

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 538 851**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7004 (2006.01)

A61K 36/54 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2010 E 10799000 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2512488**

54 Título: **Composición que comprende por lo menos un azúcar de C7 para el tratamiento de la alopecia, para el tratamiento cosmético de los faneros, y para el cuidado del cabello, pestañas y uñas**

30 Prioridad:

16.12.2009 FR 0959075

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

24.06.2015

73 Titular/es:

**LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)
10, Avenue de l'Arche
92400 Courbevoie, FR**

72 Inventor/es:

**BAUDOUIN, CAROLINE y
MSIKA, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 538 851 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

- 5 Composición que comprende por lo menos un azúcar de C7 para el tratamiento de la alopecia, para el tratamiento cosmético de los faneros, y para el cuidado del cabello, pestañas y uñas.
- La presente invención se refiere a la utilización de azúcares de C7 en una composición de cuidado de los faneros, destinada a inducir y/o estimular su crecimiento y/o frenar su caída.
- 10 En particular, la invención se refiere a la utilización de azúcares de C7 para tratar la alopecia.
- El crecimiento del cabello y su renovación están principalmente determinados por la actividad de los folículos pilosos y su entorno matricial.
- 15 El cabello está vivo y sigue un ciclo natural de crecimiento: el ciclo piloso. Este ciclo está dividido en tres fases: anágena, catágena y telógena.
- La fase anágena es la fase de crecimiento del cabello. Es la parte más larga del ciclo piloso ya que dura de 2 a 5 años. La inmensa mayoría de los cabellos están por lo tanto en fase anágena.
- 20 La fase catágena es una fase de reposo durante la cual el cabello deja de evolucionar. Dura aproximadamente 3 semanas, lo cual es considerablemente poco con respecto a la fase anterior.
- La fase telógena, finalmente, conducirá, después de más o menos 3 meses, a la muerte y a la expulsión del cabello, que dejará espacio para un nuevo folículo en fase anágena.
- 25 El número de ciclos pilosos es, sin embargo, limitado: los cabellos conocerán así sólo de 25 a 30 ciclos durante toda su vida. Al tener estos ciclos una duración de dos a cinco años, el ser humano tiene teóricamente bastantes ciclos pilosos para conservar una buena cabellera a lo largo de su vida.
- 30 Desafortunadamente, por diversas razones, incluyendo una reacción inflamatoria exacerbada a nivel del folículo piloso, la duración de estos ciclos puede disminuir considerablemente y conducir al agotamiento total del potencial capilar en sólo algunos años. Los cabellos empiezan entonces por volverse cada vez más finos, y después aparece la calvicie.
- 35 La caída de los cabellos se acompaña, como se sabe ahora, de una inflamación a nivel de la raíz. La inflamación conduce a la destrucción de los folículos pilosos y al desarrollo de tejido cicatricial. Las citoquinas pro-inflamatorias han mostrado que eran capaces de inhibir *in vitro* el crecimiento de folículos pilosos aislados cultivados.
- 40 La alopecia es una caída del cabello en la totalidad o en parte del cuero cabelludo. Se pierden naturalmente una media de 60 cabellos por día. Existen variaciones de temporadas, con una caída más importante en primavera y en otoño. Una caída superior a 100 cabellos por día es siempre excesiva. Sobre todo si persiste, la caída se vuelve anormal y debe ser tratada.
- 45 La alopecia afecta a aproximadamente el 20% de los hombres a partir de los 20 años, y después aumenta en aproximadamente el 10% cada 10 años. En los hombres, la caída del cabello se traduce por un despoblamiento de las entradas y de la parte alta del cráneo. Es progresiva y previsible. Después de los 50 años, algo más de un hombre de cada dos presenta un cierto grado de calvicie.
- 50 Aunque la calvicie es un fenómeno principalmente masculino, la alopecia afecta también cada vez a más mujeres. Se observa en la mujer una disminución global de la cabellera, predominante en la parte alta del cráneo.
- El término alopecia cubre también toda una familia de afecciones del folículo piloso, que tienen como consecuencia final la pérdida definitiva, parcial o general del cabello.
- 55 Se distinguen las caídas de cabellos difusas y las caídas de cabellos localizadas. Las caídas de cabellos difusas: efluvio telógeno, efluvio anágeno, pelada. Entre las caídas de cabellos difusas más frecuentes están la alopecia común (alopecia androgénica masculina y femenina) y el efluvio telógeno (después de una fiebre elevada, un embarazo, una toma de medicamento o un régimen severo).
- 60 Las caídas del cabello localizadas: alopecia androgenética, pelada, alopecias cicatriciales, tumores. Las caídas de cabellos localizadas se observan en el marco de la alopecia androgénica masculina (entradas, tonsuras), placas de pelada, de las alopecias inducidas por tirones (tricotilomanía, trenzas y alisado) o alopecias cicatriciales (alopecia cicatricial central centrífuga, alopecia frontal fibrosante post-menopáusica). Los tumores y excrecencias de piel se acompañan también de una caída de cabellos localizada (hamartoma sebáceo, carcinoma de las células basales, carcinoma epidermoide).
- 65

Parece también que la presencia de radicales libres mantienen la inflamación de los tejidos y favorece el envejecimiento de las células del folículo piloso. Esta reacción inflamatoria se puede reconocer como una de las causas del acortamiento de la vida de los cabellos.

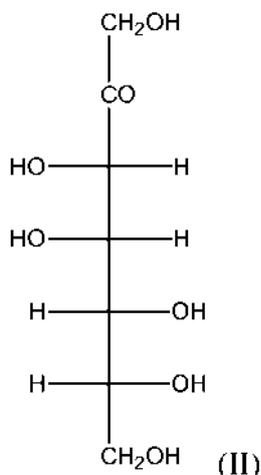
5 Generalmente, el fenómeno de alopecia aparece en el cuero cabelludo, pero puede manifestarse también sobre el cuerpo entero. Las raíces producen sobre las placas calvas sólo unos cabellos finos que caen bastante rápidamente. Las raíces del cabello no mueren necesariamente tras una alopecia. Si la inflamación desaparece, los cabellos pueden volver a crecer, a veces después de meses, o incluso después de años. La alopecia puede también afectar a las uñas.

10 Desde hace numerosos años, se buscan, en la industria cosmética o farmacéutica, composiciones que permitan suprimir o reducir la alopecia, y en particular inducir o estimular el crecimiento de las fibras queratínicas, incluyendo el cabello, o disminuir su caída.

15 En esta línea, ya se ha propuesto un gran número de composiciones que comprenden unos principios activos muy diversos, como por ejemplo el 2,4-diamino 6-piperidinopirimidina 3-óxido o "Minoxidil", descrito en las patentes US nº 4.139.619 y US nº 4.596.812, o también sus numerosos derivados, como los descritos por ejemplo en las solicitudes de patente EP 0 353 123, EP 0 356 271, EP 0 408 442, EP 0 522 964, EP 0 420 707, EP 0 459 890, EP 0 519 819.

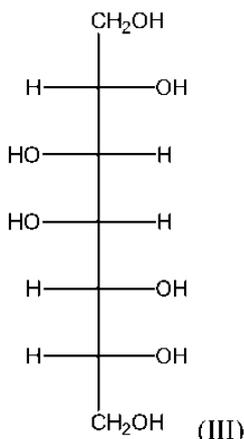
20 La solicitante ha descubierto, de manera sorprendente, que unos azúcares de C7 y derivados de fórmula (I), que se definirán más adelante, presentan, entre otros, una actividad anti-inflamatoria que tiene un efecto beneficioso sobre la protección de los folículos pilosos y, de este modo, sobre la protección del folículo después de cada ciclo de crecimiento. Estos azúcares de C7 y derivados están, de manera sorprendente, dotados de una actividad favorable para la mejora de la densidad de los faneros. Así, estos compuestos tienen un efecto beneficioso en el crecimiento del cabello humano, pero también sobre el crecimiento de las pestañas y de algunos pelos humanos, así como en el crecimiento de las uñas.

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



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

40 El perseitol, forma polirol de la D-manoheptulosa, de fórmula general (III)

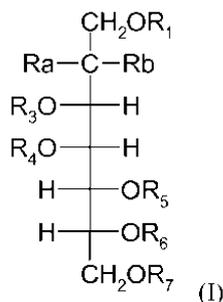


se encuentra asimismo en el aguacate, en particular en el fruto o en el hueso del aguacate.

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

10 La utilización de estos azúcares (perseitol y D-manoheptulosa) para estimular la síntesis de las beta-defensinas humanas (en particular HBD-2) ya ha sido descrita (documento WO 2005/115421). En particular, se ha mostrado en esta solicitud que los azúcares de aguacate inducen la síntesis de HBD-2 sin inducir la síntesis de mediadores inflamatorios (lo que significa que los azúcares de aguacate no son capaces de estimular la reacción inflamatoria, pero no permiten predecir cualquier acción anti-inflamatoria). La utilización de estos azúcares en el tratamiento de la candidiasis y de la pitirosporiasis también se ha descrito ya (documento WO 2008/025847).

15 La invención tiene por objeto una composición que comprende por lo menos un azúcar de C7 o derivado de la fórmula (I) siguiente



20 en la que

Ra representa un átomo de hidrógeno y Rb representa un -OR₂ o CRaRb representa el radical CO;

25 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representan, independientemente el uno del otro

- un átomo de hidrógeno, o
- un radical -(CO)-R, en el que R representa una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que contiene de 11 a 24 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (-OH), los radicales etoxi (-OC₂H₅) y el grupo -SO₃M, representando M un átomo de hidrógeno, un ión amonio NH₄⁺ o un ión metálico; o
- un radical -(CO)-R', en el que R' representa una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (-OH), los radicales etoxi (-OC₂H₅) y un grupo -SO₃M, representando M un átomo de hidrógeno, un ión amonio NH₄⁺ o un ión metálico;

y un excipiente farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de la alopecia.

El término “alopecia” designa tanto las caídas de cabello difusas como las caídas de cabello localizadas. Cubre en particular la pelada o alopecia areata, la caída difusa, la alopecia cicatricial, la alopecia no cicatricial y la enfermedad de Quinquaud.

La caída difusa está caracterizada por unos cabellos finos y escasos sobre el conjunto del cuero cabelludo. Se debe frecuentemente a unos factores externos tales como: el estrés, la fiebre elevada, la fatiga, el agotamiento, las tomas de medicamentos, los desequilibrios alimentarios, después del parto, las intervenciones importantes, algunas enfermedades infecciosas o tumores, la contaminación, etc. Está en intenso aumento, afectaría entre el 20 y el 40% de las mujeres.

La alopecia areata o pelada corresponde a unas placas de alopecia que se deben a una inflamación de la raíz de los cabellos, tras una reacción de autodefensa del sistema inmunitario.

La alopecia cicatricial corresponde a una caída del cabello debido a una enfermedad inflamatoria de la piel (infección, inflamación, tumor, herida, quemadura, etc.) que destruye definitivamente el bulbo piloso.

La alopecia no cicatricial corresponde a una caída del cabello debida a una disfunción del folículo piloso, que provoca una interrupción prematura de la fase de crecimiento.

La enfermedad de Quinquaud es una enfermedad huérfana que se caracteriza por la inflamación de los folículos que se encuentran en la raíz de los cabellos y de los pelos. La inflamación de estos folículos provoca la pérdida del cabello (alopecia), que caen entonces en placas. Es una enfermedad extremadamente perjudicial y es muy dura de asumir.

La solicitante ha constatado así que los azúcares de C7 encontrados en el aguacate, el perseitol y la manoheptulosa, así como sus derivados, que resultan de la esterificación de una o varias de las funciones hidroxilos del azúcar ventajosamente con un ácido graso, son eficaces en el tratamiento de la alopecia y permiten estimular el crecimiento de los faneros.

Se entiende por “faneros”, los cabellos, las pestañas, las cejas, las uñas y en particular los cabellos y las uñas.

Según una primera variante ventajosa de la invención, los azúcares de C7 están en forma libre (las funciones hidroxilos no están esterificadas). La composición comprende por lo tanto un azúcar de C7 seleccionado de entre el grupo constituido por la manoheptulosa, el perseitol y sus mezclas.

La fuente de D-manoheptulosa y/o de perseitol puede ser un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate o de otra planta. Por otra parte, la D-manoheptulosa y el perseitol están disponibles comercialmente (origen sintético). Según una variante ventajosa de la invención, la fuente de D-manoheptulosa y/o de perseitol es un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate.

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

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

Tabla 1

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

ES 2 538 851 T3

Azúcares	1,5-5%
Fibras	1,1-1,6%

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

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

- 10 - obtener una torta de aguacate, ventajosamente del fruto de aguacate, por secado del aguacate y después extraer los lípidos (aceite); y después
- 15 - deslipidar completamente dicha torta, y lavar con agua o con un medio hidroalcohólico y después decantar y centrifugar con el fin de recuperar una fracción soluble rica en azúcares de C7 (eliminación de la torta);
- desmineralizar sobre resina iónica dicha fracción soluble, obtenida en la etapa anterior; y después
- ultrafiltrar a 10000 daltons; y
- llegado el caso, concentrar al vacío y acondicionar.

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

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

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

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

Tabla 2

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

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

- D-manoheptulosa del 0 al 100%, en particular del 5 al 80%,

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

5

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

10

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

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

15

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

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

25

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

30

Según una segunda variante ventajosa de la invención, los azúcares de C7, que son ventajosamente la D-manoheptulosa y el perseitol, son por lo menos parcialmente esterificados con un radical $-(CO)-R$ en el que R representa una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que contiene de 11 a 24 átomos de carbono, eventualmente sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (-OH), los radicales etoxi (OC_2H_5) y un grupo SO_3M , representando M un átomo de hidrógeno, un ión amonio NH_4^+ o un ión metálico. En particular, los azúcares de C7 son por lo menos parcialmente esterificados con un residuo de ácido graso. La cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada, es ventajosamente lineal.

35

El radical R representa ventajosamente un residuo de un ácido graso.

40

Los ácidos grasos considerados según la invención son más particularmente unos ácidos grasos de cadena larga, es decir que pueden poseer más de 11 átomos de carbono, y en particular más de 14 átomos de carbono.

45

Su cadena hidrocarbonada puede estar saturada o contener uno o varios dobles enlaces. A título representativo de los ácidos grasos, se pueden citar, en particular, los ácidos grasos saturados como los ácidos palmítico (C_{16}), esteárico (C_{18}), araquídico (C_{20}), behénico (C_{22}), y lignocérico (C_{24}) y los ácidos grasos insaturados como los ácidos palmitoleico (C_{16}), oleico (C_{18}), linoleico (C_{18}), linoléico, en particular en forma α y γ (C_{18}) y araquidónico (C_{20}).

50

En particular, el radical R se selecciona ventajosamente de entre el grupo constituido por un radical estearilo, linoleilo, oleilo, palmitilo, leurilo, miristilo, araquidilo, behenilo, lauroleilo, miristoleilo, palmitoleilo, linolenilo, en sus formas α y γ , y/o araquidonilo.

55

Es particularmente ventajoso sustituir la cadena hidrocarbonada con un grupo $-SO_3M$, representando M un átomo de hidrógeno, un ión amonio NH_4^+ o un ión metálico (en particular sodio).

60

En los derivados de la fórmula (I), las funciones hidroxilos pueden estar sustituidas por el residuo del mismo ácido graso o por unos residuos de ácidos grasos diferentes.

65

Los derivados de ácidos grasos de los azúcares de C7 se pueden obtener por reacción de esterificación resultante de la puesta en contacto, en las condiciones apropiadas, de uno o varios ácidos de fórmula $HOOC-R$ (teniendo R la misma definición que en los párrafos anteriores) con la D-manoheptulosa y/o el perseitol disponibles comercialmente (origen sintético) o con el extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate descrito anteriormente.

65

Según una tercera variante ventajosa de la invención, los azúcares de C7, que son ventajosamente la D-manoheptulosa y el perseitol, son por lo menos parcialmente esterificados con un radical $-(CO)-R'$, en el que R' representa una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono,

eventualmente sustituida por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (-OH), los radicales etoxi (-OC₂H₅) y un grupo -SO₃M, representando M un átomo de hidrógeno, un ión amonio NH₄⁺ o un ión metálico. La cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada, es ventajosamente lineal.

5 El radical R representa ventajosamente un residuo de un ácido de cadena corta, es decir que puede poseer menos de 10 átomos de carbono y, en particular, menos de 8 átomos de carbono.

Su cadena hidrocarbonada puede ser saturada o contener uno o varios dobles enlaces. A título representativo de estos ácidos, se pueden citar, en particular, el ácido acético.

10 Es particularmente ventajoso sustituir la cadena hidrocarbonada por un grupo -SO₃M, representando M un átomo de hidrógeno, un ión amonio NH₄⁺ o un ión metálico (en particular sodio).

15 En los derivados de fórmula (I), las funciones hidroxilos pueden ser sustituidas por el residuo del mismo ácido o por unos residuos de ácidos diferentes.

20 Los derivados de ácidos de los azúcares de C7 se pueden obtener por reacción de esterificación, que resulta de la puesta en contacto, en las condiciones apropiadas, de uno o varios ácidos de fórmula HOOC-R (teniendo R la misma definición que en los párrafos anteriores) con la D-manoheptulosa y/o el perseitol disponibles comercialmente (origen sintético) o con el extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate descrito anteriormente.

25 Según una cuarta variante ventajosa de la invención, los azúcares de C7, que son ventajosamente la D-manoheptulosa y el perseitol, son por lo menos parcialmente esterificados con un radical -(CO)-R y con un radical -(CO)-R', teniendo R y R' las mismas definiciones que las dadas en las segunda y tercera variantes.

30 Los derivados de ácidos de los azúcares de C7 se pueden obtener por reacción de esterificación, que resulta de la puesta en contacto, en las condiciones apropiadas, de uno o varios ácidos de fórmula HOOC-R y de uno o varios ácidos de fórmula HOOC-R' con la D-manoheptulosa y/o el perseitol disponibles comercialmente (origen sintético) o con el extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate descrito anteriormente.

35 Se denomina, a los derivados obtenidos por la segunda, tercera o cuarta variantes, derivado de ácido de D-manoheptulosa o de perseitol, respectivamente.

En cualquiera de las segunda, tercera o cuarta variantes, la relación entre el número de funciones ésteres del compuesto de la fórmula (I) y el número de funciones hidroxilos iniciales, o índice de esterificación, para una molécula de azúcar, varía de 0,2 a 1. Es en particular inferior o igual a 0,6, y en particular inferior o igual a 0,4.

40 El grado de esterificación es controlado por la concentración de los reactivos, la duración de la reacción y la temperatura de reacción. Se puede medir por cromatografía, en particular por cromatografía por exclusión estérica.

45 Según una u otra de las cuatro variantes, la composición comprende del 0,001 al 30% en peso de D-manoheptulosa o de su derivado de ácido, con respecto al peso total de dicha composición, y/o del 0,001 al 30% en peso de perseitol o de su derivado de ácido, con respecto al peso total de dicha composición. Más particularmente, la composición comprende del 0,002 al 5% en peso de D-manoheptulosa o de su derivado de ácido, con respecto al peso total de dicha composición, y/o del 0,002 al 5% en peso de perseitol o de su derivado de ácido, con respecto al peso total de dicha composición.

En el marco de la presente invención, la composición puede comprender además

- 50
- otro principio activo para tratar la alopecia; y/o
 - un agente anticaída del cabello y/o fortificante para el cabello y las uñas; y/o
 - un agente anticaspa.

55 A título de agente para tratar la alopecia, se pueden citar en particular los derivados de DHEA (7-hidroxi DHEA y 7 ceto-DHEA), la taurina y sus derivados (EP 1 515 712), los inhibidores de la 15-hidroxi prostaglandina deshidrogenasa (tales como los compuestos tetrazólicos y otros compuestos descritos en el documento EP 1 358 868), los agonistas de los receptores de ácido retinoico (tales como los compuestos descritos en EP 829 256), los derivados de la 4-aminopiperidina (EP 1 849 455, EP 1 849 456), los derivados de N-óxido (EP 1 829 523), los derivados de tiazolidin-2,4-diona (EP 1 775 294, EP 1 739 083, EP 1 738 742), los derivados 2-tioacetamida (EP 1 052 576), los derivados estiril-pirazol (EP 1 558 203), los derivados de ácido piridin-dicarboxílico (EP 1 352 629), los derivados indolcarboxílicos (EP 964 852), los derivados 2-amino-alcano-1,3-diol (EP 790 053), fructosa, glucosa y/o proteínas globulares de cereales o sus hidrolizados (EP 648 107) y los derivados de pirimidina (EP 522 964, EP 540 629, EP 459 890, EP 420 707, EP 376 821, EP 357 484, EP 347 328, EP 336 813, EP 336 812, EP 321 951, EP 319 027, EP 304 665, EP 2 119 475 - 2,4-diaminopirimidin-3-N-óxido-).

65 Los agentes anticaída del cabello y/o fortificante para el cabello y las uñas son ventajosamente los fitoesteres, las

isoflavonas, como por ejemplo las isoflavonas de soja, el RTH16[®], el aminexil[®], el minoxidil[®], el viviscal[®], el retinol, el zinc y sus derivados, la neoruscina, la vitamina E, la vitamina B2, la vitamina B3, la vitamina B6, la vitamina PP, la vitamina B5 (pantenol, bepanteno, dexpanthenol), la vitamina B8 (vitamina H o biotina), la vitamina B9 (ácido fólico), el alfa-hidroxiácido, la quinina, ciertos aminoácidos azufrados como la cisteína, la cistina, la metionona. Se pueden citar también los inhibidores de 5-alfareductasa, tales como por ejemplo la finasterida, la dutasterida, *serenoa serrulata* o *repens*, el extracto de *Cucurbita pepo* o también ciertos fitoesteres. Se pueden citar también la queratina, los oligoelementos, las sales minerales. Se pueden utilizar asimismo unos extractos proteicos o lipídicos vegetales como por ejemplo los extractos de *pfaffia*, de salvia, de limón, de ginseng, de quinquina, de jojoba, de castaño de indias, de miel, de trigo, de ortiga, de equinácea, de copra, de nuez de coco.

Los agentes anticaspa (cuero cabelludo) son ventajosamente el extracto de capuchina, la vitamina F, el timol, la arcilla, la piritiona de zinc, el zinc-PCA, el gluconato de zinc, el sulfato de zinc, el alcanfor, el extracto de mirto, el ácido salicílico, la vitamina B5, el climbazol, el ictiol, el selenio y sus derivados, el extracto de Curbicia, el extracto de cártamo, el extracto de aceite de Melaleuca, el aceite de borraja y de Mimosa Tenuiflora, el Propóleo, el Kertyol, el ácido glicólico, la keluamida, la ciclopiroxolamina, la piroctona olamina, la capriloilglicina.

En el marco de la presente invención, la composición puede comprender además un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por los principios activos hidratantes, unos activadores de la síntesis de queratina, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes reestructurantes de la barrera cutánea (activadores de la síntesis de los lípidos cutáneos o activadores de la diferenciación), los agentes cicatrizantes, los agentes seborreguladores, los agentes antiirritantes, los agentes espesantes, los agentes antiinflamatorios, los agentes antioxidantes, los agentes anti-envejecimiento, y sus mezclas.

Los principios activos hidratantes más utilizados son la glicerina o sus derivados, la urea, el ácido pirrolidona carboxílico y sus derivados, el ácido hialurónico de cualquier peso molecular, los glicosaminoglicanos y cualquier otro polisacárido de origen marino, vegetal o biotecnológico, como por ejemplo la goma xantana, el fucogel[®], algunos ácidos grasos como el ácido láurico, el ácido mirístico, los ácidos grasos poli- y mono-insaturados de tipo omega 3, 6, y 7, 9, como el ácido linoleico y ácido palmitoleico, el oleodestilado de girasol, los péptidos de aguacate, la manteca de cupuaçu.

Los activadores de la síntesis de queratina que pueden ser utilizados en asociación, son ventajosamente los retinoides, los péptidos de altramuz, unas proteínas claves del *stratum corneum* o *granulosum* (queratinas) y unas corneodesmosomas, los péptidos de quinua.

Entre los agentes queratorreguladores/queratolíticos más utilizados se encuentran: los ácidos de frutas alfa hidroxiácido - AHA (ácido cítrico, ácido glicólico, ácido málico, ácido láctico, etc.), los ésteres de AHA, las asociaciones de AHA con otras moléculas como la asociación ácido málico y proteínas de almendras (Keratolite[®]), la asociación ácido glicólico o ácido láctico con la arginina o también la asociación de hidroxi-ácido con unas moléculas lipídicas como LHA[®] para lipo-hidroxi-ácido, los complejos de hidroxiácido anfóteros - AHCare, la corteza de sauce (*Salix alba bark extract*), el ácido azelaico y sus sales y ésteres, el ácido salicílico y sus derivados como el ácido capriloilo salicílico o en asociación con otras moléculas como la asociación ácido salicílico y polisacárido (beta hidroxiácido - BHA), tazaroteno, adapaleno, así como las moléculas de la familia de los retinoides tales como: tretinoína, retinaldehído, isotretinoína, retinol.

Los agentes cicatrizantes y reestructurantes que pueden ser utilizados en asociación son ventajosamente la vitamina A, el pantenol (vitamina B5), el lupeol, el extracto de maca, un extracto de quinua, el arabinogalactano, el óxido de zinc, el magnesio, el silicio, el ácido madecásico o asiático, el sulfato de dextrano, la coenzima Q10, la glucosamina y sus derivados, el sulfato de condroitina y globalmente los glicosaminoglicanos o GAG, el sulfato de dextrano, las ceramidas, el colesterol, el escualeno, los fosfolípidos, los péptidos de soja fermentados o no, los péptidos vegetales, los polisacáridos marinos, vegetales o biotecnológicos, como los extractos de algas o el extracto de helecho, los oligoelementos, los extractos de plantas de tanino, como los taninos que derivan del ácido gálico denominados taninos gálicos o también hidrolizables, inicialmente encontrado en la nuez de agalla, y los taninos catéquicos que resultan de la polimerización de unidades flavánicas cuyo modelo está proporcionado por el cachú (*acacia catechu*). Los oligoelementos que se pueden utilizar se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por el cobre, el magnesio, el manganeso, el cromo, el selenio, el silicio, el zinc y sus mezclas. Se pueden utilizar asimismo unos concentrados de girasol, más ventajosamente unos concentrados de girasol linoleicos, tales como el principio activo comercializado por los Laboratorios Expanscience, Soliné[®], unos insaponificables de aceite vegetal, tal como el Avocadofurane[®], unos agonistas PPAR (rosiglitazona, pioglitazona), RXR, LXR.

Los agentes seborreguladores que se pueden utilizar en asociación se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por los inhibidores de 5-alfa reductasa, como por ejemplo el principio activo Avocuta[®]. El zinc (y sus sales gluconato, salicilato y ácido piroglutámico) presenta también una actividad sebosupresora. Se puede citar asimismo la espirolactona, anti-andrógeno y antagonista de la aldosterona, que genera una reducción significativa de la tasa de secreción de sebo después de doce semanas de aplicación. Otras moléculas tales como, por ejemplo, *Cucurbita pepo*, extraída de las semillas de calabaza, y el aceite de pepitas de calabaza, el sabal, limitan la producción de sebo por inhibición de la transcripción y de la actividad de la 5 α -reductasa. Son de interés otros

seborreguladores de origen lipídico que actúan sobre la calidad del sebo, como el ácido linoleico.

Los agentes antiinflamatorios/antiirritantes, calmantes limitan la reacción inflamatoria conducida a través de las citoquinas o mediadores del metabolismo del ácido araquidónico y tienen unas propiedades calmantes y antiirritantes. Los más clásicos son el ácido glicirretínico (los derivados de regaliz) con sus sales y ésteres, el ácido lipoico, el beta-caroteno, la vitamina B3 (niacinamida, nicotinamida), la vitamina E, la vitamina C, la vitamina B12, los flavonoides (té verde, quercetina, etc.), el licopeno o la luteína, el oleodestilado de aguacate, el arabinogalactano, los péptidos de altramuz, un extracto total de altramuz, un extracto de quinua, el Cycloceramide® (derivado de oxazolina, producto denominado OX100 en la solicitud WO 03/055463), las isoflavonas, como por ejemplo la genisteína/genistina, daidzeína/daidzina, las aguas de manantial o termales (agua de Avène, agua de la Roche Posay, agua de Saint Gervais, agua de Uriage, agua de Gamarde), los extractos de Goji (*Lycium barbarum*), los péptidos o complejos de aminoácidos vegetales o también la dapsona tópica, o los medicamentos antiinflamatorios esteroideos (AIS), tales como los corticoides, o no esteroideos (AINS).

Se entiende por agente antioxidante, una molécula que disminuye o impide la oxidación de otras sustancias químicas. Los antioxidantes que se pueden utilizar en asociación se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por los tioles y los fenoles, por los derivados de regaliz como el ácido glicirretínico con sus sales y ésteres, el alfa bisabolol, el extracto de ginkgo biloba, de caléndula, la Cycloceramide® (derivado de oxazolina), los péptidos de aguacate, los oligoelementos como el cobre, el zinc y el selenio, el ácido lipoico, la vitamina B12, la vitamina B3 (niacinamida, nicotinamida), las vitaminas C, las vitaminas E, la coenzima Q10, el kril, el glutatión, el BHT por butilhidroxitolueno, el BHA por butilhidroxianisol, el licopeno o la luteína, el beta-caroteno, la gran familia de los polifenoles como los taninos, los ácidos fenólicos, los antocianos, los flavonoides con, por ejemplo, los extractos de té verde, de frutos rojos, de cacao, de uva, de *Passiflora incarnata*, de *Citrus* o también las isoflavonas como por ejemplo la genisteína/genistina, daidzeína/daidzina. En el grupo de los antioxidantes se encuentran también las sustancias anti-glicación tales como la carnosina o algunos péptidos, la n-acetil-cisteína, así como las enzimas antioxidantes o radicalarias como la SOD (superóxido dismutasa), la catalasa, la glutatión peroxidasa, la tioredoxina reductasa y sus agonistas.

Los agentes anti-envejecimiento son ventajosamente unos agentes antioxidantes y en particular la vitamina C, o también la vitamina A, el retinol, el retinal, el ácido hialurónico de cualquier peso molecular, la Avocadofurane®, los péptidos de altramuz, el extracto peptídico de maca.

En el marco de la presente invención, la composición puede comprender además un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por los pre- y probióticos, los agentes antibacterianos, los compuestos antifúngicos, los conservantes, los inmunomoduladores, los factores de crecimiento, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicas (pigmentarias o ultrafinas).

Los pre y probióticos que se pueden utilizar en asociación son ventajosamente los trans-galacto-oligosacáridos, los fructanos o los fructo oligósidos para los prebióticos y los probióticos que pertenecen a los géneros *Lactobacilli* y *Bifidobacteria*.

Los compuestos antifúngicos que se pueden utilizar en asociación son ventajosamente el econazol y el ketoconazol.

Los conservantes y agentes antibacterianos que se pueden utilizar en asociación son, por ejemplo, los utilizados generalmente en cosmética o en nutracéutica, las moléculas con actividad anti-bacteriana (pseudo-conservantes) tales como los derivados caprílicos como, por ejemplo, la capriloilglicina y el glicerilcaprilato, tales como el hexanodiol, y el levulinato de sodio, los derivados de zinc y de cobre (gluconato y PCA), la fitoesfingosina y sus derivados, el peróxido de benzoilo, la piroctona olamina, el piritona zinc, el azufre de selenio. Los conservantes antisépticos que se pueden utilizar en asociación son, por ejemplo, el triclosán, la clorhexidina, los amonios cuaternarios.

Los inmunomoduladores que se pueden utilizar en asociación son, por ejemplo el tacrolimus, el pimecrolimus y las oxazolininas. Las oxazolininas que se pueden utilizar en asociación son ventajosamente unas oxazolininas seleccionadas de entre el grupo constituido por la 2-undecil-4-hidroximetil-4-metil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, la (E)-4,4-dimetil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 4-hidroximetil-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroximetil-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroximetil-1,3-oxazolina. De manera aún más ventajosa, dicha oxazolina es la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, denominada OX-100 o Cycloceramide®.

Los factores de crecimiento que se pueden utilizar en asociación son ventajosamente la becaplermina y el TGF-beta (transforming Growth Factor beta), el EGF, el NGF, el VEGF.

A título de ejemplo de principios activos protector solar, se pueden citar en particular el dióxido de titanio, el óxido de zinc, el metileno bis-benzotriazolilo tetrametilbutilfenol (nombre comercial TINOSORB M) y la bis-etilhexiloxifenol metoxifeniltriaquina (nombre comercial TINOSORB S), el octocrileno, el metoxidibenzoilmetano de butilo, el ácido tereftaliliden-dialcanfor sulfónico, el 4-metilbencilideno de alcanfor, la benzofenona, el metoxicinamato de etilhexilo,

el etilhexholdimetil PABA, la dietilhexilbutamido triazona.

En el marco de la presente invención, la composición puede comprender asimismo, además, uno o varios (en particular dos, tres o cuatro) principios activos seleccionados de entre el grupo constituido por:

- 5 - un extracto de fruta de *Schizandra sphenanthera*, en particular un extracto peptídico y osídico de *Schizandra sphenanthera*;
- un extracto peptídico de aguacate, en particular el descrito en la solicitud WO 2005/105123;
- 10 - un aceite de aguacate (véanse las solicitudes internacionales WO 2004/012496, WO 2004/012752, WO 2004/016106, WO 2007/057439);
- unos furanos de aguacate, en particular el Avocadofurane[®] (furanos de aguacate, que pueden ser obtenidos mediante el procedimiento descrito en la solicitud internacional WO 01/21605);
- 15 - un éster graso cuya cadena grasa es una cadena hidrocarbonada lineal de C7-C30 que comprende entre 0 y 2 insaturaciones etilénicas y que puede estar sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo y/o 1 a 3 funciones ésteres además de la función éster principal, en particular el 5 alfa avocuta[®] (avocadato de butilo), para inhibir la 5 alfa reductasa (véanse los documentos WO 01/52837 y WO 02/06205);
- 20 - unos insaponificables de aguacate y/o de soja, ventajosamente una mezcla de insaponificables de aguacate furánico y de insaponificables de soja, en una relación respectiva de aproximadamente 1/3-2/3. Los insaponificables de aguacate y de soja son aún más ventajosamente el producto Piasclédine[®], comercializado por Laboratoires Expanscience;
- 25 - un oleodestilado de girasol, aún más ventajosamente con unos concentrados de girasol linoleicos, tales como el principio activo comercializado por Laboratoires Expanscience, Soline[®] (véase la solicitud internacional WO 01/21150);
- 30 - lupeol (FR 2 822 821, FR 2 857 596);
- unos péptidos de altramuz, tales como los obtenidos según el procedimiento descrito en la solicitud WO 2005/102259;
- 35 - un extracto total de altramuz (véase la solicitud internacional WO 2005/102259);
- un aceite de altramuz, ventajosamente un aceite de altramuz blanco suave, tal como se describe en la solicitud internacional WO 98/47479;
- 40 - un extracto peptídico de maca (véase la solicitud internacional WO 2004/112742);
- una oxazolina, en particular la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina (Cycloceramide[®]) tal como se describe en las solicitudes internacionales WO 2004050052, WO 2004050079;
- 45 - unos péptidos de arroz tales como los descritos en la solicitud internacional WO 2008/009709);
- un extracto de quinua, en particular un extracto peptídico de quinua (WO 2008/080974);
- 50 - manteca de Cupuaçu;
- un concentrado de colza o de maíz.

La composición está ventajosamente destinada a una administración tópica o por vía oral.

55 Según una variante ventajosa, las composiciones según la invención son adecuadas para la administración tópica sobre el cuerpo cabelludo, e incluyen los champús, los geles, las emulsiones, las leches, las lociones, los aceites, las soluciones acuosas o hidro-alcohólicas o glicólicas, los polvos, los sprays o cualquier otro producto para aplicación externa, como por ejemplo los esmaltes para una aplicación sobre las uñas.

60 La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de tratamiento cosmético de los faneros, en particular del cabello, destinado a estimular su crecimiento y/o frenar su caída, caracterizado por que consiste en administrar una composición cosmética que comprende por lo menos un derivado de fórmula (I) tal como se define según cualquiera de las cuatro variantes, eventualmente en asociación con uno o varios principios activos citados anteriormente.

65 La invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de cuidado cosmético del cabello y/o pestañas y/o uñas,

para mejorar su estado y/o su aspecto, caracterizado por que consiste en administrar una composición cosmética que comprende por lo menos un derivado de la fórmula (I) tal como se define según cualquiera de las cuatro variantes, eventualmente en asociación con uno o varios de los principios activos citados anteriormente.

5 Según este procedimiento de cuidado cosmético, la composición cosmética se aplica ventajosamente sobre el cabello y/o las pestañas y/o las uñas y después se deja en contacto con el cabello y/o las pestañas y/o las uñas y, eventualmente, se aclara.

10 Según este procedimiento de cuidado cosmético, la composición cosmética se administra ventajosamente por vía oral, preferentemente en forma de cápsulas, de cápsulas duras o de comprimidos o también de barras de cereales o bebidas. Las dosis mínimas y máximas al día están ventajosamente comprendidas entre 10 y 250 mg según la indicación: para un tratamiento preventivo, se recomienda una toma 1 a 2 veces/día durante 2 meses (es decir 10 a 150 mg/día) y para un tratamiento curativo, se recomienda una toma 2, 4 o 6 veces/día durante 1 mes (es decir 50 a 250 mg/día).

15 Los ejemplos siguientes ilustran la invención, pero no son limitativos.

Ejemplo 1: Preparación de un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate

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

25 Los 4 kg de frutos deslipidados (torta) son entonces triturados en frío y después extraídos a reflujo, en presencia de 25 litros de etanol. El polvo agotado en lípidos se recupera entonces por filtración sobre Büchner y se seca en estufa a 50°C, durante 5 horas.

30 La torta se lava entonces con agua desmineralizada (10 litros) y después se separa por centrifugación. La fracción soluble (Líquida) se recoge para ser purificada y concentrada según el modo de realización siguiente:

- *Desmineralización con la ayuda de resinas intercambiadoras de iones*: desmineralización de las heptulosas por paso sobre resinas OH⁻, y después sobre resina H⁺.
- *Ultrafiltración sobre 10000 Da*: la ultrafiltración se realiza con un sistema equipado con 4 membranas de umbral de corte 10 kDa.
- *Concentración al vacío*: la concentración del extracto purificado se realiza con la ayuda de un evaporador al vacío hasta la obtención de una materia seca próxima al 4%.
- *Acondicionamiento*: la concentración del extracto se ajusta al 5% de materia seca y se añade conservante, después se filtra de forma estéril con una membrana de 0,2 µm de umbral de corte y se acondiciona.

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

Tabla 3

Aspecto	Solución de color amarillo pálido
Criterios analíticos	
Materia seca	5%
pH (dilución ¼)	7,0
Absorbancia a 420 nm (dilución ¼)	0,013
Absorbancia a 550 nm (dilución ¼)	0,003
Composición (%/materia seca)	
Sacarosa	3,0
Glucosa	7,5
D-manoheptulosa	40,0
Fructosa	10,6
Perseitol	28,8

50 Siguiendo este mismo procedimiento, se han preparado otros dos extractos, cuyo valor de pH, absorbancia y contenido en azúcares de C7 se dan en la tabla 4 siguiente. El contenido en azúcares de C7 corresponde a la suma del perseitol y de la D-manoheptulosa analizada por HPLC.

Tabla 4

Lote		1	2
Materia seca		5%	5%
pH (dilución ¼)		5,9	5,4
Absorbancia (dilución ¼)	420 nm	0,054	0,076
	550 nm	0,004	0,032
Azúcares de C7/materia seca		80,5	83,4

5 **Ejemplo 2: Evaluación de las propiedades antiinflamatorias de los azúcares de aguacate (obtenidos en el ejemplo 1) *in vitro* - queratinocitos estresados con LPS**

10 Se evaluó la capacidad para modular la respuesta inflamatoria de los azúcares de aguacate obtenidos según el ejemplo 1, denominados en lo sucesivo AV119, en unos queratinocitos primarios humanos estresados con LPS (lipopolisacárido).

Metodología

15 Las células se pretrataron con 0,1% de AV119 durante 24h y sucesivamente con 10 µg/ml de LPS durante 24h. En otra serie de experimentos, los queratinocitos se pretrataron con 30 µM de calpaína y sucesivamente con 10 µg/ml de LPS durante 24h. La calpaína es un inhibidor específico del factor de transcripción NFκB, clave en la cascada inflamatoria. Se ha realizado un control de queratinocitos tratados solamente con AV119.

20 La expresión de los ARNm de las citoquinas IL-6, IL-8, IL-1α, TNF-α se analizó por PCR en tiempo real y se analizaron la producción y la liberación de las proteínas por ELISA en los sobrenadantes de cultivo. Además, también se han analizado la expresión y la producción de ICAM-1. Finalmente, se analizó la fosforilación de IκB para medir la activación del factor de transcripción NFκB.

25 PCR en tiempo real: Los ARN totales se han extraído con el kit "High Pure RNA Isolation Kit" según las indicaciones del fabricante (Roche Diagnostics). Se ha retrotranscrito 1 ng de ARN en ADN complementario, ADNc, (Expand Reverse Transcriptase, Roche Diagnostics) utilizando unos cebadores hexámeros (Random hexamers, Roche Diagnostics), a 42°C durante 45 minutos, según las instrucciones del fabricante. La PCR en tiempo real se ha realizado utilizando la tecnología SYBR Green con el kit "LC Fast Start DNA Master SYBR Green kit" (Roche Diagnostics) (LightCycler 2.0 Instrument). La curva de fusión se analizó al final de cada amplificación para asegurarse de la ausencia de no especificidad de los productos de reacción. La cuantificación se basa en la medición de los ciclos umbral CT, que se miden al principio de la fase exponencial de la reacción y sobre la normalización de la curva estándar interna obtenida con el gen de referencia beta-actina.

35 Ensayo ELISA para IL-6, IL-8, IL-1α, TNF-α y de ICAM-1: se utilizó un protocolo estándar para los ensayos ELISA (Phoenix Pharmaceuticals, Inc.).

40 Transferencia western: Las proteínas se extrajeron de los queratinocitos por homogeneización en frío en un tampón de lisis (50 mM HEPES pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1% de glicerol, 1% de Triton, 1,5 mM de MgCl₂, 5 mM de EGTA) suplementado con 20 mM de sodio pirofosfato, 10 mM de ortovanadato de sodio y 25 mM de NaF y unos inhibidores de proteasas (aprotinina, fluoruro de fenilmetanosulfonilo o PMSF). Se ha cuantificado el porcentaje de proteínas mediante el método de Bradford. Se han depositado 5 µg de proteínas sobre gel del 12,5 o el 7% de poliacrilamida para una electroforesis y transferidas sobre membranas de nitrocelulosa. Las membranas se han saturado toda la noche con el 5% de leche no grasa y después se incubaron con un anticuerpo policlonal anti-IκB-α (Santa Cruz) a 1 µg/ml toda la noche a 4°C, o con un anticuerpo monoclonal anti-fosfo-IκB-α (Stressgen, Milan, Italia) a 1 µg/ml durante 2h a temperatura ambiente. Después del aclarado, las membranas se revelaron mediante el sistema peroxidasa/quimioluminiscencia (ECL system, Amersham Biosciences Biotech, Milan, Italia).

Resultados

50 Tabla 5: Expresión génica (ARNm, PCR en tiempo real) de las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-1α, TNF-α en unos queratinocitos estresados con LPS y tratados con AV119

	IL-6	IL-8	IL-1α	TNF-α
AVI 19 0,1%	3,0	1,5	2,0	1,9
LPS	54,5	54,1	71,5	68,0
LPS+AV119 0,1%	15,3	10,0	7,2	17,7
LPS+ Calpaína 1	5,0	5,0	6,0	6,5

Tabla 6: Producción proteica (ELISA) de las citoquinas pro-inflamatorias IL-6, IL-8, IL-1 α , TNF- α en queratinocitos estresados con LPS y tratados con AVI 19

	IL-6	IL-8	IL-1 α	TNF- α
Control	2	1,5	2,5	1,9
AVI 19 0,1%	4	3,5	3	2,8
LPS	76	85	82	96,0
LPS+AV119 0,1%	13	10	11	17,7
LPS+ Calpaína 1	9	8	5	6,5

5 Tabla 7: Expresión génica (ARNm, PCR en tiempo real) de la molécula de adhesión ICAM-1 en queratinocitos estresados con LPS y tratados con AVI 19

	ICAM-1
AVI 19 1%	1,0
LPS	53,2
LPS+AV119 1%	20,7
LPS+ Calpaína 1	7,0

10 Tabla 8: Producción proteica (ELISA) de la molécula de adhesión ICAM-1 en queratinocitos estresados con LPS y tratados con AV119

	ICAM-1
Ctrl	2,0
AVI 19 1%	4,0
LPS	85
LPS+AV119 1%	34,0
LPS+ Calpaína 1	7,0

15 El factor de transcripción NF κ B está en forma inactiva en el citoplasma de las células cuando la subunidad I κ B que lo compone está desfosforilada. Así, la fosforilación de I κ B activa el factor NF κ B. El factor NF κ B activado se transloca después en el núcleo en el que interactuará con las secuencias específicas de los genes que regula y así activará su transcripción. NF κ B regula numerosos genes de la inflamación.

20 En el experimento, el LPS induce fuertemente la fosforilación de I κ B, por lo tanto la activación del factor de transcripción NF κ B, mientras que AV119 inhibe de manera muy clara y con la misma intensidad que el inhibidor de NF κ B, la calpaína, la fosforilación de I κ B. Los azúcares de aguacate AV119, en este experimento, muestran su capacidad para inhibir el factor de transcripción NF κ B.

Conclusión

25 Los resultados demuestran claramente que los azúcares de aguacate AV119 son capaces de inhibir la respuesta inflamatoria inducida por LPS de la misma manera que el inhibidor de NF κ B (la calpaína), disminuyendo las citoquinas IL-6, IL-8, IL-1 α , TNF- α a nivel de los ARNm (tabla 5) y unas proteínas (tabla 6). Por otra parte, los azúcares AV119 son asimismo capaces de inhibir la molécula de adhesión ICAM-1 a nivel de los ARNm (tabla 7) y de la proteína (tabla 8).

30 Además, los resultados muestran que el LPS es capaz de inducir la activación de I κ B fosforilándolo mientras que los azúcares de aguacate, así como el inhibidor específico de NF κ B (la calpaína), son capaces de inhibir la fosforilación de I κ B y por lo tanto su activación (figura 1). Así, limitando la activación de I κ B, los azúcares de aguacate limitan la activación del factor de transcripción NF κ B e inhiben así la activación de la respuesta inflamatoria.

35 **Ejemplo 3: Evaluación de las propiedades anti-inflamatorias de los azúcares de aguacate (obtenidos en el ejemplo 1) *in vitro* - queratinocitos estresados con PMA**

40 Se evaluó la capacidad para modular la respuesta inflamatoria de los azúcares de aguacate obtenidos según el ejemplo 1, denominados en lo sucesivo AV119, en queratinocitos primarios humanos estresados con PMA (phorbol myristic acetate).

Metodología

45 El D0, los queratinocitos humanos epidérmicos normales, marcados como NHEK, se inoculan en un medio KGM2 sin hidrocortisona.

A sub-confluencia (el D1), los NHEK son aclarados con PBS y después pretratados con los azúcares de aguacate

AV119 al 0,005% y al 0,05% o por la Dexametasona (Referencia positiva) [sigma, ref. D4902] a 0,1 µM en el medio KGM2 sin hidrocortisona.

Veinticuatro horas después, los NHEK son tratados toda la noche con PMA ("Phorbol Myristate Acetate") a 10 µg/ml.

Después de la incubación, los sobrenadantes de cultivo se recogen y conservan a -80°C a la espera de la determinación de las citoquinas (IL-1β, TNF-α e IL-8) por ELISA (Kit R&D Systems).

Paralelamente, el número de células vivas se determina mediante un ensayo con rojo neutro.

La cantidad de citoquina determinada para cada condición (concentración en pg/ml, o DO₅₄₀) se vuelve a llevar al número de células vivas, dividiendo por el valor de DO₅₄₀ obtenido al final del ensayo con rojo neutro.

Los resultados se comparan estadísticamente utilizando un análisis de varianza "one way anova" seguido de un ensayo de Tuckey.

Resultados

Tabla 9: Análisis de liberación de IL1β por unos queratinocitos estresados con PMA y tratados con AV119

Condiciones	IL1β pg/ml/DC> ₄₅₀ Media ± Desviación típica	Significatividad	%/respecto al control
Control sin PMA	0,729 ± 0,440		
PMA	10,930 ± 0,190	\$\$\$	1399
Dexametasona	3,232 ± 0,329	***	-70
AVI 19 0,005%	4,163 ± 0,723	***	-62
AVI 19 0,05%	3,169 ± 1,141	***	-71

\$\$\$ P<0,001: aumento por PMA con respecto al control no tratado (sin PMA)

*** p<0,001: inhibición por la dexametasona o AV119 con respecto al PMA

Tabla 10: Análisis de liberación de TNFα por unos queratinocitos estresados con PMA y tratados con AV119

Condiciones	TNFα pg/ml/DO ₄₅₀ Media ± Desviación típica	Significatividad	%/respecto al control
Control sin PMA	0,049 ± 0,006		
PMA	0,584 ± 0,079	\$\$\$	1091
Dexametasona	0,328 ± 0,007		-44
AVI 19 0,005%	0,311 ± 0,019	*	-47
AVI 19 0,05%	0,385 ± 0,059		-34

\$\$\$ P<0,001: aumento por PMA con respecto al control no tratado (sin PMA)

*** p<0,001: inhibición por la dexametasona o AV119 con respecto al PMA

Tabla 11: Análisis de liberación de IL8 por unos queratinocitos estresados con PMA y tratados con AV119

Condiciones	IL8 pg/ml/DO ₄₅₀ Media ± Desviación típica	Significatividad	%/respecto al control
Control sin PMA	0,158 ± 0,064		
PMA	1,765 ± 0,305	\$\$\$	1017
Dexametasona	0,790 ± 0,089	***	-55
AVI 19 0,005%	0,739 ± 0,037	***	-58
AVI 19 0,05%	0,792 ± 0,170	***	-55

\$\$\$ P<0,001: aumento por PMA con respecto al control no tratado (sin PMA)

*** p<0,001: inhibición por la dexametasona o AV119 con respecto al PMA

Conclusión

En este estudio, se ha demostrado que el PMA induce de manera importante los mediadores primarios de la inflamación (IL1β y TNFα) así como el mediador secundario, la quimiocina IL-8. Se ha demostrado claramente que los azúcares de aguacate AV119 inhiben fuertemente y de manera comparable a la dexametasona, conocida por sus propiedades anti-inflamatorias, los mediadores pro-inflamatorios.

Ejemplo 4: Ejemplos de formulaciones - aplicaciones tópicas

FLUIDO QUERATINIZANTE

Materia prima/Nombre comercial	%
ALCOHOL CETÍLICO	Del 1 al 5%
SILICONA 345	Del 1 al 5%
ANTIOXIDANTE	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
CLORURO DE CETRIMONIO	Del 0 al 5%
AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	Del 0 al 5%
EXTRACTO PEPTÍDICO DE MACA	Del 0 al 5%
PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA	Del 0 al 1%
CONSERVANTE	Del 0 al 2%
PERFUME	Del 0 al 1%
AJUSTADOR DE pH	Del 0 al 1%

CHAMPÚ REGULADOR

Materia prima/Nombre comercial	%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
LAUROAMFOACETATO	Del 5 al 20%
COCOGLUCÓSIDO	Del 5 al 20%
DIESTEARATO DE PEG 6000	Del 1 al 5%
CONSERVANTES	Del 0 al 2%
AZÚCARES DE AGUACATE esterificados (ejemplo 2)	Del 0 al 5%
CICLOCERAMIDAS	Del 0 al 5%
PIRITONA DE ZINC	Del 0 al 1%
AJUSTADOR DE Ph	Del 0 al 1%
SECUESTRANTE	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%

5

CHAMPÚ ANTICAÍDA

Materia prima/Nombre comercial	%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
LAUROANFOACETATO	Del 5 al 20%
COCOGLUCÓSIDO	Del 5 al 20%
DIESTEARATO DE PEG 6000	Del 1 al 5%
CONSERVANTES	Del 0 al 2%
AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	Del 0 al 5%
OLEDESTILADO DE GIRASOL	Del 0 al 5%
AJUSTADOR DE pH	Del 0 al 1%
SECUESTRANTE	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%

10

FLUIDO ACONDICIONADOR

Materia prima/Nombre comercial	%
CETEARILO ALCOHOL CETEARETH-33	Del 1 al 5%
QUATERNIUM-82	Del 0 al 2%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA	Del 0 al 5%
CONSERVANTES	Del 0 al 2%
AJUSTADOR DE Ph	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%
EXTRACTO TOTAL DE ALTRAMUZ	Del 0 al 5%
AZÚCARES DE AGUACATE esterificados (ejemplo 2)	Del 0 al 5%

LOCIÓN CAPILAR

Materia prima/Nombre comercial	%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
PROPANEDIOL DE METILO	Del 5 al 20%
CONSERVANTE	Del 0 al 2%
AJUSTADOR DE Ph	Del 0 al 1%

PERFUME	Del 0 al 1%
AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	Del 0 al 5%
LUPEOL	Del 0 al 5%
COCOATO DE ETILHEXHILO	Del 0 al 5%
ACEITE DE RICINO PEG-40	Del 0 al 5%

SPRAY DE PEINADO

Materia prima/Nombre comercial	%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
SILICATO DE MAGNESIO SÓDICO	Del 1 al 5%
ETANOL	Del 5 al 20%
AJUSTADOR DE Ph	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%
AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	Del 0 al 5%
PVP	Del 0 al 5%
ACEITE DE RICINO PEG-40	Del 0 al 5%

5 GEL DE PEINADO

Materia prima/Nombre comercial	%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
CARBÓMERO	Del 0 al 5%
SILICONA	Del 0 al 10%
AJUSTADOR DE pH	Del 0 al 2%
PERFUME	Del 0 al 1%
AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	Del 0 al 5%
PROTEÍNA DE TRIGO HIDROLIZADA	Del 0 al 5%
ACEITE DE RICINO PEG-40	Del 0 al 5%

GEL FIJADOR

Materia prima/Nombre comercial	%
AGUA PURIFICADA	CSP 100%
CARBÓMERO	Del 0 al 5%
AMP-ACRILATOS/COPOLÍMERO DE METACRILATO DE ALILO	Del 0 al 10%
AJUSTADOR DE Ph	Del 0 al 2%
PERFUME	Del 0 al 1%
AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	Del 0 al 5%
ACEITE DE RICINO PEG-40	Del 0 al 5%

10

ESMALTE PARA UÑAS FRÁGILES Y QUEBRADIZAS

Materia prima/Nombre comercial	%
ACRILATO COPOLÍMERO	Del 15 al 30%
ETANOL	CSP 100%
ACETONA	Del 5 al 20%
AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	Del 0 al 5%

Ejemplo 5: Ejemplos de formulaciones - Composiciones para administración por vía oral

15

1/ Composición anticaída del cabello en forma de cápsulas blandas

A- Composición 1

- AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	30 mg
- aceite de pepitas de calabaza	100 mg
- Metionina	100 mg
- Vitamina del grupo B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12),	CSP 100% de los AJR
- Quelato de Zn	CSP 100% de los AJR
- Quelato de Fe	CSP 100% de los AJR
- Cera de abeja	
- Lecitina de soja	
- Gelatina alimentaria	

- Glicerina

Esta composición se administra en 2 cápsulas de 500 mg al día.

B- Composición 2

5

- AZÚCARES DE AGUACATE esterificados (ejemplo 2) 40 mg
- Aceite de cereal rico en ceramidas y lípidos polares 300 mg
- Aceite de altramuz 50 mg
- Vitamina E CSP 100% de AJR
- Vitamina C CSP 50% de AJR
- Cera de abeja
- Lecitina de soja
- Gelatina alimentaria
- Glicerina

Esta composición se administra en 4 a 6 cápsulas de 500 mg al día.

2/ Comprimidos que fortifican el cabello

10

- AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1) 40 mg
- Extractos de cereales (trigo, sarraceno, mijo, espelta) ricos en aminoácidos azufrados 200 mg
- Vitamina C CSP 100% de los AJR
- Glicosaminoglicanos procedentes de cartílagos de pescados 200 mg
- Glucidex IT 19 (agente de compresión) CSP 1 comprimido de 800 mg.

Esta composición se administra en 2 a 6 comprimidos al día.

3/ fórmula que fortifica las uñas

15

- AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1) 150 mg
- Extractos de cereales (trigo, sarraceno, mijo, espelta) ricos en aminoácidos azufrados 200 mg
- Zn en forma de quelato
- Extracto de bambú rico en ácido silícico 100 mg
- Glicosaminoglicanos procedentes de cartílagos de pescado 200 mg
- Aroma de fruta (cítricos, fruto rojo), acesulfamo de potasio Glucidex IT 19 CSP 1 comprimido de 2000 mg.
- (agente de compresión)

Esta composición se administra 1 vez al día.

4/ Barra de polvo anticaída del cabello

20

- AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1) 100 mg
- Extracto rico en polifenoles 100 mg
- Extracto de uva rico en OPC 50 mg
- Extracto de lúpulo rico en 8 prenilnaringenina 50 mg
- Goma xantana
- ascorbato de sodio
- maltodextrina

Esta composición se administra 2 veces al día.

5/ Barra de cereales sabor chocolate para el refuerzo de las uñas

25

- AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1) 150 mg
- Glicosaminoglicanos 100 mg,
- Ácido hialurónico 500 mg
- Extracto de cola de caballo rico en ácido silícico 100 mg
- Tocoferoles naturales 4 mg.
- Chocolate negro, oligofructosa, azúcar, sirope de fructosa, cacao graso en polvo, cereales crujientes, leche desnatada en polvo, almendras, glicerol, sorbitol, aceites vegetales, jarabe de glucosa, aroma, leche condensada azucarada, lecitina de soja, mono y diglicéridos de ácidos grasos, jarabe caramelizado, maltodextrina, sal, sorbato de potasio, alfatocoferol CSP una barra de 50 g.

ES 2 538 851 T3

Esta composición se administra una vez al día.

6/ Barra de cereales sabor vainilla anticaída del cabello

- AZÚCARES DE AGUACATE esterificados (ejemplo 2)	150 mg
- Extractos de cereales (trigo, sarraceno, mijo, espelta) ricos en aminoácidos azufrados	200 mg
- Glicosaminoglicanos procedentes de cartílagos de pescado	500 mg
- Hidrolizado de proteínas rico en colágeno de tipo II	500 mg
- Extracto de té verde rico en polifenoles	200 mg
- Oligofructosa, azúcar, jarabe de fructosa, cereales crujientes, leche desnatada en polvo, almendras, glicerol, sorbitol, aceites vegetales, jarabe de glucosa, aroma, leche condensada azucarada, lecitina de soja, mono- y diglicéridos de ácidos grasos, jarabe caramelizado, maltodextrina, sal, sorbato de potasio, alfatocoferol	CSP una barra de 50 g.

5

Esta composición se administra una vez al día.

7/ Bebida láctea sabor praliné para la dureza de las uñas

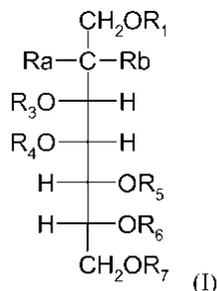
- AZÚCARES DE AGUACATE (ejemplo 1)	150 mg
- Extracto de té verde rico en polifenoles	100 mg.
- Vitamina del grupo B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12)	CSP 100% de los AJR.
- Zn, Mg, Se	CSP 100% de los AJR.
- Ácido hialurónico	200 mg
- extracto de bambú rico en ácido silícico	200 mg
- Leche desnatada en polvo, aroma, fructosa, clara de huevo, cacahuètes, azúcar, caramelo, beta-caroteno, goma xantana, aspartamo, acesulfamo de potasio, lecitina de soja, maltodextrina	

10

Esta composición se administra una vez al día

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende por lo menos un azúcar de C7 o derivado de fórmula (I) siguiente



5

en la que

Ra representa un átomo de hidrógeno y Rb representa un -OR₂ o CRaRb representa el radical CO;

10

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ representan, independientemente el uno del otro

- un átomo de hidrógeno, o
- un radical -(CO)-R en el que R representa una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que contiene de 11 a 24 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (-OH), los radicales etoxi (-OC₂H₅) y el grupo -SO₃M, representando M un átomo de hidrógeno, un ión amonio NH₄⁺ o un ión metálico; o
- un radical -(CO)-R', en el que R' representa una cadena hidrocarbonada saturada o insaturada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o varios sustituyentes seleccionados de entre el grupo constituido por los radicales hidroxilo (-OH), los radicales etoxi (-OC₂H₅) y un grupo -SO₃M, representando M un átomo de hidrógeno, un ión amonio NH₄⁺ o un ión metálico;

15

20

25

y un excipiente farmacéuticamente aceptable para su utilización en el tratamiento de la alopecia.

2. Composición según la reivindicación 1, caracterizada por que el grado de esterificación, para una molécula de azúcar, está comprendido entre 0,2 y 1.

30

3. Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada por que el radical R representa un residuo de un ácido graso, en particular un radical estearilo, linoleilo, oleilo, palmitilo, laurilo, miristilo, araquidilo, behenilo, lauroleilo, miristoleilo, palmitoleilo, linolenilo, en sus formas α y γ, y/o araquidonilo.

35

4. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende un azúcar de C7 seleccionado de entre el grupo constituido por la manoheptulosa, el perseitol y sus mezclas.

40

5. Composición según la reivindicación 4, caracterizada por que comprende del 0,001 al 30% en peso de D-manoheptulosa o de su derivado de ácido, con respecto al peso total de dicha composición, y/o del 0,001 al 30% en peso de perseitol o de su derivado de ácido, con respecto al peso total de dicha composición.

45

6. Composición según las reivindicaciones 4 o 5, caracterizada por que la fuente de D-manoheptulosa y/o de perseitol es un extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate, ventajosamente susceptible de ser obtenido mediante un procedimiento que comprende las etapas sucesivas siguientes:

50

- obtención de una torta de aguacate, ventajosamente del fruto del aguacate, por secado del aguacate y después extracción de los lípidos; y a continuación
- deslipidación completa de dicha torta, después lavado con agua o con un medio hidroalcohólico, y después decantación y centrifugación con el fin de recuperar una fracción soluble rica en azúcares de C7 (eliminación de la torta);
- desmineralización sobre resina iónica de dicha fracción soluble, obtenida en la etapa anterior; y después
- ultrafiltración a 10000 daltons; y
- concentración al vacío y acondicionamiento.

55

7. Composición según la reivindicación 6, caracterizada por que el extracto hidrosoluble de azúcares de aguacate comprende, en peso, con respecto al peso total de la materia seca del extracto (composición relativa determinada por HPLC):

- 5
- D-manoheptulosa del 5 al 80%
 - Perseitol del 5 al 80%
 - sacarosa inferior al 10%
 - Glucosa inferior al 10%
 - 10 - Fructosa inferior al 10%

8. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además otro principio activo para tratar la alopecia, y/o un agente anticaída del cabello y/o fortificante para el cabello y las uñas, y/o un agente anticaspa.

15

9. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además un principio activo dermatológico seleccionado de entre el grupo constituido por los principios activos hidratantes, unos activadores de la síntesis de queratina, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes reestructurantes de la barrera cutánea, los agentes cicatrizantes, los agentes seborreguladores, los agentes antiirritantes, los agentes calmantes, los agentes antiinflamatorios, los agentes antioxidantes, los agentes anti-envejecimiento, y sus mezclas.

20

10. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por los pre- y probióticos, los agentes antibacterianos, los compuestos antifúngicos, los conservantes, los inmunomoduladores, los factores de crecimiento, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos (pigmentarios o ultrafinos).

25

11. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que comprende además un principio activo seleccionado de entre el grupo constituido por:

- 30
- un extracto de fruto de *Schizandra sphenanthera*, en particular un extracto peptídico y osídico de *Schizandra sphenanthera*;
 - un extracto peptídico de aguacate;
 - 35 - un aceite de aguacate;
 - unos furanos de aguacate;
 - un éster graso cuya cadena grasa es una cadena hidrocarbonada lineal de C7-C30 que comprende entre 0 y 2 insaturaciones etilénicas y que puede estar sustituido por 1 a 3 grupos hidroxilo y/o 1 a 3 funciones ésteres además de la función éster principal, en particular el 5 alfa avocuta[®] (avocado de butilo);
 - 40 - unos insaponificables de aguacate y/o de soja;
 - 45 - un oleodestilado de girasol;
 - lupeol;
 - unos péptidos de altramuz;
 - 50 - un extracto total de altramuz;
 - un aceite de altramuz;
 - 55 - un extracto peptídico de maca;
 - una oxazolina, en particular la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina (Cycloceramide[®]);
 - un extracto de quinua, en particular un extracto peptídico de quinua;
 - 60 - unos péptidos de arroz;
 - manteca de Cupuaçu;
 - 65 - un concentrado de colza o de maíz.

12. Composición según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por que está destinada a una administración tópica o por vía oral.
- 5 13. Procedimiento de tratamiento cosmético de los faneros, en particular del cabello, destinado a estimular su crecimiento y/o frenar su caída, caracterizado por que consiste en administrar una composición cosmética que comprende por lo menos un derivado de fórmula (I), tal como se ha definido según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 10 14. Procedimiento de cuidado cosmético según la reivindicación 13, caracterizado por que la composición cosmética se aplica sobre el cabello y/o las pestañas y/o las uñas, y después se deja en contacto con el cabello y/o las pestañas y/o las uñas y eventualmente se aclara.
- 15 15. Procedimiento de cuidado cosmético según la reivindicación 13, caracterizado por que la composición cosmética se administra por vía oral, preferentemente en forma de cápsulas, de cápsulas duras, de comprimidos, de barras de cereales o de bebidas.