

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 665**

51 Int. Cl.:

A61K 36/54 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)
A61Q 17/00 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A23L 19/00 (2006.01)
A23L 33/105 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/EP2011/073832**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12085224**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11804575 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018 EP 2654766**

54 Título: **Extracto de pulpa y/o de piel de aguacate rico en polifenoles y composiciones cosméticas, dermatológicas y nutraceuticas que lo comprenden**

30 Prioridad:

22.12.2010 FR 1061055

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.03.2019

73 Titular/es:

**LABORATOIRES EXPANSCIENCE (100.0%)
1, Place des Saisons
92048 Paris La Défense Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**SAUNOIS, ALEX;
BAUDOUIN, CAROLINE;
LECLERE-BIENFAIT, SOPHIE;
GARNIER, SÉBASTIEN y
MSIKA, PHILIPPE**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 704 665 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

Extracto de pulpa y/o de piel de aguacate rico en polifenoles y composiciones cosméticas, dermatológicas y nutracéuticas que lo comprenden.

5 La invención se refiere a un extracto de fruta de aguacate, en particular de pulpa y/o de piel de aguacate, rico en polifenoles, y a las composiciones cosméticas, farmacéuticas, dermatológicas, nutracéuticas, que comprenden tal extracto y, eventualmente, un excipiente apropiado.

10 La invención tiene también por objeto un procedimiento de extracción de un extracto de aguacate rico en polifenoles, así como del extracto susceptible de obtenerse por dicho procedimiento.

15 La invención se refiere también a tal composición o tal extracto para su utilización en la prevención o el tratamiento de los trastornos o patologías de la piel, de las mucosas o de las faneras. La invención se refiere finalmente a un procedimiento de cuidado cosmético de la piel, de las faneras o de las mucosas, para mejorar su estado o su aspecto, que consiste en administrar tal composición o tal extracto.

El aguacate (*Persea americana* o *Persea gratissima*) pertenece a la familia de leucaceas.

20 Existe una gran diversidad de variedades de aguacate. Entre las más extendidas, se pueden citar las variedades Hass, Fuerte, Ettinger, Bacon, Nabal, Anaheim, Lula, reed, Zutano, Quenn, Criola Selva, Mexicana Canta, Tegion Dschang, Hall, Booth, Peterson, Collinson Redn. Cabe destacar, particularmente, las variedades Hass, Fuerte, Ettinger y Bacon, y más ventajosamente las variedades Hass y Fuerte. El peso de los frutos puede variar de 50 g a más de 1 kg. Está constituido por el 10 al 20% por el hueso, el 7 al 15% por los tegumentos, y el 65 al 25 80% por la pulpa. La piel es de grosor, textura y color variables, de lisa a rugosa, en general verde pero que puede volverse marrón, violácea a negra.

La pulpa es de sabor y de color variables y está constituida, en promedio, por:

30 Tabla 1: composición de la pulpa de aguacate; *Wei Wang, Food Chemistry, 122: 1193 - 1198 (2010).

Agua	70-85%
Proteínas	1,5-4,5%
Lípidos	12-23%
Azúcares	1,5-5%
Fibras	1,1-1,6%
Polifenoles*	entre el 0,06 y el 0,5% en la pulpa fresca muy variable = (variedades)

35 La pulpa de aguacate se utiliza, ampliamente, por las poblaciones de Sudamérica para que brille el cabello. Unas aplicaciones tópicas de pulpa sobre la piel son también muy frecuentes por su actividad antioxidante y nutriente, relacionadas con la naturaleza de los lípidos que la componen (ácidos grasos y fracción insaponificables – vitamina E).

40 Las frutas, en particular su pulpa, se utilizan habitualmente en medicina popular en los trópicos. Son muy ricas en vitaminas A, B, C, D, E y K y recomendadas para los diabéticos. La pulpa sería también ascaricida (y vermífuga), afrodisiaca y tónica. Se utiliza en Sudamérica en cataplasmas para hacer mejorar los furúnculos y el panadizo.

45 Se ha demostrado que un consumo elevado de aguacates tenía un efecto sobre los niveles de colesterol sanguíneos. En particular, después de 7 días de un régimen rico en aguacates, unos pacientes con hipercolesterolemia han visto disminuir su porcentaje de colesterol total un 17%. Estos sujetos han mostrado también una disminución del 22% de los niveles de colesterol (malo) LDL y de triglicéridos, y un aumento del 11% del colesterol (bueno) HDL. Sus ácidos grasos monoinsaturados son excelentes para la salud cardiovascular y el buen colesterol sanguíneo (HDL). Además, el aguacate es una fuente muy buena de fibras (solubles e insolubles) y de antioxidantes.

50 Se designa bajo el nombre de “polifenoles” una familia muy amplia de moléculas, muy extendidas en el mundo vegetal, caracterizadas por la presencia de uno o varios núcleos fenólicos, que comprenden en particular las subfamilias siguientes:

- 55 • ácidos fenólicos (cinámico y benzoico);
- flavonoides, pigmentos casi-universales de los vegetales, responsables de la coloración de las flores, de los frutos y a veces de las hojas. Se encuentra en esta familia los anticianos (color azul, a violeta pasando por el rojo);

- quinonas y antraquinonas y algunas formas condensadas derivadas; y
- unas formas más complejas y polimerizadas: los taninos hidrolizables derivados del ácido gálico y elálgico; unos taninos condensados derivados del ácido catéquico, OPC o proantocianidoles.

5 Estas moléculas se conocen por sus numerosas actividades biológicas (anti-oxidantes, anti-inflamatorias, anti-bacterianas) y se utilizan tanto en los campos de la farmacia, de la cosmética y de la nutrición/complementos alimentarios en función de algunas estructuras específicas.

10 Los polifenoles se distribuyen ampliamente en numerosas familias del reino vegetal superior ya que son frecuentemente indispensables para su supervivencia: protección frente a las diferentes agresiones exteriores (UV, sequedad, microorganismos, ...).

15 Entre los polifenoles más extendidos y explotados, se pueden citar: los polifenoles de té (*Camomellia sinensis*), de uva (*Vitis vinifera*), de cacao (*Cacao theobroma*). La solicitud FR 2 928 263 describe unas composiciones que comprenden una asociación de polifenoles vegetales (se describen particularmente los polifenoles de manzana) y de azúcares vegetales. Los polifenoles buscados son los polifenoles poliméricos, y en particular las procianidinas y las prodelfinidinas. El aguacate no se cita como fuente de azúcares.

20 La solicitud internacional WO 2005/105123 describe un medicamento que comprende un extracto peptídico de aguacate y que puede también comprender una composición que contiene D-manoheptulosa y/o perseitol.

25 La solicitud internacional WO 2005/115421 describe la utilización de un compuesto que comprende D-manoheptulosa y/o perseitol para producir un medicamento para tratar y/o prevenir unas enfermedades relacionadas con la modificación de una inmunidad innata y/o adquirida aumentando la producción de péptidos antimicrobianos, preferentemente hBD-2 sin inducir a reacciones inflamatorias, irritación o intolerancia. Dicho compuesto puede también comprender un extracto peptídico de aguacate y/o un extracto peptídico de altramuz.

30 Los inventores han descubierto que los extractos de aguacate (*Persea gratissima* o *americana*) ricos en polifenoles presentan propiedades cosméticas, dermatológicas, farmacéuticas o nutraceuticas, en particular unas propiedades cosméticas y dermatológicas, jamás descritas hasta ahora. En particular, es la primera vez que unos extractos ricos en polifenoles de aguacate se utilizan como tales, por sus propiedades específicas.

35 La invención tiene por objeto, en particular:

- un extracto de fruta de aguacate rico en polifenoles, que contiene por lo menos un 10% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al extracto seco obtenido, siendo dichos polifenoles unas procianidinas, el ácido cafeico y unos derivados del ácido cafeico en una proporción de por lo menos un 70% en peso expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles. En particular, el extracto contiene del 10 al 30% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al peso del extracto seco. Las proporciones en procianidinas, del ácido cafeico y de los derivados del ácido cafeico en dichos polifenoles son ventajosamente de por lo menos un 80%, en peso expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.

45 Las procianidinas se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por las procianidinas dímeras de tipo B, las procianidinas trímeras de tipo A y B y las procianidinas tetrámeras de tipo A y B.

50 En los polifenoles contenidos en este extracto, se encuentra ventajosamente por lo menos un 30% en peso de procianidinas, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.

55 En los polifenoles contenidos en este extracto, se encuentra ventajosamente el ácido cafeico y sus derivados, típicamente en una proporción de por lo menos un 30% en peso, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.

El extracto comprende además por lo menos un 10%, ventajosamente del 10 al 60% de azúcares de aguacate, conteniendo dichos azúcares por lo menos D-manoheptulosa y/o perseitol; expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso total del extracto seco.

60 El extracto es susceptible de obtenerse por extracción de frutos del aguacate que se secaron en una primera fase, en condiciones suaves, y después se deslipidaron.

65 El extracto es susceptible de obtenerse por extracción sólido-líquido de una parte del fruto del aguacate en un disolvente que consiste en una mezcla binaria de disolventes de tipo agua y un disolvente seleccionado de entre el glicerol o un glicol tal como el propanodiol, ventajosamente en proporciones comprendidas entre el 0% y el 100% de agua con respecto a otros disolventes.

- una composición que comprende como activo un extracto según la invención y, ventajosamente un excipiente apropiado. En particular, la composición es una composición cosmética, farmacéutica, dermatológica o nutracéutica.

5 La composición comprende ventajosamente además otro activo, en particular seleccionado de entre el grupo constituido por los emolientes, los activos hidratantes, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes cicatrizantes y/o que reestructuran la barrera cutánea, los agonistas PPAR, RXR o LXR, los agentes seborreguladores, los agentes antiirritantes y/o antiinflamatorios y/o calmantes, los agentes antioxidantes, los
10 agentes antienvjecimiento, los agentes despigmentantes o hipopigmentantes, los agentes pigmentantes, los agentes lipolíticos o inhibidores de la lipogénesis o también los agentes anti-celulíticos o adelgazantes, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos (pigmentarios o ultrafinos), los compuestos antifúngicos, los conservantes, los agentes antibacterianos, los prebióticos y probióticos, los antibióticos y los inmunomoduladores.

15 La composición comprende ventajosamente como otro activo, un agente útil en el tratamiento del acné, en particular seleccionado de entre el grupo constituido por los inhibidores de 5-alfa reductasa, el zinc (y sus sales gluconato, salicilato y ácido piroglutámico), la espironolactona, el ácido linoleico, los antibióticos, el peróxido de benzoilo, el ácido azelaico, la vitamina PP, la vitamina B3, las ciclinas, los extractos de semillas de calabaza
20 gigante, el aceite de pepitas de calabaza y el sabal.

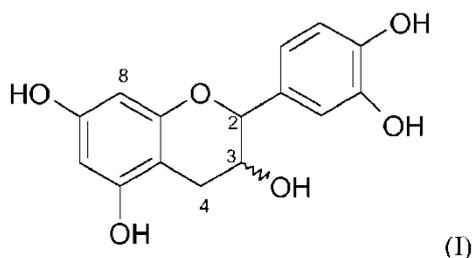
- un extracto o una composición según la invención para su utilización como composición farmacéutica, dermatológica o cosmética o como alimento funcional; en particular para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos o patologías de la piel y/o de las mucosas y/o de las faneras, más particularmente para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de las reacciones o patologías alérgicas, inflamatorias, irritativas o de los trastornos de la barrera o de la homeostasis de la piel, o de los trastornos vasculares, o también como agente despigmentante o cicatrizante.
- un procedimiento de cuidado cosmético de la piel y/o de las faneras y/o de las mucosas, para mejorar su estado y/o su aspecto, que consiste en administrar una composición o un extracto según la invención.

35 Se entiende por extracto de aguacate rico en polifenoles, un extracto obtenido mediante procedimientos que permiten concentrar los polifenoles potencialmente presentes en el aguacate, de manera que este extracto contenga por lo menos un 10% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al peso del extracto seco. Según una variante ventajosa de la invención, el extracto contiene del 10% al 30% en peso de polifenoles, más ventajosamente del 10% al 20% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al extracto seco obtenido.

40 El contenido en extracto seco en el extracto según la invención, expresado en peso con respecto al peso total del extracto, varía del 0,01 al 90%, ventajosamente del 0,5 al 50%, más ventajosamente del 0,5 al 15%, aún más ventajosamente del 0,5 al 5%.

45 En los polifenoles contenidos en este extracto, se encuentran unas procianidinas, ácido cafeico y unos derivados del ácido cafeico, en particular unos derivados esterificados, en una proporción de por lo menos un 70%, ventajosamente de por lo menos un 80%, más ventajosamente de por lo menos un 90%, aún más ventajosamente de por lo menos un 95% en peso, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.

50 Las procianidinas son unos oligómeros de catequinas/epicatequina. La catequina y la epicatequina son respectivamente los isómeros ópticos (+) y (-) de la molécula que responde a la fórmula (I) siguiente:



55 Las procianidinas son ventajosamente unas procianidinas dimeras de tipo B. Las procianidinas de tipo B-1, B-2, B-3 y B-4 son unos dímeros constituidos a partir de dos unidades (+)-catequina y (-)-epicatequina, unidas en C₄-C₈. Las procianidinas de tipo B-5, B-6, B-7 y B-8 son unos dímeros constituidos a partir de dos unidades (+)-catequina y (-)-epicatequina, unidas en C₄-C₆.

Las procianidinas son también ventajosamente unas procianidinas trímeras de tipo A y B.

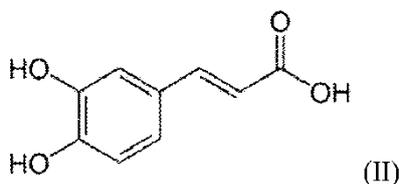
Las procianidinas son también ventajosamente unas procianidinas tetrámeras de tipo A y B.

5 Las procianidinas son también ventajosamente unas procianidinas oligoméricas o poliméricas (número de unidades catequina o epicatequina > 4).

10 En los polifenoles contenidos en este extracto, se encuentran ventajosamente por lo menos un 30%, más ventajosamente por lo menos un 50% en peso de procianidinas, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.

15 En los polifenoles contenidos en este extracto, se encuentra también ventajosamente el ácido cafeico y sus derivados en una proporción de por lo menos un 20%, más ventajosamente por lo menos un 30% en peso, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.

El ácido cafeico responde a la fórmula (II) siguiente:



20 El ácido cafeico y su derivado, el éster cafeato de fenetilo (éster del ácido cafeico y del 2-feniletanol), están presentes en numerosas plantas, y en particular en gran cantidad en el café, del cual saca su nombre. El ácido cafeico puede estar presente en forma esterificada, por ejemplo con el ácido quínico con el que forma el ácido clorogénico. Entre las otras formas esterificadas, se puede citar el ácido cafeoiltrátrico (o ácido caftárico) formado con el ácido tártrico, el ácido cafeoilsiquímico (formado con el ácido siquímico), el ácido cafeoilmálico (formado con el ácido málico), o también esterificada con glucosa (cafeoilglucosa) o en forma de amida con putrescina (cafeoilputrescina).

30 Otros fenoles pueden estar también presentes en el extracto según la invención, son no obstante minoritarios. Su contenido en peso, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles, es ventajosamente inferior al 30%, más ventajosamente inferior al 20%, aún más ventajosamente inferior al 10%, aún más ventajosamente inferior al 5%, aún más ventajosamente inferior al 2%.

35 El extracto contiene por lo menos un 10%, ventajosamente del 10 al 60%, más ventajosamente del 10 al 30%, de azúcares de aguacate, típicamente dichos azúcares contienen por lo menos D-manoheptulosa y/o perseitol (los % se expresan en peso con respecto al peso del extracto seco).

En el ámbito de la presente invención, los términos “D-manoheptulosa” y “perseitol” cubren también sus derivados químicos.

40 Los azúcares del aguacate son esencialmente la D-manoheptulosa, el perseitol, la sacarosa, la glucosa y la fructosa. Pueden encontrarse trazas de otros azúcares, pero su contenido es inferior al 5% en peso, ventajosamente inferior al 2% en peso, con respecto al peso total de los azúcares de aguacate.

45 En el extracto según la invención, la proporción total en D-manoheptulosa y/o en perseitol en los azúcares de aguacates es ventajosamente de por lo menos un 50% en peso, con respecto al contenido en peso total de los azúcares. Más ventajosamente, la proporción total en D-manoheptulosa y/o en perseitol en los azúcares de aguacate es del 50% al 98% en peso, más ventajosamente del 55% al 95% en peso, aún más ventajosamente del 60% al 90% en peso, con respecto al contenido en peso total de los azúcares.

50 La relación másica D-manoheptulosa:perseitol varía ventajosamente de 1:10 a 10:1.

El extracto según la invención contiene ventajosamente del 0 al 50% en peso, más ventajosamente del 0 al 20% en peso, aún más ventajosamente del 0 al 10% en peso, de lípidos de aguacates; expresándose los % en peso con respecto al peso total del extracto seco.

55 El extracto según la invención contiene ventajosamente del 0 al 60% en peso, más ventajosamente del 1 al 30% en peso, aún más ventajosamente del 5 a 15% en peso, de proteínas de aguacates; expresándose los % en peso con respecto al peso total del extracto seco (evaluación de Bradford).

60 El extracto según la invención se obtiene por extracción de una parte del fruto del aguacate, preferentemente de

la pulpa y/o de la piel. Se utiliza más particularmente la torta residual del prensado de la pulpa secada de aguacate. Dicha pulpa se ha secado previamente en condiciones suaves antes de la extracción de los lípidos.

5 Es particularmente ventajoso utilizar unos frutos (pulpa y/o piel) de aguacates que se han secado en un primer tiempo, en condiciones suaves, y después deslipados. En efecto, se ha constatado que en tales condiciones, se asegura una conservación óptima de los polifenoles por inactivación de la polifenoloxidasas cuando tiene lugar el secado (se consigue incluso obtener unos extractos que no contienen polifenoloxidasas).

10 Ventajosamente, este extracto se obtiene por extracción sólido-líquido, de una parte del fruto del aguacate en un disolvente que consiste en una mezcla binaria de disolventes de tipo agua y un disolvente seleccionado de entre el glicerol o un glicol tal como el propanodiol. Las partes del fruto preferentemente retenidas son la pulpa secada y/o desaceitada (torta) y/o la piel, más preferentemente la pulpa secada en condiciones suaves y después desaceitada.

15 El disolvente está ventajosamente en proporciones comprendidas entre el 0% y el 100% de agua con respecto a otros disolventes.

20 Mayoritariamente, se utilizan unas mezclas binarias de disolventes de tipo agua y un disolvente seleccionado de entre el glicerol o el propanodiol.

Más particularmente, se introducirá entre el 0,1 y el 50% en peso (expresado con respecto al peso total aguacate + disolvente) de parte seca de aguacate en el disolvente de extracción, y preferentemente el 10% en peso.

25 En presencia de glicerol, se elegirá preferentemente una concentración entre el 40% y el 90% de glicerol, y preferentemente entre el 60% y el 80% (los % se expresan en peso de glicerol con respecto al peso total agua + glicerol).

30 En presencia de glicol, y más particularmente de propanodiol, se elegirá preferentemente una proporción entre el 40% y el 80%, y ventajosamente entre el 50% y el 60% de propanodiol con respecto al agua (los % se expresan en peso de propanodiol con respecto al peso total agua + propanodiol).

La temperatura de extracción está ventajosamente comprendida entre 4°C y 100°C, y preferentemente entre 10°C y 60°C, y más particularmente entre 15°C y 30°C.

35 La duración de la extracción varía ventajosamente de 30 minutos a 4 horas, más particularmente de 30 minutos a 2 horas.

40 Estas diferentes extracciones pueden ser seguidas de etapas de purificación por ultrafiltración (umbral de corte de 10 kDa por ejemplo), o diafiltración y/o nanofiltración (umbral de corte de 200 Da por ejemplo), que permite concentrar los polifenoles a expensas de los azúcares (de los cuales los azúcares específicos del aguacate de C7, manoheptulosa y perseitol).

45 El extracto obtenido tras estas etapas de purificación comprende ventajosamente del 10% al 30% en peso de polifenoles, aún más ventajosamente del 10% al 20% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al peso del extracto seco.

El contenido en azúcares en el extracto obtenido tras estas etapas de purificación está ventajosamente comprendido entre el 5 y el 20% en peso, con respecto al peso del extracto seco.

50 Los azúcares presentes en este extracto comprenden ventajosamente del 20 al 60% de D-manoheptulosa y/o de perseitol, más ventajosamente del 30 al 60% de D-manoheptulosa y/o de perseitol, expresado en peso con respecto al peso total de azúcares.

55 El extracto obtenido podrá presentarse en forma líquida, pero también podrá secarse según los procedimientos conocidos por el experto en la técnica, la atomización o la liofilización, por ejemplo, con o sin soporte tal como la maltodextrina.

60 La invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de un extracto de aguacate rico en polifenoles que comprende las etapas sucesivas siguientes:

(a) dispersar en fase líquida en un disolvente adaptado el fruto (ventajosamente pulpa y/o piel) del aguacate, y ventajosamente de la pulpa desaceitada secada (torta);

65 (b) someter la mezcla obtenida tras la etapa (a) a una extracción bajo agitación en un disolvente acuoso y/o alcohólico y/o glicólico y/o glicerólico, ventajosamente una mezcla de agua y de un disolvente seleccionado de entre el grupo constituido por etanol, glicerol, glicol (ventajosamente propanodiol) y sus

mezclas; en una proporción ventajosamente del 60% de estos disolventes en agua;

(c) centrifugar el extracto obtenido tras la etapa (b) y después filtrar o filtrar directamente;

5 (d) llegado el caso, someter el extracto obtenido tras la etapa (c) a una etapa de ultrafiltración y/o de diafiltración y/o de nanofiltración;

(e) después de la etapa (c) o (d), recuperar el extracto rico en polifenoles; y

10 (f) secar eventualmente el extracto obtenido después de la etapa (e) sobre un soporte o no.

El extracto se utiliza ventajosamente como agente activo en una composición cosmética, farmacéutica, dermatológica o nutracéutica, que puede comprender uno o varios excipientes apropiados. La composición puede además comprender por lo menos otro compuesto activo además del extracto de aguacate rico en polifenoles. Este otro compuesto se puede seleccionar de entre todos los compuestos y sus equivalentes funcionales, enunciados anteriormente.

Este otro compuesto se puede seleccionar en particular de entre unos activos clásicamente utilizados en dermatología, en farmacéutica, en cosmética o en nutracéutica, y conocidos por el experto en la técnica tales como los emolientes, los activos hidratantes, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea, los agonistas PPAR, RXR o LXR, los agentes seborreguladores, los agentes antiirritantes y/o antiinflamatorios y/o calmantes, los agentes antioxidantes, los agentes antienviejecimiento, los agentes despigmentantes o hipopigmentantes, los agentes pigmentantes, los agentes lipolíticos o inhibidores de la lipogénesis o también los agentes anticelulíticos o adelgazantes, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos (pigmentarios o ultrafinos), los compuestos antifúngicos, los conservantes, los agentes antibacterianos, los pre y probióticos, los antibióticos, los inmunomoduladores.

Más particularmente, los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea que pueden utilizarse en asociación son ventajosamente el pantenol (vitamina B5), el arabinogalactano, el óxido de zinc, las ceramidas, el colesterol, el escualano y los fosfolípidos.

Los agentes seborreguladores que pueden utilizarse en asociación se seleccionan ventajosamente de entre el grupo constituido por los inhibidores de 5-alfa reductasa, tales como el zinc y sus derivados (sales gluconato, silicilato y ácido piroglutámico).

El agente antiinflamatorio y/o antiirritante y/o calmante puede ser el arabinogalactano.

Entre los agentes hipopigmentantes o despigmentantes, se puede citar la N-undecilenoil-L-fenilalanina (Sepiwhite®).

Los activos protectores solares que pueden utilizarse en asociación son ventajosamente unos filtros o pantallas solares UVB y/o UVA; tales como las pantallas o los filtros minerales y/u orgánicos conocidos por el experto en la materia que adaptará su elección y sus concentraciones en función del grado de protección buscado.

45 Los conservantes que pueden utilizarse en asociación son, por ejemplo, aquellos generalmente utilizados en cosmética o en nutracéutica, las moléculas con actividad antibacteriana (pseudo-conservantes) tales como los derivados caprílicos como, por ejemplo, la capriloilglicina y el glicerilcaprilato; el hexanodiol, el levulinato de sodio, y los derivados de zinc y de cobre (gluconato y PCA).

50 Entre los activos recomendados en asociación con el extracto según la invención, se pueden citar los extractos vegetales, en particular:

- los aceites vegetales tales como los aceites de soja y/o el aceite de colza, el aceite de aguacate (WO2004/012496, WO2004/012752, WO2004/016106, WO2007/057439), el aceite de altramuz, ventajosamente el aceite de altramuz blanco dulce (WO 98/47479), o una mezcla de estos aceites;

- el oleodestilado o los concentrados de aceite vegetal o animal, especialmente de girasol, más ventajosamente unos concentrados de girasol linoleicos, tales como el aceite de girasol concentrado en insaponificables (Soline®) (véase la solicitud internacional WO 01/21150) comercializado por los laboratorios Expanscience, los aceites concentrados en insaponificables de tipo aceite de aguacate, de colza, de maíz o de palma, útiles en particular por su actividad hidratante y/o emoliente, cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, antiinflamatorio y/o antiirritante y/o calmante;

65 - los insaponificables de vegetales o de aceite vegetal, ventajosamente unos furanos de aguacate (Avocadofurane®), que pueden obtenerse mediante el procedimiento descrito en la solicitud internacional WO 01/21605, los insaponificables de aguacate y/o de soja, más particularmente una mezcla de

insaponificables de aguacate furánicos y de insaponificables de soja, ventajosamente en una relación respectiva de aproximadamente 1/3-2/3 (tal como Piasclédine®), los insaponificables de soja (tales como se obtienen según el procedimiento descrito en la solicitud internacional WO01/51596), los insaponificables esterólicos (típicamente unos insaponificables cuyo contenido en esteroides, en metilesteroides y en alcoholes triterpénicos está comprendido entre el 20 y el 95% en peso, preferentemente un 45-65% en peso, con respecto al peso total del insaponificable), los fitoesteroides, los ésteres de esteroides y los derivados vitamínicos, útiles en particular por su actividad cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea, antienvjecimiento, antiinflamatoria;

- 5
- 10 - los péptidos o complejos de aminoácidos vegetales, en particular los péptidos de aguacate (tales como aquellos descritos en la solicitud internacional WO2005/105123), los péptidos de altramuz (tales como los obtenidos según el procedimiento descrito en la solicitud WO2005/102259), los péptidos de quinoa (tales como aquellos descritos en la solicitud internacional WO2008/080974), los péptidos de Maca tales como aquellos descritos en la solicitud internacional WO2004/112742), los péptidos de soja fermentados o no,
- 15 los péptidos de arroz (tales como aquellos descritos en la solicitud internacional WO 2008/009709), útiles en particular para su actividad hidratante y/o emoliente (aguacate), queratorreguladora (altramuz, quinoa), cicatrizante y/o reestructurante de la barrera cutánea (maca, quinoa, soja), antiinflamatoria y/o antiirritante y/o calmante (altramuz, quinoa), antioxidante (aguacate), antienvjecimiento (altramuz, maca), pigmentante (arroz);
- 20 - los azúcares de vegetales, en particular los azúcares de aguacate (tales como aquellos descritos en la solicitud WO2005/115421), útiles especialmente por sus propiedades queratorreguladoras, cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea, antiinflamatorias y/o antiirritantes y/o calmantes;
- 25 - el avocadato de butilo (5 alpha Avocuta®), inhibidor de la 5-alfa reductasa (véanse los documentos WO 01/52837 y WO 02/06205), típicamente regulador de la secreción seborea que se encuentra aumentada en el acné o la caspa;
- 30 - los extractos ricos en polifenoles, y más particularmente los extractos de partes aéreas de *Ginandropsis gyandra* (FR 1 061 051) y los extractos de hoja de Maca (FR 1 061 047);
- el lupeol (FR 2 822 821, FR 2 857 596) útil en particular para favorecer la cicatrización,
- 35 - un extracto total de altramuz (tal como los descritos en la solicitud internacional WO2005/102259), particularmente adaptado para el tratamiento de las irritaciones;
- un extracto de semillas de *Acacia macrostachya* (FR 0958525), un extracto de hojas de *maca* (FR 1 061 047), un extracto de semillas de *Schizandra sphenanthera* (FR 0955343 y FR 0955344) y de semillas de *Vigna unguiculata* (FR 0958529).

40 Entre los activos recomendados en asociación con el extracto según la invención, se pueden citar las oxazolinas, en particular aquellas seleccionadas de entre el grupo constituido por 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-heptadec-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, preferentemente la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina (OX-100 o Cyclocéramide®, WO2004050052, WO2004050079, y WO2004112741). Son particularmente útiles por sus actividades antiinflamatorias y/o antiirritantes y/o calmantes, antioxidantes, despigmentantes, inmunomoduladoras.

50 Entre los activos recomendados en asociación con el extracto según la invención, se pueden citar los inhibidores de 5-alfa reductasa, tales como el avocadato de butilo (5 alpha Avocuta®).

55 Todas estas asociaciones comprenden por lo menos otro compuesto activo, además del extracto de aguacate rico en polifenoles, y pueden comprender dos, tres, cuatro o más compuestos activos tales como se han descrito anteriormente.

60 La composición según la invención se puede formular en forma de diferentes preparaciones adaptadas a una administración tópica, a una administración oral, rectal, vaginal, nasal, auricular o bronquial, así como a una administración parenteral.

Según una primera variante, las diferentes preparaciones están adaptadas para la administración tópica e incluyen especialmente las cremas, las emulsiones, las leches, las pomadas, las lociones, los aceites, las soluciones acuosas o hidro-alcohólicas o glicólicas, los polvos, los parches, los esprays, los champús, los esmaltes o cualquier otro producto para aplicación externa.

65 Según una segunda variante, las diferentes preparaciones están adaptadas para una administración oral; el

extracto de aguacate rico en polifenoles puede entrar o bien en un complemento alimentario o bien en una composición nutraceutica. El complemento alimentario puede presentarse en forma del extracto de aguacate rico en polifenoles como tal o bien en forma de cápsulas duras o de cápsulas blandas de gelatina o vegetales en el ámbito de la presente invención. Dicho complemento alimentario puede entonces contener del 10 al 100% en peso del extracto de aguacate rico en polifenoles.

La composición de la presente invención puede incorporarse directamente y sin más modificación en los nutraceuticos, los productos dietéticos en particular hiperproteínicos o los brebajes, gracias a técnicas como el mezclado, la infusión, la inyección, la mezcla, la absorción, el amasado y la pulverización.

Los modos de administración, las posologías y las formas galénicas óptimas de compuestos y composiciones según la invención se pueden determinar según los criterios generalmente tomados en cuenta en el establecimiento de un tratamiento farmacéutico, en particular dermatológico, cosmético o veterinario adaptado a un paciente o a un animal, como por ejemplo la edad o el peso corporal del paciente o del animal, la gravedad de su estado general, la tolerancia al tratamiento, los efectos secundarios constatados, el tipo de piel. En función del tipo de administración deseado, la composición y/o los compuestos activos según la invención pueden comprender además por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, en particular dermatológicamente aceptable, o un excipiente cosmético o nutraceuticamente aceptable. Según la primera variante, se utiliza un excipiente adaptado para una administración por vía tópica externa. La composición según la presente invención puede comprender además por lo menos un adyuvante farmacéutico o cosmético conocido por el experto en la materia, seleccionado de entre los espesantes, los conservantes, los perfumes, los colorantes, unos filtros químicos o minerales, los agentes hidratantes, las aguas termales, etc.

La composición que comprende un extracto de aguacate rico en polifenoles que tiene las especificaciones indicadas se destina particularmente a una utilización cosmética, farmacéutica o dermatológica. La composición se formulará ventajosamente en forma de una preparación adaptada a una administración tópica.

La invención tiene también por objeto la utilización de un extracto de aguacate rico en polifenoles, para la fabricación de una composición cosmética, farmacéutica, dermatológica, de una composición nutraceutica o de un alimento funcional.

Ventajosamente, la composición o el extracto según la presente invención se utiliza en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos o patologías de la piel y/o de las mucosas y/o de las faneras.

En particular, la composición o el extracto según la invención se destina a la prevención y/o al tratamiento de las reacciones o patologías alérgicas, inflamatorias, irritativas o de los trastornos de la barrera o de la homeostasia de la piel, de las faneras (cabello y uñas) y/o de las mucosas (encías, periodonto, mucosas genitales) inmadura(s), normal(es) o madura(s)/envejecida(s).

Se entiende por trastornos de la barrera de la piel, de las faneras y/o de las mucosas, los trastornos que intervienen a nivel de capa externa de la epidermis.

Se entiende por trastornos de la homeostasia de la piel, de las faneras y/o de las mucosas, los trastornos que resultan de los procesos de renovación y de equilibrio de las células tales como la psoriasis, la dermatitis del asiento, la dermatitis atópica, la piel seca (xerosis), la piel deshidratada y la piel fotosensibilizada.

Ventajosamente, la composición o el extracto según la invención se puede utilizar para la prevención y/o el tratamiento de las reacciones, trastornos o patologías:

- de la piel, tales como la rosácea o eritrocuperosis, la psoriasis, los trastornos vasculares, la dermatitis del asiento, la dermatitis atópica, el eczema, la dermatitis de contacto, la dermatitis irritativa, la dermatitis alérgica, la dermatitis seborreica (costra láctea), la piel sensible, la piel reactiva, el prurito, la piel seca (xerosis), la piel deshidratada, la piel con rojeces, el eritema cutáneo, la piel envejecida o fotoenvejecida, la piel fotosensibilizada, la piel pigmentada (melasma, pigmentación post-inflamatoria), la piel con celulitis, la piel flácida, la piel con estrías, los herpes, los agrietamientos, las picaduras, las grietas, en particular de los senos, las quemaduras de sol, las inflamaciones debido a los rayos de cualquier tipo, las irritaciones por agentes químicos, físicos (por ejemplo tensiones de la piel para las mujeres embarazadas), bacteriológicas, fúngicas o virales, parasitarias (piojos, sarna, tiña, ácaros, dermatofitos), radiológicas o por deficiencia de la inmunidad innata (péptidos antimicrobianos) o adquirida (celular, humorales, citoquinas), y/o
- de las mucosas, tales como las encías y el periodonto, que pueden presentar unas gingivitis (encías sensibles de los recién nacidos, problemas de higiene, debidos al tabaquismo u otros), periodontopatías, o de las mucosas genitales que pueden presentar unas irritaciones de las esferas genitales machos o hembras externas o internas, y/o

- de las faneras tales como las uñas (uñas quebradizas, frágiles, etc.) y del cabello (alopecia, caspa, hirsutismo, dermatitis seborreica, foliculitis) inmaduras, normales o maduras, que presentan en particular unos trastornos del cuero cabelludo tales como las alopecias (o calvicie) androgenéticas, agudas, localizadas, cicatriciales, congénitas, occipitales del lactante, areata, debida a la quimioterapia/radioterapia o también el efluvio telógeno, el efluvio anágeno, la distrofia pilar, la tricotilomanía, la tiña o la caspa grasa o seca.

La composición o el extracto según la presente invención se utiliza también ventajosamente en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos vasculares, y puede utilizarse ventajosamente en la despigmentación por disminución de la melanina y/o inhibición de la tirosinasa, o como agente cicatrizante.

La invención se refiere también a un procedimiento de cuidado cosmético de la piel y/o de las faneras y/o de las mucosas, para mejorar su estado y/o su aspecto, que comprende la administración o que consiste en administrar una composición cosmética o un extracto según la presente invención.

En un modo de realización del procedimiento cosmético según la invención, la piel y/o las faneras y/o las mucosas consideradas son ventajosamente las que son sensibles, irritadas, agredidas por el entorno (UV, polución), en particular las pieles sensibles.

El procedimiento cosmético según la invención se caracteriza también por que la composición o el extracto se utiliza como producto hidratante, o como producto anti-envejecimiento cronológico o foto-inducido en la prevención del envejecimiento, y del envejecimiento foto-inducido, o como producto adelgazante y/o anticelulítico, o también como producto anti-envejecimiento o producto antimancha.

Se entiende por producto hidratante, un producto que permite en particular prevenir y/o tratar los trastornos de la barrera o de la homeostasia de la piel, de las faneras y/o de las mucosas.

Se entiende por producto antimancha un producto que permite reducir las manchas de pigmentación de la piel y/o de las faneras y/o de las mucosas.

Se entiende por producto adelgazante y/o anticelulítico, un producto que permite mejorar la firmeza, la elasticidad o la tonicidad de la piel, y/o luchar contra la acumulación del tejido adiposo y la piel con celulitis.

Ejemplo 1 – comparativo

La pulpa de aguacate secada y desaceitada (torta) se pone en suspensión bajo agitación al 10% en una mezcla etanol/agua 60/40 p/p durante 1h a temperatura ambiente. La materia seca residual se separa de la fase líquida bien por filtración, decantación o centrifugación, y la fase líquida así obtenida puede filtrarse con la ayuda de filtros de porosidad adaptada a fin de obtener una solución límpida. El extracto obtenido presenta las características siguientes:

- Extracto seco: 2,56%
- Azúcares totales (glucosa, fructosa, manoheptulosa, perseitol - HPLC): 19,5% /seco
- Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu, eq. ácido gálico): 14% / seco
- Proteínas (Bradford): 6,25% / seco.

Este extracto presenta una actividad antirradicalar, anti-DPPH "in tubo", para la cual la concentración inhibidora 50 (IC50) se ha podido determinar y es de 111 µg de extracto seco, lo que representa 10,6 µg de polifenoles en el medio de reacción.

Ejemplo 2

La pulpa de aguacate secada y desaceitada (torta) se pone en suspensión bajo agitación al 10% en una mezcla glicerol/agua 60/40 p/p durante 1 h a temperatura ambiente. La materia seca residual se separa de la fase líquida bien por filtración, decantación o centrifugación, y la fase líquida así obtenida puede filtrarse con la ayuda de filtros de porosidad adaptada a fin de obtener una solución límpida. El extracto obtenido presenta las características siguientes:

- Extracto 3,45%
- Azúcares totales (glucosa, fructosa, manoheptulosa, perseitol - HPLC): 19% /seco
- Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu, eq. ácido gálico): 12% / seco
- Proteínas (Bradford): 9% / seco.

Este extracto presenta una actividad antirradicalar, anti-DPPH "in tubo", para la cual la concentración inhibidora 50 (IC50) se ha podido determinar y es de 84 µg de extracto seco, lo que representa 11,85 µg de polifenoles en el medio de reacción.

Ejemplo 3

5 La pulpa de aguacate secada y desaceitada (torta) se pone en suspensión bajo agitación a 10% en una mezcla propanodiol/agua 60/40 p/p durante 1 h a temperatura ambiente. La materia seca residual se separa de la fase líquida bien por filtración, decantación o centrifugación, y la fase líquida así obtenida puede filtrarse con la ayuda de filtros de porosidad adaptada a fin de obtener una solución límpida. El extracto obtenido presenta las características siguientes:

- 10
- Extracto seco 2,74%
 - Azúcares totales (glucosa, fructosa, manoheptulosa, perseitol - HPLC): 22% /seco
 - Polifenoles totales (Folin - Ciocalteu, eq. Ácido gálico): 16% / seco
 - Proteínas (Bradford): 7% / seco.

15 Este extracto presenta una actividad antirradicalar, anti-DPPH "in tubo", para la cual la concentración inhibidora 50 (IC50) se ha podido determinar y es de 119,5 µg de extracto seco, lo que representa 18,5 µg de polifenoles en el medio de reacción.

Ejemplo 4: Composiciones para aplicación por vía tópica

20 Los inventores presentan a continuación varias composiciones para aplicación por vía tópica. Los extractos de aguacate ricos en polifenoles (*Persea gratissima et americana*) pueden ser incorporados a diversos productos cosméticos, tales como aguas de limpieza, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite, aceites, leches, lociones, champús, productos espumantes y esprays, cuyas composiciones se presentan a continuación.

25

Agua de limpieza para piel sensible

Nombre comercial o INCI	%
CAPRILOIL GLICINA	Del 0 al 1%
LEJÍA DE SOSA	Del 0 al 1%
SECUESTRANTE	Del 0 al 1%
BUTILENGLICOL	Del 1 al 5%
BETA CAROTENO	Del 0 al 2%
Extracto de aguacate rico en polifenoles	Del 0,01 al 10%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
PEG-32	Del 1 al 5%
PEG-7 PALMCOCOATO	Del 1 al 5%
GLUCONATO DE ZINC	Del 0 al 1%
ÁCIDO CÍTRICO	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	QSP 100%
PERFUME	Del 0 al 1%
POLOXÁMERO 184	Del 1 al 5%

30 Emulsión antienvjecimiento

Nombre comercial o INCI	%
ISOPARAFINA LÍQUIDA	Del 5 al 20%
ESTEARATO DE ISOCETILO	Del 5 al 20%
HIDROXIESTEARATO AL - MG	Del 5 al 20%
ABIL WE 09	Del 1 al 5%
GLICEROL	Del 1 al 5%
ACEITE VASELINA	Del 1 al 5%
ÓXIDO DE ZINC MICRONIZADO	Del 1 al 5%
BUTILENGLICOL	Del 1 al 5%
RETINOL	Del 0 al 1%
VITAMINA C	Del 0 al 5%
Extracto de aguacate rico en polifenoles	Del 0,01 al 10%
ISONONANOATO DE ISONONILO	Del 1 al 5%
CERA DE ABEJA	Del 1 al 5%
TÁRTRATO DE SODIO	Del 1 al 5%
CLORURO DE SODIO	Del 0 al 5%
GLICINA	Del 1 al 5%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%

ES 2 704 665 T3

COLESTEROL	Del 0 al 1%
FITOSFINGOSINA	Del 0 al 1%
ÁCIDO TÁRTRICO	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	QSP 100%

Leche para piel seca, atópica

Materia prima / Nombre comercial o INCI	%
ACEITE DE ALMENDRA DULCE	Del 1 al 5%
ACEITE DE MAÍZ	Del 1 al 5%
ÁCIDO ESTEÁRICO	Del 1 a 5%
ALCOHOL CETÍLICO C16 C18	Del 0 al 1%
ANTIESPUMA 70414	Del 0 al 1%
ALCOHOL LAÚRICO 110E	Del 1 al 5%
MONOLAURATO PEG 300	Del 0 al 1%
MONOLEATO DE GLICEROL	Del 0 al 1%
MONOSTEARATO DE GLICEROL	Del 1 al 5%
VITAMINA B12	Del 0 al 5%
Extracto de aguacate rico en polifenoles	Del 0,1 al 10%
CONSERVANTES	Del 0 al 1%
ÁCIDO CÍTRICO	Del 0 al 1%
CITRATO TRISÓDICO	Del 0 al 1%
AGUA PURIFICADA	QSP 100%
PERFUME	Del 0 al 1%
ACEITE DE CACAHUETE	Del 1 al 5%
ACEITE DE PALMA HIDROGENADO	Del 1 al 5%

5 Crema limpiadora purificante

Materia prima / Nombre comercial o INCI	%
AGUA PURIFICADA	QSP 100%
ARLATONA	Del 10 al 30%
COCOGLUCÓSIDO	Del 5 al 20%
HIDROXIPROPIL GUAR	Del 1 al 5%
CAPRILOIL GLICINA	Del 0 al 2%
CONSERVANTES	Del 0 al 2%
PERFUME	Del 0 al 1%
ÁCIDO CÍTRICO	Del 0 al 1%
ZINC PCA	Del 0 al 1%
Extracto de aguacate rico en polifenoles	Del 0,01 al 10%

Champú anticaspa

Materia prima / Nombre comercial o INCI	%
AGUA PURIFICADA	QSP 100%
LAUROANFOACETATO	Del 5 al 20%
COCOGLUCÓSIDO	Del 5 al 20%
DIESTEARATO DE PEG 6000	Del 1 al 5%
CONSERVANTES	Del 0 al 2%
VITAMINA F	Del 0 al 5%
PIROCTONA OLAMINA	Del 0 al 2%
Extracto de aguacate rico en polifenoles	Del 0,01 al 10%
ZINC PIRITONA	Del 0 al 1%
AJUSTADOR DEL pH	Del 0 al 1%
SECUESTRANTE	Del 0 al 1%
PERFUME	Del 0 al 1%

10

Ejemplo 5: Composiciones para administración por vía oral

Los extractos de aguacate se integran en unas composiciones orales, en unas composiciones que permiten la administración de 50 mg a 200 mg de extracto de aguacate rico en polifenoles por día.

15

1/ Composición antiestrías en forma de cápsulas blandas

- Extracto de aguacate rico en polifenoles	30 mg
- Aceite de Awara	60 mg
- Aceite de colza rico en insaponificable	300 mg
- Vitamina del grupo B (B1, B2, B3, B5, B6, B9, B12),	QSP 100% de las CDR
- Tocotrienoles	QSP 50% CDR
- Vitamina E	
- Cera de abeja	
- Lecitina de soja	
- Gelatina alimentaria	
- Glicerina	QSP 1 cápsula blanda

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

5

2/ Comprimidos anticaída de cabello

- Extracto de aguacate rico en polifenoles	25 mg
- Extractos de cereales (trigo, alforfón, mijo, espelta) ricos en aminoácidos azufrados	200 mg
- Vitamina C	QSP 50% des CDR
- Glicosaminoglicanos procedentes de cartílagos de pescados	200 mg
- Glucidex IT 19 (agente de compresión)	QSP
	1 comprimido de 800 mg.

Esta composición se administra de 5 a 8 comprimidos por día.

10

3/ Ejemplos en barra polvo adelgazante

- Extracto de aguacate rico en polifenoles	100 mg
- Extracto de té rico en polifenoles	100 mg
- Extracto de uva rico en OPC	50 mg
- Betaglucanos de origen vegetal	100 mg
- Goma xantana	1 mg
- ascorbato de sodio	0,3 mg
- maltodextrina	QSP 5 g

Esta composición se administra 2 veces por día.

15

Ejemplo 6: Actividades biológicas

1. Efecto antiinflamatorio

a. Actividad antiinflamatoria sobre unos queratinocitos

En la piel, el queratinocito es una de las primeras células que participa al inicio de la reacción inflamatoria en respuesta a una agresión del entorno.

El queratinocito "agredido" liberará entonces citoquinas que inducirán a una cascada de reacciones que implican al sistema inmunitario.

✓ Material y procedimientos:

Se han preincubado o no (control) unos queratinocitos humanos (línea NCTC-2544) mediante el extracto de aguacate concentrado en polifenoles (AV) al 0,005% y al 0,01% (p/v de materia activa) o las moléculas de referencia antiinflamatorias (dexametasona a 10^{-7} M; indometacina a 10^{-6} M) durante 24 horas. Las células se trataron después por el PMA a 0,1 μ g/ml (Phorbol Myristate Acetate) durante 24 horas, todavía en presencia de AV o de las referencias.

35

Al final del tratamiento, las cantidades de IL8 (interleucina 8) y de PGE2 (prostaglandina E2) segregadas se midieron por ELISA en los sobrenadantes de cultivo.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

40

✓ Resultados y conclusión:

AV ha inhibido fuerte y significativamente la producción de los mediadores inflamatorios IL8 y PGE2 estimulada

por PMA en unos queratinocitos (tabla 1).

El extracto AV posee por lo tanto una actividad antiinflamatoria.

5 Tabla 1: Producción de IL8 y de PGE2 por unos queratinocitos

	IL8 (ng/ml)	Inhibición	
Células controles	0,1 ± 0,0		
PMA 0,1 µg/ml	50,1 ± 1,8		
Dexametasona 10-7M	7,4 ± 0,8	85%	p<0,001
AV 0,005%	24,2 ± 1,4	52%	p<0,001
AV 0,01%	13,7 ± 0,6	73%	p<0,001
	PGE2 (ng/ml)	Inhibición	
Células controles	0,039 ± 0,0		
PMA 0,1 µg/ml	138,4 ± 10,6		
Indometacina 10-6M	0,039 ± 0,0	100%	p<0,001
AV 0,005%	32,3 ± 3,1	77%	p<0,001
AV 0,01%	10,1 ± 0,3	93%	p<0,001

b. Inhibición de la producción de leucotrieno B4 por unos neutrófilos

10 El leucotrieno B4 (LTB4) es un mediador inflamatorio lipídico procedente de la vía del ácido araquidónico.

El LTB4 se produce y se libera en cantidad importante por el polinuclear neutrófilo humano mediante la activación de la enzima 5 lipoxigenasa; tiene un papel esencial en el desarrollo de las reacciones inflamatorias cutáneas.

15

✓ Material y procedimientos:

Se han preincubado unos neutrófilos humanos durante 15 minutos en presencia del extracto de aguacate concentrado en polifenoles (AV) al 0,005%; al 0,01% y al 0,1% (p/v de materia activa).

20

Las células se estimulan después por adición de zymosan opsonizado a 1 mg/ml.

Después de 10 minutos de incubación, el leucotrieno B4 (LTB4) liberado por las células se analizó en los sobrenadantes de células mediante una técnica ELISA.

25

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

✓ Resultados y conclusión:

30 AV ha inhibido significativamente la producción de LTB4 inducida por zymosan opsonizado sobre unos neutrófilos (tabla 2).

Así, el extracto AV modula la inflamación inducida por el neutrófilo y LTB4.

35 Tabla 2: Producción de leucotrieno B4 por unos neutrófilos

	LTB4(pg/ml)	Inhibición	
Células controles	31 ± 2,8		
Células estimuladas	2900 ± 496,7		
AV 0,005%	2210 ± 779,3	-24%	ns
AV 0,01%	1737,5 ± 197,4	-40%	p<0,01
AV 0,1%	1925 ± 434,9	-34%	p<0,05

c. Inhibición de la liberación de histamina

40 Los mastocitos tienen un papel importante en las reacciones alérgicas e inflamatorias; ampliamente distribuido en el hombre en los tejidos conjuntivos, tales como la piel, el mastocito seroso representa la célula centinela de la respuesta inflamatoria local. La sustancia P, neuromediador peptídico, actúa sobre el mastocito cutáneo induciendo una liberación rápida de histamina preformada en los gránulos de almacenamiento; este mecanismo de inflamación neurógena está implicado en diversas patologías cutáneas.

45

✓ Material y procedimiento:

Se han preincubado unos mastocitos durante 30 minutos en presencia del extracto de aguacate concentrado en polifenoles (AV) al 0,01% (p/v de materia activa) o de calcio a 10 mM (inhibidor de referencia de la liberación de histamina).

Los mastocitos se estimularon después mediante la sustancia P a 10 µM durante 15 minutos. Al final de la incubación, la histamina liberada se ha cuantificado por ELISA.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

✓ Resultados y conclusión:

AV ha inhibido significativamente la liberación de histamina mediante unos mastocitos estimulados por la sustancia P (tabla 3).

El extracto AV modula la inflamación neurógena, especialmente unida a la histamina.

Tabla 3: Liberación de histamina por unos mastocitos

	Histamina (ng/ml)	Inhibición	
Control	20,1 ± 1,9		
Sustancia P	142,5 ± 9,6		
Calcio 10 mM	21,8 ± 1,0	-85%	p<0,01
AV 0,01%	112,5 ± 9,6	-21%	p<0,01

2. Actividad despigmentante

El efecto despigmentante del extracto AV se ha estudiado en dos modelos distintos: por evaluación de la producción de melanina en unos melanocitos; y por evaluación de la actividad enzimática de la tirosinasa, enzima clave implicada en la síntesis de melanina.

a. Inhibición de la melanogénesis

✓ Material y procedimiento:

Se han cultivado unos melanocitos epidérmicos humanos normales en presencia de NDP-MSH a 10⁻⁷M (análogo de la α-MSH; inducción de la melanogénesis) y del extracto de aguacate concentrado en polifenoles (AV) al 0,001% y al 0,005% (p/v de materia activa) o de ácido kójico a 0,25mM (referencia).

Después de 240 horas de incubación, la melanina se ha extraído de las células y se ha cuantificado por espectrofotometría.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

✓ Resultados y conclusión:

AV ha inhibido significativamente la producción de melanina por los melanocitos estimulados por NDP-MSH (tabla 4).

AV presenta por lo tanto un efecto despigmentante.

Tabla 4: Producción de melanina por unos melanocitos

	Melanina (µg/ml)		
Células controles	24,7 ± 0,0		
Control estimulado (NDP-MSH)	30,4 ± 0,9	+19%	p<0,01
Referencia (ácido kójico)	9,6 ± 0,6	-32%	p<0,001
AV 0,001%	26,2 ± 0,6	-14%	p<0,05
AV 0,005%	25,7 ± 0,5	-15%	p<0,05

b. Inhibición de la actividad tirosinasa

✓ Material y procedimiento:

Se han preincubado el extracto de aguacate concentrado en polifenoles (AV), así como el ácido kójico (referencia) a diferentes concentraciones en presencia de tirosina extraída de melanocitos humanos durante 10 minutos en frío.

5 Se ha añadido después el sustrato de la enzima, L-DOPA a 2mM.

Después de 1 horas de incubación a 37°C, la actividad enzimática se ha evaluado por medición espectrofotométrica.

10 Los resultados se analizaron estadísticamente mediante un ensayo t de Student.

✓ Resultados y conclusión:

15 AV ha inhibido significativamente la actividad enzimática de la tirosinasa (Tabla 5). Este resultado confirma el efecto despigmentante de este extracto.

Tabla 5: Actividad de la tirosinasa humana

	Tirosinasa (U/ml)	Inhibición	
Control	182,7		
Ácido kójico 0,0625mM	166,8	-9%	p<0,05
Ácido kójico 0,25mM	152,4	-17%	p<0,001
AV 0,001%	165,5	-9%	p<0,05
AV 0,005%	164,7	-10%	p<0,05
AV 0,01%	162,5	-11%	p<0,01
AV 0,05%	148,2	-19%	p<0,001
AV 0,1%	142,4	-22%	p<0,001

20 3. Actividad cicatrizante: estimulación de los marcadores de la re-epitelialización

El mecanismo de cicatrización en respuesta a una herida implica para la preparación epidérmica un proceso de re-epitelialización.

25 La re-epitelialización cutánea consiste en la regeneración por los queratinocitos de un epitelio organizado, pavimentoso, estratificado, queratinizado que recubre la herida y que reforma una barrera protectora.

El mecanismo de re-epitelialización se realiza según tres etapas: migración de los queratinocitos, proliferación y maduración de la epidermis.

30 El efecto del extracto AV se ha estudiado sobre la expresión génica de marcadores implicados en la etapa de migración de los queratinocitos durante este proceso de re-epitelialización: la laminina 5 y la MMP9 (matriz metaloproteasa 9).

35 ✓ Material y procedimiento:

Se han incubado unos queratinocitos humanos normales durante 48 horas en presencia del extracto de aguacate concentrado en polifenoles (AV) al 0,001% y al 0,005% (p/v de materia activa) o de TGFβ1 a 5 ng/ml (referencia).

40 La expresión génica de la MMP9 y de la laminina 5 (sub-unidad γ2) se ha estudiado por RT-PCR en tiempo real.

Los resultados se analizaron estadísticamente mediante una ANOVA a un factor seguida de un ensayo de Dunnett: ns p>0,05 (no significativo); *p<0,05; ***p<0,001.

45 ✓ Resultados y conclusión:

AV ha aumentado significativamente la expresión de los marcadores de la migración de los queratinocitos (tabla 6).

50 Este extracto presenta por lo tanto un efecto activador de la re-epitelialización, en favor de un efecto reparador, pro-cicatrizante.

Tabla 6: *Expresión génica de los marcadores de migración queratinocitarios (Cantidad Relativa)*

	Laminina 5		MMP9	
Células controles	1,00		1,00	
Referencia (TGF β 1)	11,33	+1033% ***	19,84	+1884% ***
AV 0,001%	1,62	+62% *	3,81	+281% ***
AV 0,005%	1,51	+51% *	9,17	+817% ***

REIVINDICACIONES

1. Extracto de fruto de aguacate rico en polifenoles, que contiene por lo menos un 10% en peso de polifenoles y ventajosamente entre el 10 y el 30% en peso de polifenoles, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al extracto seco obtenido, conteniendo dichos polifenoles una mezcla de procianidinas, ácido cafeico y derivados del ácido cafeico, en una proporción de por lo menos un 70% en peso, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles, y que comprende además por lo menos un 10%, ventajosamente del 10 al 60% de azúcares de aguacate, conteniendo dichos azúcares por lo menos D-manoheptulosa y/o perseitol, expresándose los porcentajes en peso con respecto al peso del extracto seco, caracterizado por que es susceptible de obtenerse por extracción de frutos de aguacate que se secaron en una primera fase, en condiciones suaves, y después se deslipidaron, y por que es susceptible de obtenerse por extracción sólido-líquido de una parte del fruto del aguacate en un disolvente que consiste en una mezcla binaria de disolventes de tipo agua y un disolvente seleccionado de entre el glicerol o un glicol tal como el propanodiol.
2. Extracto según la reivindicación 1, caracterizado por que las proporciones en procianidinas, ventajosamente seleccionadas del grupo constituido por las procianidinas dímeras de tipo B, las procianidinas trímeras de tipo A y B y las procianidinas tetrámeras de tipo A y B, ácido cafeico y derivados del ácido cafeico en dichos polifenoles son de por lo menos un 80% en peso, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.
3. Extracto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que en los polifenoles contenidos en este extracto, se encuentra por lo menos un 30% de procianidinas, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.
4. Extracto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en los polifenoles contenidos en este extracto, se encuentra el ácido cafeico y sus derivados en una proporción de por lo menos un 30% en peso, expresado en equivalente de ácido gálico con respecto al contenido en peso total de polifenoles.
5. Composición que comprende, como activo, un extracto tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un excipiente apropiado, caracterizada por que se trata de una composición cosmética, farmacéutica, dermatológica o nutracéutica.
6. Composición según la reivindicación 5, que comprende además otro activo, en particular seleccionado de entre el grupo constituido por los emolientes, los activos hidratantes, los queratorreguladores, los queratolíticos, los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea, los agentes seborreguladores, los agentes antiirritantes y/o antiinflamatorios y/o calmantes, los agentes antioxidantes, los agentes antienvjecimiento, los agentes despigmentantes o hipopigmentantes, los agentes pigmentantes, los agentes lipolíticos o inhibidores de la lipogénesis o también los agentes anticelulíticos o adelgazantes, los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos (pigmentarios o ultrafinos), los compuestos antifúngicos, los conservantes, los agentes antibacterianos, los prebióticos y probióticos, los antibióticos y los inmunomoduladores.
7. Composición según la reivindicación 5 o 6, caracterizada por que el otro activo se selecciona de entre:
- los agentes cicatrizantes y/o reestructurantes de la barrera cutánea, preferentemente el pantenol, el arabinogalactano, el óxido de zinc, las ceramidas, el colesterol, el escualeno y los fosfolípidos,
 - los agentes seborreguladores, preferentemente seleccionados de entre los inhibidores de 5-alfa reductasa, los derivados de zinc,
 - los agentes antiinflamatorios y/o antiirritantes y/o calmantes, preferentemente el arabinogalactano,
 - los agentes hipopigmentantes o despigmentantes, preferentemente la N-undecilenoil-L-fenilalanina,
 - los filtros y pantallas solares minerales u orgánicos, preferentemente los filtros y pantallas solares UVB y/o UVA, y
 - los conservantes seleccionados preferentemente de entre el capriloil glicina, el gliceril caprilato y el hexanodiol.
8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende además por lo menos otro activo seleccionado de entre el grupo constituido por:
- los aceites vegetales, preferentemente el aceite de soja, el aceite de colza, el aceite de aguacate, el aceite de altramuz, y ventajosamente el aceite de altramuz blanco dulce, o una mezcla de estos aceites,
 - los oleodestilados o los concentrados de aceite vegetal o animal, preferentemente de girasol, de

aguacate, de colza, de maíz y de palma y ventajosamente concentrados en insaponificables,

- 5 • los insaponificables de vegetales o de aceite vegetal, preferentemente los insaponificables de aguacates, los insaponificables de soja o sus mezclas, ventajosamente unos furanos de aguacate, y en particular, una mezcla de insaponificables de aguacate furánicos y de insaponificables de soja en una relación respectiva de aproximadamente 1/3-2/3, los insaponificables esteróicos, los fitoesteroles, los ésteres de esteroides y los derivados vitamínicos,
- 10 • los péptidos o complejos de aminoácidos vegetales, preferentemente los péptidos de aguacate, los péptidos de altramuz, los péptidos de quinoa, los péptidos de Maca, los péptidos de soja fermentados o no, los péptidos de arroz,
- 15 • los azúcares de vegetales, preferentemente los azúcares de aguacate,
- el avocadato de butilo,
- les extractos ricos en polifenoles, preferentemente los extractos de partes aéreas de *Gynandropsis gynandra* y los extractos de hojas de Maca,
- 20 • el lupeol,
- un extracto total de altramuz,
- 25 • un extracto de semillas de *Acacia macrostachya*, un extracto de hojas de *maca*, un extracto de *Schizandra sphenanthera* y un extracto de semillas de *Vigna unguiculata*,
- 30 • las oxazolinas, preferentemente la 2-undecil-4-hidroxi-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-hidroxi-4-metil-2-heptadecil-1,3-oxazolina, la (E)-4-hidroxi-4-metil-2-heptadec-8-enil-1,3-oxazolina, la 2-undecil-4-etil-4-hidroxi-4-metil-1,3-oxazolina y la 2-undecil-4,4-dimetil-1,3-oxazolina, y

sus mezclas.

35 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizada por que está formulada para ser administrada por vía tópica u oral.

40 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9, o extracto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para su utilización en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos o patologías de la piel y/o de las mucosas y/o de las faneras, ventajosamente de las reacciones o patologías alérgicas, inflamatorias, irritativas o de los trastornos de la barrera o de la homeostasia de la piel, o de los trastornos vasculares o también como agente despigmentante y cicatrizante.

45 11. Procedimiento de cuidado cosmético de la piel y/o de las faneras y/o de las mucosas, ventajosamente de las pieles sensibles, para mejorar su estado y/o su aspecto, en particular para favorecer su hidratación, o también mejorar la firmeza, la elasticidad o la tonicidad de la piel y luchar contra la acumulación del tejido adiposo y la piel con celulitis, o también reducir las manchas de pigmentación, o también para prevenir y/o tratar el envejecimiento, que comprende la administración de una composición cosmética según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 9 o de un extracto tal como se define según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.