentes naturales son muy variadas, lo que argumenta la estandarización de los tocoles para producir un "espectro apropiado" para abordar enfermedades y afecciones apropiadas, un concepto que sorprendentemente no se ha implementado. El criterio para el uso de tocotrienol que contiene lípidos de achiote es aumentar las actividades biológicas *in vivo* y *ex vivo* de estas mezclas, y aumentar la potencia biológica de estas mezclas reduciendo la cantidad de alfa-T1 consumido. Se ha demostrado que el alfa-tocoferol interfiere con la capacidad del tocotrienol de segregar la biosíntesis de colesterol (Qureshi, A., et al., 1996) y el alfa-T1 no tiene ningún efecto sobre la actividad anticancerígena (Guthrie, N., et al., 1997; Yu, W., et al., 1999). Grandes dosis de alfa-T1 han producido un marcado efecto hipertriglicéridémico en animales (Khor, H. y T. Ng, 2000; Lehman, J., 1981) y en seres humanos (Farrell, P. y J. Bieri, 1975; Tsai, A. et al., 1978). En consecuencia, el aumento de delta-T3 y/o gamma-T3 presenta propiedades antioxidantes y biológicas superiores frente a alfa-T1.

La Tabla 1 expone una muestra no exhaustiva de diversos beneficios y protección para la salud de los ocho vitámeros E clásicos y conocidos individualmente. Existe la necesidad de desarrollar un criterio para un producto de tocoles de un "espectro adecuado" que normalizaría y/u optimizaría las funciones biológicas sin mitigación cruzada de los tocoferoles. Hasta la fecha, solamente los tocoles de "espectro total" (presencia implícita de los ocho tocoles) se comercializan, adoptando para suministrar los beneficios de salud compuestos de los efectos individualizados que se hallan en la Tabla 1. Permanece sin confirmar que los tocoles de espectro total suministrarán los efectos completos de estas propiedades individualmente identificadas. Por lo tanto, los tocoles de espectro total carecen de una base o criterio composicional, técnico y/o científico. Actualmente, ninguna técnica describe composiciones y métodos para uso en seres humanos, ni describe tan eficazmente y simplemente añadiendo extractos de tocoles naturales en combinaciones apropiadas.

Tabla 1. Usos aislados y efectos de tocoferoles y tocotrienoles individuales.

Alfa-tocoferol	Gran abundancia en semillas de girasol y algodón. La más alta actividad de vitamina E, en sistemas de alimentos/suplementos. Los altos niveles de alfa-T1 mitigan los efectos de los tocotrienoles.
Beta-tocoferol	Baja abundancia en plantas (se encuentra en germen de trigo).
Gamma-tocoferol	Alta abundancia en soja y maíz. Depuración de dióxido de nitrógeno (detoxificación de humo de tabaco), natriurético. Los altos niveles de alfa-T1 inhiben la absorción de gamma-T1
Delta-tocoferol	Abundancia en soja y germen de trigo. Tanto delta-T1 como gamma-T1 son antioxidantes en sistemas alimenticios (como tocoferoles mixtos en la conservación de alimentos), ambos atrapan RNOS
Alfa-tocotrienol	Abundancia en arroz y palma. Antioxidante potente comparado con alfa-T (40-60X en algunos sistemas biológicos). Se descubrió primero para reducir el colesterol, pero es un reductor débil. Inhibe la neurotoxicidad; la señalización celular; la deposición de piel.

Beta-tocotrienol	Baja abundancia en plantas (se halla en germen de trigo). No es un contribuyente biológico importante con el mismo efecto que alfa-T3 o se desconoce.
Gamma-tocotrienol	Gran abundancia en arroz, palma y achiote. Natriurético e inhibe cáncer, aterosclerosis, osteoporosis, colesterol e hipertensión.
Delta-tocotrienol	Alta abundancia en achiote. El componente más activo entre los tocotrienoles. Actividad biológica: 1-2 veces mayor que gamma-T3 y 4-1, mayor que alfa-T3. Delta-T3 repara el daño nervioso e inhibe los estímulos inflamatorios, el colesterol y el cáncer.

Se desea en general dirigir enfermedades con isómeros específicos de tocoles. Por ejemplo, para reducir lípidos, es conveniente tener los más altos niveles de delta-T3 y gamma-T3 y los más bajos niveles de tocoferoles, especialmente alfa-T1 (Qureshi, A., et al., 1996). Dicha especificidad composicional que se requiere para reducir el colesterol actualmente no se puede lograr. La Tabla 2 presenta la abundancia composicional natural típicamente hallada en fuentes vegetales. La abundancia natural de fuentes de palma y arroz favorece a cantidades relativamente grandes de alfa-T3 y gamma-T3, como también, a grandes cantidades de tocoferoles. En consecuencia, el uso descrito de TRF de palma y arroz para reducir lípidos tiene utilidad limitada. Esto se debe a que los TRF tienen alto contenido de alfa-T3, bajo contenido o ninguno de delta-T3 y alto contenido de tocoferoles (30-50%), especialmente alfa-T1. Dicha variabilidad composicional en las fracciones de TRF ha sido responsable de varios resultados de estudios clínicos equivocados (Mustad, V., et al., 2002; Mensink, R., et al. 1999).

Los aceites de soja y maíz contienen exclusivamente tocoferoles, aunque tienden a ser los más altos en los tocoferoles no sustituidos en C5 (70-90% como delta-T1 y gamma-T1) (véase, Sheppard, A. et al., 1993). Dichos altos niveles de delta-T1 y gamma-T1 no sustituidos en C5 de soja y maíz (Tabla 2) tienen aplicación única en mezcla, que inesperadamente no se han implementado.

Tabla 2. Abundancia composicional de tocotrienoles en diversos materiales de origen vegetal.

Origen del material	Tocotrienoles (% en peso de TRF)			Tocoferoles (% en peso de TRF)		
	Alfa	Gamma	Delta	Alfa	Gamma	Delta
Aceite de achiote ¹	<0,1	10,0	90,0	<0,1	ND	ND
Aceite de palma ²	26,5	27,9	9,0	27,6	ND	9,0
Aceite de salvado de arroz ³	24,7	19,4	1,1	44,9	8,5	1,3
Aceite de salvado de arroz ⁴	7,0	40,2	0,7	32,6	17,6	2,0
Aceite germen de trigo ⁵	0,9	ND	ND	47,7	9,3	9,7
Aceite de soja ⁶	ND	ND	ND	6,6	70,1	23,4
Aceite de maíz ⁶	ND	ND	ND	15,0	82,5	2,5

ND, no detectado

¹DeltaGold®, concentrado de tocotrienol derivado de achiote, producto de American River Nutrition, Inc.

²Concentración de TRF de aceite de palma (origen Indonesia y Malasia).

³Concentrado de TRF de aceite de salvado de arroz (origen Japón).

⁴Concentrado de TRF de aceite de salvado de arroz (origen Tailandia).

⁵Contiene 6,5% beta-T3 y 26% beta-T1.

⁶Sheppard et al. (1993); el maíz puede contener indicios de T3.

La efectividad de la reducción de colesterol se debe al extremo farnesilado de los tocotrienoles, en donde la potencia isomérica de delta-T3 es mayor que gamma-T3, y a su vez es cinco veces mayor que alfa-T3 (Pearce, B., et al., 1992). Asimismo, la reducción de colesterol es mitigada por tocoferoles, especialmente alfa-T1.

Se sabe que la forma isomérica estructural de tocoles (o bien tocoferoles o tocotrienoles) que confiere la mayor potencia no tiene sustitución en la posición carbono 5 (C5) (Jiang, Q., et al., 2001; Qureshi, A., et al., 1995; McIntyre, B., et al., 2000). La Figura 2 demuestra que las posiciones no sustituidas en C5 son formas isoméricas delta y gamma y que las posiciones sustituidas en C5 (u ocupadas) son formas isoméricas alfa y beta. En consecuencia, delta-T3 y gamma-T3 son los tocotrienoles más activos, y delta-T1 y gamma-T1 son los tocoferoles más activos. En

conjunto, los extractos de achiote pueden definirse como tocotrienoles libres de tocoferol y de la más alta potencia que pueden combinarse con otros tocoles que contienen extractos naturales para producir tocoles de un “espectro apropiado”.

- 5 Los estudios de líneas celulares han pronosticado que delta-T3 y gamma-T3 se comportan sinérgicamente, y que otros TRF contienen una gran proporción de alfa-T3 que no tienen una función sinérgica con otros tocotrienoles (Pearce, B., et al., 1992). No obstante, estos aspectos nunca se han comprobado en estudios clínicos.

Resistencia a insulina

- 10 El origen de la diabetes se debe a defectos en la segregación y/o acción de la insulina. Sin embargo, es muy difícil separar la producción excesiva de insulina (hiperinsulinemia, HI) de la disfunción de insulina propiamente dicha (resistencia a insulina, IR). Se ha argumentado que HI e IR necesariamente coexisten en una forma de control metabólico aberrante (Chen, Y. y G. Reaven, 1998). Alternativamente, también se razonó que la patogénesis de la diabetes se inicia con un defecto de la segregación de insulina que conduce a disfunción de insulina (DeFronzo, R., 1998). Independientemente de la etiología de la IR, las células beta pancreáticas responderán a la IR aumentando la segregación de insulina para compensar el defecto de la acción de insulina. Esta HI compensatoria reducirá más la acción de la insulina y creará una perpetuación circular de la IR. Por consiguiente, la respuesta de la insulina en el plasma se debilitará progresivamente y se producirá el agotamiento de células beta pancreáticas. Debido a estos eventos circulares que conducen a la diabetes manifiesta, frecuentemente se medica con insulina. A nivel clínico y epidemiológico, la IR (en un estado de prediabetes), y no el nivel de insulina, marca la progresión a la diabetes.

- 20 La resistencia a la insulina (IR) se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD), diabetes mellitus de tipo 2 (T2DM), hipertensión, síndrome del ovario poliquístico (PCOS) y enfermedad de hígado graso no relacionada con alcohol. No obstante, la medición de insulina en el plasma no está estandarizada en los laboratorios clínicos, y por lo tanto es un marcador no confiable. En consecuencia, se desarrolló un marcador indirecto para resistencia a insulina en donde los criterios de IR son TG/HDL > 3,5 y/o TG > 140 mg/dL (McLaughlin, T., et al. 2003).

25 Inflamación

- El proceso(s) de inflamación puede explicar diversos mecanismos subyacentes de cáncer, enfermedad degenerativa, aterosclerosis y trombosis (bloqueo arterial), y de hecho los procesos de inflamación globales propiamente dichos (p. ej., inflamación aguda y crónica, enfermedades autoinmunitarias, dolor articular y artritis reumatoidea). Se sabe que los tocotrienoles reducen ciertos marcadores inflamatorios, tales como tromboxano (TXB4), prostaglandina E2 (PGE2), agregación de plaquetas, factor de necrosis tumoral (TNF) y factor nuclear kappa B (NFkB) (Qureshi, A., et al., 2002, 2001, & 1997; Qureshi, A. y D. Peterson, 2001; Watkins, T., et al., 1999; Tomeo, A., et al., 1995; Kooyenga, D. et al., 2001). Existe una posible función de las proteínas inflamatorias sobre la condición prediabética, especialmente de IR. Los sujetos con IR tuvieron mayores niveles de VCAM-1, CRP, IL-6 y TNFα (Deepa, R., et al., 2003; Rekeneire, N., et al., 2003; Festa, A., et al., 2003).

35 Enfermedad cardiovascular

- Se ha diferenciado la enfermedad cardiovascular en categorías de riesgo bajo, intermedio y alto (Ridker, P., et al., 2003). El estudio indicó que los individuos con el riesgo más bajo de enfermedad cardiovascular eran sujetos con el riesgo más bajo de CRP y sin IR. A la inversa, el estudio demostró que los individuos con el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular eran sujetos con el mayor riesgo de CRP y con IR. En síntesis, T3 no sustituido en C5 de achiote reduce IR y CRP, y reduce por lo tanto las condiciones prediabéticas de IR, diabetes y especialmente enfermedad cardiovascular diabética y no diabética.

- 45 La enfermedad cardiovascular y T2DM han compartido antecedentes comunes de eventos y procesos metabólicos. Son enfermedades de disfunción crónica de los sistemas microvascular y macrovascular, y de disfunción vaso-endotelial del sistema endocrino (Liao, J., 1998). Los procesos moleculares a menudo implican estrés oxidativo, producción de materiales bioactivos, conduciendo a procesos de inflamación. Por ejemplo, la proteína reactiva C, un material bioactivo, es un marcador sensible de inflamación.

- Los procesos de inflamación en la vasculatura se han revisado ampliamente (Jenkins, A. y T. Lyons, 2000; Prescott, S., et al., 2001; Sylvester P. and A. Theriault, 2003). Gamma-tocoferol (gamma-T1) y gamma-T3 aumentan la óxido nítrico sintasa endotelial, y estos dos isómeros gamma no sustituidos en C5 son importantes en la prevención de disfunción vascular y endotelial (Carr, A. y B. Frei, 2000; Newaz, M., et al., 2003), y delta-T3 seguido de gamma-T3 inhibió marcadamente los materiales bioactivos, a saber VCAM-1 y E-selectina (Chao, J., et al., 2002). Esto es especialmente relevante debido a que estos marcadores de disfunción endotelial (E-selectina, ICAM-1 y VCAM-1) pronostican T2DM, y son precursores independientes de T2DM (Meigs, J., et al., 2003). En consecuencia, los tocoles no sustituidos en C5 son exclusivamente adecuados para inhibir los materiales bioactivos orquestados por estímulos inflamatorios y para prevenir el anclaje de monocitos y leucocitos circulantes en las células endoteliales. La ruptura de esta restricción hacia las células circulantes por los tocoles no sustituidos en C5 es una intervención crítica para proteger la integridad de la vasculatura, y por lo tanto la aterosclerosis.

Se conoce el HDL por su función en el colesterol circulante nuevamente hacia el hígado. Además, las partículas de HDL ("colesterol bueno") tienen propiedades antitrombóticas y suprimen los materiales bioactivos de la superficie, además de inhibir marcadamente la formación de LDL oxidado y la activación de NFkB (Robbesyn, F., et al., 2003; Jenkins, A. y T. Lyons, 2000).

5 Lipidemia y dislipidemia diabética

Los tocotrienoles se han utilizado para el tratamiento de lipidemia y dislipidemia diabética, a través de la inhibición de tocotrienol de biosíntesis de colesterol hepático, específicamente mediante la inhibición de HMGR, el factor límite de tasa en la síntesis de colesterol. No obstante, la diabetes representa una plétora de eventos patológicos además de disfunción del colesterol, en donde se ha representado que T3 no funciona, especialmente los tocoles no sustituidos en C5. La proteína de unión al elemento regulador de estero 1 (SREBP-1) es un factor de transcripción que responde al estado nutricional y regula la expresión del gen metabólico en diversos órganos, incluido el hígado, el tejido adiposo y los músculos. Se ha demostrado que la insulina y la glucosa inducen la síntesis de ácido graso *de novo* que conduce a un rápido aumento del flujo lipogénico en músculo esquelético. Dicha acumulación de lípidos se asocia con IR muscular en obesidad y T2DM, y es estimulada/mediada vía la expresión de SREBP-1 (Guillet-Deniau, I., et al., 2003). Como se analizó anteriormente, la IR se asocia firmemente con el aumento de lípidos (McLaughlin, T., et al., 2003) y con el aumento de insulina o HI (DeFronzo, R., 1998).

Diabetes

La diabetes puede considerarse un estado hipercoagulable. Las plaquetas diabéticas son hipersensibles a los agentes de agregación plaquetaria, y el vasoconstrictor TXB4 es un agregador de plaquetas potente. El exceso de liberación de TXB4 en pacientes diabéticos se ha asociado con enfermedad cardiovascular en estos 5 pacientes. Estos asuntos se han documentado muy bien y se hace referencia a ellos en este documento en su totalidad (Colwell, J., 1997 & 2004). La aspirina bloquea específicamente la síntesis de tromboxano TXB4 derivado de ácido araquidónico de omega-6, que reduce drásticamente la agregación de plaquetas, y se ha usado como estrategia primaria y secundaria para prevenir los eventos cardiovasculares en los pacientes. Los mayores riesgos de la aspirina son la lesión de la mucosa gástrica, hemorragia gastrointestinal y accidente cerebrovascular hemorrágico (Colwell, J., 1997 & 2004). Se sabe que gamma-T3, delta-T3 y gamma-T1 inhiben la agregación de plaquetas, TXB4 y PGE2 (Qureshi, A., et al., 2002; Saldeen, T., et al., 1999) y que delta-T3 se absorbe preferencialmente en las plaquetas humanas circulantes (Hayes, K., et al., 1993). Gamma-T3 y gamma-T1 se metabolizan en tejidos mamíferos a gamma-carboxietil hidroxi cromanos (γ -CEHC), esencialmente el anillo de cromanol sin los extremos farnesilo y fitilo. Se ha demostrado que sus restos parentales, como también el metabolito de γ -CEHC, inhiben PGE2 y COX2 (Jiang, Q. et al., 2001) que además soportan el hecho de que los tocoles no sustituidos en C5 cumplen una función en la inhibición de vasoconstricción, coagulación y quimiotaxis. En consecuencia, los tocoles no sustituidos en C5 deben ayudar a revertir el estado hipercoagulable de diabetes en un modo seguro sin efectos colaterales.

La diabetes es una enfermedad de franca hiperglucemia, y el control del azúcar ha sido siempre una meta de larga data. Se reconoce ahora que la glucación de lípidos y proteínas contribuye a enfermedades macrovasculares y microvasculares diabéticas. Por ejemplo, los LDL glucoxidados aumentan la unión a la matriz extracelular, tienen efectos pro-coagulantes, se extravasan en glomérulos, retina y ateroma. A su vez, la albúmina glucoxidada se adhiere a la pared aórtica. Según un estudio de investigación, hubo una acumulación de aproximadamente 6 veces de N-(carboximetil) lisina (CML) glucoxidada en los corazones de pacientes diabéticos, en comparación con sujetos normales (Schalkwijk, C., et al., 2003). A modo de ejemplo, se hace referencia en este documento a otros productos finales avanzados de glucación (AGE) que incluyen proteínas modificadas de Amadori, los cuales constituyen oxidación mediada por azúcar para proteínas (Jaleel, A., et al., 2003; Araki, Y., et al., 2003; Szwergold, B., et al., 2003). La medición de hemoglobina glucada (HbA1c) en la sangre es un marcador estándar para medir el antecedente de daño de azúcar a los tejidos. Los tocotrienoles, especialmente gamma-T3 inhiben la oxidación de proteínas (Kamat, J., et al., 1997). Además, los tocotrienoles previnieron eficazmente un aumento en AGE en ratas normales, y redujeron la glucosa en sangre y HbA1c en ratas diabéticas (Nazaimoon, W. y B. Khalid, 2002).

Receptor activado por el proliferador peroxisomal

Los receptores activados por el proliferador peroxisomal (PPAR) son miembros de los factores de transcripción del receptor nuclear. Las consecuencias metabólicas de la activación de PPARY se han investigado principalmente en tejido adiposo, donde se expresan en gran medida (Smith, S., 1998; Kraegen, E., 1998). Los efectos metabólicos de las tiazolidinadonas (TZD) son: a) reducción de hiperglucemia e hiperinsulinemia, b) niveles inferiores de FFA y TG, c) mejora de IS y estados inferiores de IR, y d) uso de insulina para reducir la glucosa. Se sabe que los TZD son agonistas o activadores de PPARY. Muchas funciones del activador de PPARY son similares a las funciones del activador de PPAR α . PPAR α se ha investigado ampliamente en tejido hepático, especialmente con respecto al uso de lípidos (p. ej., absorción y beta-oxidación). Aunque los sitios de acción de PPARY (predominantemente en tejido adiposo) y PPAR α (principalmente en el hígado) son diferentes, sus activaciones tienen muchos desenlaces clínicos que se superponen. Típicamente, TZD y los fibratos afectan la activación de PPARY y PPAR α , respectivamente. Los tocotrienoles de la presente invención se comportan principalmente como un TZD (y secundariamente como un fibrato), ya que los efectos metabólicos de T3 coinciden con aquellos cuatro mencionados anteriormente para TZD. Sorprendentemente, la estructura anular del cromanol hallada en T3 es el mismo resto hallado en troglitazona, un

TZD. En síntesis, T3 no sustituido en C5 activa o agoniza el factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α o mixto) y lleva a cabo de este modo los efectos metabólicos similares a aquellos de los TZD y fibratos, en muchos sitios de tejido comunes (adiposo, músculo esquelético y riñón, macrófago, VSMC, célula endotelial) y distintos sitios para PPAR γ (corazón, intestino) y PPAR α (hígado). Estas diversas expresiones de PPAR comparten más sitios comunes que distintos. La activación de PPAR mixto, además de PPAR γ y PPAR α , también incluye PPAR δ cuya expresión es ubicua en todos los tejidos.

Sistema nervioso

La reversión del daño a las neuronas y al cerebro, o bien agudo o crónico, es una cuestión de salud importante. Los nutrientes neuropotentes potenciales deben abordar la cuestión de la barrera hematoencefálica (BBB), la cual deben atravesar los nutrientes para ingresar en el cerebro. Todos los tocotrienoles ingresan en el cerebro en general, y protegen la neurotoxicidad inducida por glutamato (Sen, C., et al., 2000). Asimismo, estos tocoles no sustituidos en C5, tanto tocotrienoles (McIntyre, B., et al., 2000) como tocoferoles (Liu, M., et al., 2002) tienen particular biodisponibilidad en los tejidos celulares. Las células del cerebro son típicamente ricas en PUFA, especialmente DHA y EPA de omega-3, y en consecuencia son muy susceptibles a oxidación. En estudios con organelos mitocondriales de cerebro, los tocotrienoles y TRF previnieron eficazmente los daños, tanto a los lípidos como a las proteínas. Los estudios de mitocondrias cerebrales y microsomas de ratas indican que gamma-T3 es el más eficaz en la protección oxidativa seguida de alfa-T3 y delta-T3 (Kamat, J. y T. Devasagayam, 1995; Kamat, J., et al., 1997). Gamma-T1 está principalmente ubicado en las biomembranas de homogeneizados cerebrales, e inhibe marcadamente la peroxidación de lípidos en el cerebro (Shi, H., et al., 1999).

En una forma extrema de enfermedad genética neurodegenerativa, la disautonomía familiar (FD), el desarrollo y la supervivencia de neuronas (p. ej., sensoriales, simpáticas, parasimpáticas) están seriamente deteriorados (Mezey, E., et al., 2003). Delta-T3 aumenta la transcripción del gen IKBKAP 3,5 veces, y todos los tocotrienoles aumentan los transcritos de IKAP y proteínas (delta-T3 y gamma-T3, produciendo más que beta-T3 y alfa-T3) tanto como 6 veces (Anderson, S., et al., 2003). Ninguno de los tocoferoles tiene ningún efecto.

Se ha demostrado que los tocotrienoles efectúan daño y reparación nerviosa, disposición genética, daño cerebral agudo, daño inducido por glutamato, daño nervioso/cerebral crónico, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Fármacos de estatina

Se sabe que los fármacos de estatina disminuyen los productos de mezcla de isoprenoides (IP), incluidos metabolitos distales e intermedios de CoQ10, dolicol, síntesis de proteínas y colesterol.

Aplicaciones tópicas

La piel es un sitio único para los tocotrienoles tanto para aplicaciones de tocotrienol tópicas como dietarias (Traber, M., et al., 1998; Ilceda, S., et al., 2003). Los tocotrienoles protegen el eritema inducido por UV y también previenen la pérdida de vitamina E de la piel (Weber, C., et al., 1997; Traber, M., et al., 1997).

Sistema inmunitario

Los tocotrienoles dietarios suministrados a ratones inmunodeficientes prolongaron su supervivencia, probablemente mediante una vacuna de refuerzo del sistema inmunitario (Tan, B., 1992). Los tocotrienoles dietarios aumentaron la inmunoglobulina (IgA, IgG y IgM) en bazo de rata y los linfocitos MLN, donde el grado fue generalmente más marcado en el grupo T3 que en el grupo alfa-T1 (Gu, J., et al., 1997; Kaku, S., et al., 1999). Desde el punto de vista de la composición, los tocotrienoles no sustituidos en C-5, compuestos por delta-T3 y gamma-T3, representaron el 75% de los tocoles utilizados en estos estudios citados.

Mineralización ósea

Se sabe que los tocotrienoles previenen la pérdida de densidad mineral ósea y mejoran el contenido de calcio óseo de hombres y mujeres en crecimiento, no obstante, el suplemento de alfa-T1 no mejora la mineralización ósea en ratas hembra (Ima-Nirwana, S., et al., 2000; Norazlina, M., et al., 2002).

Hipertensión

Se ha demostrado que gamma-T3 previene el desarrollo del aumento de presión arterial en ratas hipertensas espontáneas (SHR) y que la dosis más baja de 15 mg/kg de alimentación (que se traduce en aproximadamente 75 mg T3/día para humanos) fue la mejor para prevenir la hipertensión (Newaz, M. y N. Nawal, 1999). También se sabe que gamma-T3 es un agente excretor de sodio, que aumenta la actividad del óxido nítrico sintasa endotelial (NOS) para tratar la hipertensión esencial (Igarashi, O., et al., 2003; Newaz, M., et al., 2003). El metabolito soluble en agua, γ -CEHC (es decir, anillo de cromanol sin el extremo farnesilo; véase la Figura 2) es el mismo metabolito para gamma-T3 y para gamma-T1. Dicho metabolito también se ha identificado para alfa-T1 y α -CEHC. Por consiguiente, el metabolito para delta-T3 y delta-T1 es δ -CEHC.

Biosíntesis de colesterol

- Aproximadamente 80% del colesterol en el cuerpo humano se produce en forma endógena en el hígado, y el 20% restante a partir de fuentes dietarias. Los estudios fisiológicos demuestran que la biosíntesis de colesterol es nocturna, cuando la ingesta dietaria está en su mínima expresión. Cuando la estatina se toma en la noche, en oposición a la mañana, los lípidos caen aproximadamente 10% más (Wallace, A., et al., 2003). Los tocotrienoles tomados con alimento duplican su absorción y sus concentraciones máximas llegan 4-6 horas después del suplemento (Yap, S., et al., 2001; Fairus, S., et al., 2003).

Definiciones

- Extracto de achiote — Una fuente de material conocida como disolución de subproducto de los componentes de la semilla de *Bixa orellana*, que se obtiene como un material óleo-resinoso oleoso después de eliminar en gran medida el volumen de color del achiote o bien del extracto acuoso o del extracto de disolvente de las semillas de achiote. Además, este subproducto contiene un componente de tocotrienol y un componente de geranilgeraniol, y se puede usar como una fuente para la recuperación de un componente de tocotrienol y un componente de geranilgeraniol.
- Tocoles — Un término general para tocotrienoles, tocoferoles, tocoferoles mixtos y tocotrienoles, los TRF, incluidos cualquier forma adicional separada/fraccionada, mezclas de tocotrienoles de achiote y otros TRF derivados de vegetales, tocoles de espectro apropiado, mezcla de tocotrienoles de achiote con otros tocoles con el fin de estandarizar la cantidad y el tipo de tocotrienoles y/o tocoferoles y la cantidad o relación de alfa-tocoferol u otros tocoferoles presentes en la mezcla.
- Tocoferol — Un cromanol con cualquier gado de sustitución con un extremo fitilo saturado. La sustitución en el cromanol significa cualquier aducto del alcohol y/o el resto anular.
- Tocotrienol — Un cromanol con cualquier grado de sustitución con un extremo insaturado de 1 a 3 dobles enlaces. La sustitución en el cromanol significa cualquier aducto del alcohol y/o el resto anular.
- Espectro apropiado de tocoles — Mezclas de tocotrienoles de achiote con otros extractos vegetales para lograr la eficacia de la composición de tocoles recientemente constituida. Los tocotrienoles de achiote satisfacen esta definición teniendo la mayor cantidad de tocotrienoles no sustituidos en C5 y la menor cantidad de tocoferoles, especialmente alfa-T1.
- Materiales bioactivos quimiotácticos — Moléculas bioquímicas implicadas en cualquier proceso oxidativo/inflamatorio que conduce a pérdida de vasculatura arterial.
- Libre de tocoferol — Una preparación que tiene >98% de tocotrienoles, y los tocotrienoles son predominantemente delta-T3 y/o gamma-T3.

Compendio de la invención

- La invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote con tocotrienol y un extracto natural seleccionado del grupo que consiste en soja, maíz, salvado de arroz, palma, oliva, germen de trigo, salvado de avena, semilla de girasol, semilla de algodón, semilla de arándano agrio y semilla de litchi. Las realizaciones preferidas de la invención se mencionan en las reivindicaciones dependientes. El tocotrienol incluye todas las formas químicamente sintetizadas de delta-tocotrienol y gamma-tocotrienol, tales como, DL-delta-tocotrienol y DL-gamma-tocotrienol.
- En una realización, la invención se refiere a una composición en la que la relación delta a gamma de tocotrienoles oscila entre 1:100 y 100:1. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición en la que la relación delta a gamma de tocotrienoles oscila entre 1:25 y 25:1. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en la que la relación delta a gamma de tocotrienoles oscila entre 1:10 y 10:1. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en la que la relación delta a gamma de tocotrienoles oscila entre 1:5 y 5:1. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en la que la relación delta a gamma de tocotrienoles es 1:1.
- En una realización, la invención se refiere a una composición de tocotrienoles que comprende una mezcla de un extracto de achiote y un extracto natural, en donde la mezcla tiene bajos niveles estandarizados de tocoferoles. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición en la que el nivel estandarizado de tocoferoles es < 50%. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en la que el nivel estandarizado de tocoferoles es < 20%. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en la que el nivel estandarizado de tocoferoles es < 10%. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en la que el nivel estandarizado de tocoferoles es < 1%. En otra realización, la invención se refiere a una composición de tocotrienoles en la que el extracto natural se selecciona del grupo que consiste en un aceite vegetal de salvado de arroz, palma, semilla de arándano agrio y semilla de litchi.

- En otra realización, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote que contiene tocoferol, en donde el tocoferol es alfa-T1. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote que contiene tocoferol, en donde la cantidad del alfa-T1 es < 50% de los tocoferoles totales. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote que contiene tocoferol, en donde la cantidad del alfa-T1 es < 25% de los tocoferoles totales. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote que contiene tocoferol, en donde la cantidad de alfa-T1 es < 10% de los tocoferoles totales. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote que contiene tocoferol, en donde la cantidad del alfa-T1 es < 1% de los tocoferoles totales.
- 10 En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende una mezcla de extracto de achiote y un extracto natural que tiene un espectro apropiado. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición en la que más de 50% de los tocotrienoles son delta-T3 y gamma-T3. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en la que más de 50% de los tocotrienoles son delta-T3. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición libre de tocoferol.
- 15 En una realización la invención se refiere a una composición en la que los tocotrienoles no sustituidos en C5 son >60%, y los tocoferoles son <15%. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición en la que los tocotrienoles no sustituidos en C5 son >70% tocotrienoles no sustituidos en C5 y <10% tocoferoles. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en la que los tocotrienoles no sustituidos en C5 son >80% tocotrienoles no sustituidos en C5 y <5% tocoferoles.
- 20 En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote, en donde el nivel de sangre de triglicéridos disminuye. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote, en donde la reducción en el nivel de sangre del triglicérido tiene un efecto seleccionado del grupo que consiste en reversión de resistencia a insulina, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes.
- 25 En una realización, la invención se refiere a un método para revertir la resistencia a insulina, que comprende administrar un extracto de achiote que contiene tocotrienoles y potenciar la insulina. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método para reducir el riesgo de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, T2DM, hipertensión, PCOS y enfermedad de ácido graso.
- 30 En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles reducen CRP. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles reducen CRP y protegen contra inflamación. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles elevan el HDL. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles reducen el colesterol y disminuyen el índice de riesgo cardiovascular. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles reducen el colesterol y el índice de riesgo metabólico.
- 35 En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde la composición está libre de tocoferol con >98% tocotrienoles, y donde los tocotrienoles son predominantemente delta-T3 y gamma-T3. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición en donde la composición está libre de tocoferol con >98% tocotrienoles, y donde los tocotrienoles son predominantemente delta-T3.
- 40 En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, donde la composición produce los efectos beneficiosos que se mencionan en las Tablas 1 y 3. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocoles no sustituidos en C5 producen los efectos beneficiosos que se exponen en las Tablas 1 y 3.
- 45

Tabla 3. Tocos de espectro adecuado basados en aplicaciones de tocos de achiote y/o mezclas*

Afecciones y enfermedades	Tocotrienoles, tocoferoles o mezclas
Oxidación	Achiote, soja y arroz
Inflamación, natriuresis/hipertensión	Achiote solo Soja sola
Colesterol, daño en la piel, hipertensión, osteoporosis	Achiote solo Achiote y palma Achiote y arroz
Cáncer	Achiote solo
Dislipidemia, hipertrigliceridemia	Achiote solo
Biodisponibilidad	Achiote solo Achiote y soja Soja sola
Inflamación, materiales bioactivos, endocrinos y quimiotácticos, hipercoagulación, pérdida de vasculatura	Achiote solo Achiote y soja Soja sola
Disfunción y resistencia a insulina	Achiote solo Achiote y soja Soja sola
Daño cerebral/nervioso y envejecimiento	Achiote solo Achiote y soja Soja sola
Glucoxidación/Hb A1c/AGE, SREBP-1 y FFA7TG, PPAR(γ , α , δ) y IR, diabetes, hipertensión	Achiote solo
Prolongación de la vida, mejora de la inmunidad	Achiote solo Achiote y palma

*Las mezclas de tocoles tienen como fin producir la más alta potencia para la correspondiente afección. Véase el texto para la definición de “espectro adecuado”.

- 5 En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, y no causan una disminución en el nivel de CoQ10. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, y causan un incremento en el nivel de CoQ10. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, y causan un incremento en el nivel de CoQ10 hasta 20%. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, y causan un incremento en el nivel de CoQ10 de más de 20%.

- En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, en peso normal, sobrepeso y sujetos obesos. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, en animales de ambos sexos. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, en seres humanos de ambos sexos.
- En una realización, la invención se refiere a un método que comprende administrar extracto de achiote, en donde la dosis de tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, se administra en un intervalo de 10 a 1000 mg diarios. En una realización preferida, la invención se refiere a un método que comprende administrar extracto de achiote, donde la dosis de tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, se administra en un intervalo de 20 a 500 mg diarios. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método que comprende administrar extracto de achiote, en donde la dosis de tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, se administra en un intervalo de 50 a 150 mg diarios.
- En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote, donde los tocotrienoles no sustituidos en C5 potencian la insulina para promover la sensibilidad a la insulina y revertir la resistencia a insulina. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote no sustituidos en C5 potencian la insulina para promover la sensibilidad a la insulina y revertir la resistencia a la insulina con el suplemento de una duración variable. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote no sustituidos en C5 potencian la insulina para promover la sensibilidad a la insulina y revertir la resistencia a la insulina con suplemento en peso normal, sobrepeso y sujetos obesos. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote no sustituidos en C5 potencian la insulina para promover la sensibilidad y revertir la resistencia a insulina con suplemento en animales de ambos sexos. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, delta-T3 y gamma-T3, reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, en seres humanos de ambos sexos.
- En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote revierten la resistencia a la insulina y potencian la insulina. En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote revierten la resistencia a insulina y potencian la insulina, y reducen el riesgo de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, T2DM, hipertensión, PCOS y enfermedad de hígado graso. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote revierten la resistencia a la insulina y potencian la insulina, y reducen las afecciones en pacientes prediabéticos y diabéticos.
- En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocoles no sustituidos en C5 inhiben los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales (CBM). En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 de achiote no sustituido en C5 inhibe los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 de achiote no sustituido en C5 inhibe los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales y previene el anclaje o la adhesión de monocitos y leucocitos circulantes al endotelio estacionario. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 de achiote no sustituido en C5 inhibe los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales y previene el anclaje o la adhesión de monocitos y leucocitos circulantes en el endotelio estacionario que causa la pérdida de integridad de la vasculatura. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 de achiote no sustituido en C5 inhibe los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales y previene el anclaje o la adhesión de monocitos y leucocitos circulantes al endotelio estacionario, que causan la pérdida de integridad de la vasculatura, y previene enfermedades micro y macrovasculares, y aterosclerosis. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 de achiote no sustituido en C5 inhibe CBM y previene eventos patológicos seleccionados del grupo que consiste en quimiotaxis, vasoconstricción, hipercoagulación, glucooxidación y LDL oxidado mediante elevación del HDL.
- En una realización, la invención se refiere a un método que comprende administrar extracto de achiote, en donde la dosis apropiada de tocoles no sustituidos en C5 es baja. En una realización preferida, la invención se refiere a un método que comprende administrar extracto de achiote, donde la dosis adecuada de los tocoles no sustituidos en C5 es baja debido a que delta-T3 y gamma-T3 interactúan sinérgicamente. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método que comprende administrar extracto de achiote, en donde la dosis apropiada de los tocoles no sustituidos en C5 es baja debido a que delta-T3 y gamma-T3 interactúan sinérgicamente, y alfa-T3 está ausente. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método que comprende administrar extracto de achiote, en donde la dosis apropiada de los tocoles no sustituidos en C5 es baja debido a que la

absorción/biodisponibilidad de T3 de achiote no sustituido C5 en facilita toda la activación de PPAR específico del sitio. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método que comprende administrar extracto de achiote, en donde la dosis apropiada de los tocoles no sustituidos en C5 es baja debido a que la absorción/biodisponibilidad potenciada de T3 de achiote no sustituido en C5 facilita toda la activación de PPAR específica del sitio y la desactivación de SREBP-1.

En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde la activación de PPAR y/o la desactivación de SREBP-1 sucede en un órgano o tejido. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, donde la activación de PPAR y la desactivación de SREBP-1 se producen en un sitio seleccionado del grupo que consiste en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético.

En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles tienen diferentes pasajes de eficiencia a través de las células cancerosas, neuronas para protección/repación nerviosa, piel para protección/repación, hígado para catabolismo a CEHC y pared arterial para inhibición de CBM e inducción de NOS.

En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, donde la desactivación de SREBP-1 inhibe la biosíntesis de ácido graso y reduce TG. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde la desactivación de SREBP-1 inhibe la biosíntesis de ácido graso y disminuye TG en un órgano o tejido. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde la desactivación de SREBP-1 inhibe la biosíntesis de ácido graso y reduce TG en un sitio seleccionado del grupo que consiste en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético.

En una realización, la invención se refiere a una composición en la que T3 no sustituido en C5 activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto). En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 no sustituido en C5 activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ o mixto). En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende un extracto de achiote, en donde T3 de achiote activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto) y produce un aumento afectado por el metabolismo de la absorción celular/mitocondrial y el catabolismo de beta-oxidación. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 de achiote activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto) y produce un incremento afectado por el metabolismo de la absorción celular/mitocondrial y el catabolismo de beta-oxidación, y aumenta el metabolismo de los triglicéridos. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 de achiote activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto) y produce un incremento afectado por el metabolismo de absorción celular/mitocondrial y catabolismo de beta-oxidación, y aumenta el metabolismo de los triglicéridos y reduce FFA y triglicéridos plasmáticos. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde T3 de achiote activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (γ , α , δ , o mixto) y produce un incremento afectado por el metabolismo de absorción celular/mitocondrial y catabolismo de beta-oxidación, e incrementa el metabolismo de triglicéridos, y reduce FFA y triglicéridos plasmáticos, lo que causa una reducción de la hiperglucemia y HI, una mejoría de IS y/o reducción de estados de IR.

En una realización, la invención se refiere a una composición que contiene extracto de achiote, en donde la desactivación de SREBP-1 y la activación de PPAR por T3 controlan la síntesis y el metabolismo de FFA/TG. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde la desactivación de SREBP-1 y la activación de PPAR por T3 controlan la síntesis y el metabolismo de FFA/TG y causan la reducción de lípidos en plasma, la reducción de almacenamiento de grasa y/o el adelgazamiento.

En una realización, la invención se refiere a una composición que contiene extracto de achiote, en donde los tocoles no sustituidos en C5 revierten el daño nervioso, reducen la hipertensión, potencian la inmunidad, previenen la osteoporosis, inhiben el cáncer y reparan el daño a la piel. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles no sustituidos en C5 revierten el daño nervioso, reducen la hipertensión, potencian la inmunidad, previenen la osteoporosis, inhiben el cáncer y reparan el daño a la piel. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles de achiote revierten el daño nervioso, reducen la hipertensión, potencian la inmunidad, previenen la osteoporosis, inhiben el cáncer y reparan el daño a la piel.

En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles se diluyen y añaden a glicéridos. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles se diluyen y añaden a glicéridos, tales como, triglicéridos que contienen tocotrienol estable. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles se diluyen y añaden a glicéridos, tal como triglicéridos que contienen tocotrienol estable, seleccionados del grupo que consiste en salvado de arroz, salvado de avena, palma, oliva, germen de trigo, semilla de arándano agrio y semilla de litchi.

En una realización, la invención se refiere a una composición que contiene extracto de achiote, en donde los tocotrienoles se diluyen y se añaden a glicéridos y fosfolípidos. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles se diluyen y se añaden a glicéridos y fosfolípidos seleccionados del grupo que consiste en lecitina, fosfatidilcolina/serina. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde los tocotrienoles se diluyen y añaden a glicéridos y fosfolípidos, y contienen altos niveles de no saponificables ricos en nutrientes.

En una realización, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocotrienoles se toman por la noche. En una realización preferida, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocotrienoles se toman entre las 5 pm y la medianoche. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocotrienoles se toman dentro de las 2 horas después de la cena. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocotrienoles se toman entre las 7 pm y las 10 pm. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocotrienoles se toman por la noche para suprimir la biosíntesis de colesterol. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocoferoles se toman por la mañana. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocoferoles se toman por la mañana, y los tocoferoles son alfa-T1. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocoferoles se toman más lejos en el tiempo del consumo de tocotrienol. En una realización más preferida, la invención se refiere a un método para potenciar la absorción, en donde los tocoferoles se toman 10-14 horas del momento en que se toman los tocotrienoles.

En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el extracto de achiote se administra a seres humanos, mamíferos, aves, peces, crustáceos y animales domésticos y de granja. En una realización adicional, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el extracto de achiote tiene aplicaciones farmacéuticas, médicas y veterinarias.

En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el extracto de achiote se combina con otros nutrientes. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el extracto de achiote se combina con otros nutrientes, y el extracto de achiote contiene tocotrienol y geranilgeraniol. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el nutriente se selecciona del grupo que consiste en fitosteroles, orizanoles, policosanoles, pantetina, arroz de levadura roja (*Monascus*), salvado de avena, ajo, líidos de gugal, quitosán, proteína de soja (p. ej., oligo- y poli-péptidos, hidrolizados), CoQ10, carnitina, magnesio, calcio, D-tirosina, fibras (tipos insolubles y solubles, incluidos beta-glucanos), omega-3 (DHA y EPA, ALA) y lecitina.

En otra realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el nutriente se selecciona del grupo que consiste en extracto de banaba (p. ej., ácido corosólico), ácidos lipoicos (todas las formas isoméricas), cromio y las vitaminas B, incluyendo niacina.

En una realización, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el extracto de achiote se combina con otros nutrientes, y el extracto de achiote contiene tocotrienol y geranilgeraniol, y la formulación afecta a corazón, cerebro, nervios, sistema vascular y síndromes metabólicos. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el extracto de achiote se combina con otros nutrientes, y el extracto de achiote contiene tocotrienol y geranilgeraniol, y la formulación afecta el ciclo de glucosa-ácido graso, en donde la glucosa y el ácido graso se reducen.

En una realización, la invención se refiere a una composición en la que el extracto de achiote se combina con un fármaco. En una realización preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el extracto de achiote se combina con un fármaco, y el fármaco se selecciona del grupo que consiste en reductor de lípidos, estatina, reductor de inflamación, inhibidor de COX1, inhibidor de COX2, antidiabético, TZD y fibrato. En una realización más preferida, la invención se refiere a una composición que comprende extracto de achiote, en donde el extracto de achiote se combina con un fármaco, y el extracto de achiote contiene tocotrienol y geranilgeraniol.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 ilustra la comparación de los productos disponibles que contienen tocotrienol derivado de plantas con un inserto de HPLC de los tocotrienoles de achiote.

La Figura 2 ilustra los tococromanoles de vitamina E naturales, resaltando los tocoles no sustituidos en carbono 5 (flechas huecas) y los restos geranilgeraniol.

La Figura 3 ilustra la reducción del índice de riesgo cardiovascular en seres humanos que recibieron suplemento de tocotrienoles de achiote.

Descripción detallada de la invención y realización preferida**Descripción detallada de la realización preferida**

En una realización, una composición contiene extracto de achiote con tocotrienol. En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienol, en donde el tocotrienol puede ser todas las formas químicamente sintetizadas de delta-tocotrienol y gamma-tocotrienol, tal como DL-delta-tocotrienol y DL-gamma-tocotrienol.

En una realización, una composición contiene extracto de achiote con tocotrienol, en donde el tocotrienol contiene delta-tocotrienol y gamma-tocotrienol, y donde la relación delta a gamma de tocotrienoles oscila entre 1:100 y 100:1. En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienol, en donde el tocotrienol contiene delta-tocotrienol y gamma-tocotrienol, y donde la relación delta a gamma de tocotrienoles oscila entre 1:25 y 25:1. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienol, en donde el tocotrienol contiene delta-tocotrienol y gamma-tocotrienol, y donde la relación delta a gamma de tocotrienoles oscila entre 1:10 y 10:1. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienol, en donde el tocotrienol contiene delta-tocotrienol y gamma-tocotrienol, y donde la relación delta a gamma de tocotrienoles oscila entre 1:5 y 5:1. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienol, en donde el tocotrienol contiene delta-tocotrienol y gamma-tocotrienol, y donde la relación delta a gamma de tocotrienoles es 1:1.

En una realización, una composición contiene tocotrienol, en donde la composición es una mezcla de extracto de achiote y un extracto natural, y donde la mezcla tiene niveles bajo estandarizados de tocoferoles. En una realización preferida, la composición contiene tocotrienol, en donde la composición es una mezcla de un extracto de achiote y un extracto natural, y donde el nivel estandarizado de tocoferoles es < 50%. En una realización más preferida, la composición contiene tocotrienol, en donde la composición es una mezcla de un extracto de achiote y un extracto natural, y donde el nivel estandarizado de tocoferoles es < 20%. En una realización más preferida, la composición contiene tocotrienol, en donde la composición es una mezcla de un extracto de achiote y un extracto natural, y donde el nivel estandarizado de tocoferoles es < 10%. En una realización más preferida, la composición contiene tocotrienol, en donde la composición es una mezcla de un extracto de achiote y un extracto natural, y donde el nivel estandarizado de tocoferoles es < 1%. En una realización más preferida, la composición contiene tocotrienoles, en donde el extracto natural se selecciona del grupo que consiste en un aceite vegetal de salvado de arroz, palma, semilla de arándano agrio y semilla de litchi.

En una realización, una composición contiene tocoferol, y el tocoferol es alfa-T1. En una realización preferida, la composición contiene alfa-T1, y la cantidad del alfa-T1 es < 50% de los tocoferoles totales. En una realización más preferida, la composición contiene alfa-T1, y la cantidad de alfa-T1 es < 25% de los tocoferoles totales. En una realización más preferida, la composición contiene alfa-T1, y la cantidad de alfa-T1 es < 10% de los tocoferoles totales. En una realización más preferida, la composición contiene alfa-T1, y la cantidad de alfa-T1 es < 1% de los tocoferoles totales.

En una realización, una composición contiene una mezcla de extracto de achiote y un extracto natural que tiene un espectro apropiado. En una realización preferida, la composición contiene una mezcla de extracto de achiote y un extracto natural, y más de 50% de los tocotrienoles son delta-T3 y gamma-T3. En una realización más preferida, la composición contiene una mezcla de extracto de achiote y un extracto natural, y más de 50% de los tocotrienoles son delta-T3. En una realización más preferida, la composición contiene una mezcla de extracto de achiote y un extracto natural, y está libre de tocoferol.

En una realización, una composición contiene >60% de tocotrienoles no sustituidos en C5 y <15% de tocoferoles. En una realización preferida, una composición contiene >70% de tocotrienoles no sustituidos en C5 y <10% de tocoferoles. En una realización más preferida, una composición contiene >80% de tocotrienoles no sustituidos en C5 y <5% de tocoferoles.

En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y el extracto de achiote reduce el nivel sanguíneo de triglicéridos. En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote, en donde el extracto de achiote contiene tocotrienoles, y el tocotrienol reduce el nivel sanguíneo de triglicéridos. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote, en donde el extracto de achiote contiene tocotrienoles, y donde el tocotrienol disminuye el nivel sanguíneo de triglicéridos, y donde la reducción en el nivel sanguíneo de triglicéridos tiene un efecto seleccionado del grupo que consiste en reversión de la resistencia a insulina, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes.

En una realización, un método para revertir la resistencia a insulina comprende administrar extracto de achiote que contiene tocotrienoles y potenciar la insulina. En una realización preferida, el método para revertir la resistencia a insulina reduce el riesgo de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, T2DM, hipertensión, PCOS y enfermedad de hígado graso.

En una realización, una composición contiene extracto de achiote y los tocotrienoles reducen CRP. En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote, y los tocotrienoles reducen CRP y protegen contra

inflamación. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y los tocotrienoles elevan el HDL. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y los tocotrienoles reducen el colesterol y el índice de riesgo cardiovascular. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y los tocotrienoles reducen el colesterol y el índice de riesgo metabólico.

- 5 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y la composición está libre de tocoferol con >98% de tocotrienoles, y los tocotrienoles son predominantemente delta-T3 y gamma-T3. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y está libre de tocoferol con >98% de tocotrienoles, y los tocotrienoles son predominantemente delta-T3.

- 10 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y la composición produce los efectos beneficiosos mencionados en las Tablas 1 y 3. En una realización preferida, una composición contiene un tocol C5, y un tocol no sustituido en C5 produce un efecto beneficioso mencionado en las Tablas 1 y 3.

- 15 En una realización, una composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol reducen los lípidos. En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, y no causan una reducción en el nivel de CoQ10. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, y causan un incremento en el nivel de CoQ10. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, y causan un incremento en el nivel de CoQ10 de hasta 20%. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos, particularmente triglicéridos, y causan un incremento en el nivel de CoQ10 de más 20%.

- 20 En una realización, una composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, y donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, en peso normal, sobrepeso y sujetos obesos. En una realización preferida, la composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, y donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos, particularmente los triglicéridos, en animales de ambos sexos. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, y donde delta-T3 y gamma-T3 reducen los lípidos, particularmente triglicéridos, en seres humanos de ambos sexos.

- 30 En una realización, un método comprende administrar extracto de achiote y tocotrienoles libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en un intervalo de 10 a 1000 mg diarios. En una realización preferida, un método comprende administrar extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en un intervalo de 20 a 500 mg diarios. En una realización más preferida, un método comprende administrar extracto de achiote y tocotrienoles de achiote libres de tocoferol, y los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol son delta-T3 y gamma-T3, en un intervalo de 50 a 150 mg diarios.

- 35 En una realización, una composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles, y el extracto de achiote potencia la insulina y revierte la resistencia a la insulina. En una realización preferida, una composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles y el extracto de achiote potencia la insulina y revierte la resistencia a insulina, y reduce el riesgo de enfermedad seleccionada del grupo que consiste en enfermedad cardiovascular, T2DM, hipertensión, PCOS y enfermedad de ácido graso. En una realización más preferida, una composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles, y el extracto de achiote potencia la insulina y revierte la resistencia a la insulina, y reduce las condiciones en pacientes prediabéticos y diabéticos.

- 40 En una realización, una composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles no sustituidos en C5, y el extracto de achiote potencia la insulina para promover la sensibilidad a la insulina y revertir la resistencia a la insulina. En una realización preferida, una composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles no sustituidos en C5, y el extracto de achiote potencia la insulina para promover la sensibilidad a la insulina y revertir la resistencia a insulina con suplemento de duración variable. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles no sustituidos en C5, y el extracto de achiote potencia la insulina para promover la sensibilidad a insulina y revertir la resistencia a insulina con suplemento en sujetos de peso normal, con sobrepeso y obesos. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles sustituidos

en C5, y el extracto de achiote potencia la insulina para promover la sensibilidad a insulina y revertir la resistencia a insulina con suplemento en animales de ambos sexos. En una realización más preferida, la composición contiene extracto de achiote con tocotrienoles sustituidos en C5, y el extracto de achiote potencia la insulina para promover la sensibilidad a la insulina y revertir la resistencia a la insulina, en seres humanos de ambos sexos.

- 5 En una realización, una composición contiene tocoles no sustituidos en C5 que inhiben los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales. En una realización más preferida, una composición contiene tocoles no sustituidos en C5, en donde los tocoles no sustituidos en C5 son T3 no sustituidos en C5, y T3 no sustituido en C5 inhibe los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales. En una realización más preferida, una composición contiene tocoles no sustituidos en C5, en donde los tocoles no sustituidos en C5 son T3 no sustituido en C5, y T3 no sustituido en C5 inhibe los materiales quimiotácticos bioactivos superficiales y previene el anclaje o la adhesión de monocitos y leucocitos circulantes en el endotelio estacionario. En una realización más preferida, una composición contiene tocoles no sustituidos en C5, en donde los tocoles no sustituidos en C5 son T3 no sustituidos en C5, y T3 no sustituido en C5 inhibe los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales y previene el anclaje o la adhesión de monocitos y leucocitos circulantes hacia el endotelio estacionario que causan la pérdida de integridad de la vasculatura. En una realización más preferida, una composición contiene tocoles no sustituidos en C5, en donde los tocoles no sustituidos en C5 son T3 no sustituidos en C5, y T3 no sustituido en C5 inhibe los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales y previene el anclaje o la adhesión de monocitos y leucocitos circulantes hacia el endotelio estacionario que causan la pérdida de integridad de la vasculatura, y previenen enfermedades micro y macrovasculares, y aterosclerosis. En una realización más preferida, una composición contiene tocoles no sustituidos en C5, en donde los tocoles no sustituidos en C5 son T3 no sustituidos en C5, y T3 no sustituido en C5 inhibe los materiales bioactivos quimiotácticos superficiales y previene eventos patológicos seleccionados del grupo que consiste en quimiotaxis, vasoconstricción, hipercoagulación, gluc oxidación y LDL oxidado mediante elevación del HDL.

- 25 En una realización, un método comprende administrar tocoles no sustituidos en C5 de extracto de achiote, en donde la dosis apropiada de los tocoles no sustituidos en C5 es baja. En una realización preferida, un método comprende administrar tocoles no sustituidos en C5 de extracto de achiote, en donde la dosis apropiada de tocoles no sustituidos en C5 es baja debido a que delta-T3 y gamma-T3 interactúan sinérgicamente. En una realización más preferida, un método comprende administrar tocoles no sustituidos en C5 de extracto de achiote, en donde la dosis apropiada de los tocoles no sustituidos en C5 es baja debido a que la absorción/biodisponibilidad mejorada de T3 de achiote no sustituido en C5 facilita la activación de PPAR específica del sitio. En una realización más preferida, un método comprende administrar tocoles no sustituidos en C5 de extracto de achiote, en donde la dosis apropiada de los tocoles no sustituidos en C5 es baja debido a que la absorción/biodisponibilidad potenciada de T3 de achiote no sustituido en C5 facilita la activación de PPAR y la desactivación de SREBP-1 específicas del sitio.

- 35 En una realización, una composición contiene extracto de achiote y tocoles no sustituidos en C5, en donde la activación de PPAR y/o la desactivación de SREBP-1 ocurre en un órgano o tejido. En una realización preferida, una composición contiene extracto de achiote y tocoles no sustituidos en C5, en donde la activación de PPAR y la desactivación de SREBP-1 ocurren en un sitio seleccionado del grupo que consiste en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético.

- 40 En una realización, una composición contiene tocoles no sustituidos en C5 de extracto de achiote, y los tocotrienoles tienen suficiente pasaje por las células cancerosas, las neuronas para protección/reparación nerviosa, la piel para protección/reparación, el hígado para catabolismo a CEHC y la pared arterial para inhibición de CBM e inducción de NOS.

- 45 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y la desactivación de SREBP-1 inhibe la biosíntesis de ácido graso y disminuye TG. En una realización preferida, una composición contiene extracto de achiote, y la desactivación de SREBP-1 inhibe la biosíntesis de ácido graso y reduce TG en un órgano o tejido. En una realización más preferida, una composición contiene extracto de achiote, y la desactivación de SREBP-1 inhibe la biosíntesis de ácido graso y reduce TG en un sitio seleccionado del grupo que consiste en tejido adiposo, hígado y músculo esquelético.

- 50 En una realización, una composición contiene T3 no sustituido en C5, en donde T3 no sustituido en C5 activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (y, α , δ , o mixto). En una realización más preferida, una composición contiene T3 no sustituido en C5, en donde T3 no sustituido en C5 activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (y, α , δ , o mixto) y produce un incremento afectado por el metabolismo de reabsorción celular/mitocondrial y el catabolismo de beta-oxidación. En una realización más preferida, una composición contiene T3 no sustituido en C5, en donde T3 no sustituido en C5 activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (y, α , δ , o mixto) y produce un incremento afectado por el metabolismo de absorción celular/mitocondrial y por el catabolismo de beta-oxidación, y un incremento en el metabolismo de triglicéridos. En una realización preferida, una composición contiene T3 no sustituido en C5, en donde el T3 no sustituido en C5 activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (y, α , δ , o mixto) y produce un incremento afectado por el metabolismo de la absorción celular/mitocondrial y por el catabolismo de beta-oxidación, e incrementa el metabolismo de triglicéridos y disminuye FFA y triglicéridos en plasma. En una realización más preferida, una composición contiene T3 no sustituido en C5, en donde T3 no sustituido en C5 activa la expresión del factor de transcripción nuclear PPAR (y, α , δ , o mixto) y

produce un incremento afectado por el metabolismo de absorción celular/mitocondrial y por el catabolismo de beta-oxidación, e incrementa el metabolismo de triglicéridos y reduce FFA y triglicéridos en plasma, lo que causa una reducción de la hiperglucemia y HI, una mejora de la IS y/o una reducción de los estados de IR.

5 En una realización, una composición contiene T3 no sustituido en C5, en donde T3 no sustituido en C5 causa desactivación de SREBP-1 y activación de PPAR, y controla la síntesis y el metabolismo de FFA/TG. En una realización preferida, una composición contiene T3 no sustituido en C5, en donde T3 no sustituido en C5 causa desactivación de SREBP-1 y activación de PPAR, y controla la síntesis y el metabolismo de FFA/TG y causa reducción de lípidos en el plasma, reduce el almacenamiento de grasa y/o la pérdida de peso.

10 En una realización, una composición contiene un tocol no sustituido en C5 y el tocol no sustituido en C5 revierte el daño nervioso, reduce la hipertensión, potencia la inmunidad, previene la osteoporosis, inhibe el cáncer y repara el daño de la piel. En una realización preferida, una composición contiene un tocol no sustituido en C5 y el tocol no sustituido en C5 es un tocotrienol no sustituido en C5, y el tocotrienol no sustituido en C5 revierte el daño nervioso, reduce la hipertensión, potencia la inmunidad, previene la osteoporosis, inhibe el cáncer y repara el daño de la piel. En una realización más preferida, una composición contiene un tocotrienol y el tocotrienol revierte el daño nervioso, reduce la hipertensión, potencia la inmunidad, previene la osteoporosis, inhibe el cáncer y repara el daño de la piel.

15 En una realización, una composición contiene un tocotrienol, en donde los tocotrienoles se diluyen y añaden en un glicérido. En una realización preferida, una composición contiene un tocotrienol, en donde los tocotrienoles se diluyen y añaden en glicéridos, tales como, triglicéridos que contienen tocotrienol estable. En una realización más preferida, una composición contiene un tocotrienol, en donde los tocotrienoles se diluyen y añaden en glicéridos, tales como, triglicéridos que contienen tocotrienol estable seleccionados del grupo que consiste en salvado de arroz, salvado de avena, palma, oliva, germen de trigo, semilla de arándano agrio y semilla de litchi.

20 En una realización, una composición contiene un tocotrienol, en donde los tocotrienoles se diluyen y se añaden en glicéridos y fosfolípidos. En una realización más preferida, una composición contiene un tocotrienol, en donde los tocotrienoles se diluyen, y se añaden en glicéridos y fosfolípidos seleccionados del grupo que consiste en lecitina, fosfatidil colina/serina. En una realización más preferida, una composición contiene un tocotrienol, en donde los tocotrienoles se diluyen y añaden en glicéridos y fosfolípidos, y contienen altos niveles de no saponificables ricos en nutrientes.

25 En una realización, un método para potenciar la absorción comprende tomar tocotrienoles, en donde los tocotrienoles se toman por la noche. En una realización preferida, un método para potenciar la absorción comprende tomar tocotrienoles, en donde los tocotrienoles se toman desde las 5 pm hasta la medianoche. En una realización más preferida, un método que potencia la absorción comprende tomar tocotrienoles, en donde los tocotrienoles se toman dentro de las 2 horas después de la cena. En una realización más preferida, un método que potencia la absorción comprende tomar tocotrienoles, en donde los tocotrienoles se toman entre las 7 pm y las 10 pm. En una realización más preferida, un método que potencia la absorción comprende tomar tocotrienoles, en donde los tocotrienoles se toman por la noche para suprimir la biosíntesis de colesterol. En una realización más preferida, un método para potenciar la absorción comprende tomar tocoferoles, en donde los tocoferoles se toman por la mañana. En una realización más preferida, un método para potenciar la absorción comprende tomar tocoferoles, en donde los tocoferoles se toman por la mañana, y los tocoferoles son alfa-T1. En una realización más preferida, un método para potenciar la absorción comprende tomar tocoferoles, en donde los tocoferoles se toman más lejos en el tiempo del consumo del tocotrienol. En una realización más preferida, un método para potenciar la absorción comprende tomar tocoferoles, en donde los tocoferoles se toman a las 10-14 horas de la toma de los tocotrienoles.

30 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, en donde el extracto de achiote se administra a seres humanos, mamíferos, aves, peces, crustáceos y animales domésticos y de granja. En una realización adicional, una composición contiene extracto de achiote, en donde el extracto de achiote tiene aplicaciones farmacéuticas, médicas y veterinarias.

35 En una realización, una composición contiene extracto de achiote y el extracto de achiote se combina con otros nutrientes. En una realización preferida, una composición contiene extracto de achiote y el extracto de achiote se combina con otros nutrientes, y el extracto de achiote contiene tocotrienol y geranilgeraniol. En una realización más preferida, una composición contiene extractos de achiote y donde el nutriente se selecciona del grupo que consiste en fitosteroles, orizanoles, policosanoles, pantetina, arroz de levadura roja (*Monascus*), salvado de arroz, ajo, lípidos de gugal, quitosán, proteína de soja (p. ej., oligo- y polipéptidos, hidrolizados), CoQ10, carnitina, magnesio, calcio, D-tirosina, fibras (tipos insolubles y solubles, incluidos beta-glucanos), omega-3 (DHA y EPA, ALA) y lecitina. En otra realización, una composición contiene extracto de achiote y un nutriente, y el nutriente se selecciona del grupo que consiste en extracto de banaba (p. ej., ácido corosólico), ácidos lipóicos (todas las formas isoméricas), cromo y las vitaminas B, incluida niacina.

40 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y el extracto de achiote se combina con otros nutrientes, y el extracto de achiote contiene tocotrienol y geranilgeraniol, y la formulación afecta corazón, cerebro, sistema vascular, diabetes y síndromes metabólicos. En una realización preferida, una composición contiene extracto de achiote, y el extracto de achiote se combina con otros nutrientes, y el extracto de achiote contiene

tocotrienol y geranilgeraniol, y la formulación afecta el ciclo de glucosa-ácido graso, en donde la glucosa y el ácido graso se reducen.

- 5 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y el extracto de achiote se combina con un fármaco. En una realización preferida, una composición contiene extractos de achiote, y el extracto de achiote se combina con un fármaco, y el fármaco se selecciona del grupo que consiste en reductor de lípidos, estatina, reductor de inflamación, inhibidor de COX 1, inhibidor de COX 2, fármaco antidiabético, TZD y fibrato. En una realización más preferida, una composición contiene extracto de achiote, y el extracto de achiote se combina con un fármaco, y el extracto de achiote contiene tocotrienol y geranilgeraniol.
- 10 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y el extracto de achiote tiene grandes cantidades de tocotrienoles no sustituidos en C5 y bajas cantidades de tocoferoles conocidos de cualquier fuente vegetal.
- 15 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y la dosis de tocotrienol requerida es aproximadamente la mitad de aquella de otras mezclas de tocoles para tratamiento. En una realización preferida, una composición contiene extracto de achiote, y la dosis de tocotrienol requerida es aproximadamente la mitad de otras mezclas de tocoles para tratamiento debido a la eficacia de la composición y a la biodisponibilidad mejorada para los tejidos.
- 20 En una realización, una composición contiene una mezcla eficaz racionalizada de extracto de achiote solo, o con otros extractos vegetales, en donde la cantidad de tocotrienoles no sustituidos en C5 es alta y las cantidades de tocoferoles es baja.
- 25 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, en donde la cantidad de todos los tocoles sustituidos en C5 (tocotrienoles y tocoferoles) es alta para producir un tocol de “espectro adecuado” para dirigir diversas afecciones, enfermedades y otros sitios orgánicos, incluidas enfermedades cardiovasculares e inflamatorias, enfermedades prediabéticas (resistencia a insulina y síndrome metabólico) y enfermedades diabéticas, lipidemia e hipertrigliceridemia, disfunción arterial y de la vasculatura, y regulación/expresión del factor de transcripción (p. ej., desactivación de SREBP-1 y activación de PPAR), daños/defectos en la piel y los nervios, osteoporosis, cáncer, hipertensión esencial y baja inmunidad.
- 30 En una realización, un método utiliza delta-tocotrienol (delta-T3) y gamma-tocotrienol (gamma-T3) esencialmente puros. En una realización preferida, un método usa delta-tocotrienol (delta-T3) y gamma-tocotrienol (gamma-T3) esencialmente puros y los mezcla con fracciones ricas en tocotrienol (TRF) de diversas fuentes que exhiben actividades biológicas y químicas.
- 35 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y la fracción de lípidos contiene grandes cantidades de delta-T3 y cantidades menores de otro tocotrienol(es).
- 40 En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y el extracto también contienen cantidades diversas de geranilgeraniol, que trabajan junto con tocotrienoles (debido a su resto común, farnesol) para normalizar y/o modular el metabolismo de lípidos, entre otros beneficios.
- 45 En una realización, una composición contiene extracto de achiote y tocotrienol, y el extracto se usa solo o con cantidades variables de tocotrienoles y tocoferoles de otros extractos naturales, tales como, aunque sin limitarse a ello, soja, girasol, semilla de algodón, maíz, salvado de arroz o aceites de palma.
- 50 En una realización, un método mezcla tocotrienoles derivados de achiote con otras fuentes de tocoferoles y tocotrienoles para producir un producto que contiene cantidades sustanciales de tocoles que producirían un efecto farmacológicos o intervencional para dirigir o tratar diversas afecciones o enfermedades patológicas.
- En una realización, una composición contiene extracto de achiote, y el extracto de achiote contiene tocotrienoles de achiote no adulterados y está esencialmente desprovisto de tocoferoles, particularmente para intervenir enfermedades.
- 45 En una realización, una composición de espectro apropiado contiene extracto de tocoles naturales eficaces que contienen >80% tocoles no sustituidos en C5. En una realización preferida, una composición de espectro apropiado contiene un extracto de tocoles naturales eficaces que contienen >95% tocoles no sustituidos en C5. En una realización más preferida, una composición de espectro apropiado contiene extracto de tocoles naturales eficaces que contienen >95% tocoles no sustituidos en C5, y contienen principalmente tocoferoles y/o tocotrienoles que comprenden isómeros delta y gamma.
- 50 En una realización, una composición de espectro apropiado contienen una mezcla de tocotrienoles que satisface la definición, en donde el tocotrienol de achiote se usa solo, o se usa una mezcla de tocoferoles tal como tocoferoles de soja (como en extracto de soja, sin metilación química a alfa-T1) sola.

En una realización, una composición de espectro apropiado contiene mezclas de tocoles, tales como, una mezcla de achioté y soja (para potenciar todos los tocoles no sustituidos en C5), achioté y palma (para potenciar T3 no sustituido en C5), achioté y arroz (para potenciar T3 no sustituido en C5).

5 En una realización, una composición de espectro apropiado contiene tocotrienoles de achioté solos. En una realización preferida, una composición de espectro apropiado es tocotrienoles de achioté solos, en donde los tocotrienoles de achioté tienen grandes cantidades de tocotrienoles no sustituidos en C5 y tienen pocas cantidades de tocoferoles. En una realización más preferida, una composición de espectro apropiado es tocotrienoles de achioté solo, en donde los tocotrienoles de achioté tienen grandes cantidades de tocotrienoles no sustituidos en C5 y tienen pocas cantidades de tocoferoles, y el tocoferol es alfa-T1.

10 En una realización, una composición de espectro apropiado contiene tocoles de achioté y extractos en donde la composición de espectro apropiado tiene las aplicaciones descritas en la Tabla 3.

En una realización, TRF de palma y arroz puede separarse (p. ej., cromatografía) para fraccionar o mejorar tocotrienoles individuales.

15 En una realización, los tocotrienoles libres de tocoferol y no sustituidos en C5 pueden producir un efecto seleccionado del grupo que consiste en reducir lípidos, inhibir cáncer, retardar la oxidación/glucooxidación, revertir la disfunción/resistencia a insulina, mejorar la disfunción vascular, reducir la hipertensión/natriuresis, revertir la aterosclerosis/trombosis, inhibir la inflamación, reparar el daño del SNC/nervioso, mejorar la biodisponibilidad, administrar el azúcar, proteger la piel, aumentar la densidad ósea, prevenir la osteoporosis, prolongar la vida y aumentar la inmunidad.

20 En una realización, los tocoferoles no sustituidos en C5 tienen biodisponibilidad eficiente. En una realización preferida, los tocoferoles no sustituidos en C5, gamma-T1 y delta-T1 tienen más biodisponibilidad que los tocoferoles no sustituidos en C5.

25 En una realización, los tocotrienoles no sustituidos en C5 tienen biodisponibilidad suficiente. En una realización preferida, los tocotrienoles no sustituidos en C5, gamma-T3 y delta-T3, tienen más biodisponibilidad que los tocotrienoles sustituidos en C5.

En una realización, T3 de achioté tiene isómeros T3 delta y T3 gamma, y no sustituidos en C-5, y no tiene T3 alfa, tocoferoles y T1 alfa.

En una realización, T3 de achioté reduce los lípidos y revierte la resistencia a insulina.

30 En una realización, T3 de achioté reduce CRP. En una realización preferida, T3 de achioté reduce CRP y protege contra inflamación.

En una realización, T3 de achioté reduce el colesterol. En una realización preferida, T3 de achioté reduce el colesterol y disminuye el índice de riesgo cardiovascular. En una realización más preferida, T3 de achioté reduce el colesterol y aumenta el índice de riesgo cardiovascular y el índice de riesgo metabólico.

35 En una realización, T3 de achioté reduce la quimiotaxis y los materiales bioactivos en pacientes con aterosclerosis, prediabetes o diabetes.

En una realización, una composición contiene T3 de achioté, y los tocotrienoles tratan una dolencia que afecta el sistema nervioso central.

Otras realizaciones

40 Se ha de entender que si bien la invención se ha descrito junto con su descripción detallada, la descripción anterior tienen como fin ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones anejas. Por ejemplo, si bien la descripción anterior se refiere a células humanas, varios aspectos de la invención podrían también aplicarse a células de otros animales (p. ej., mamíferos, aves, peces, crustáceos y animales domésticos y de granja) realizando modificaciones adecuadas a los métodos descritos.

Ejemplo 1

45 Colesterol

La Tabla 4 demuestra el efecto del tocotrienol de achioté sobre sujetos lipídicos, y cómo afectó la caída del colesterol total, LDL, y los triglicéridos, así como también aumentó el HDL en los primeros 3 meses y en 12 meses. La duración del estudio se diseñó para corresponder a los procedimientos estándar para manejo de lípidos eficazmente en tan solo un mes desde el suplemento y con una duración indefinida con uso continuo. La dosis de tocotrienol de achioté (aproximadamente 50-100 mg por día) para reducir los lípidos fue de aproximadamente dos a tres veces los otros materiales de tocoles (aproximadamente 100-300 mg por día) típicamente de TRF de palma o arroz. La dosis significativamente inferior subrayó la biodisponibilidad eficiente del T3 no sustituido en C5 especial y

único de los extractos de achiote. Los resultados fueron también aplicables a tocoferoles no sustituidos en C5, ya que gamma-T1 y delta-T1 son más biodisponibles que los tocoferoles sustituidos en C5. Además, la dosis inferior de tocotrienol de achiote en estudios humanos se debió a un compuesto de otros factores, específicamente, fue a) principalmente delta-T3 y gamma-T3, b) libre de tocoferol, y c) delta-T3 y gamma-T3 se comportan sinérgicamente. Los TRF en otras fuentes contienen grandes proporciones de alfa-T3 que es el reductor de colesterol más débil (por lo menos cinco veces menos activo) y no tiene una función sinérgica con otros tocotrienoles.

Tabla 4. Suplemento de tocotrienoles de achiote (75 mg por día) entre 1 y 12 meses en la reducción de lípidos en sujetos lipídemicos.

Lípido	estudio de 1 mes (2 pacientes)	estudio de 2 meses (5 pacientes)	estudio de 3 meses (3 pacientes)	estudio de 12 meses (2 pacientes)
C total	18m7% ↓	12,9% ↓	15,6% ↓	19.0% ↓
HDL	19m0% ↑	9,7% ↑	-	-
LDL	14m0% ↓	15,1% ↓	13,2% ↓	21,9% ↓
Triglicérido	19,6% ↓	21,3% ↓	30,5% ↓	8,6% ↓

De manera inesperada, los triglicéridos cayeron (20-30%) en los primeros 3 meses y representaron la mayor caída en triglicéridos. El manejo general de lípidos también subrayó la cualidad única de T3 de achiote para reducir el riesgo cardiovascular. La Figura 3 muestra la reducción en el índice de riesgo cardiovascular (CRI) como se indica por las relaciones TC/HDL y LDL/HDL. El CRI cayó con el tratamiento de tocotrienol, y se observó una reducción adicional en ambos sexos.

La Tabla 5 compara el manejo de lípidos de sujetos de peso normal y con sobrepeso/obesos. El manejo de colesterol (es decir, TC y LDL) mejoró en ambos grupos y nuevamente los triglicéridos cayeron en ambos grupos. En general, es difícil elevar el HDL en sujetos con sobrepeso, y el incremento en este grupo fue modesto (4%) comparado con el peso normal (10%). No obstante, el HDL aumentó con el suplemento de tocotrienol de achiote. Se documentó claramente que los tocotrienoles de extracto de achiote trataron eficazmente la lipidemia de sujetos de peso normal y con sobrepeso/obesos.

Tabla 5. Suplemento de tocotrienoles de achiote en sujetos lipídemicos de peso normal y con sobrepeso/obesos*

Sujetos	TC ↓	LDL ↓	TG ↓	HDL ↑
Peso normal	13%	15%	21%	10%
Sobrepeso/Obesos	15%	10%	20%	4%

*Los sujetos son moderadamente hipercolesterolémicos (aprox. 250 mg/dl). Cada sujeto tomó 75 mg de tocotrienol de achiote por día durante 2 meses. Cada grupo constó de 5 sujetos.

Ejemplo 2

Resistencia a insulina

Los criterios de resistencia a insulina se evaluaron en seres humanos que recibieron suplemento de tocotrienol de achiote (Tabla 6). Tanto TG/HDL como TG cayeron aproximadamente 20-30% en sujetos de peso normal (estudios de 2 meses y 3 meses) y en sujetos con sobrepeso/obesos (estudio de 8 meses). Los tocotrienoles de achiote no sustituidos en C5 mejoraron la sensibilidad a insulina (IS) según lo evaluado por estos dos marcadores indirectos. Típicamente, 4 de 5 sujetos en cada grupo mejoró TG y TG/HDL, lo que demostró una mejor sensibilidad a la insulina. Además, 50% de los sujetos en todos los grupos (Tabla 6) que fueron previamente IR antes del suplemento de tocotrienol, en base a las relaciones TG/HDL, o tuvieron aproximadamente 20-40% de reversión de IR, volvieron a IS si se basaron en números TG, revirtieron a IS.

Tabla 6. Suplemento a seres humanos de tocotrienoles de achiote en la mejora de la sensibilidad a insulina y reversión de la resistencia a la insulina (IR)*

Marcador indirecto	estudio de 2 meses (sujetos de peso normal)	estudio de 3 meses (sujetos de peso normal)	estudio de 8 meses (sujetos con sobrepeso/obesos)
TG	21,2% ↓ (1 en 5) [@]	27,9% ↓ (1 en 2)	19,6% ↓ (2 en 5)
TG/HDL	27,7% ↓ (2 en 4)	28,0% ↓ (1 en 2)	21,2% ↓ (1 en 2)

*Cada grupo de estudio consta de 5 sujetos, y cada sujeto tomó 75 mg de tocotrienol de achiote por día.

@Usando dos marcadores indirectos de IR (criterios; TG $\geq$ 140 mg/dl y/o TG/HDL $\geq$ 3.5), el número de sujetos que revirtieron la sensibilidad a insulina que fueron IR antes del suplemento de tocotrienol.

Por ejemplo, un sujeto humano tuvo una caída de 43% en TG. El nivel de triglicéridos fue 121 mg/dL antes del suplemento y se redujo a 69 mg/dL 16 meses después del suplemento de T3 de achiote. De forma correspondiente, hubo una reducción de 35% en la relación TG/HDL, y pasó de 1,86 antes del suplemento a 1,21 16 meses después del suplemento de T3 de achiote. Por consiguiente, la mejora de la acción de la insulina y la reversión de IR no son temporales (Tablas 4 y 5) y superaron un año. La duración del estudio se diseñó para corresponderse con procedimientos estándar para manejo eficaz de IR en tan solo un mes desde el suplemento y duración indefinida de uso continuo. T3 de achiote no sustituido en C5 potenció la IS y revirtió la IR en diversas duraciones del estudio, en sujetos de peso normal y con sobrepeso/obesos, y en ambos sexos. Asimismo, dicha potenciación de insulina y reversión de IR por T3 de achiote no sustituido en C5 redujo el riesgo de CVD, T2DM, hipertensión, PCOS y enfermedad de hígado graso.

Ejemplo 3

Inflamación

Se descubrió que los tocotrienoles redujeron la proteína C reactiva (CRP), un indicador o marcador altamente sensible de eventos inflamatorios que conducen al avance de aterosclerosis y diabetes. CRP es un marcador de inflamación más sensible que el colesterol para riesgo cardiovascular, y CRP predice incluso inflamaciones sistémicas de bajo grado que preceden el desarrollo de T2DM.

La Tabla 7 muestra una caída de 20-50% en CRP de sujetos que toman tocotrienoles de achiote. Esto representó la primera vez que los tocotrienoles (de cualquier fuente) redujeron eficazmente la CRP. Los tocotrienoles redujeron los procesos de inflamación, lo que fue responsable de una reducción más eficaz de aterosclerosis y trombosis que la contemplada previamente cuando se medía simplemente por lípidos asociados a colesterol solos. El efecto combinado de los tocotrienoles de achiote redujo más eficazmente los lípidos y los procesos de inflamación, manejó la aterosclerosis y la IR juntas, en lugar de solo la hipercolesterolemia en sí misma. Se sabía que el tocoferol reducía la CRP en un intervalo comparable al presente trabajo (Tabla 7), pero sorprendentemente, las dosis requeridas de alfa-T1 son aproximadamente 10 veces mayores que aquellas de los tocotrienoles de achiote. Esta potencia 10 veces superior de los tocotrienoles frente al tocoferol se debió a la composición exclusiva de los tocotrienoles no sustituidos en C-5.

Tabla 7. Suplemento a seres humanos de tocotrienoles de achiote (75 mg por día) entre 1 y 3 meses en la reducción de la inflamación cardiovascular (proteína C reactiva).

Paciente	1 mes	2 meses	3 meses
1	57% ↓	50% ↓	50% ↓
2	42% ↓	42% ↓	53% ↓
3	-	24% ↓	-
4	-	21% ↓	-

Hubo una posible función de las proteínas inflamatorias sobre la condición prediabética, especialmente de IR, ya que las personas con IR tienen mayores VCAM-1, CRP, IL-6 y TNF α . Dado que este estudio demostró que los tocotrienoles de achiote redujeron claramente IR y CRP (Tablas 5 y 6), se ha demostrado que los tocotrienoles, especialmente T3 no sustituido en C5, ayudan a prevenir la diabetes y la enfermedad cardiovascular (Figura 3 y Tabla 4).

Ejemplo 4

Enfermedad cardiovascular

El HDL aumentó (4-19%) en todos los sujetos con suplemento de tocotrienol de achiote (Tablas 4 y 5), indicando una reducción en el riesgo cardiovascular. El suplemento incluso elevó el HDL en sujetos con sobrepeso. Por lo tanto, T3 de achiote no sustituido en C5, vía el aumento de HDL, ejerció marcados efectos antiinflamatorios y antitrombóticos independientes de CRP, e inhibió/suprimió los materiales bioactivos quimiotácticos (CBM) que anclan a las células circulantes a las arterias, inhibió la oxidación de LDL y la activación de NF κ B.

Ejemplo 5

Lipidemia y dislipidemia diabética

Las Tablas 4, 5 y 6 demuestran que T3 no sustituido en C5 redujo IR y lípidos (TG) en sujetos de peso normal y sobrepeso/obesos. T3 no sustituido en C5, en general, y T3 de achiote, en particular, desactivaron la expresión del factor de transcripción SREBP-1, y en consecuencia inhibieron la síntesis *de novo* de ácido graso y TG en diversos órganos, incluidos hígado, tejido adiposo y músculo esquelético.

Ejemplo 6

Diabetes

T3 de achiote no sustituido en C5 retardó la glucoxidación de lípidos y proteínas, incluyendo AGE y HbA1c, y revirtió enfermedades microvasculares (p. ej., insuficiencia renal, peritonitis, retinopatía, polineuropatía, aterosclerosis periférica). Los tocoles no sustituidos en C-5, en general, y T3 de achiote no sustituido, en particular, inhibieron y redujeron específicamente CBM.

Ejemplo 7

Receptores activados por el proliferador peroxisomal

Se sabe que los tocotrienoles, especialmente T3 de achiote no sustituido en C5, son más receptivos a la captación celular. El tejido adiposo, la piel, el hígado y las arterias son depósitos importantes para los tocotrienoles. Esta captación de T3 específica del sitio es importante debido a los múltiples sitios de tejidos de toda la activación de PPAR, y particularmente es importante en tejidos adiposo y hepático, en donde PPAR γ y PPAR α se expresan en gran medida. Además, la expresión de SREBP-1 en parte controla la síntesis de FFA/TG, y la expresión de PPAR en parte controla la captación y el catabolismo de FFA/TG. En consecuencia, la desactivación de SREBP-1 y la activación de PPAR simultáneamente por T3 de achiote no sustituido en C5 controló la regulación de FFA/TG junto con el metabolismo (anabolismo y catabolismo) y la síntesis.

Ejemplo 8

Sistema nervioso

Un sujeto humano en recuperación de un accidente cerebrovascular fue incapaz de caminar correctamente y presentó una marcha inestable. El sujeto recibió T3 de achiote como suplemento. Después del suplemento con T3 de achiote, el sujeto pudo caminar sin ayuda y con equilibrio. Desde el punto de vista de la observación, T3 de achiote mejoró su sistema nervioso autónomo.

Los tocoles no sustituidos en C5 tienen biodisponibilidad única para atravesar la barrera hematoencefálica como agentes neuropotentes para auxiliar en el crecimiento nervioso, sanar nervios dañados y revertir envejecimiento crónico y/o daño cerebral agudo.

Ejemplo 9

Fármacos de estatina

Si bien los tocotrienoles redujeron el colesterol en el presente estudio, no redujeron CoQ10. CoQ10 endógeno aumentó aproximadamente 20%, lo que sugirió que los tocotrienoles, y particularmente los tocotrienoles no sustituidos en C-5, aumentaron la síntesis *de novo* del hígado de CoQ10.

Ejemplo 10

Aplicaciones tópicas

- 5 Un sujeto humano con psoriasis en la palma de la mano recibió tocotrienoles de achiote dietarios durante un mes. Al final del mes, la palma dejó de agrietarse y sangrar, y la intensidad de la psoriasis se redujo. Una aplicación tópica de tocotrienol de achiote durante dos semanas redujo el eczema en el dedo de otro sujeto humano. Al final de este periodo, cesó la comezón en su dedo y la piel con parches se suavizó. Después de 4 semanas de tratamiento, se cicatrizó el eczema. El tocotrienol de achiote se adaptó de manera única para absorción en la piel y por lo tanto redujo los daños dermatológicos.

Ejemplo 11

10 Sistema inmunitario

Los experimentos en estos estudios (usando principalmente tocoles no sustituidos en C-5 que contienen isómeros delta y gamma) demostraron que los tocotrienoles de achiote se adaptaron de manera única para potenciar el sistema inmunitario.

Ejemplo 12

15 MINERALIZACIÓN ÓSEA

Los experimentos en estos estudios (usando principalmente tocoles no sustituidos en C-5 que contienen isómeros delta y gamma) demostraron que los tocotrienoles de achiote libres de tocoferol exclusivos promovieron la mineralización ósea saludable y previnieron la osteoporosis.

Ejemplo 13

20 Hipertensión

La administración de gamma-T3 previno el desarrollo de aumento de hipertensión. Además, los tocoles no sustituidos en C-5 (es decir, todos los isómeros delta y gamma) tuvieron este efecto. Gamma- T3, Delta-T3 y los tocotrienoles de achiote redujeron la hipertensión esencial, aumentaron la actividad de NOS y produjeron agentes natriuréticos de catabolitos solubles en agua δ -CEHC y γ -CEHC.

25 Ejemplo 14

Biosíntesis de colesterol

- 30 La concentración en plasma máxima de tocotrienoles se correlaciona con la biosíntesis máxima de colesterol tomando tocotrienoles, especialmente tocotrienoles de achiote, preferiblemente por la noche durante o dentro de las 2 horas posteriores a la cena (p. ej., 5 a 10 pm). Además, dado que la semivida de alfa-T1 es más larga que la de los tocotrienoles, el suplemento de alfa-T1 (si se toma o continúa), se toma por la mañana de modo que esté lo más espaciado posible del consumo de tocotrienol.

Referencias

- Anderson, S., J. Qiu, et al. (2003). "Tocotrienols induce IKBKAP expression: a possible therapy for familial dysautonomia." *Biochem Biophys Res Commun.* 306(1): 303-309.
- 5 Araki, Y., et al. (2003). "Human monocyte chemotaxis is induced by glycolaldehyde-derived pyridine (GA-pyridine), one of structures identified from AGE-modified proteins." *Diabetes* 52(Suppl. 1): A172 extended abstract. 738P.
- Cahoon, E., S. Hall, et al. (2003). "Metabolic redesign of vitamin E biosynthesis in plants for tocotrienol production and increased antioxidant content." *Nat Biotechnol.* 21(9): 1082-1087.
- Carr, A. and B. Frei (2000). "The Role Of Natural Antioxidants In Preserving The Biological Activity Of Endothelium-Derived Nitric Oxide." *Free Rad. Biol. Med.* 28(12): 1806-1814.
- 10 Chao, J. (2002). "Inhibitory Effect of d-Tocotrienol, a HMG CoA Reductase Inhibitor, on Monocyte-Endothelial Cell Adhesion." *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 48: 332-337.
- Chen, Y. D. and G. M. Reaven (1998). "Insulin Resistance and Atherosclerosis." *Ann. Rev. Diabetes:* 105-116.
- Colwell, J. (1997). "Aspirin therapy in diabetes." *Diabetes Care* 20: 1767-1771.
- Colwell, J. (2004). "Aspirin therapy in diabetes." *Diabetes Care* 27(Suppl. 1): S72-S73.
- 15 Deepa, R., S. Pillarisetti, et al. (2003). "Elevation of Serum VCAM-1, IL-6, MCP-1 and CRP in Insulin Resistant Prediabetic and Diabetic Asian South Indian Subjects." *Diabetes* 52(Suppl. 1): A153 extended abstract. 658P.
- DeFronzo, R. A. (1998). "Pathogenesis of Type 2 Diabetes: Metabolic & Molecular Implications for Identifying Diabetes Genes." *Ann. Rev. Diabetes:* 1-93.
- Dormann, P. (2003). "Corn with enhanced antioxidant potential." *Nat Biotechnol.* 21(9): 1015-1016.
- 20 Elson, C. E. (1995). "Suppression of Melvalonate Pathway Activities by Dietary Isoprenoids: Protective Roles in Cancer and Cardiovascular Disease." *J. Nutr.* 125: 1666S-1672S.
- Fairus, S., et al. (2003). "Palm Tocotrienols: Tracing its Metabolism and Biokinetics." *Proceedings of PIPOC Food Tech. Nutri.:* 236-246.
- Farrell, P. and J. Bieri (1975). "Megavitamin E Supplementation in Man." *Am. J. Clin. Nutr.* 28: 1381-1386.
- 25 Festa, A., A. J. Hanley, et al. (2003). "Inflammation in the Prediabetic State Is Related to Increased Insulin Resistance Rather Than Decreased Insulin Secretion." *Circulation* 108(15): 1822-1830.
- Gu, J., et. al (1997). "Combined Effects of Sesamin with Alpha T1 or T3s on Lipid and Immune Indices in Brown-Norway Rats." *Nutr. Res.* 17: 339-350.
- 30 Guillet-Deniau, I., et al. (2003). "Glucose induces de novo fatty acid synthesis in rat skeletal muscle through a SREBP-1c dependent pathway." *Diabetes* 52(Suppl. 1): extended abstract. 1024P.
- Guthrie, N., A. Gapor, et al. (1997). "Inhibition of Proliferation of Estrogen Receptor-negative MDA-MB-435 and-positive MCF-7 Human Breast Cancer Cells by Palm Oil Tocotrienols and Tamoxifen, Alone and in Combination." *J. Nutr.* 127(3): 544S-548S.
- 35 Hayes, K., A. Pronczuk, et al. (1993). "Differences in the plasma transport and tissue concentrations of tocopherols and tocotrienols: observations in humans and hamsters." *Proc Soc Exp Biol Med.* 202(3): 353-359.
- Igarashi, O., et al. (2003). "Diuretics containing gamma-tocotrienol, US Patent Application Pub No.: US 2003/0139467 A1. Pub. Date: July 24, 2003."
- Ikeda, S., T. Tohyama, et al. (2003). "Dietary alpha-tocopherol decreases alpha-tocotrienol but not gamma-tocotrienol concentration in rats." *J. Nutr.* 133(2): 428-434.
- 40 Ima-Nirwana, S., et. al. (2000). "Palm vitamin E prevents osteoporosis in orchidectomized growing male rats." *Nat. Prod. Sci.* 6: 155-160.
- Jaleel, A., et al. (2003). "Identification of amadori modified proteins by western blot and mass spectrometry in plasma of type-2 diabetes patients." *Diabetes* 52(Suppl. 1): A157 extended abstract. 675P.
- Jenkins, A. J. and T. J. Lyons (2000). "Preventing Vascular Disease in Diabetes." *Practical Diabetology* 19: 19-34.

- Jiang, Q., S. Christen, et al. (2001). "Gamma-Tocopherol, the Major Form of Vitamin E in the US Diet, Deserves More Attention." *Am. J. Clin. Nutr.* 74: 714-722.
- Kaku, S., S. Yunoki, et al. (1999). "Effect of dietary antioxidants on serum lipid contents and immunoglobulin productivity of lymphocytes in Sprague-Dawley rats." *Biosci Biotechnol Biochem.* 63(3): 575-576.
- 5 Kamat, J., et al. (1997). "Tocotrienols from Palm Oil as Effective Inhibitors of Protein Oxidation and Lipid Peroxidation in Rat Liver Microsomes." *Molecular and Cellular Biochemistry* 170: 131-138.
- Kamat, J. and T. Devasagayam (1995). "Tocotrienols from palm oil as potent inhibitors of lipid peroxidation and protein oxidation in rat brain mitochondria." *Neurosci Lett.* 195(3): 179-182.
- 10 Khor, H. and T. Ng (2000). "Effects of Administration of α -Tocopherol and Tocotrienols on Serum lipids and Liver HMG CoA Reductase Activity." *Int. J. of Food Sci. and Nutr.* 51:S3-S11.
- Kooyenga, D., T. Watkins, et al. (2001). *Antioxidants Modulate the Course of Carotid Atherosclerosis: A Four-year Study. Micronutrients and Health. Molecular Biological Mechanisms.* K. Nesaretnam and L. Packer, AOCS Press: 366-375.
- 15 Kraegen, E. (1998). "Physiologic manifestations of PPAR- γ activation: preclinical studies." *Clinical Courier* 16(48): 5-7.
- Lehmann, J. (1981). "Comparative Sensitivities of Tocopherol Levels of Platelets, Red Blood Cells, and Plasma for Estimating Vitamin E Nutritional Status in the Rat." *Am J. Clin. Nutr. Res.* 34: 2104-2110.
- Liao, J. K. (1998). "Endothelium and Acute Coronary Syndromes." *Clin Chem.* 44: 1799-1808.
- 20 Liu, M., R. Wallin, et al. (2002). "Mixed Tocopherols Have a Stronger Inhibitory Effect on Lipid Peroxidation Than α -Tocopherol Alone." *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 39(5): 714-721.
- McIntyre, B., K. Briski, et al. (2000). "Antiproliferative and Apoptotic Effects of Tocopherols and Tocotrienols on Preneoplastic and Neoplastic Mouse Mammary Epithelial Cells." *P.S.E.B.M* 224: 292-301.
- McLaughlin, T., et al. (2003). "Prediction of IR with plasma TG or TG/HDL ratio." *Diabetes* 52(Suppl. 1): A224 extended abstract. 962P.
- 25 Meigs, J., F. Hu, et al. (2003). "Endothelial Dysfunction Predicts Development of Type 2 Diabetes." *Diabetes* 52(Suppl. 1): A58 extended abstract. 249-OR.
- Mensink, R., A. Houwelingen, et al. (1999). "A Vitamin E Concentrate Rich in Tocotrienols Had No Effect on Serum Lipids, Lipoproteins, or Platelet Function in Men With Mildly Elevated Serum Lipid Concentrations." *Amer. J. Clin. Nutr.* 69(2): 213-219.
- 30 Mezey, E., A. Parmalee, et al. (2003). "Of splice and men: what does the distribution of IKAP mRNA in the rat tell us about the pathogenesis of familial dysautonomia?" *Brain Res.* 983(1-2): 209-214.
- Mustad, V., C. Smith, et al. (2002). "Supplementation With 3 Compositionally Different Tocotrienol Supplements Does Not Improve Cardiovascular Disease Risk Factors in Men and Women With Hypercholesterolemia." *Am. J. Clin. Nutr.* 76(6): 1237-1243.
- 35 Nazaimoon, W. and B. Khalid (2002). "Tocotrienol-rich diet decreases AGE in non-diabetic rats and improves glycemic control in streptozotocin-induced diabetic rats." *Malay. J. Pathol.* 24: 77-82.
- Newaz, M. and N. Nawal (1999). "Effect of gamma-tocotrienol on blood pressure, lipid peroxidation and total antioxidant status in spontaneously hypertensive rats." *Clin. Exper. Hypertension* 21: 11297-11313.
- 40 Newaz, M., Z. Yousefipour, et al. (2003). "Nitric oxide synthase activity in blood vessels of spontaneously hypertensive rats: antioxidant protection by gamma-tocotrienol." *J Physiol Pharmacol.* 54(3): 319-327.
- Norazlina, M., et al. (2002). "Tocotrienols are Needed for Normal Bone Calcification of Growing Female Rats." *Asia Pacific J. Clin. Nutr.*: 194-199.
- Packer, L., S. Weber, et al. (2001). "Molecular aspects of α -tocotrienol antioxidant action and cell signalling." *J. Nutr.* 131(2): 369S-73S.
- 45 Pearce, B., R. Parker, et al. (1992). "Hypocholesterolemic activity of synthetic and natural tocotrienols." *J Med Chem.* 35(20): 3595-3606.
- Prescott, S. M., T. M. McIntyre, et al. (2001). "Events at the Vascular Wall: The Molecular Basis of Inflammation." *J. Invest. Med.* 49: 104-111.

- Qureshi, A., et al. (2001). "Novel Tocotrienols of Rice Bran Inhibit Atherosclerotic Lesions in C57BL/6 ApoE-deficient Mice." *J. Nutr.* 131:1-13.
- Qureshi, A., et al. (2002). "Effects of Stabilized Rice Bran, Its soluble and Fiber Fractions on Blood Glucose Levels and Serum Lipid Parameters in Humans with Diabetes Mellitus Type I and II." *J. Nutritional Biochemistry* 13: 175-187.
- 5 Qureshi, A., E. Bradlow, et al. (1997). "Novel Tocotrienols of Rice Bran Modulate Cardiovascular Disease Risk Parameters of Hypercholesterolemic Humans." *J. Nutritional Biochemistry* 8: 290-298.
- Qureshi, A., B. Pearce, et al. (1996). "Dietary α -Tocopherol Attenuates the Impact of γ -Tocotrienol on Hepatic 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Activity in Chickens." *J. Nutr.* 126: 389-394.
- 10 Qureshi, A. and D. Peterson (2001). "The combined Effects of Novel Tocotrienols and Lovastatin on Lipid Metabolism in Chickens." *Atherosclerosis* 156: 39-47.
- Qureshi, A., B. Bradlow, et al. (1995). "Response of Hypercholesterolemic Subjects To Administration of Tocotrienols." *Lipids* 30: 1171-1177.
- Rekeneire, N., R. Peila, et al. (2003). "Inflammation, Insulin, Glucose In Non Diabetic Older Persons. (Epidemiology)." *Diabetes* 52(Suppl. 1): A218 extended abstract. 937P.
- 15 Ridker, P., J. Buring, et al. (2003). "C-Reactive Protein, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Events: An 8-Year Follow-Up of 14,719 Initially Healthy American Women." *Circulation* 107(3): 391-397.
- Robbesyn, F., V. Garcia, et al. (2003). "HDL Counterbalance the Proinflammatory Effect of Oxidized LDL By Inhibiting Intracellular Reactive Oxygen Species Rise, Proteasome Activation, and Subsequent Nf-KappaB Activation in Smooth Muscle Cells." *FASEB J.* 17(6): 743-745.
- 20 Saldeen, T., D. Li, et al. (1999). "Differential effects of α - and γ -tocopherol on low-density lipoprotein oxidation, superoxide activity, platelet aggregation and arterial thrombogenesis." *J Am Coll Cardiol.* 34(4): 1208-1215.
- Schalkwijk, C., et al. (2003). "Increased accumulation of the glyoxidation product N (carboxymethyl) lysine in hearts of diabetic patients." *Diabetes* 52(Suppl. 1): A165 extended abstract. 709P.
- 25 Sen, C., et al. (2000). "Tocotrienol Potently Inhibits Glutamate-induced pp60c-Src Kinase Activation and Death of HT4 Neuronal Cells." *J. Biological Chemistry* 275: 13049-13055.
- Serbinova, E., V. Kagan, et al. (1991). "Free Radical Recycling and Intramembrane Mobility in the Antioxidant Properties of α -Tocopherol and α -Tocotrienol." *Free Rad. Biol. Med.* 10: 263-275.
- Sheppard, A. J., J. Pennington, et al. (1993). *Analysis and Distribution of Vitamin E in Vegetable Oils and Foods. Vitamin E in Health and Disease.* L. Packer and J. Fuchs, Marcel Dekker, Inc.: 9-31.
- 30 Shi, H., N. Noguchi, et al. (1999). "Formation of phospholipid hydroperoxides and its inhibition by α -tocopherol in rat brain synaptosomes induced by peroxynitrite." *Biochem Biophys Res Commun.* 257(3): 651-656.
- Smith, S. (1998). "The molecular pharmacology of PPAR- γ ." *Clinical Courier* 16(48): 3-4.
- Sylvester, P. and A. Theriault (2003). "Role of Tocotrienols in the Prevention of Cardiovascular Disease and Breast Cancer." *Current Topics in Nutraceutical Research* 1(2): 121-136.
- 35 Szwergold, B., et al. (2003). "Intracellular nonenzymatic glycation of hemoglobin in human erythrocytes is controlled by enzymatic deglycation mechanisms." *Diabetes* 52(Suppl. 1): A190 extended abstract. 815P.
- Tan, B. (1992). "Antitumor Effects of Palm Carotenes and Tocotrienols in HRS/J Hairless Female Mice." *Nutrition Research* 12: S163-S173.
- 40 Theriault, A., et al (1999). "Tocotrienol: A Review of its Therapeutic Potential." *Clinical Biochemistry* 32(July): 309-319.
- Tomeo, A., et al. (1995). "Antioxidant Effects of Tocotrienols in Patients with Hyperlipidemia and Carotid Stenosis." *Lipids* 30: 1179-1183.
- Traber, M., et al. (1997). "Diet-derived and topically applied tocotrienols accumulate in skin and protect the tissue against ultraviolet light-induced oxidative stress." *Asia Pacific J. Clin. Nutri.* 6: 63-67.
- 45 Traber, M., et al. (1998). "Penetration and distribution of α -tocopherol, α - or γ -tocotrienols applied individually onto murine skin." *Lipids* 33: 87-91.

Tsai, A., J. Kelly, et al. (1978). "Study on the Effect of Mega-Vitamin E Supplementation in Man." *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 831-837.

Wallace, A., D. Chinn, et al. (2003). "Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial." *BMJ* 327(7418): 788.

- 5 Watkins, T., M. Geller, et al. (1999). "Hypocholesterolemic and antioxidant effect of rice bran oil non-saponifiables in hypercholesterolemic subjects." *Environmental & Nutritional Interactions* 3: 115-122.

Watkins, T., M. Bierenbaum, et al. (1999). *Tocotrienols: biological and health benefits. Antioxidant Status, Diet, Nutrition, and Health.* A. M. Papas, CRC Press: 479-496.

- 10 Weber, C., et al. (1997). "Efficacy of Topically Applied Tocopherols and Tocotrienols in Protection of Murine Skin from Oxidative Damage Induced by UV-Irradiation." *Free Radical Biology and Medicine.* 22: 761-769.

Yap, S., K. Yuen, et al. (2001). "Pharmacokinetics and bioavailability of alpha-, gamma-and delta-tocotrienols under different food status." *J Pharm. Pharmacol.* 53(1): 67-71.

Yoshida, Y., et al. (2003). "Comparative Study on the Action of Tocopherols and Tocotrienols as Antioxidant: Chemical and Physical Effects." *Chemistry and Physics of Lipids* 123: 63-75.

- 15 Yu, W., M. Simmons-Menchana, et al. (1999). "Induction of Apoptosis in Human Breast Cancer Cells by Tocopherols and Tocotrienols." *Nutrition and Cancer* 33: 26-32.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende extracto de achiote con tocotrienol y un extracto natural seleccionado del grupo que consiste en soja, maíz, salvado de arroz, palma, oliva, germen de trigo, salvado de avena, semilla de girasol, semilla de algodón, semilla de arándano agrio y semilla de litchi.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en donde la composición tiene un nivel estandarizado de tocoferol de $\leq 50\%$.
3. La composición según la reivindicación 2, en donde el tocoferol es alfa-T1.
4. La composición según la reivindicación 1, en donde más de 50% de los tocotrienoles son delta-T3 y gamma-T3.
5. La composición según la reivindicación 2, en donde más de 50% de los tocotrienoles son delta-T3.
- 10 6. La composición según la reivindicación 1, en donde más de 50% de los tocotrienoles son delta-T3.
7. La composición según la reivindicación 1, en donde el tocotrienol es un tocotrienol no sustituido en C5 y la composición comprende más de 60% de tocotrienoles no sustituidos en C5, y menos de 15% de tocoferoles.
8. La composición según lo definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en terapia.
9. La composición para uso según la reivindicación 8 en activar PPAR.
- 15 10. La composición para uso según la reivindicación 8 en reducir además los factores de transcripción de SREBP.
11. La composición para uso según la reivindicación 8 en reducir los niveles sanguíneos de triglicérido.
12. La composición para uso según la reivindicación 1, en donde la reducción en el nivel de sangre del triglicérido tiene un efecto seleccionado del grupo que consiste en reversión de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico, prediabetes, diabetes y enfermedad cardiovascular relacionada con diabetes.
- 20 13. La composición para uso según la reivindicación 8 en el tratamiento de una enfermedad que afecta el sistema nervioso central.
14. La composición para uso según la reivindicación 13, en donde la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en daño nervioso agudo, enfermedad genética degenerativa neural, daño cerebral agudo, traumatismo cerebral, daño nervioso crónico, toxicidad neural, daño cerebral crónico, enfermedad de Alzheimer, Parkinson y Huntington.
- 25 15. La composición para uso según se define en la reivindicación 8, para reducir CRP, proteger contra inflamación, reducir el colesterol, reducir el índice de riesgo cardiovascular, reducir el índice de riesgo metabólico, reducir los materiales bioactivos quimiotácticos, mejorar la vasculatura arterial, reducir la osteoporosis, aumentar la mineralización ósea, mejorar el sistema inmunitario, reducir los lípidos, revertir la resistencia a la insulina, aumentar la natriuresis y extender la vida.
- 30 16. Uso de una composición según se define en la reivindicación 1, para preparar un medicamento para aplicación tópica para el tratamiento de enfermedades de la piel.
17. Uso de una composición según se define en la reivindicación 1, que contiene tocotrienol para preparar un medicamento para revertir la resistencia a la insulina y potenciar la insulina.
- 35 18. El uso según la reivindicación 17, en donde el medicamento es también para reducir el riesgo de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en CVD, T2DM, hipertensión, PCOS y enfermedad de hígado graso.
19. Uso de una composición según se define en la reivindicación 1, que contiene tocotrienol y geranilgeraniol para preparar un medicamento para reducir el cáncer.
- 40 20. Una composición para uso en reducir enfermedades cardiovasculares y diabetes, en donde la composición comprende extracto de achiote con tocotrienol y un nutriente seleccionado del grupo que consiste en fitosteroles, orizanoles, policosanoles, pentatina, arroz de levadura roja (Monascus), salvado de avena, ajo, lípidos de gugal, quitosán, proteína de soja, oligo- y poli-péptidos o hidrolizados de proteína de soja, CoQ10, carnitina, magnesio, calcio, D-tiroxina, fibras de tipo insoluble y soluble incluidos beta-glucano, omega-3, incluidos DHA y EPA, y ácido
- 45 alfa linoleico, y lecitina.
21. La composición según la reivindicación 20, para uso en tratar la prediabetes y la diabetes simultáneamente (ciclo de glucosa-ácido graso), donde la composición comprende extracto de achiote con tocotrienol y un nutriente seleccionado del grupo que consiste en extracto de banaba incluido ácido corosólico, ácidos lipoicos, todas las formas isoméricas de ácido lipoide, cromio incluidas todas sus formas compuestas, y vitaminas B incluida niacina.

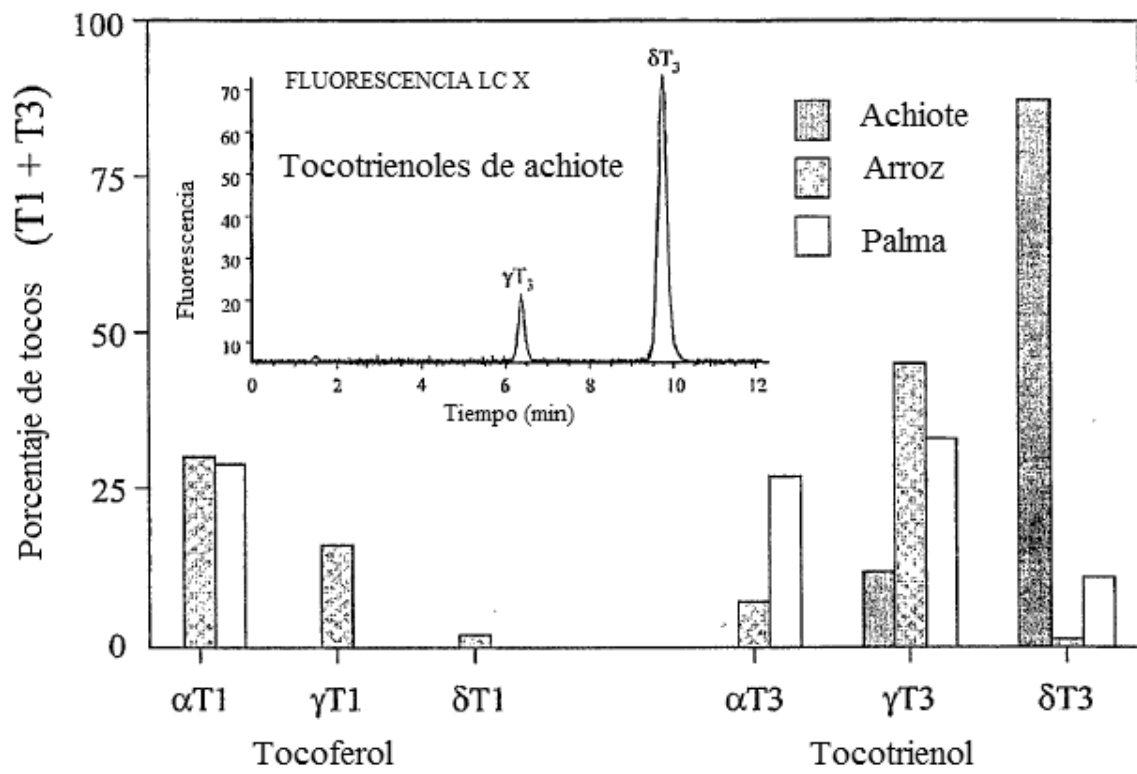
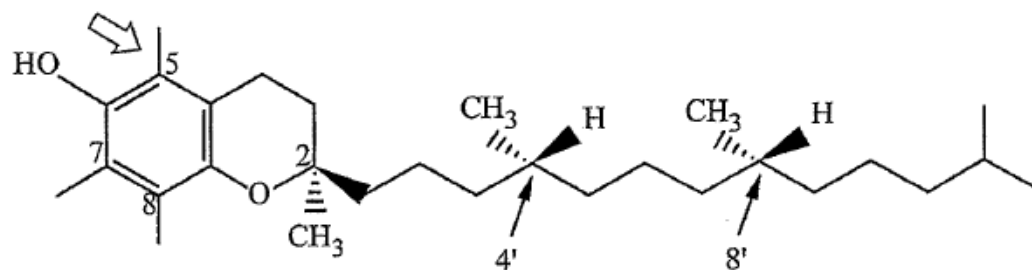
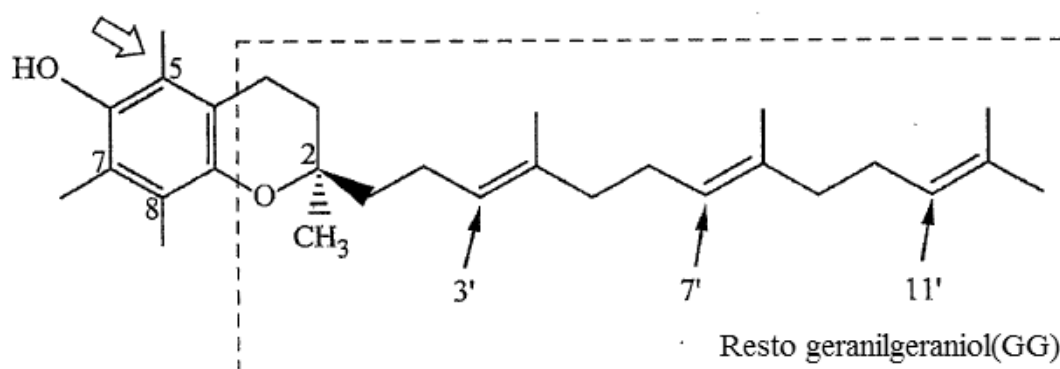


FIGURA 1

TOCOFEROL



TOCOTRIENOL



Posición/Posiciones grupo metilo	Tocoferol	Tocotrienol
5,7,8-Trimetilo	alfa-T1	alfa-T3
5,8-Dimetilo	beta-T1	beta-T3
7,8-Dimetilo	gamma-T1	gamma-T3
8-Monometilo	delta-T1	delta-T3

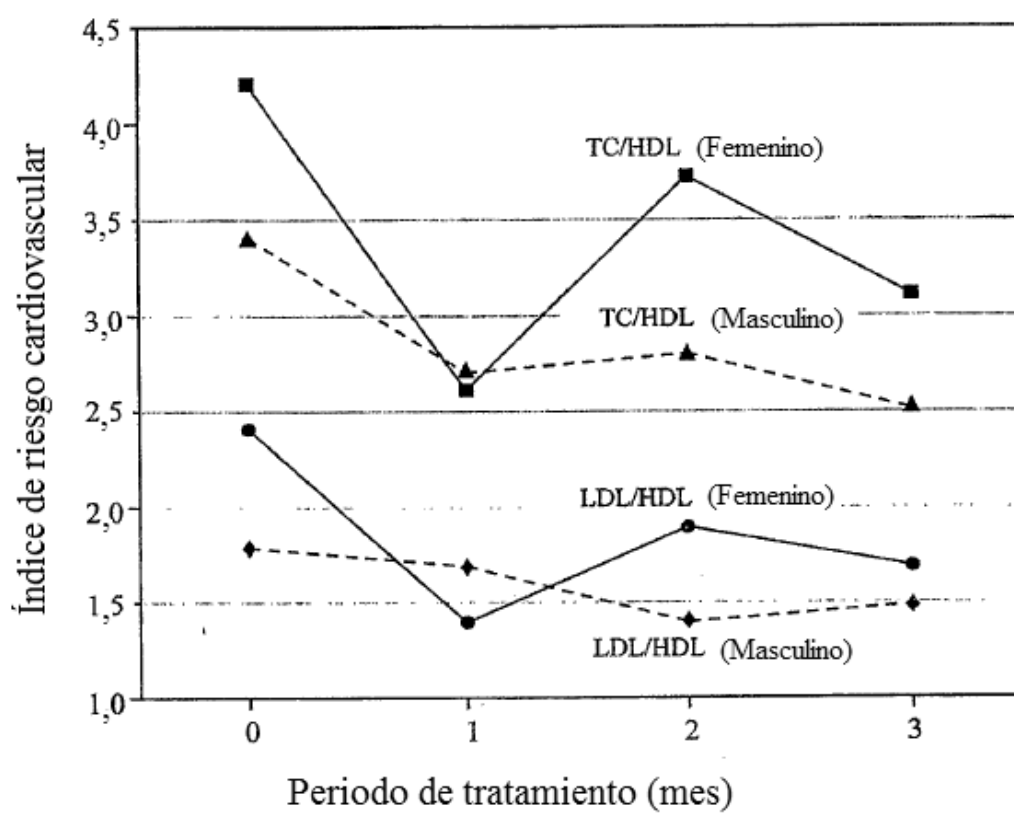


FIGURA 3