

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 719 098**

51 Int. Cl.:

C07J 9/00 (2006.01)
A61K 31/575 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 27/12 (2006.01)
A61P 39/06 (2006.01)
C07J 53/00 (2006.01)
A61K 8/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2009 PCT/JP2009/069563**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.05.2010 WO10058795**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2009 E 09827576 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2019 EP 2377874**

54 Título: **Composiciones que comprenden un lofenol**

30 Prioridad:

19.11.2008 JP 2008295488

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2019

73 Titular/es:

**MORINAGA MILK INDUSTRY CO., LTD. (100.0%)
33-1, Shiba 5-chome, Minato-ku
Tokyo 108-8384, JP**

72 Inventor/es:

**TANAKA, MIYUKI;
NOMAGUCHI, KOUJI y
EHARA, TATSUYA**

74 Agente/Representante:

DURAN-CORRETJER, S.L.P

ES 2 719 098 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden un lofenol

5 Sector técnico

La presente invención se refiere a un antioxidante que puede utilizarse de manera no terapéutica como un alimento o bebida, o una preparación externa para la piel.

10 Técnica anterior

El "estrés oxidativo" se define como un estado en el que un cuerpo vivo tiene tendencia oxidativa, como resultado de un desequilibrio entre la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO) y los mecanismos de defensa antioxidantes en un cuerpo vivo. Es decir, la producción excesiva de ERO o una disminución de la capacidad antioxidante conducen al estrés oxidativo.

Las ERO oxidan un lípido, en particular, una lipoproteína de baja densidad (LDL) de un fosfolípido para formar un peróxido lipídico y una LDL oxidada, y desnaturaliza y desactiva oxidativamente una proteína para provocar un daño oxidativo del ADN. Por lo tanto, se dice que el estrés oxidativo está involucrado en el desarrollo de muchas enfermedades, tales como la arteriosclerosis, el cáncer, varias enfermedades relacionadas con el estilo de vida, la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson y promueve el envejecimiento, a través de daños en las células y los tejidos y el deterioro de las funciones vitales (para ejemplo, véase el documento no de patente 1).

Además, la piel está en un estado en el que se producen fácilmente las ERO por una irritación de un factor ambiental, tal como los rayos ultravioletas. Las ERO en la piel provocan, por ejemplo, la destrucción de un tejido corporal, tal como el colágeno, para dañar las células, lo que produce síntomas en la piel, tales como arrugas, disminución de la elasticidad, inflamación y pigmentación. Además, se sabe que las ERO oxidan las proteínas y los lípidos en el cuero cabelludo para provocar la pérdida del cabello (por ejemplo, los documentos de patente 1 y 2).

Mientras tanto, si la concentración del peróxido lipídico aumenta en la sangre, se sabe que el propio peróxido lipídico o un producto de descomposición oxidativa del mismo actúa directamente sobre los ácidos nucleicos y las proteínas para provocar angiopatía, disfunción hepática, cataratas o similares. Además, el peróxido lipídico provoca daño a las células endoteliales vasculares, mejora la agregación plaquetaria, la formación de células espumosas o similares y, por lo tanto, se considera que es una causa de la arteriosclerosis.

Por ejemplo, se sabe que una lesión primaria de la arteriosclerosis está provocada por una lipoproteína oxidada de baja densidad (LDL), y que el procedimiento más sencillo para detectar la oxidación de LDL es la medición del peróxido lipídico (por ejemplo, el documento no de patente 2).

40 Como antioxidantes de productos naturales, son conocidos la vitamina E, la vitamina C, una fracción neutra de un extracto de la planta *Helichrysum* (por ejemplo, el documento de patente 1), un extracto de *Chimaphila umbellata* (por ejemplo, el documento de patente 2) y similares.

En particular, entre los fármacos conocidos o similares para inhibir la formación de un peróxido lipídico en un cuerpo vivo se incluyen un agente que contiene sesamina y/o episesamina como ingrediente activo (por ejemplo, el documento de patente 3), un agente caracterizado por contener un fructooligosacárido (por ejemplo, el documento de patente 4), un agente que contiene, como ingrediente activo, un extracto obtenido por extracción de las hojas de *Psidium guajava* L. (por ejemplo, el documento de patente 5), un agente para inhibir la formación de un peróxido lipídico caracterizado por que contiene un extracto de una planta nativa de México con un nombre científico de *Gnaphalium semiamlexicaule* (por ejemplo, el documento de patente 6), un agente que contiene astaxantina y/o un éster de la misma (por ejemplo, el documento de patente 7) y un agente que contiene extracto de *Apocynum venetum* L. y un compuesto de vitamina C (por ejemplo, el documento de patente 8).

Además, el documento de patente 9 da a conocer una aplicación del γ -orizanol, como un agente para prevenir y tratar la hiperlipemia, que es una mezcla de compuestos obtenidos al unir independientemente campesterol, β -sitosterol, cicloartenol, 24-metilen-cicloartenol y ciclobranol al éster del ácido ferúlico. El documento de patente 10 da a conocer que la administración única de cualquiera de cicloartenol y 24-metilcicloartenol conduce a una disminución en el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y no conduce a cambios significativos en TG, PL y LPO.

Además, se han desarrollado antioxidantes, tales como el 3,5-terc-butil-4-hidroxitolueno (BHT) y el 2,3-terc-butilhidroxianisol (BHA) para inhibir la oxidación de un lípido o similar. Sin embargo, estos antioxidantes pueden ser carcinógenos (por ejemplo, el documento no de patente 3) y son difíciles de utilizar de manera segura.

65 En tales circunstancias, se ha deseado el desarrollo de una nueva sustancia antioxidante que pueda utilizarse de manera segura y no tenga efectos secundarios.

Téngase en cuenta que, se conocen un agente para mejorar la hiperglucemia, un agente para mejorar la función pancreática, un agente para mejorar la resistencia a la insulina y un agente para inhibir la acumulación de grasa visceral, cada uno de los cuales contiene como ingrediente activo un compuesto de ciclanostano, tal como el 9,19-ciclanostan-3-ol o 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol, o un compuesto de lofenol, tal como el metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, o 4-metilestigmast-7-en-3-ol (tal como en los documentos de patente 11 a 13, los documentos de patente 14 y 15, los documentos de patente 16 y 17 y los documento de patente 18, respectivamente).

Se conoce del documento de patente 19, un procedimiento para el cuidado de la piel que comprende administrar una fracción soluble en agua de *Astragalus membranaceus* a un individuo en necesidad del mismo en una cantidad eficaz para reducir las arrugas y para los efectos antienvjecimiento.

Documentos de la técnica anterior

Documentos de patente

[Documento de patente 1] JP-A-2007-016077

[Documento de patente 2] JP-A-2004-149729

[Documento de patente 3] JP-A-5-51388

[Documento de patente 4] JP-A-8-325157

[Documento de patente 5] JP 11-75770

[Documento de patente 6] JP-A-2000-198726

[Documento de patente 7] JP-A-2006-8719

[Documento de patente 8] JP-A-2006-160668

[Documento de patente 9] JP 06-298645 A

[Documento de patente 10] JP 05-33713 B2

[Documento de patente 11] WO 2007/060911 A1

[Documento de patente 12] WO 2006/03525 A1

[Documento de patente 13] WO 2005/094838 A1

[Documento de patente 14] WO 2006/123466 A1

[Documento de patente 15] WO 2006/123465 A1

[Documento de patente 16] WO 2007/043306 A1

[Documento de patente 17] WO 2007/043305 A1

[Documento de patente 18] WO 2007/043294 A1

[Documento de patente 19] WO 2008/028097 A2

Documentos no de patente

[Documento no de patente 1] YAKUGAKU ZASSHI, 127(12) 2007, 1997-2014

[Documento no de patente 2] "Oxidative Stress Navigator," Masahiko Kurabayashi, Ed., Medical Review Co., Ltd., 2005, 192-193

[Documento no de patente 3] Cancer Research, 44, 1984, 1604-1610

Características de la invención

El alcance de la invención se define por las reivindicaciones.

Un objeto de la presente invención es dar a conocer un antioxidante que sea altamente seguro, inhiba la oxidación de un componente biológico, en particular, un lípido, y se pueda utilizar de manera no terapéutica como un alimento o bebida, o una preparación externa para la piel. En particular, un objeto de la presente invención es dar a conocer un alimento o bebida, o una preparación externa para la piel para su utilización no terapéutica para mejorar o prevenir un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende el envejecimiento, la pigmentación, tal como manchas o pecas, y las arrugas y la disminución de la elasticidad.

La primera invención para resolver el problema mencionado anteriormente es una utilización no terapéutica de un compuesto de lofenol para mejorar o prevenir un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas, y arrugas y una disminución en la elasticidad e incluye la siguiente realización preferente (1):

(1) el compuesto de lofenol se selecciona entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, 4-metilestigmast-7-en-3-ol, y una combinación de los mismos.

La segunda invención para resolver el problema mencionado anteriormente es una utilización de una composición que comprende un compuesto de lofenol y un material de base para mejorar o prevenir un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas, y arrugas y

una disminución de la elasticidad e incluye las siguientes realizaciones preferentes (1) a (2):

- (1) la composición es una preparación externa para la piel o un alimento o una bebida;
- (2) el alimento o bebida contiene un emulsionante.

La tercera invención para resolver el problema mencionado anteriormente es una composición que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol (en lo sucesivo, denominado "composición de la presente invención"), para su utilización no terapéutica en la mejora o prevención de un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas y arrugas y una disminución de la elasticidad, e incluye las siguientes realizaciones preferentes (1) a (5):

- (1) la proporción de masas del compuesto de ciclanostano respecto al compuesto de lofenol es; compuesto de ciclanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9;
- (2) la concentración total del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol es, como mínimo, el 0,0001% en masa;
- (3) el compuesto de ciclanostano se selecciona de 9,19-ciclanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol, y el compuesto de lofenol se selecciona de 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol;
- (4) es una preparación externa para la piel o un alimento o una bebida;
- (5) el alimento o bebida contiene un emulsionante.

La cuarta invención para resolver el problema mencionado anteriormente es un procedimiento para proporcionar una actividad para mejorar o prevenir de manera no terapéutica un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas, y arrugas y una disminución en elasticidad, al alimento o bebida, que comprende añadir un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol al alimento o bebida, de manera que la concentración total del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en el alimento o bebida sea, como mínimo, el 0,0001% en masa.

Compuesto de lofenol en la siguiente proporción de masas:
compuesto de ciclanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9;

- (11) conteniendo el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en una concentración de, como mínimo, el 0,0001% en masa;
- (12) seleccionándose el compuesto de ciclanostano entre 9,19-ciclanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol; y
- (13) seleccionándose el compuesto de lofenol entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.

La segunda invención incluye una realización de un procedimiento para fabricar un fármaco para inhibir la formación de un peróxido lipídico, incluyendo el procedimiento mezclar el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo. Las realizaciones preferentes del compuesto en esta realización son las mismas que las descritas anteriormente.

La primera invención incluye una realización de un alimento o bebida para inhibir la formación de un peróxido lipídico que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo. La realización incluye las siguientes realizaciones preferentes (14) a (20):

- (14) conteniendo el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en la siguiente proporción de masas: compuesto de ciclanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9;
- (15) conteniendo el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol a una concentración de, como mínimo, el 0,0001% en masa;
- (16) seleccionándose el compuesto de ciclanostano entre 9,19-ciclanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol;
- (17) seleccionándose el compuesto de lofenol entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, y 4-metilestigmast-7-en-3-ol;
- (18) conteniendo además un emulsionante;
- (19) conteniendo una grasa y aceite; y
- (20) siendo un alimento o bebida funcional.

La segunda invención incluye una realización de un procedimiento para fabricar alimentos o bebidas para inhibir la formación de un peróxido lipídico que incluye mezclar el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo. Las realizaciones preferentes del compuesto en esta realización son las mismas que las descritas anteriormente.

La primera invención incluye una realización de un aditivo alimentario para inhibir la formación de un peróxido lipídico que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo. La realización incluye las siguientes realizaciones preferentes (21) a (25):

(21) conteniendo además un emulsionante;

(22) conteniendo el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la siguiente proporción de masas: compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9;

5 (23) conteniendo el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol a una concentración de, como mínimo, el 0,001% en masa;

(24) seleccionándose el compuesto de ciclolanostano entre 9,19-ciclolanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclolanostan-3-ol; y

10 (25) seleccionándose el compuesto de lofenol entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.

La segunda invención incluye una realización de un procedimiento para fabricar un aditivo alimentario para inhibir la formación de un peróxido lipídico, incluyendo el procedimiento mezclar el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo. Las realizaciones preferentes del compuesto en esta realización son las mismas que las descritas anteriormente. También es preferente una realización de mezclar un emulsionante.

15

Además, la tercera invención para resolver el problema mencionado anteriormente es la utilización del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la fabricación de un antioxidante. Las realizaciones preferentes del compuesto son las mismas que las de la primera invención.

20

Además, la tercera invención incluye las siguientes realizaciones:

(26) utilización de una composición que contiene el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la siguiente proporción de masas en la fabricación de un antioxidante:

25 compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y

(27) utilización de una composición que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en una concentración de, como mínimo, el 0,0001% en masa, en la fabricación de un antioxidante.

30

La tercera invención incluye una realización de la utilización del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la fabricación de un fármaco para inhibir la formación de un peróxido lipídico. Las realizaciones preferentes del compuesto son las mismas que las de la primera invención.

35 Además, la realización incluye las siguientes realizaciones:

(28) la utilización de una composición que contiene el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la siguiente proporción en masa en la fabricación de un fármaco para inhibir la formación de un peróxido lipídico: compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y

40 (29) la utilización de una composición que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol a una concentración de, como mínimo, el 0,0001% en masa en la fabricación de un fármaco para inhibir la formación de un peróxido lipídico.

La tercera invención incluye una realización de la utilización del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la fabricación de alimentos o bebidas para inhibir la formación de un peróxido lipídico. Las realizaciones preferentes del compuesto en esta realización son las mismas que las de la primera invención.

45

Además, la realización incluye las siguientes realizaciones:

50

(30) la utilización de una composición que contiene el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la siguiente proporción de masas, en la fabricación de alimentos o bebidas para inhibir la formación de un peróxido lipídico:

compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y

55 (31) la utilización de una composición que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol a una concentración de, como mínimo, el 0,0001% en masa, en la fabricación de alimentos o bebidas para inhibir la formación de un peróxido lipídico.

La tercera invención incluye también una realización de la utilización del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol, en la fabricación de un aditivo alimentario para inhibir la formación de un peróxido lipídico. Las realizaciones preferentes del compuesto son las mismas que las de la primera invención.

60

Además, la realización incluye las siguientes realizaciones:

65

(32) la utilización de una composición que contiene el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en

la siguiente proporción de masas, en la fabricación de un aditivo alimentario para inhibir la formación de un peróxido lipídico:

compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y

5 (33) la utilización de una composición que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol a una concentración de, como mínimo, el 0,001% en masa, en la fabricación de un aditivo alimentario para inhibir la formación de un peróxido lipídico.

10 Además, la cuarta invención para resolver el problema mencionado anteriormente es el compuesto que se selecciona entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol, para su utilización en antioxidación. Las realizaciones preferentes del compuesto son las mismas que las de la primera invención. Preferentemente, el compuesto mencionado anteriormente es para su utilización en la inhibición de la oxidación de un lípido y preferentemente, es para su utilización en la inhibición de la formación de un peróxido lipídico.

15 La cuarta invención incluye una realización de una composición para su utilización en la inhibición de la formación de un peróxido lipídico, que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol. Entre las realizaciones preferentes de la composición se incluyen las siguientes realizaciones:

(34) una composición que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol y un emulsionante;

20 (35) una composición que contiene el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la siguiente proporción en masa:

compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9; y

25 (36) una composición que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol a una concentración de, como mínimo, el 0,0001% en masa.

Además, la quinta invención para resolver el problema mencionado anteriormente es un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad o síntoma atribuido a la oxidación, procedimiento que incluye administrar el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol a un sujeto que requiera antioxidación. Las realizaciones preferentes del compuesto son las mismas que las de la primera invención.

30 Además, la quinta invención incluye las siguientes realizaciones preferentes (37) a (39):

(37) administrándose el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la siguiente proporción de masa:

35 compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9;

(38) administrándose una composición que contiene el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en la proporción de masas descrita anteriormente; y

40 (39) administrándose una composición que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol a una concentración de, como mínimo, el 0,0001% en masa.

Además, la sexta invención para resolver el problema mencionado anteriormente es un procedimiento para proporcionar una actividad antioxidante a los alimentos o bebidas, procedimiento que incluye añadir el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol al alimento o bebida para que la concentración total del compuesto en el alimento o bebida sea de, como mínimo, el 0,0001% en masa. Las realizaciones preferentes del compuesto son las mismas que las de la primera invención.

La composición de la presente invención se puede utilizar en diversas formas que incluyen un alimento o bebida, y una preparación externa para la piel.

50 Además, el ingrediente activo en la composición de la presente invención, el compuesto de ciclolanostano o el compuesto de lofenol, puede fabricarse por síntesis química, y, según el procedimiento de fabricación descrito en el presente documento, la composición de la presente invención se puede fabricar fácilmente. Además, se sabe a partir de las experiencias dietéticas que el ingrediente activo en la composición de la presente invención es seguro y se puede fabricar fácilmente a partir de una planta de la familia *Liliaceae*, que está disponible fácilmente, por ejemplo, una planta tal como el *Aloe barbadensis Miller*. Por lo tanto, según el procedimiento de fabricación descrito en el presente documento, la composición de la presente invención se puede fabricar fácilmente.

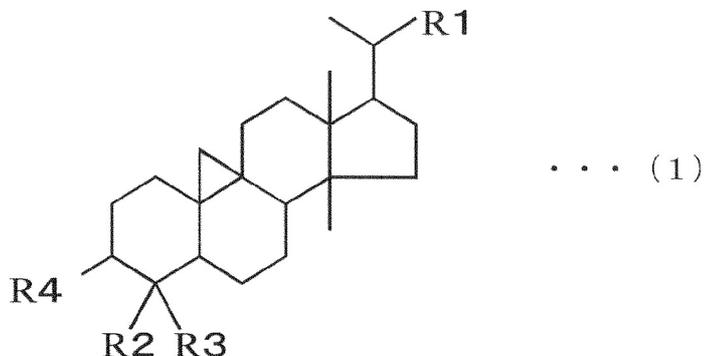
Descripción de las realizaciones

60 A continuación, se describen con detalle realizaciones preferentes de la presente invención. Sin embargo, la presente invención no queda limitada por las siguientes realizaciones preferentes. Téngase en cuenta que, en la presente descripción, todos los porcentajes se expresan como porcentaje en masa, a menos que se especifique lo contrario.

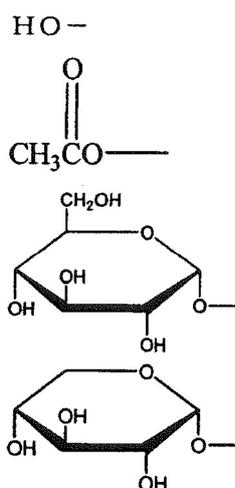
65 La composición de la presente invención contiene un compuesto seleccionado entre un compuesto de ciclolanostano y un compuesto de lofenol como ingrediente activo.

[Compuesto de ciclolanostano]

5 El compuesto de ciclolanostano (compuesto que tiene un esqueleto de ciclolanostano) está representado por la siguiente fórmula general (1).



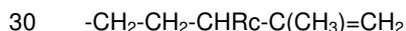
10 En la fórmula general (1), R1 representa un grupo alquilo o un grupo alquenilo que incluye uno o dos enlaces dobles, que es una cadena lineal o ramificada que tiene de 6 a 8 átomos de carbono, o un grupo alquilo o alquenilo sustituido obtenido por sustitución de uno o dos átomos de hidrógeno en los grupos alquilo y alquenilo descritos anteriormente por un grupo hidroxilo y/o un grupo carbonilo; R2 y R3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo; y R4 forma C=O con un átomo de carbono que constituye un anillo o
15 representa alguna de las siguientes fórmulas.



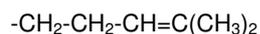
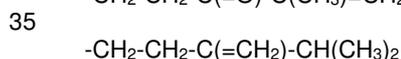
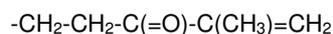
20 En la fórmula general (1), R1 representa preferentemente uno cualquiera de los grupos representados por las siguientes fórmulas.



25 (en las que Ra es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metilo; y Rb es un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo)



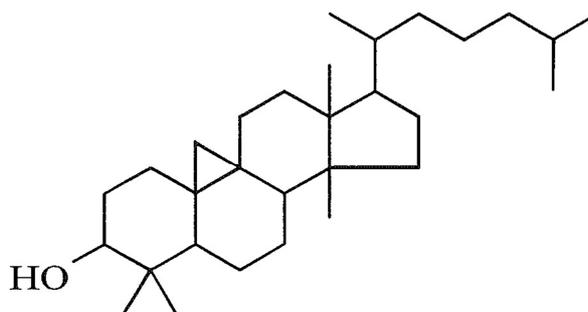
(en las que Rc es un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo metilo)



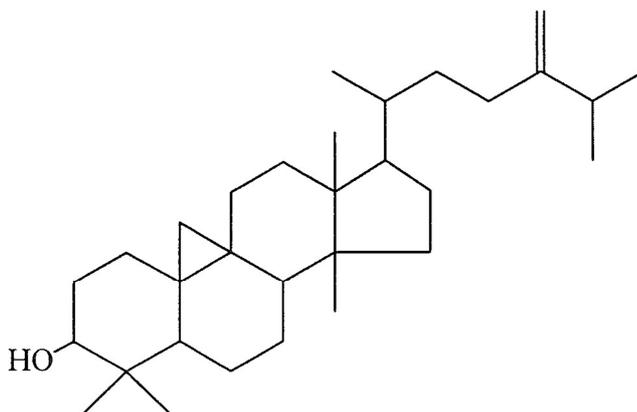


5 Entre los ejemplos preferentes del compuesto de ciclanostano se incluyen 9,19-ciclanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol.

10 Los compuestos tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas (2) y (3), respectivamente.

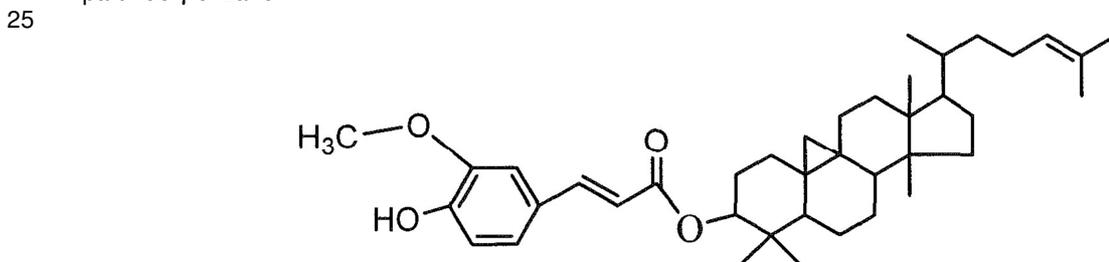


Fórmula (2): 9,19-ciclanostan-3-ol



15 Fórmula (3): 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol

20 El compuesto de ciclanostano se puede fabricar químicamente según un procedimiento de fabricación conocido. Por ejemplo, el 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol (nombre trivial: 24-metilen-cicloartanol) representado por la fórmula (3) puede fabricarse mediante un procedimiento descrito en el documento JP 57-018617 A. Además, el compuesto de ciclanostano se puede fabricar mediante un procedimiento descrito en el documento JP 2003-277269 A utilizando, como material de partida, un hidrolizado de ferulato de cicloartenol (fórmula (4)) a partir de γ -orizanol.



25 Fórmula (4): Ferulato de cicloartenol

30 Se sabe que el compuesto de ciclanostano está contenido en una planta que pertenece a la familia *Liliaceae*, a la familia *Leguminosae*, a la familia *Gramineae*, a la familia *Solanaceae*, o a la familia *Musaceae* (véase [Phytochemistry, EE.UU., 1977, vol. 16, págs. 140-141], [Handbook of phytochemical constituents of GRAS herbs and other economic plants, 1992, EE.UU., CRC Press], o [Hager's Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, vol. 2-6, 1969-1979, Alemania, Springer-Verlag, Berlín]). Por lo tanto, el compuesto se puede extraer de estas plantas

mediante un procedimiento tal como la extracción con disolventes orgánicos o la extracción con agua caliente.

Además, el compuesto de ciclanostano puede fabricarse biológicamente utilizando un microorganismo o similar. Alternativamente, el compuesto puede fabricarse utilizando una enzima derivada de un microorganismo.

5 El peso molecular, la estructura y similares del compuesto fabricado tal como se ha descrito anteriormente se pueden determinar o confirmar, por ejemplo, mediante espectrometría de masas (MS) y espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN).

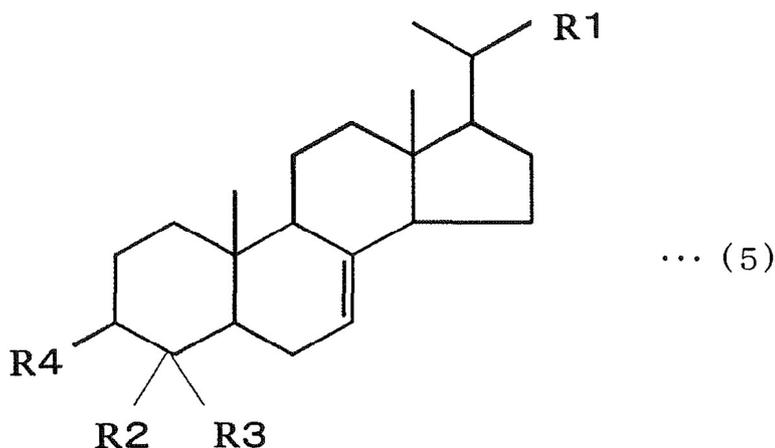
10 Además, el compuesto de ciclanostano puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. La sal farmacéuticamente aceptable incluye una sal de metal (sal inorgánica) y una sal orgánica. Entre sus ejemplos se incluyen sales descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, 1985, pág. 1418.

15 Entre los ejemplos específicos de la sal se incluyen, sin que constituyan limitación: sales de ácidos inorgánicos tales como un clorhidrato, un sulfato, un fosfato, un difosfato, un bromhidrato y un sulfato; y sales de ácidos orgánicos tales como un malato, un maleato, un fumarato, un tartrato, un succinato, un citrato, un acetato, un lactato, un metanosulfonato, un p-toluenosulfonato, un pamoato, un salicilato y un estearato.

20 A la vez, la sal puede ser una sal con un metal, tal como sodio, potasio, calcio, magnesio o aluminio, o una sal con un aminoácido tal como lisina. Además, también puede utilizarse un solvato tal como un hidrato del compuesto mencionado anteriormente o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

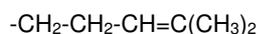
[Compuesto de lofenol]

25 El compuesto de lofenol (compuesto que tiene un esqueleto de lofenol) está representado por la siguiente fórmula general (5).



30 En la fórmula general (5), R1 representa un grupo alquilo o un grupo alqueno que incluye uno o dos dobles enlaces, que es de cadena lineal o ramificada que tiene 5 a 16 átomos de carbono. El grupo alquilo o alqueno puede ser un alquilo sustituido o un grupo alqueno obtenido sustituyendo, como mínimo, un átomo de hidrógeno por un grupo hidroxilo y/o un grupo carbonilo. R2 y R3 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o un grupo alquilo sustituido que tiene de 1 a 3 carbonos átomos y R4 representa C=O con un átomo de carbono que constituye un anillo o representa -OH o -OCOCH₃. El grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono es, preferentemente, un grupo metilo, un grupo etilo, o similar, de manera particularmente preferente, un grupo metilo.

40 En la fórmula general (5), R1 representa preferentemente uno cualquiera de los grupos representados por las siguientes fórmulas.



45 -CH₂-CH=C(CH₃)-CH(CH₃)₂



50 -CH₂-CH₂-CH(Ra)=C(CH₃)Rb

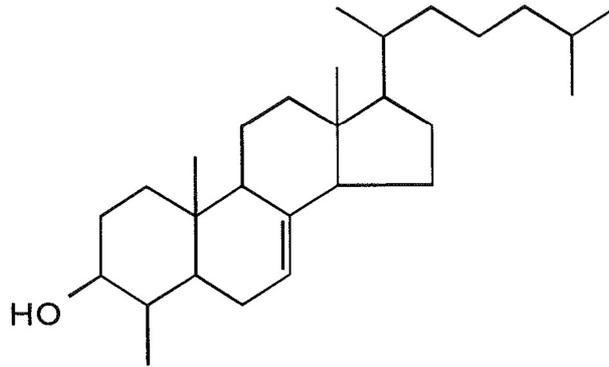
(en la que Ra y Rb son cualquiera de -H, -OH, o -CH₃)

-CH₂-CH₂-CH(Rc) -CH (CH₃)Rd

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

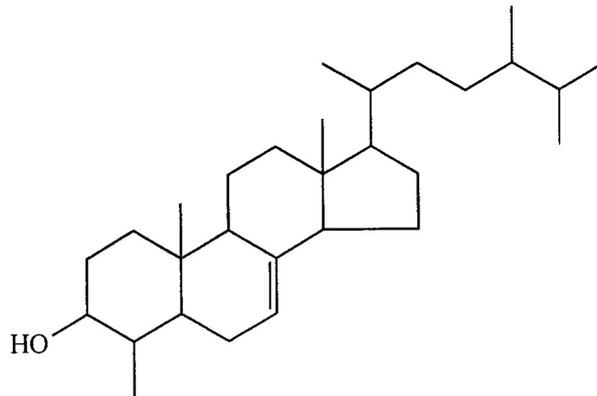
Entre los ejemplos preferentes del compuesto de lofenol se incluyen 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.

10 Los compuestos tienen estructuras representadas por las siguientes fórmulas (6) a (8), respectivamente.

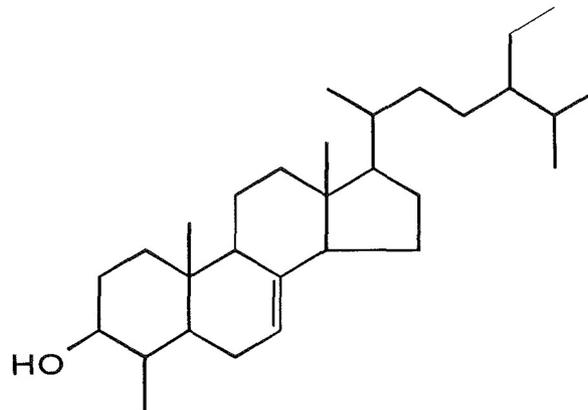


Fórmula (6): 4-metilcolest-7-en-3-ol

15



Fórmula (7): 4-metilergost-7-en-3-ol



20

Fórmula (8): 4-metilestigmast-7-en-3-ol

25

Se sabe que el compuesto de lofenol está contenido en plantas, como el compuesto de ciclanostano y puede ser fabricado utilizando una planta como materia prima, según un procedimiento conocido de fabricación de un lofenol (por ejemplo, véase el documento JP 3905913 B). Además, el compuesto de lofenol se puede sintetizar según, por ejemplo,

los datos complementarios descritos en Vitali Matyash y otros, PLOS BIOLOGY, Volumen 2, Número 10, e280, 2004.

5 El peso molecular, la estructura y similares del compuesto fabricado tal como se ha descrito anteriormente se pueden determinar o confirmar mediante, por ejemplo, espectrometría de masas (MS) y espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN).

Además, el compuesto de lofenol puede ser una sal farmacéuticamente aceptable. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las mismas sales que las del caso del compuesto de ciclanostano.

10 [Composición de la presente invención]

La composición de la presente invención contiene un compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo. El compuesto puede ser uno o más tipos de compuestos.

15 La composición de la presente invención contiene tanto un compuesto seleccionado entre los compuestos de ciclanostano y un compuesto seleccionado entre los compuestos de lofenol en combinación. Cada uno de los compuestos de ciclanostano y los compuestos de lofenol puede ser uno o más tipos de compuestos.

20 En este caso, la proporción de masas del compuesto de ciclanostano respecto al compuesto de lofenol está, preferentemente, dentro del siguiente intervalo:
compuesto de ciclanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9.

25 El intervalo de proporción de masas específico casi corresponde a la proporción de masas de los compuestos de ciclanostano (en particular, 9,19-ciclanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol) y compuestos de lofenol (en particular, 4-metilcolesterol-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, y 4-metilestigmast-7-en-3-ol) en el *Aloe barbadensis Miller* natural.

30 La concentración del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol, en la composición de la presente invención, se puede seleccionar apropiadamente dependiendo de una utilización objetiva o del individuo al que se va a administrar. La concentración total es, preferentemente, como mínimo, el 0,0001% en masa, más preferentemente, como mínimo, el 0,001% en masa, aún más preferentemente, como mínimo, el 0,005% en masa, o de manera particularmente preferente, como mínimo, el 0,01% en masa. Además, el límite superior de la concentración total del compuesto en el fármaco de la presente invención no está particularmente limitada, y por ejemplo, la concentración es del 90% en masa o menos, preferentemente del 70% en masa o menos, más preferentemente del 50% en masa o menos.

35 La composición de la presente invención se puede utilizar en forma de un alimento o bebida, una preparación externa para la piel, o similares.

40 La composición de la presente invención puede administrarse por vía oral o parenteral a un mamífero que incluye un ser humano.

45 La composición de la presente invención puede ser para una utilización no terapéutica, para mejorar o prevenir los síntomas de la piel seleccionados entre el grupo que comprende envejecimiento y pigmentación, tales como manchas y pecas, arrugas y una disminución en la elasticidad.

50 La dosis de la composición de la presente invención se selecciona apropiadamente dependiendo de un régimen de dosis, la edad o el sexo de un paciente, el grado del síntoma, otras afecciones o similares. Por lo general, la dosis está, preferentemente, en el intervalo de 0,001 a 50 mg/kg/día o, más preferentemente, de 0,01 a 1 mg/kg/día, en términos de la cantidad del ingrediente activo.

55 La composición de la presente invención puede contener un aditivo que se utiliza de manera general para fármacos para inhibir la formación de un peróxido lipídico. Entre los ejemplos del aditivo se incluyen una carga, un aglutinante, un desintegrante, un lubricante, un estabilizante, un agente saborizante, un diluyente, un surfactante y un disolvente para inyección. Además, la composición de la presente invención puede contener ingredientes activos correspondientes a síntomas cutáneos no terapéuticos que deban mejorarse o prevenirse, siempre que no se vea afectada la actividad antioxidante del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol.

60 La composición de la presente invención se puede fabricar mezclando, como ingrediente activo, un compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en un vehículo para fármacos. La composición de la presente invención puede fabricarse, por ejemplo, formulando el compuesto mencionado anteriormente junto con el aditivo que se ha descrito anteriormente.

65 Además, la composición de la presente invención se puede fabricar formulando un extracto, que se obtiene mediante extracción con agua caliente u otro disolvente, extracción supercrítica o extracción subcrítica utilizando una planta conocida que contiene el compuesto mencionado anteriormente como materia prima, junto con el aditivo

mencionado anteriormente.

En particular, la composición de la presente invención que contiene el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en una proporción de masas específica dentro del intervalo mencionado anteriormente, puede fabricarse mezclando los compuestos en una proporción de masas dentro del intervalo mencionado anteriormente. Además, dicha composición se puede fabricar mediante un procedimiento, tal como la extracción con diversos disolventes, la extracción supercrítica o la extracción subcrítica utilizando una planta conocida, que contiene un compuesto de ciclolanostano y un compuesto de lofenol o similares como materia prima.

La composición de la presente invención se puede fabricar mediante extracción supercrítica de mesófilo de *Aloe barbadensis* en polvo, que se prepara por liofilización o secado por aire caliente de la parte mesófila (gel claro) de *Aloe barbadensis* que no contiene la piel de la hoja.

En este caso, para mejorar la eficiencia de extracción del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol, se puede utilizar propano supercrítico, etileno supercrítico, 1,1,1,2-tetrafluoroetano supercrítico o similar como un disolvente de extracción. Sin embargo, para mejorar la seguridad, se utiliza preferentemente dióxido de carbono. Además, la temperatura de extracción puede seleccionarse adecuadamente dentro de un intervalo de temperatura de 28°C a 120°C. Sin embargo, para mejorar la eficiencia de extracción del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol, y para disminuir la cantidad de extracción de un compuesto de antraquinona que tiene una propiedad laxante (tal como la aloe-emodina), preferentemente, la temperatura está dentro de un intervalo de 50 a 69°C o, más preferentemente, de 50 a 59°C. La presión puede seleccionarse apropiadamente dentro de un intervalo de 5,5 a 60 MPa. Sin embargo, para mejorar la eficiencia de extracción del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol, y para disminuir el contenido del compuesto de antraquinona, preferentemente, la presión está dentro de un intervalo de 15 a 60 MPa o, más preferentemente, 15 a 24 MPa. Además, para mejorar la eficiencia de extracción del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol, se puede utilizar un agente de arrastre, tal como etanol. Sin embargo, para disminuir la cantidad de extracción del compuesto de antraquinona, es preferente no utilizar el agente de arrastre.

(Alimentos o bebidas de la presente invención).

En el caso de que la composición de la presente invención se utilice en forma de alimento o bebida (referidos como "alimento o bebida de la presente invención"), el alimento o bebida se puede utilizar para su utilización no terapéutica para mejorar o prevenir un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas y arrugas y una disminución de la elasticidad.

El alimento o bebida de la presente invención contiene un compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo.

En la presente invención, el "alimento o bebida" incluye no solo el alimento o bebida ingeridos por un ser humano sino también un alimento que es ingerido por animales distintos de un ser humano.

El alimento o bebida de la presente invención contiene, preferentemente, en combinación, tanto un compuesto seleccionado entre los compuestos de ciclolanostano como un compuesto seleccionado entre los compuestos de lofenol. Cada uno de los compuestos de ciclolanostano y los compuestos de lofenol pueden ser uno o más tipos de compuestos.

En este caso, la proporción de masas del compuesto de ciclolanostano respecto al compuesto de lofenol está, preferentemente, dentro del siguiente intervalo:

compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9.

La concentración del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en el alimento o bebida, de la presente invención, se establece apropiadamente dependiendo de la forma del alimento o bebida. La concentración total es, preferentemente, como mínimo, el 0,0001% en masa, más preferentemente, como mínimo, el 0,001% en masa, aún más preferentemente, como mínimo, el 0,005% en masa, o de manera particularmente preferente, como mínimo, el 0,01% en masa. El límite superior de la concentración del compuesto en el alimento o bebida de la presente invención no está particularmente limitado, y por ejemplo, la concentración total es del 90% en masa o menos, preferentemente, del 70% en masa o menos o, más preferentemente, del 50% en masa o menos.

Además, la concentración del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en el alimento o bebida, de la presente invención, puede establecerse en una cantidad total adecuada para ingestión en el intervalo de 0,001 a 50 mg/kg/día o. más preferentemente, de 0,01 a 1 mg/kg/día, dependiendo de la forma del alimento o bebida. Por lo tanto, una de las realizaciones preferentes del alimento o bebida de la presente invención es un alimento o bebida que se utiliza de modo que el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol se pueda ingerir en una cantidad total de, preferentemente, de 0,001 a 50 mg/kg/día o, más preferentemente, de 0,01 a 1 mg/kg/día.

Preferentemente, el alimento o bebida de la presente invención contiene además un emulsionante. El emulsionante no está particularmente limitado, siempre y cuando pueda ser utilizado en alimentos. Por ejemplo, se utilizan preferentemente los emulsionantes que están aprobados como aditivos alimentarios en Japón, tales como ésteres de ácido grasos de glicerina, ésteres de ácido grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol y lecitinas.

El alimento o bebida que contiene además un emulsionante tiene una capacidad elevada para dispersar el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol y pueden proporcionar su efecto de forma muy estable.

Además, si el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol puede ser procesado en alimentos o bebidas que contengan grasas y aceites, o preferentemente alimentos o bebidas que contengan grasas y aceites, como el componente principal, es posible proporcionar alimentos o bebidas con una excelente estabilidad de almacenamiento debido al deterioro debido a que está inhibida la oxidación de un lípido. El contenido del compuesto mencionado anteriormente, o la proporción de masas del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en el caso de mezclar estos compuestos es tal como se ha mencionado anteriormente. Además, preferentemente, dicho alimento o bebida se emulsiona. Entre los ejemplos de alimentos o bebidas que contienen grasa y aceite se incluyen aceite comestible, salsas, mayonesa, mantequilla, margarina y crema. El alimento emulsionado preferentemente contiene un emulsionante. Los emulsionantes preferentes son los mencionados anteriormente.

Preferentemente, el alimento o bebida de la presente invención es un alimento o bebida funcional.

El "alimento o bebida funcional" significa un alimento que indica directa o indirectamente el efecto de prevenir una enfermedad o el efecto de reducir el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen alimentos que actualmente se venden en Japón como alimentos para su utilización específica de salud y complementos de salud.

Entre los ejemplos de la forma del alimento o bebida de la presente invención se incluyen bebidas tales como un refresco, una bebida carbonatada, una bebida nutricional, una bebida de zumo de frutas y una bebida de bacterias del ácido láctico (incluidas las soluciones madre concentradas de esas bebidas y polvos para la preparación de esas bebidas); helados tales como un helado, un sorbete de hielo y un granizado; fideos tales como fideos de alforfón, fideos de trigo, fideos de almidón de judía, masa de empanadillas, masa de sumy, fideos chinos y fideos instantáneos; confitería, tal como un caramelo duro, un chicle, un caramelo, una goma, chocolate, comprimido de confitería, un aperitivo, una galleta, una gelatina, una mermelada, una crema y confitería horneada; productos procesados marinos y ganaderos, tales como pasta de pescado hervida, jamón y salchichas; productos lácteos, tales como leche procesada, bebida láctea, leche fermentada y mantequilla; plato y panadería diarios; otros alimentos o bebidas, tales como un alimento de nutrición enteral, una dieta fluida, leche para bebés y una bebida deportiva.

En particular, el alimento o bebida funcional está, preferentemente, en forma de un suplemento granular, de comprimidos o líquido, dado que una persona que ingiere alimentos puede reconocer fácilmente la cantidad de un ingrediente activo que debe ingerirse.

El alimento o bebida de la presente invención tiene preferentemente una indicación de un propósito tal como "para la antioxidación", "para inhibir la oxidación de un lípido" o "para inhibir la formación de un peróxido lipídico". Es decir, el alimento o bebida de la presente invención se vende preferentemente como, por ejemplo, alimento o bebida para inhibir la formación de un peróxido lipídico, que tiene la indicación del propósito "para inhibir la formación de un peróxido lipídico" y contiene un compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo.

La "indicación" incluye todas las indicaciones que informan a los consumidores sobre los propósitos mencionados anteriormente. Es decir, la "indicación" incluye todas las indicaciones que pueden recordar y suscitar a cualquiera los propósitos mencionados anteriormente, independientemente de los objetivos de indicación, los contenidos de indicación y los objetivos/medios a indicar.

Además, la frase "tiene una indicación" significa una acción de indicación para reconocer la indicación en relación con el alimento o bebida (producto).

La acción de indicación es, preferentemente, una que proporciona los propósitos mencionados anteriormente directamente a los consumidores. Entre sus ejemplos específicos se incluyen una acción de reducción de los propósitos mencionados anteriormente para un producto, de acuerdo con el alimento o bebida de la presente invención o un paquete del producto, un anuncio del producto y una acción de reducción de los propósitos mencionados anteriormente para una lista de precios o un documento de acuerdo (incluyendo uno suministrado por un procedimiento electromagnético).

Mientras tanto, el contenido de la indicación (contenido de la indicación) es, preferentemente, uno que está aprobado por el gobierno o similares (por ejemplo, una indicación que se aprueba en base a varias instituciones especificadas por el gobierno y tiene un formulario basado en la aprobación).

Entre los ejemplos del mismo se incluyen indicaciones sobre un alimento saludable, un alimento o bebida funcional, un alimento enteral, alimento para su utilización en dietas especiales, alimento con declaraciones de propiedades saludables, alimento para su utilización específica de salud, alimento con declaraciones de funciones de nutrientes, un casi fármaco y similares. En particular, la indicación incluye una indicación aprobada por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, por ejemplo, una indicación aprobada por el sistema de alimentos para utilización sanitaria específica o similar al sistema. Entre los ejemplos de estos últimos se incluyen una indicación como alimento para una utilización específica de salud, una indicación como un alimento condicional para una utilización específica de salud, una indicación que muestra la posibilidad de afectar la estructura o la función del cuerpo, y una indicación de una disminución en un riesgo de enfermedad. Específicamente, como una indicación típica, se ejemplifica una indicación como alimento para una utilización específica de salud especificada por la ordenanza para la acción de promoción de la salud (la ordenanza núm. 86 del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón, 30 de abril de 2003) (en particular, una indicación de un propósito de salud) y una similar a la indicación.

No hace falta decir que los significados que muestran los propósitos mencionados anteriormente no se limitan a los significados de "para la antioxidación", "para inhibir la oxidación de un lípido" y "para inhibir la formación de un peróxido lipídico" y se incluyen un significado que incluye o una expresión que muestra una acción o efecto antioxidante, o una acción o efecto de inhibición de la formación de un peróxido lipídico, y un significado que incluye una expresión que se relaciona con una acción o efecto de prevenir una enfermedad o síntoma atribuido a una ERO o un peróxido lipídico, o una acción o efecto de reducir el riesgo de aparición de la enfermedad o síntoma. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen "(para) una persona con un nivel más elevado de un peróxido lipídico", "para una persona con un nivel más elevado de peróxido lipídico", "(para) una persona que tiene un problema en un nivel de peróxido lipídico" y "para una persona que tiene un problema en un nivel de peróxido lipídico".

Además, el alimento o bebida de la presente invención incluye, preferentemente, no solo una indicación de los propósitos mencionados anteriormente, sino también una indicación del ingrediente activo mencionado anteriormente y una indicación que muestra la asociación entre los propósitos y el ingrediente activo.

El alimento o bebida de la presente invención se puede fabricar mezclando, como ingrediente activo, el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol. El alimento o bebida de la presente invención se puede fabricar, por ejemplo, mezclando el compuesto mencionado anteriormente con materia prima de alimentos o bebidas, y procesando la mezcla.

Además, el alimento o bebida de la presente invención se puede fabricar procesando un extracto, que se obtiene por extracción con agua caliente o diversos disolventes, extracción supercrítica o extracción subcrítica a partir de una planta conocida o similares como materia prima que contiene el compuesto mencionado anteriormente, junto con una materia prima para alimentos o bebidas. Un procedimiento específico para obtener el extracto es tal como se ha mencionado anteriormente.

Además, en el caso de que la forma del alimento o bebida de la presente invención sea un suplemento granulado, un comprimido o un líquido, preferentemente, se formula un compuesto seleccionado entre un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol que sirve como el ingrediente activo junto con: por ejemplo, azúcares, tales como la lactulosa, maltitol y lactitol, y otros azúcares, tales como la dextrina y el almidón; proteínas, tales como gelatina, proteína de soja y proteína de maíz; aminoácidos, tales como alanina, glutamina e isoleucina; polisacáridos, tales como celulosa y goma arábiga; y grasas y aceites, tales como el aceite de soja y triglicéridos de cadena media.

Añadirse a los alimentos o bebidas para inhibir la oxidación de un componente en los alimentos o bebidas, por ejemplo, la oxidación de un lípido, antes de utilizarse. Es particularmente adecuado que el aditivo alimentario de la presente invención se añada a alimentos o bebidas que contengan grasas y aceites, o preferentemente alimentos o bebidas que contengan grasas y aceites, como el componente principal. Ejemplos del alimento o bebida que contienen grasa y aceite se enumeran en la sección "Alimentos o bebidas de la presente invención".

El aditivo alimentario de la presente invención contiene un compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo. El compuesto puede ser uno o más tipos de compuestos.

El aditivo alimentario de la presente invención contiene preferentemente, en combinación, tanto un compuesto seleccionado de los compuestos de ciclanostano como un compuesto seleccionado entre los compuestos de lofenol. Cada uno de los compuestos de ciclanostano y los compuestos de lofenol puede ser uno o más tipos de compuestos.

En este caso, la proporción de masas del compuesto de ciclanostano respecto al compuesto de lofenol está,

preferentemente, dentro del siguiente intervalo:

compuesto de ciclanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9.

5 La concentración total del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en el aditivo alimentario de la presente invención se establece apropiadamente. La concentración total es, preferentemente, como mínimo, el 0,001% en masa, más preferentemente, como mínimo, el 0,01% en masa, aún más preferentemente, como mínimo, el 0,05% en masa, o de manera particularmente preferente, como mínimo, el 0,1% en masa. Además, el límite superior de la concentración del compuesto en el aditivo alimentario de la presente invención no está particularmente limitado y, por ejemplo, la concentración total es del 90% en masa o
10 menos, preferentemente, el 70% en masa o menos o, más preferentemente, el 50% en masa o menos.

15 El aditivo alimentario de la presente invención, preferentemente, contiene además un emulsionante. El emulsionante no está particularmente limitado siempre y cuando pueda ser utilizado en alimentos. Por ejemplo, se utilizan preferentemente los emulsionantes que están aprobados como aditivos alimentarios en Japón, tales como ésteres de ácidos grasos de glicerina, ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol y lecitinas.

20 Cuando se añade un emulsionante al aditivo alimentario de la presente invención, se mejora la capacidad de dispersión del compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol que sirve como ingrediente activo del aditivo alimentario de la presente invención en un alimento o bebida soluble en agua.

La forma del aditivo alimentario de la presente invención no está particularmente limitada y puede ser una forma tal como un polvo, un gránulo, un comprimido o un líquido, que se utiliza de forma general en un aditivo alimentario.

25 En el caso en el que el aditivo alimentario de la presente invención contenga el emulsionante, tal como se ha descrito anteriormente, el aditivo alimentario tiene particularmente una forma de un emulsionante. Cuando el aditivo tiene esta forma, la capacidad de dispersión del compuesto seleccionado del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en un alimento o bebida soluble en agua se mejora aún más.

30 El aditivo alimentario de la presente invención puede contener un aditivo que se utiliza de manera general, tal como una carga, además del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol que actúan como ingrediente activo y un emulsionante. Además, el aditivo alimentario de la presente invención puede contener otro componente conocido que se utiliza de manera general en un aditivo alimentario.

35 El aditivo alimentario de la presente invención se puede fabricar mezclando un compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol como ingrediente activo. El aditivo alimentario de la presente invención puede fabricarse, por ejemplo, formulando el ingrediente activo mencionado anteriormente, preferentemente, junto con el emulsionante mencionado anteriormente, opcionalmente junto con el aditivo mencionado anteriormente u otro componente.

40 Además, el aditivo alimentario de la presente invención se puede fabricar formulando un extracto, que se obtiene por extracción con agua caliente o diversos disolventes, extracción supercrítica o extracción subcrítica a partir de una planta conocida.

45 (Preparación externa para la piel de la presente invención).

50 La composición de la presente invención en forma de una preparación externa para la piel (denominada "la preparación externa para la piel de la presente invención") se puede utilizar de manera no terapéutica para mejorar o prevenir los síntomas de la piel, atribuidos a la oxidación de un componente biológico tal como un lípido, en particular, la formación de un peróxido lipídico.

Por ejemplo, la preparación se puede utilizar para mejorar o prevenir la pigmentación, tal como manchas o pecas, o para mejorar o prevenir arrugas, una disminución de la elasticidad, y similares.

55 La preparación externa para la piel incluye todos los fármacos, cuasi fármacos y cosméticos.

60 La preparación externa para la piel se puede fabricar mezclando el compuesto representado por el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en un material de base que es conocido de manera general. El procedimiento de extracción del compuesto o similar es tal como se ha mencionado anteriormente.

[Procedimiento de proporcionar actividad antioxidante de la presente invención]

65 La presente invención incluye un procedimiento para proporcionar, a alimentos o bebidas, una actividad para mejorar o prevenir de manera no terapéutica síntomas de la piel seleccionados entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas, y arrugas y una disminución en la elasticidad, el

procedimiento incluye añadir un compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol al alimento o bebida, de modo que la concentración del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol en el alimento o bebida es, como mínimo, el 0,0001% en masa, preferentemente, como mínimo, el 0,001% en masa, aún más preferentemente, como mínimo, el 0,005% en masa, o de manera particularmente preferente, como mínimo, el 0,01% en masa. En este caso con respecto a la definición de “alimento o bebida”, se aplica la definición de alimento o bebida de la sección “Alimentos o bebidas de la presente invención” anterior.

Además, con respecto a la proporción de mezcla del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol, o los compuestos preferentes de estos compuestos, se aplica la descripción de la sección “Alimentos o bebidas de la presente invención” anterior.

La “adición del compuesto ...” incluye la adición de un compuesto obtenido por purificación o síntesis, así como la adición de un extracto obtenido mediante la concentración del compuesto mencionado anteriormente por extracción con agua caliente o diversos disolventes, extracción supercrítica o extracción subcrítica a partir de una planta conocida o similar como materia prima que contiene el compuesto mencionado anteriormente. Un procedimiento específico para obtener el extracto es tal como se ha mencionado anteriormente.

El alimento o bebida que contiene el compuesto seleccionado entre el compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol incluye alimentos o bebidas que contienen un extracto de una planta de *Liliaceae*. Entre los ejemplos de los mismos se incluyen un alimento o bebida que contiene un mesófilo de una planta de *Aloe*. Tal como se ha descrito anteriormente, la “adición del compuesto ...” incluye añadir un compuesto obtenido por purificación o síntesis, así como la adición del extracto mencionado anteriormente.

[Evaluación de la acción de inhibición de la formación de peróxido lipídico]

Las acciones de inhibición de la formación de un peróxido lipídico de varias muestras de prueba, que incluyen un compuesto de ciclolanostano y un compuesto de lofenol, pueden evaluarse utilizando, como índice, la cantidad de una sustancia reactiva (TBARS) a ácido tiobarbitúrico (TBA), por ejemplo. Específicamente, se puede definir que cuanto mayor sea la cantidad de TBARS, mayor es la cantidad de un peróxido lipídico formado.

Entre los ejemplos de TBARS se incluyen malondialdehído (MDA) que reacciona con TBA a alta temperatura y condiciones ácidas y es un subproducto natural de una peroxidación lipídica. Un aducto MDA-TBA puede ser detectado por medición de una absorbancia de 530 a 540 nm para realizar la medición colorimétrica de MDA.

Además, la acción de inhibición de la formación de un peróxido lipídico de una muestra de prueba puede evaluarse utilizando ratones deficientes en gen ApoE, que se utilizan habitualmente como animales modelo que desarrollan arteriosclerosis por hipercolesterolemia (hipercolesterolemia-LDL) (por ejemplo, consúltese el documento de referencia 1: “Saibokogaku (Ingeniería celular)”, Número Extra, serie de “Medical Experiment Manual”, Strategy for Study of Arteriosclerosis + Hyperlipidemia, Shujunsha Co., 1ª edición, 1ª impresión, publicado el 1 de abril de 1996, págs. 441-443).

Los ratones modelo no presentan obesidad y se sabe que desarrollan hipercolesterolemia-LDL, arteriosclerosis y enfermedades cardiovasculares en este orden. Además, en los ratones modelo, el nivel de peróxido lipídico es más alto que el nivel de los ratones normales y se observa con el tiempo la formación de lesiones ateroscleróticas (placas) en la arteria. Por lo tanto, la acción de la inhibición de la formación de un peróxido lipídico de una muestra de prueba puede evaluarse administrando la muestra de prueba a los ratones modelo y midiendo un peróxido lipídico en la sangre de los ratones modelo.

Además, se sabe de manera general que una lesión primaria de arteriosclerosis está causada por LDL oxidadas. Por lo tanto, también es posible evaluar la acción de reducir el riesgo de arteriosclerosis mediante la inhibición de la formación de un peróxido lipídico de la muestra de prueba contando el número de lesiones ateroscleróticas (placas) en la arteria de cada ratón modelo tratado con la muestra de prueba.

[Ejemplo de producción 1]

(Producción del compuesto de ciclolanostano)

Se añadieron 250 ml de agua destilada, 50 g de hidróxido de sodio, 150 ml de isopropanol, 150 ml de etanol y 150 ml de metanol a 8,0 g de γ -orizanol (fabricado por Oryza Oil & Fat Chemical Co., Ltd.), y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas utilizando una manta calefactora. Después de la reacción, la solución de reacción se vertió en 1300 ml de agua y los precipitados blancos formados se separaron por filtración por succión. Para lavar los residuos alcalinos, se suspendió el residuo separado en 1000 ml de agua, seguido de nuevo por filtración por succión. El procedimiento se repitió dos veces, y el residuo final se liofilizó a presión reducida, para obtener de este modo 5,91 g de un hidrolizado de orizanol. El hidrolizado se purificó por HPLC, para obtener de este modo 2435 mg de cicloartenol y 1543 mg de 24-metilen-9,19-ciclolanostan-3-ol.

Posteriormente, se utilizó el cicloartenol resultante para sintetizar 9,19-ciclolanostan-3-ol. Se alimentaron 302 mg de cicloartenol, 150 ml de isopropanol y 1,0 g de catalizador de carbono con paladio soportado en polvo al 5% y se sellaron en una autoclave, seguido de reemplazo por gas nitrógeno. A continuación, se introdujo gas hidrógeno a una presión de 3 kg/cm². La mezcla se calentó con agitación y la presión de hidrógeno se ajustó a 5 kg/cm² cuando la temperatura alcanzó 50°C. La mezcla se dejó reaccionar durante 6 horas mientras se mantenía la presión compensando el hidrógeno absorbido. La solución de reacción se filtró para eliminar el catalizador, se concentró y se purificó por columna de cromatografía de gel de sílice (disolvente de revelado: cloroformo al 100%), para obtener de este modo 275 mg de 9,19-ciclolanostan-3-ol.

5 [Ejemplo de producción 2]

(Producción del compuesto de lofenol)

15 Se licuaron 100 kg de mesófilo de *Aloe barbadensis* Miller (parte de gel transparente) utilizando un homogeneizador y se le añadieron 100 l de una solución mixta de acetato de etilo/butanol (3:1), seguido de agitación. La mezcla se dejó reposar durante la noche y se separó en la solución mixta de acetato de etilo/butanol y la capa acuosa, seguido de la recolección de la solución mixta de acetato de etilo/butanol. La solución mixta de acetato de etilo/butanol se concentró a presión reducida, para obtener de este modo 13,5 g de un extracto de la solución mixta de acetato de etilo/butanol.

20 Una solución obtenida disolviendo 13 g del extracto en 1 ml de una solución mixta de cloroformo/metanol (1:1) se hizo pasar a través de una columna rellena con 400 g de gel de sílice 60 (fabricado por Merck & Co., Inc.) para adsorberla a la columna, y la elución se realizó utilizando soluciones mixtas de cloroformo/metanol (relaciones de mezcla de cloroformo: metanol = 100:1, 25:1, 10:1, 5:1 y 1:1) mediante un procedimiento de gradiente por etapas en el que la concentración de metanol se aumentó de manera gradual para fraccionar las soluciones eluidas en fracciones con las respectivas relaciones de mezcla de la solución mixta. De esas fracciones, la fracción eluida con cloroformo: metanol = 25:1 se sometió a cromatografía de capa fina en fase normal y en fase inversa (fabricada por Merck & Co., Inc., gel de sílice 60F254 y RP-18F2543) para confirmar que el compuesto de lofenol de la presente invención estaba presente en la fracción.

30 Se eliminó el disolvente en la fracción y el residuo se disolvió en una solución mixta de cloroformo/metanol (1:1). La solución se pasó a través de una columna rellena con 100 g de gel de sílice 60 para adsorberla a la columna, y la elución se realizó utilizando 1100 ml de una solución mixta de hexano/acetato de etilo (4:1). Las fracciones eluidas se dividieron en fracciones de 300 ml (fracción A), 300 ml (fracción B) y 500 ml (fracción C), en este orden.

35 La cromatografía de capa fina de fase normal y fase inversa reveló que el compuesto de lofenol de la presente invención se concentró en la fracción A. La fracción A se separó adicionalmente con una solución mixta de cloroformo/hexano (85:15) utilizando HPLC equipada con COSMOSIL C18 (fabricado por Nacalai Tesque, Inc.), para obtener de este modo 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, y 4-metilestigmast-7-en-3-ol en cantidades de 1,3 mg, 1,2 mg y 1 mg, respectivamente. La estructura de cada compuesto se confirmó por MS y RMN.

40 [Ejemplo de producción 3]

45 (Producción de mezcla de compuesto de ciclolanostano y compuesto de lofenol)

50 Se peló la piel de la hoja de *Aloe barbadensis* Miller para recoger la parte mesófila, y la parte mesófila recogida se liofilizó para preparar polvo de mesófilo de *Aloe vera*. Posteriormente, se alimentaron 806 g del preparado de polvo de mesófilo de *Aloe vera* en una cámara de extracción de un dispositivo de extracción supercrítica (4 l), fabricado por Mitsubishi Kakoki Kaisha, Ltd., y se realizó la extracción durante 70 minutos utilizando dióxido de carbono en condiciones de extracción de una temperatura de 60°C y una presión de 30 MPa. Se eliminó el agua del extracto resultante para fabricar 3,58 g de un extracto sólido.

55 La identificación de los componentes en el extracto sólido fabricado reveló que la proporción de masas de 9,19-ciclolanostano-3-ol, 24-metilen-9,19-ciclolanostan-3-ol, 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, y 4-metilestigmast-7-en-3-ol fue 2,8:3,3:1,4:1,5:1.

60 Por lo tanto, se descubrió que la proporción de masas de los compuestos de ciclolanostano respecto a los compuestos de lofenol en la mezcla del compuesto de ciclolanostano y los compuestos de lofenol fabricados en el ejemplo de producción 3 era la siguiente: compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,1:3,9.

[Ejemplo de producción de referencia 4]

(Producción de una mezcla que contiene aditivo alimentario de compuesto de ciclolanostano y compuesto de lofenol)

65 Un aditivo alimentario que contiene una mezcla de un compuesto de ciclolanostano y un compuesto de lofenol se

5 fabricó mezclando la mezcla de los compuestos de ciclolanostano y los compuestos de lofenol fabricados en el ejemplo de producción 3 (4%), ácido graso de cadena media (MCT: fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) (2%), éster de ácido graso y glicerina (fabricado por Riken Vitamin Co., Ltd.) (4%), saponina (fabricado por Maruzen Pharmaceuticals Co., Ltd.) (0,5%), etanol (fabricado por Japan Alcohol Corporation) (0,2%), maltitol (fabricado por Hayashibara) (1,3%), glicerina (fabricado por NOF CORPORATION) (78%) y agua (10%).

Ejemplos

10 A continuación, la presente invención se describe con más detalle mediante ejemplos. Sin embargo, la presente invención no queda limitada por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

15 Se utilizaron animales modelo que desarrollan arteriosclerosis, ratones deficientes en el gen ApoE, para examinar una acción de inhibición de la formación de un peróxido lipídico de un compuesto de ciclolanostano, un compuesto de lofenol y una mezcla del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol.

(1) Preparación de la muestra.

20 Se utilizaron 9,19-ciclolanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclolanostan-3-ol fabricados en el ejemplo de producción 1 anterior, como muestra de prueba 1 y muestra de prueba 2, respectivamente.

25 Se utilizaron 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, y 4-metilestigmast-7-en-3-ol fabricados en el ejemplo de producción 2 anterior, como muestra de prueba 3, muestra de prueba 4, y muestra de prueba 5, respectivamente.

Se utilizó la mezcla del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol fabricada en el ejemplo de producción 3 anterior (compuesto de ciclolanostano: compuesto de lofenol = 6,1:3,9) como muestra de prueba 6.

30 Además, se utilizó Mevalotin (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.), que es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (fármaco para la hiperlipemia), como muestra de control.

35 Estas muestras se disolvieron por separado en propilenglicol y se diluyeron con agua destilada para obtener soluciones de prueba con la concentración de cada compuesto de 30 µg/ml, y las soluciones se utilizaron para una prueba. Téngase en cuenta que se utilizó solución salina fisiológica como muestra negativa.

(2) Procedimiento de prueba

40 Ratones deficientes en el gen ApoE macho de seis semanas (comprados en Japan SLC, Inc.) fueron alimentados preliminarmente con una dieta rica en colesterol (fabricada por Research Diets, Inc.) durante 2 semanas y divididos en grupos, cada uno de 15 ratones.

45 A los ratones de cada grupo, se les administró la solución de prueba que incluye las muestras de prueba 1 a 6, la muestra de control o la muestra negativa por separado por vía oral una vez al día durante 3 días consecutivos utilizando sondas médicas en una cantidad de 1 ml por 25 g de peso corporal de ratón. En un período temprano después del inicio de la administración (14 días después del inicio de la administración), se extrajo sangre de la vena de la cola de cada ratón y se separó el suero. A continuación, la cantidad de TBARS se midió utilizando el kit de ensayo OxiSelect TBARS (fabricado por MDA Quantitation). A su vez, como control, se extrajo sangre de cada ratón normal de la misma manera que anteriormente.

(3) Resultados de las pruebas

50 Los resultados de las pruebas de este ejemplo se muestran en la tabla 1. La tabla 1 muestra la cantidad de un peróxido lipídico en sangre (concentración de MDA en suero) en el caso en que se administró una muestra a cada ratón en una cantidad de 30 µg por día.

55 En el caso de los ratones tratados con la muestra negativa, se descubrió que el peróxido lipídico en la sangre tiende a aumentar en comparación con los ratones normales. Sin embargo, en el caso de los ratones modelo tratados sucesivamente con las muestras de prueba 1 a 6, se confirmó claramente el efecto de inhibición de la formación de un peróxido lipídico en la sangre (hay una diferencia significativa, el símbolo "***" en la tabla). Los resultados muestran que la administración del compuesto de ciclolanostano, el compuesto de lofenol o la mezcla del compuesto de ciclolanostano y el compuesto de lofenol a los ratones deficientes en el gen ApoE conduce a una la disminución de la concentración de un peróxido lipídico en la sangre a un nivel casi igual al de los ratones normales y es eficaz para prevenir o tratar la arteriosclerosis.

65 Por otro lado, en el caso de los ratones tratados con la muestra de control, Mevalotin, no se observó una disminución significativa en la cantidad de un peróxido lipídico en sangre en comparación con la muestra negativa.

Téngase en cuenta que no se observaron efectos secundarios durante la administración de las muestras de prueba y no hubo anomalías en los hallazgos patológicos después de la administración.

- 5 Los resultados mencionados anteriormente indican que el compuesto de ciclanostano, el compuesto de lofenol y la mezcla del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol tienen cada uno el efecto de inhibir la formación de un peróxido lipídico y son eficaces para prevenir o tratar la arteriosclerosis.

Tabla 1

Ratón/muestra		Cantidad de peróxido lipídico en sangre (concentración de MDA (μM))	valor de <i>p</i>
Ratón normal		0,5±0,19	-
Ratones deficientes en el gen ApoE	Muestra de prueba 1	0,62±0,01	0,00000002*
	Muestra de prueba 2	0,5±0,19	0,0001*
	Muestra de prueba 3	0,71±0,08	0,00003*
	Muestra de prueba 4	0,69±0,05	0,000002*
	Muestra de prueba 5	0,72±0,02	0,000003*
	Muestra de prueba 6	0,69±0,02	0,000003*
	Muestra control	0,93±0,05	0,11
	Muestra negativa	0,99±0,06	-

10

Ejemplo de referencia 2

En el ejemplo 2, se evaluaron cada uno de un compuesto de ciclanostano, un compuesto de lofenol y una mezcla del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol sobre el efecto de reducir el riesgo de arteriosclerosis a través del efecto de inhibir un peróxido lipídico, contando el número de lesiones ateroscleróticas (placas) en la arteria utilizando modelos de arteriosclerosis conocidos, ratones deficientes en el gen ApoE.

15

(1) Preparación de la muestra

20

Las muestras de prueba 1 a 6, una muestra de control y una muestra negativa se prepararon de la misma manera que en el ejemplo 1 anterior y cada una se utilizó para una prueba.

(2) Procedimiento de prueba

25

Ratones deficientes en el gen ApoE macho de seis semanas (comprados en Japan SLC, Inc.) fueron alimentados preliminarmente con una dieta rica en colesterol (fabricada por Research Diets, Inc.) durante 2 semanas y divididos en grupos, cada uno de 15 ratones.

30

A los ratones de cada grupo, se les administró la solución de muestra que incluye las muestras de prueba, la muestra de control o la muestra negativa por separado por vía oral una vez al día durante 39 días consecutivos utilizando sondas médicas en una cantidad de 1 ml por 25 g de peso corporal de ratón. Cuarenta días después del inicio de la administración, se fijó con formalina la parte de la aorta torácica y se tiñó con rojo aceite y se contó el número de placas.

35

(3) Resultados de la prueba

Los resultados de la prueba de este ejemplo se muestran en la tabla 2. La tabla 2 muestra el número de lesiones ateroscleróticas (placas) en las arterias de los ratones modelo tratados con las soluciones de muestra.

40

Los resultados revelaron que el número de placas de los ratones modelo tratados con la muestra negativa resultó ser 12,2, mientras que el número de placas de los ratones modelo tratados con las muestras de prueba 1 a 6 disminuyó a la mitad, a 5,0 a 6,2, y cada una de las muestras de prueba tuvo un efecto inhibitorio en la formación de placas en el endotelio arterial.

45

Por otro lado, en el caso de los ratones tratados con la muestra de control, Mevalotin, que es un fármaco para la hiperlipemia, no hubo diferencias significativas, aunque se observó que la formación de placas disminuía en comparación con la muestra negativa.

50

Téngase en cuenta que durante la administración y después de la misma, no se observaron efectos secundarios en términos de pesos corporales y hallazgos patológicos de los ratones.

Los resultados mencionados clarifican que el compuesto de ciclanostano, el compuesto de lofenol y la mezcla del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol tienen cada uno un efecto de inhibición de la formación de placas en la vena y redujeron el riesgo de arteriosclerosis mediante el efecto de inhibir la formación de un peróxido lipídico.

5

Tabla 2

Ratón/muestra		Número de placas formadas en la aorta torácica	valor de <i>p</i>
Ratón deficiente en el gen ApoE	Muestra de prueba 1	6,0±0,7	0,009*
	Muestra de prueba 2	5,6±1,5	0,0006*
	Muestra de prueba 3	6,2±1,9	0,008*
	Muestra de prueba 4	5,0±1,4	0,003*
	Muestra de prueba 5	5,6±2,1	0,005*
	Muestra de prueba 6	5,4±2,0	0,004*
	Muestra control	10,6±3,2	0,25
	Muestra negativa	12,2±3,0	-

Aplicabilidad industrial

10

La composición de la presente invención se puede administrar de manera segura e inhibe la oxidación de un componente biológico, en particular, inhibe eficazmente la formación de un peróxido lipídico en la sangre. Por lo tanto, la composición es efectiva para su utilización no terapéutica para mejorar o prevenir un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas, arrugas y una disminución de la elasticidad.

15

Además, el alimento o bebida de la presente invención es útil cuando se ingiere para prevenir las utilidades no terapéuticas mencionadas anteriormente y para reducir el riesgo de aparición de las mismas dado que el alimento o bebida se puede ingerir de manera segura e inhibe de manera eficaz la formación de un peróxido lipídico en un cuerpo vivo, en particular, en sangre. Además, la preparación externa para la piel de la presente invención es útil para mejorar o prevenir la pigmentación, tal como manchas o pecas, o para prevenir arrugas, una disminución de la elasticidad, y similares.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Utilización no terapéutica de un compuesto de lofenol para mejorar o prevenir un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas, arrugas y una disminución de la elasticidad.
2. Utilización, según la reivindicación 1, en el que el compuesto de lofenol se selecciona entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol, 4-metilestigmast-7-en-3-ol, y una combinación de los mismos.
- 10 3. Utilización no terapéutica de una composición que comprende un compuesto de lofenol y un material de base para mejorar o prevenir un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas y arrugas y una disminución de la elasticidad.
- 15 4. Utilización, según la reivindicación 3, en el que la composición es una preparación externa para la piel o un alimento o bebida.
5. Utilización, según la reivindicación 4, en el que el alimento o bebida contiene un emulsionante.
- 20 6. Composición que comprende un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol, para su utilización no terapéutica para mejorar o prevenir un síntoma de la piel seleccionado entre el grupo que comprende envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas, arrugas y una disminución de la elasticidad.
- 25 7. Composición, según la reivindicación 6, en el que la proporción de masas del compuesto de ciclanostano respecto al compuesto de lofenol es:
compuesto de ciclanostano: compuesto de lofenol = 6,3:2,7 a 5,1:4,9.
- 30 8. Composición, según la reivindicación 6 o 7, en la que la concentración total del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol es, como mínimo, el 0,0001% en masa.
- 35 9. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el compuesto de ciclanostano se selecciona entre 9,19-ciclanostan-3-ol y 24-metilen-9,19-ciclanostan-3-ol y el compuesto de lofenol se selecciona entre 4-metilcolest-7-en-3-ol, 4-metilergost-7-en-3-ol y 4-metilestigmast-7-en-3-ol.
- 40 10. Composición, según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, que es una preparación externa para la piel o un alimento o bebida.
- 45 11. Composición, según la reivindicación 10, en la que el alimento o bebida contiene un emulsionante.
12. Procedimiento para proporcionar una actividad para mejorar o prevenir de manera no terapéutica un síntoma de la piel seleccionado de entre grupo compuesto por envejecimiento, pigmentación, tal como manchas o pecas y arrugas y una disminución de la elasticidad a los alimentos o bebidas, que comprende añadir un compuesto de ciclanostano y un compuesto de lofenol al alimento o bebida para que la concentración total del compuesto de ciclanostano y el compuesto de lofenol en el alimento o bebida sea, como mínimo, el 0,0001% en masa.