



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 266 280**

51 Int. Cl.:

A61K 8/92 (2006.01)

A61K 8/97 (2006.01)

A61Q 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01982561 .1**

86 Fecha de presentación : **26.10.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1335701**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **20.08.2003**

54

Título: **Composición antiadiposa a base de extractos de bulbos de ajo y utilidades cosméticas y terapéuticas.**

30

Prioridad: **31.10.2000 FR 00 13973**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2007

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2007

73

Titular/es: **Pierre Fabre Dermo-Cosmetique**
45, place Abel-Gance
92100 Boulogne, FR

72

Inventor/es: **Tomatis, Isabelle**

74

Agente: **Gallego Jiménez, José Fernando**

ES 2 266 280 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).

ES 2 266 280 T3

DESCRIPCIÓN

Composición antiadiposa a base de extractos de bulbos de ajo y utilidades cosméticas y terapéuticas.

5 La invención se refiere a una composición de tratamiento tópico antiadiposa, y a las utilidades de esta composición y/o de extractos de bulbos de ajo como cosméticos para el tratamiento preventivo o curativo de la celulitis y de sobrecargas adiposas dérmicas localizadas, o como terapéuticos para el tratamiento de la obesidad.

10 Más del 90% de las mujeres tiene celulitis en un grado más o menos importante. Las causas de la celulitis son numerosas: predisposición genética, desregulación hormonal, errores dietéticos, problemas circulatorios, estrés o depresión. De forma esquemática, la celulitis corresponde a la intensificación del tejido adiposo en ciertas regiones del cuerpo, en particular sobre las caderas, las nalgas, las rodillas y los antebrazos. Este tejido adiposo o masa grasa del organismo está presente prácticamente bajo toda la superficie de la piel. La celulitis está a menudo asociada a una sobrecarga adiposa global, y la estabilidad de la masa grasa es un punto importante en el control del desarrollo de la
15 celulitis.

La celulitis está localizada en la dermis. En la hipodermis, la capa profunda de la dermis, las células adiposas, o adipocitos, se reúnen para formar lóbulos delimitados por tabiques (filas de fibras de colágeno) paralelos entre sí y perpendiculares a la superficie cutánea. El adipocito es una gran célula en la que el 80% del volumen está constituido por una o varias vacuolas de lípidos. Su tamaño es variable. Si la vacuola está sobrecargada de grasa, el volumen del adipocito aumenta y el tejido conjuntivo dérmico se densifica.
20

La celulitis depende también de criterios funcionales, ya que también es un cúmulo localizado, asociado a una insuficiencia del tono venoso y/o a una alteración del sistema linfático.
25

La primera deformación del tejido celulítico se produce en los adipocitos. Cuando el volumen de los adipocitos aumenta, los tabiques sufren un profundo estrechamiento que aparece en la superficie de la epidermis en forma de depresiones en ciertas zonas. Estas depresiones aparecen aún más si se pellizca la piel: es la piel de naranja.
30

La segunda deformación se sitúa en la sustancia fundamental. La sustancia fundamental se modifica según la cantidad de agua que retiene. Esto explica la pérdida de flexibilidad de la piel en una localización celulítica. La presión del agua retenida por la sustancia fundamental aplasta las células y por sí misma implica la degradación de las fibras de elastina y de colágeno.
35

Finalmente, la última consecuencia de una retención excesiva de agua en la sustancia fundamental es una compresión de los vasos sanguíneos y linfáticos. Esta compresión tiene como consecuencia una disminución del débito sanguíneo venoso y del débito linfático, que se experimenta tanto en el plano de la epidermis como en el de la hipodermis. Da como resultado un mal equilibrio sanguíneo y una eliminación deficiente de las toxinas y los desechos.
40

Desde un punto de vista metabólico, en el tejido adiposo, el adipocito funciona como una reserva de energía para el organismo.

Para asegurar su función de reserva de energía, el adipocito es capaz de almacenar la energía en forma de triglicéridos en sus gotitas lipídicas (esto es la lipogénesis) y después liberar esta energía en forma de ácidos grasos en la circulación sanguínea (esto es la lipólisis).
45

Este equilibrio entre estas dos vías metabólicas (lipogénesis y lipólisis) condiciona la adiposidad.

La función lipogénica del adipocito necesita la presencia de ácidos grasos, esencialmente procedentes de las lipoproteínas circulantes, ricas en triglicéridos.
50

En el aspecto catabólico, la lipólisis corresponde a la separación de los constituyentes de los triglicéridos adipocitarios en glicerol por un lado, y en ácidos grasos por otro lado. Esta lipólisis se realiza bajo la acción de una enzima limitante, la lipasa sensible a hormonas. La activación de la lipasa sensible a hormonas depende del contenido en AMP cíclico. En el tejido adiposo humano, las hormonas y diversos agentes son capaces de modular las concentraciones de AMPc intracelular, y participan por tanto en el control de la lipasa sensible a hormonas, y por lo tanto en la lipólisis.
55

Actualmente, todas las cremas adelgazantes conocidas contienen al menos un agente activo que favorece la lipólisis y/o inhibe la lipogénesis, o que pretende restaurar la microcirculación capilar y linfática.
60

Sin embargo, a pesar de la diversidad de cremas adelgazantes puestas a punto actualmente y del gran número de terapias anexas propuestas en el tratamiento de la celulitis (estimulación eléctrica, calor, masajes,...), ningún tratamiento resulta realmente eficaz para luchar contra la celulitis.
65

Paralelamente, desde hace algunos años se han puesto en evidencia los mecanismos implicados en la expansión de la masa grasa.

El excesivo desarrollo de la masa adiposa está relacionado habitualmente con un aumento en el volumen de los

ES 2 266 280 T3

adipocitos y en su contenido en triglicéridos, sin que haya una elevación en su número: hablamos de hipertrofia. En ciertos casos de exceso de peso, la hipertrofia está acompañada por una hiperplasia, es decir, por un aumento en el número de células adiposas.

5 Ahora también se ha demostrado que el número de células grasas no se determina en el periodo perinatal, pudiéndose efectuar la formación de los adipocitos a lo largo de toda la vida. Esta se realiza a partir de células precursoras, los preadipocitos. El preadipocito es una célula delgada con una morfología fibroblástica: es ésta y no el adipocito quien es capaz de multiplicarse.

10 Esquemáticamente, la diferenciación terminal adipocitaria se realiza en dos etapas, con la transformación del preadipocito en adipocito maduro, siendo este último capaz de acumular triglicéridos.

No obstante, aunque tales constataciones abren una nueva vía interesante para el tratamiento de la celulitis, no se ha seguido su efecto en la práctica por no haber encontrado los principios activos que permiten, mediante una aplicación tópica, provocar una inhibición de la conversión adipocitaria de los preadipocitos en adipocitos maduros.

15 La presente invención pretende satisfacer esta laguna y tiene como objetivo principal proporcionar una composición terapéutica o cosmética para el tratamiento antiadiposo, mediante aplicación tópica en uso externo (sobre la piel), actuando especialmente de forma muy eficaz sobre el bloqueo de la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos.

20 Más particularmente, la invención pretende proponer un tratamiento mejorado, cosmético o terapéutico, de la celulitis, de las sobrecargas adiposas dérmicas localizadas y de la obesidad.

25 La invención pretende además proponer nuevas utilizaciones, cosméticas o terapéuticas, de extractos -especialmente de extractos no acuosos- de bulbos de *Allium sativum* (ajo).

En todo el texto, el término “bulbos” engloba tanto los bulbos de la planta (grupos de dientes de ajo) como los dientes de ajo separados entre sí, pelados o no.

30 La invención pretende también proponer nuevas composiciones a base de extractos de bulbos de ajo y sus aplicaciones, especialmente con fines cosméticos o terapéuticos.

Otro objetivo de la invención es proporcionar una composición terapéutica que actúe sobre los adipocitos hipertrofiados maduros en el marco del tratamiento de la obesidad.

35 En todo lo que sigue, los términos que definen los extractos (extracto, aceite esencial, absoluto, concreto, oleorresina,..) se utilizan según la terminología definida por la norma NF T 75-006 (febrero de 1998).

40 La invención se refiere por tanto a una composición de tratamiento tópico de uso externo tal como la definida por la reivindicación 1. Una composición según la invención se caracteriza porque está constituida por:

- una cantidad eficaz de al menos un agente activo antiadiposo elegido entre los extractos de bulbos de *Allium sativum*, con excepción de una oleorresina de extracción extraída con hexano,
- 45 • opcionalmente, uno o varios de otros agentes activos complementarios, con excepción de los extractos de *Nymphaeaceae*,
- un excipiente cosmético o farmacéuticamente aceptable y adaptado para una aplicación tópica de uso externo -especialmente sobre la piel-.

50 Ventajosamente, la composición según la invención comprende una cantidad de al menos un agente activo antiadiposo adaptado para al menos inhibir sensiblemente la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos maduros, sin provocar sensiblemente irritación o sensibilización cutáneas.

55 Ventajosamente y según la invención, la composición comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo antiadiposo elegido entre los extractos no acuosos de bulbos de *Allium sativum*.

Ventajosamente y según la invención, la cantidad de extracto(s) de bulbos de *Allium sativum* está comprendida entre 3 ppm y 20 ppm -especialmente del orden de 10 ppm-.

60 En una primera forma de realización, y según la invención, la composición comprende como agente activo antiadiposo, un aceite esencial de bulbos de *Allium sativum* y un agente emulsionante.

65 Adicionalmente, con objeto de realizar una crema aplicable por vía tópica, y de forma ventajosa, la mezcla aceite esencial/agente emulsionante es incorporada en un gel y un excipiente líquido tal como agua.

En una segunda forma de realización, y según la invención, la composición comprende como agente activo antiadiposo, al menos un absoluto de bulbos de *Allium sativum* en disolución acuosa. Ventajosamente y según la invención,

ES 2 266 280 T3

comprende al menos un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído de bulbos de *Allium sativum*. Ventajosamente y según la invención, comprende además al menos un absoluto obtenido a partir de una oleorresina de extracción extraída de bulbos de *Allium sativum*.

5 Más particularmente, una composición según la invención se caracteriza ventajosamente porque comprende, como agente activo antiadiposo, al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* elegido entre un aceite esencial, un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con hexano, un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con acetato de etilo, un absoluto obtenido a partir de una oleorresina de extracción extraída con acetona.

10 Según la invención, para una composición que comprende un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con hexano, la cantidad de éste está comprendida ventajosamente entre 3 ppm y 20 ppm -especialmente del orden de 10 ppm-.

15 Según la invención, para una composición que comprende al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* elegido entre un aceite esencial, un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con acetato de etilo, un absoluto obtenido a partir de una oleorresina de extracción extraída con acetona, la cantidad de extracto(s) está comprendida ventajosamente entre 5 ppm y 20 ppm -especialmente del orden de 10 ppm-.

20 Debe mencionarse que en la práctica de la presente invención, aunque los diferentes absolutos estén diluidos al 25% en etanol, la proporción de absoluto(s) en ppm de las diferentes composiciones según la invención se refiere a que tienen una cantidad de absoluto(s) "puro(s)", es decir, un absoluto que contiene menos del 2% de etanol residual.

25 La invención se basa así en el descubrimiento muy sorprendente e inesperado de que los extractos de bulbos de *Allium sativum* presentan una actividad muy eficaz para bloquear la diferenciación de las células adiposas.

Deben mencionarse que desde hace muchos siglos se sabe que *Allium sativum* tiene una acción antiséptica, antivirica, cardioprotectora, tónica, diurética,...

30 EP-0923 937 describe una composición para el tratamiento de alteraciones de la piel tales como alergias, despigmentaciones, micosis, grietas, hiperqueratosis, cortes, quemaduras, que comprende al menos dos extractos de plantas en forma de aceite o de polvo obtenidos mediante la extracción con disolventes a partir de plantas secas. Se trata por tanto de oleorresinas de extracción (o resinoides). En los diferentes extractos, la composición comprende del 1 al 3% de una oleorresina de extracción de ajo extraída con hexano, que no presenta actividad antiadiposa.

35 GB-1106551 describe la utilización de extractos de plantas de la familia *Nymphaeaceae* como agentes activos para el tratamiento terapéutico de neoplasmas y de la celulitis. Las composiciones descritas también incluyen uno o varios aceite(s) esencial(es) complementario(s) de plantas de otras especies, especialmente de la familia *Cruciferaeae* (por ejemplo, el aceite de mostaza o el aceite de rábano) o de la familia *Liliaceae* (por ejemplo, el aceite de ajo), que producen un efecto de estabilización de los extractos de *Nymphaeaceae*, y un efecto sinérgico con estos extractos. Para el tratamiento de la celulitis por vía tópica, los aceites esenciales se disuelven en aceite de oliva. Este documento indica que dichos aceites esenciales complementarios no tienen ningún efecto propio aisladamente.

40 EP-0333548 describe emulsiones acuosas estables de aceite esencial de naranja que comprenden de 1 a 45 partes en peso de aceite esencial; de 0,01 a 1 parte en peso de un emulsionante no iónico elegido entre glicéridos de azúcar y ésteres de azúcar; de 0,2 a 1,5 partes en peso de goma xántica, y el complemento en peso de agua. Estas emulsiones pueden utilizarse para la preparación de concentrados de aromatización de productos alimenticios, especialmente de bebidas sin alcohol y de confitería, o de concentrados para cosméticos. Este documento indica teóricamente que todas las "esencias" de plantas (de hecho, cualquier extracto) puede utilizarse en la emulsión, y entre ellos menciona por tanto especialmente "la esencia de ajo". No obstante, no proporciona formas de realización más que en el caso de la esencia de naranja. O, con las proporciones indicadas, una emulsión estable de aceite esencial no puede obtenerse con todos los aceites esenciales conocidos, y en particular con el aceite esencial de ajo. Este documento no procura por tanto ninguna enseñanza realista relativa a una composición a base de aceite esencial de ajo.

45 JP-04 338 336 describe comprimidos para el tratamiento de la obesidad por vía oral que comprenden extractos de ajo obtenidos a partir de ajo seco y de una extracción con agua o con etanol. Este documento pretende por tanto valorar el efecto hipolipidemiante bien conocido de ciertos extractos de ajo en la sangre circulante.

50 FR-2804319 publicado el 3 de agosto de 2001 describe una composición cosmética adelgazante que comprende un extracto de planta que contiene ANP, obtenido necesariamente mediante extracción con agua y a partir de tallos, hojas y pétalos de plantas. Este documento cita diversas plantas utilizables, entre ellas el ajo, pero no describe una composición que comprenda un extracto de bulbos de *Allium sativum*. El mecanismo de acción de la composición consiste en favorecer la lipólisis de los adipocitos, pero en ningún caso se trata la transformación de los preadipocitos en adipocitos maduros.

65 Así, nada en el conocimiento actual dejaría presagiar que la utilización de extractos de bulbos de *Allium sativum* podría conducir a la aparición de una nueva generación de cremas adelgazantes que actuaran no solamente sobre los mecanismos de almacenamiento/liberación de las grasas (es decir, lipogénesis/lipólisis), sino especialmente sobre el proceso de diferenciación de los preadipocitos en adipocitos maduros.

ES 2 266 280 T3

Los extractos de *Allium sativum* según la invención actúan localmente sobre la célula adiposa sin implicar la liberación en la circulación sanguínea de una parte de sus ácidos grasos que, por no haber sido quemados, podrían resultar perjudiciales en términos de salud (depósito sobre la pared arterial o el tejido intraabdominal).

5 Por lo tanto, los extractos de *Allium sativum* según la invención actúan sobre un aspecto nuevo de la lucha contra la celulitis: limitando el reclutamiento de preadipocitos inactivos, limitan la expansión del tejido adiposo.

10 Pero ésta no es su única eficacia, ya que resulta que con un único agente activo antiadiposo según la invención se proporcionan varias claves para luchar contra la celulitis. En efecto, un agente antiadiposo según la invención también asegura una buena vascularización del tejido adiposo reduciendo las tasas de agentes vasopresores.

15 Los extractos de *Allium sativum* según la invención constituyen por tanto agentes activos antiadiposos que presentan una eficacia máxima que hace inútil multiplicar las combinaciones de activos en las formulaciones cosméticas o terapéuticas adelgazantes.

20 Otros experimentos han permitido igualmente constatar, de forma inesperada, que los agentes activos antiadiposos según la invención también son activos sobre los adipocitos hipertrofiados maduros. Actúan por tanto sobre los dos procesos de crecimiento adiposo, la hiperplasia y la hipertrofia, lo que permite utilizarlos con éxito en el ámbito terapéutico para el tratamiento de la obesidad.

Otra ventaja constatada de los agentes activos antiadiposos según la invención reside en el hecho de que los fenómenos obtenidos son reversibles y que, por consiguiente, no conducen a un bloqueo del mecanismo fisiológico.

25 Adicionalmente, la eficacia de los agentes activos antiadiposos según la invención reside especialmente en la disminución del reclutamiento de los preadipocitos inactivos, las composiciones terapéuticas o cosméticas según la invención constituyen un cuidado del cuerpo, que de forma preferente se aplica en tratamiento externo sobre las zonas de la piel a tratar al menos una vez al día, todos los días del año.

30 En este caso, la composición según la invención no necesita ningún otro agente activo que éste según la invención, y el (los) extracto(s) de *Allium sativum* puede(n) constituir el (los) único(s) agente(s) activo(s) antiadiposos de dicha composición. Consecuentemente, la composición según la invención está exenta de un agente activo complementario. En particular, preferiblemente el (los) extracto(s) de bulbos de *Allium sativum* es (son) el (los) único(s) extracto(s) de planta de una composición según la invención.

35 Sin embargo, una composición según la invención puede utilizarse igualmente para los denominados cuidados "flash" o de efecto inmediato consistentes en efectuar un tratamiento durante 2 ó 3 meses, especialmente antes del período estival. En este caso, comprende ventajosamente consigo un agente activo complementario consistente en un agente lipolítico de cualquier tipo conocido. Ventajosamente, una composición según la invención comprende al menos un agente lipolítico elegido entre los agentes lipolíticos de origen natural (tal como la cafeína y los agentes lipolíticos) sintético (compuesto(s) de bases xánticas), capaces de estimular la síntesis de AMPc.

Otros agentes activos complementarios, especialmente con un efecto cosmético, pueden asociarse a los agentes activos antiadiposos según la invención.

45 Una composición según la invención puede contener un cierto número de agentes capaces de: estabilizar la red elástica (por ejemplo, derivados del silicio); y/o procurar un efecto tensor inmediato (incorporación de polímeros sintéticos o de proteínas vegetales (soja, germen de trigo); y/o asegurar una hidratación óptima (incorporación de agentes humectantes y/o de agentes reestructurantes).

50 Ventajosamente, una composición según la invención no requiere la incorporación de agentes susceptibles de mejorar su poder de penetración (tales como los exfoliantes).

Asimismo, no es necesario incorporar a una composición según la invención agentes susceptibles de mejorar la microcirculación cutánea.

55 La composición según la invención puede comprender cualquier excipiente compatible con los agentes activos antiadiposos según la invención, farmacéutica o cosméticamente aceptables, y puede comprender cualquier coadyuvante apropiado de entre gelificantes, perfumes, conservantes, estabilizantes, colorantes,... que permitan obtener la forma galénica deseada y apropiada. Una composición según la invención puede estar exenta de goma xántica.

60 En el caso de un aceite esencial de bulbos de *Allium sativum* se puede utilizar como agente emulsionante especialmente el producto denominado Liposol, comercializado por la empresa SIEGEN (Ginebra, Suiza), o cualquier otro emulsionante, especialmente cualquier emulsionante que no sea un emulsionante glicérido de azúcar ni un éster de azúcar.

65 La cantidad de emulsionante utilizada se adapta para obtener la emulsión deseada. En la práctica es mucho más importante -típicamente 50 veces- que la de aceite esencial.

ES 2 266 280 T3

En el caso de un absoluto en disolución acuosa, la composición según la invención se presenta ventajosamente en forma de una simple loción.

Algunos ejemplos de realización de una composición según la invención son los siguientes.

Para la realización de una crema aplicable por vía tópica se incorpora en primer lugar el aceite esencial de *Allium sativum* en un agente emulsionante tal como Liposol (SIEGEN, Suiza), siendo las proporciones respectivas en volumen del orden de, por ejemplo, el 0,001% de aceite esencial, el 0,05% de Liposol y un complemento hasta el 100% de excipiente.

Con los absolutos se pueden preparar, por ejemplo, lociones. Como ejemplo, las cantidades en concentración en volumen de los diversos constituyentes pueden ser las siguientes:

- Composición nº 1:

- Absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de un concreto extraído con hexano: del 0,0003% al 0,002%
- Excipiente: concentración adaptada para obtener el 100%

- Composición nº 2:

- Absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de un concreto extraído con acetato de etilo: del 0,0005% al 0,002%
- Excipiente: concentración adaptada para obtener el 100%

- Composición nº 3:

- Absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de una oleoresina de extracción extraída con acetona: del 0,0005% al 0,002%
- Excipiente: concentración adaptada para obtener el 100%.

Una composición según la invención es extremadamente simple y poco costosa.

La invención se extiende a un procedimiento de tratamiento cosmético y/o terapéutico preventivo o curativo de la celulitis, de las sobrecargas adiposas dérmicas localizadas o de la obesidad, caracterizado porque se aplica por vía tópica sobre las zonas de piel que se van a tratar al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* como agente activo antiadiposo. Por tratamiento de las sobrecargas adiposas dérmicas se entiende un tratamiento de la masa grasa localizada tanto a nivel de la dermis como de la hipodermis.

La invención se refiere también a un procedimiento de tratamiento caracterizado porque se utiliza una composición según la invención.

La invención se refiere también a la utilización de al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* como agente activo antiadiposo para el tratamiento cosmético preventivo o curativo, mediante su aplicación tópica sobre las zonas de la piel que se van a tratar, de la celulitis y de sobrecargas adiposas dérmicas localizadas.

La invención se refiere también a la utilización de al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* como agente activo antiadiposo para la preparación de una composición terapéutica para el tratamiento preventivo o curativo, mediante su aplicación tópica sobre las zonas de la piel que se van a tratar (vientre, muslos, caderas, nalgas, acumulaciones de grasa, extremidades...) de la obesidad. La invención se refiere también a un procedimiento de preparación de una composición terapéutica para el tratamiento preventivo o curativo, mediante su aplicación tópica sobre las zonas de la piel que se van a tratar, de la obesidad, caracterizado porque se incorporan la composición una cantidad eficaz de al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* como agente activo antiadiposo.

Ventajosamente, en un procedimiento o una utilización según la invención, se utiliza una cantidad de al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* adaptada para provocar al menos sensiblemente una inhibición de la diferenciación de los preadipocitos en adipocitos maduros y/o para al menos limitar o inhibir sensiblemente la hipertrofia de los adipocitos maduros, y esto sin provocar una irritación ni una sensibilización cutáneas.

La invención se extiende también a un procedimiento de inhibición extracorporal de la conversión adipocitaria de los preadipocitos en adipocitos maduros, caracterizado porque se pone una cantidad eficaz de al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* en contacto con los preadipocitos o con un tejido biológico que los incorpora.

Ventajosamente, en un procedimiento o una utilización según la invención, se utiliza, como agente(s) activo(s) antiadiposo, exclusivamente uno o varios extractos(s) no acuoso(s) de bulbos de *Allium sativum*.

ES 2 266 280 T3

Ventajosamente y según la invención, se utilizan entre 3 ppm y 20 ppm de extracto(s) de bulbos de *Allium sativum*.

5 Ventajosamente y según la invención, se utiliza, como agente activo antiadiposo, al menos un aceite esencial y al menos un agente emulsionante. En una variante, ventajosamente y según la invención se utiliza, como agente activo antiadiposo, al menos un absoluto en disolución acuosa. Ventajosamente y según la invención se utiliza, como agente activo no adiposo, al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* elegido entre un aceite esencial; un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con hexano; un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con acetato de etilo; un absoluto obtenido a partir de una oleoresina de extracción extraída con acetona.

10 Ventajosamente, en un procedimiento o una utilización según la invención, se utiliza una composición según la invención. La invención se refiere también más generalmente a una composición adaptada para poner en práctica un procedimiento de tratamiento (cosmético y/o terapéutico) o un procedimiento de inhibición según la invención.

15 La invención se refiere también a una composición, a un procedimiento de tratamiento -especialmente cosmético-, a un procedimiento de preparación de una composición terapéutica, a una utilización, caracterizados en combinación por todas o parte de las características mencionadas anteriormente o a continuación.

20 La eficacia de la invención surge de los resultados de los ejemplos 1 a 4 descritos a continuación e ilustrados en referencia a las figuras 1A a 1F, 2A y 2B, 3A y 3B, anexas:

- las figuras 1A a 1F, 2A y 2B son fotografías microscópicas de células adiposas.

- Las figuras 3A y 3B son fotografías de geles de electroforesis.

25 Los ejemplos 1, 2, 3 y 4 ilustran la eficacia biológica sobre los procesos de hiperplasia y de hipertrofia adipocitarias de un aceite esencial de bulbos de *Allium sativum* (denominado HE); de un absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de un concreto extraído con hexano (denominado ACH); de un absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de concreto extraído con acetato de etilo (denominado ACAE); de un absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de una oleoresina de extracción extraída con acetona (denominado AOA). Las modalidades de preparación de las disoluciones HE, ACH, ACAE y AOA, los modelos celulares utilizados, así como las modalidades de tratamiento, se detallan a continuación.

Preparación de las disoluciones HE, ACH, ACAE y AOA:

35 • Preparaciones de la disolución de HE

Se prepara una disolución de HE introducida en el medio de cultivo diluyendo al 1/10 en agua para cultivo celular (Eurobio®, Francia) una disolución madre de HE (comercializada por SIGMA-ALDRICH FINE CHEMICALS; "Garlic oil, Chinese", ref. W250309) formada por 18,4 µl de HE y 981,6 µl de Liposol (emulsionante natural a base de sustancias extraídas de membranas de células vegetales, comercializado por SIEGEN, Suiza). Se prepara una disolución testigo introducida en el medio de cultivo diluyendo al 1/10 en agua para cultivo celular (Eurobio®, Francia), una disolución madre testigo formada por 18,4 µl de agua para cultivo celular (Eurobio®, Francia) y 981,6 µl de Liposol.

45 • Preparaciones de las disoluciones acuosas absolutas ACH, ACAE y AOA

Los absolutos según la invención se preparan según un procedimiento que por sí mismo es clásico, bien conocido y bien definido en la industria de la perfumería. Esquemáticamente, un absoluto es un extracto resultante de al menos dos etapas de extracción. La primera etapa se realiza con un disolvente de extracción volátil no acuoso -especialmente no bencénico- y permite obtener un concreto cuando el material vegetal de partida es fresco o está descongelado (después de haber sido congelado para su conservación), o una oleoresina cuando dicho material se utiliza en estado seco. La segunda etapa se realiza con etanol como disolvente. Los absolutos ACH, ACAE y AOA se obtienen mediante un procedimiento aplicado sobre bulbos de *Allium sativum*.

55 Para la obtención de un absoluto ACH, se pelan los dientes de ajo frescos, y después se trituran mecánicamente.

Entonces se realiza una extracción con hexano. Mediante un calentamiento moderado, sin llegar a ebullición, y después de la evaporación total del hexano, se recupera el concreto. Éste contiene las ceras y los productos aromáticos. A temperatura ambiente, presenta un aspecto pastoso de color amarillo.

60 Tras la disolución de este concreto en etanol mediante lavados, la disolución se filtra y después se congela a -10°C, para eliminar las ceras. Tras una destilación con etanol se tiene el absoluto ACH. Diluido al 25% en etanol, se presenta bajo el aspecto de una disolución límpida amarillo claro, con un fuerte olor.

65 El ACAE se prepara según un protocolo comparable al de la obtención del ACH, consistiendo la primera etapa esta vez en una extracción con acetato de etilo.

El absoluto ACAE, diluido al 25% en etanol, es una disolución límpida marrón claro, con un olor moderado.

ES 2 266 280 T3

El AOA se prepara según un protocolo comparable al de la obtención del ACH, realizándose la primera extracción esta vez con acetona, a partir de dientes de ajo previamente sometidos a una etapa de secado. Como resultado de esta primera extracción se obtiene una oleorresina de extracción. A temperatura ambiente está en forma de una pasta de color marrón muy oscuro.

Ésta sufre entonces una destilación con etanol para obtener finalmente el absoluto AOA.

Diluido al 25% en etanol, el absoluto AOA se presenta en forma de una disolución límpida de color marrón, poco olorosa.

Las disoluciones de ACH, ACAE y AOA introducidas en medio de cultivo se preparan diluyendo, al 1/10 en agua para cultivo celular (Eurobio®, Francia), disoluciones madres de cada absoluto (ACH, ACAE o AOA) formadas por 18,4 μl del absoluto (ACH, ACAE o AOA) y 981,6 μl de agua para cultivo celular (Eurobio®, Francia).

Modelos celulares utilizados

Los mecanismos implicados en el proceso de diferenciación adipocitaria se han estudiado desde hace muchos años *in vitro* (revisión general: Klaus S., BioEssays, 19: 215-223, 1997).

Las actividades biológicas de HE, ACH, ACAE y AOA se evidencian a partir de cultivos de células 3T3-F442A (línea celular de origen murino, utilizada por su capacidad para acumular lípidos), y después se confirman sobre cultivos primarios de preadipocitos humanos.

Las células se siembran en placas de 6 pocillos (densidad de siembra: 15.000 células/pocillo) y se mantienen hasta la confluencia en medio DMEM-10% SVD y antibióticos. En la confluencia, los preadipocitos se cultivan entonces en medio DMEM-10% SVF e insulina. Las células tratadas se mantienen en el medio de cultivo, al que se añade al final 25 μl de una de las disoluciones que se van a probar (HE, o ACH; o ACAE, o AOA) por mililitro de medio de cultivo. Los preadipocitos 3T3-F442A testigo se cultivan en el medio de cultivo al que se añaden 25 μl de disolución testigo por mililitro de medio de cultivo. El medio de cultivo se renueva cada 48 horas.

Primocultivos de Preadipocitos humanos

Los preadipocitos humanos (ZenBio®, EE.UU.) se cultivan según las instrucciones del proveedor. A su recepción, los preadipocitos humanos son cultivados en el medio adecuado proporcionado, al que se añaden al final entre 3 μl y 10 μl de una de las disoluciones que se van a probar (HE, o ACH, o ACAE, o AOA) por mililitro de medio de cultivo. Los preadipocitos testigo se mantienen en cultivo en el medio solo. El medio de cultivo se renueva cada 3 días.

Ejemplo 1

Efecto de las disoluciones de HE, ACH, ACAE o AOA sobre la morfología adipocitaria (figuras 1A a 1F)

Después de 7 días (células 3T3-F442A) y de 9 días (preadipocitos humanos) de tratamiento, se ha estudiado el efecto de las disoluciones de HE, ACH, ACAE y AOA sobre el proceso de diferenciación según criterios morfológicos, mediante la observación al microscopio de los cultivos tratados y de los cultivos testigo. Las células se consideran como diferenciadas mediante un análisis morfológico con microscopía en fase inversa acoplado a una cámara CCD, cuando adquieren un contorno redondo y su citoplasma está totalmente lleno de gotitas lipídicas. Se constata que las disoluciones de HE, ACH, ACAE o AOA inhiben la diferenciación celular de los preadipocitos murinos 3T3-F442A (figuras 1A a 1C).

Después de 7 días de tratamiento crónico, las disoluciones de HE (figura 1A), o de ACH (figura 1B), inducen una disminución significativa en el número de adipocitos maduros desarrollados. La mayoría de las células conserva su morfología fibroblástica preadipocitaria con una inhibición muy neta de la acumulación lipídica. Aunque no están ilustrados en las figuras, se obtienen los mismos resultados con las disoluciones de ACAE y de AOA. Las células 3T3-F442A testigo (figura 1C) siguen el proceso normal de diferenciación terminal y adquieren las características morfológicas de los adipocitos maduros, con un citoplasma lleno de gotitas de triglicéridos, como atestigua la fuerte refringencia.

También se constata que las disoluciones de HE, ACH, ACAE o AOA inhiben el proceso de diferenciación terminal de los preadipocitos humanos.

Los preadipocitos humanos cultivados en presencia de una disolución de HE (figura 1D), o de una disolución de ACH (figura 1E) conservan una morfología preadipocitaria: las células humanas permanecen fusiformes con muy pocas gotitas lipídicas intracitoplásmicas detectables. Aunque no están ilustrados en las figuras, se obtienen los mismos resultados con las disoluciones de ACAE y de AOA. Comparativamente, los preadipocitos humanos testigo (figura 1F) pierden su morfología fibroblástica, con la aparición de una forma esférica y la existencia de numerosas vesículas lipídicas intracitoplásmicas identificables por su fuerte refringencia.

ES 2 266 280 T3

El tratamiento crónico con aceite esencial de bulbos de *Allium sativum* (HE), el absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de un concreto extraído con hexano (ACH), el absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de un concreto extraído con acetato de etilo (ACAE), el absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de una oleoresina de extracción extraída con acetona (AOA) limitan los cambios morfológicos y bioquímicos característicos de la diferenciación adipocitaria. Tras el contacto con HE, ACH, ACAE y AOA, los preadipocitos ya no son sensibles al entorno hormonal que regula su metabolismo lipídico y que permite normalmente la conversión de los preadipocitos en células adiposas diferenciadas maduras.

Ejemplo 2

Efecto de las disoluciones de HE, ACH, ACAE o AOA sobre la morfología de los adipocitos hipertrofiados maduros (figuras 2A y 2B)

En la confluencia, los preadipocitos 3T3-F442A se cultivan durante 4 días en medio diferenciante (DMEM-10% SVF e insulina). En estas condiciones las células pasan al estadio de “adipocitos maduros”, cuyo volumen y contenido en triglicéridos ha aumentado. Entonces las células se tratan como anteriormente.

En comparación con los adipocitos maduros testigo (figura 2B), que tienen una voluminosa forma esférica y una acumulación importante de vesículas lipídicas intracitoplásmicas, los adipocitos maduros tratados con una disolución de HE (figura 2A) tienen una morfología celular menos redondeada y un contenido en vesículas lipídicas intraadipocitarias fuertemente disminuido, de forma que la disolución de HE, según la invención resulta eficaz en el proceso de limitación de la hipertrofia adipocitaria, invirtiendo el proceso de diferenciación. Los mismos resultados se obtienen con las disoluciones de ACH, o ACAE o AOA según la invención.

Ejemplo 3

Efecto de las disoluciones de HE, ACH, ACAE o AOA sobre la expresión del ARNm de PPAR γ 2 (figuras 3A y 3B)

La diferenciación de los adipocitos es un componente importante del desarrollo del tejido adiposo y de la obesidad. El proceso de diferenciación adipocitaria se caracteriza *in vitro* por la inducción programada de diferentes genes que regulan la lipólisis lipoproteica, la captación de ácidos grasos por parte de la célula y la síntesis de ácidos grasos y de triglicéridos. Esquemáticamente, estos genes pueden clasificarse como marcadores de la diferenciación del tipo: muy precoces (tal como la expresión del ARNm de la lipoproteína lipasa), precoces (tal como la expresión del ARNm de PPAR γ 2) o tardíos (tal como la expresión de la leptina) (revisión general: Morrison R. F., Farmer S. R., J. Cell. Biochem Suppl. 32/33: 59-67, 1999). Así, el estadio de diferenciación de los adipocitos puede ser establecido de forma precisa estudiando el nivel de expresión de los ARNm pertinentes (ARNm de PPAR γ 2) o mediante el nivel de expresión de la leptina.

La familia de los receptores nucleares de tipo PPAR (“Peroxisomal Proliferator-Activated Receptor”) está constituida por 3 subtipos: PPAR α , PPAR δ , PPAR γ . PPAR α se expresa fuertemente en el hígado, allí regula la expresión de los genes implicados en el metabolismo lipídico. La expresión de PPAR δ es ubicua; la función de este receptor todavía está por determinar. PPAR γ existe en forma de dos isoformas, PPAR γ y PPAR γ 2. Es PPAR γ 2 la que se expresa fuertemente en el tejido adiposo de los mamíferos. Cuando la PPAR γ 2 se activa, induce la transcripción de varios genes adipocitarios que codifican para las proteínas y las enzimas implicadas en la creación y el mantenimiento del fenotipo adipocitario. Juega por tanto un papel principal en la diferenciación y el metabolismo de las células adiposas.

El efecto sobre la expresión del ARNm de PPAR γ 2 de las disoluciones de HE, ACH, ACAE o AOA se ha determinado después de 3 días (figura 3A, células 3T3-F442A) o de 6 días (figura 3B, pre-adipocitos humanos) de tratamiento. El contenido en ARNm de PPAR γ 2 se analiza mediante RT-PCR (“Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction”), después de previamente haber: purificado el ARN según el procedimiento del kit RNeasy Total RNA System (Qiagen®), cuantificado el contenido en ARN de las muestras mediante la medida y la relación de las absorbancias a 260 y 280 nm, y verificado, tras una migración en gel de agarosa, la calidad de los ARN obtenidos.

Para la etapa de RT, se sintetiza el ADN complementario (ADNc) a partir de 1 μ g de ARN total (3T3-F442A) o de 0,2 μ g de ARN total (preadipocitos humanos). Las amplificaciones del ADNc que codifica para PPAR γ 2 se obtienen en presencia de cebadores Sentido y Antisentido adecuados (Genset®, cotejese la Tabla 1). Los tamaños de los productos de la PCR son de 307 pares de bases (células 3T3-F442A) y de 582 pares de bases (preadipocitos humanos). Se han realizado los controles adecuados (etapas de transcripción inversa y amplificación mediante PCR). Las mezclas de PCR se han sometido a 22 ciclos (células 3T3-F442A) o 35 ciclos (preadipocitos humanos) de amplificación mediante desnaturalización (2 minutos a 94°C), hibridación (1 minuto a 60°C) y elongación (6 minutos a 72°C). Los productos de la PCR se analizan mediante electroforesis en gel de agarosa y se visualizan con bromuro de etidio.

ES 2 266 280 T3

TABLA 1

	PPAR γ 2 murino	PPAR γ 2 humano
Sentido	5'-TGTTGACCCAGAGCATGGTGCCT-3'	5'-GCGATTCCTTCACTGATAC-3'
Antisentido	5'-CAGGTTCTACTTTGATCGCACTT-3'	5'-GCATTATGAGACATCCCCAC-3'

El nivel de expresión del factor de transcripción adipogénico PPAR γ 2 está fuertemente disminuido cuando las células 3T3-F442A han estado en contacto con una disolución de HE (figura 3A, resultado 2), con una disolución de ACH (figura 3A, resultado 3), con respecto a las células testigo, como atestigua la intensidad de la banda (figura 3A, resultado 1). Se obtienen los mismos resultados con la disolución de ACAE y con la disolución de AOA.

Igualmente, las disoluciones de HE, ACH, ACAE o AOA según la invención inhiben significativamente la expresión del ARNm PPAR γ 2 de los preadipocitos humanos (figura 3B, ilustrando el resultado 5 un tratamiento con una disolución de HE, e ilustrando el resultado 6 un tratamiento con una disolución de ACH), con respecto a los preadipocitos humanos testigo (figura 3B, resultado 4).

El aceite esencial de bulbos de *Allium sativum* (HE), el absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de un concreto extraído con hexano (ACH), el absoluto bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de un concreto extraído con acetato de etilo (ACAE), el absoluto de bulbos de *Allium sativum* obtenido a partir de una oleorresina de extracción extraída con acetona (AOA), actúan sobre el programa de diferenciación disminuyendo la expresión del mensajero de PPAR γ 2.

Ejemplo 4

Efecto de HE, ACH, ACAE y AOA sobre la secreción de leptina

La capacidad de HE, ACH, ACAE y AOA de inhibir el proceso de diferenciación de los preadipocitos humanos se ha determinado mediante la medida cuantitativa de las tasas de leptina secretada en el medio de cultivo de los diferentes ensayos. En efecto, la leptina codificada por el gen *ob*, sintetizada y secretada por los adipocitos, es considerada como un marcador tardío del proceso de diferenciación adipocitaria. *In vitro*, la secreción basal de leptina aumenta progresivamente a lo largo del proceso de conversión de los preadipocitos en adipocitos maduros (MacDougald, O. A. y col., Proc Natl Acad Sci, EE.UU., 92: 9034-9037, 1995).

El efecto sobre la secreción de la leptina de las disoluciones de HE, ACH, ACAE y AOA se ha estudiado sobre un periodo de tratamiento de 9 días (preadipocitos humanos). Se han medido en las tasas de leptina secretada por las células testigo y por las células tratadas en los diferentes medios de cultivo, recogidas a los 3, 6 y 9 días (días de renovación del medio). La determinación cuantitativa de las tasas de leptina liberada se realiza mediante dosificación ELISA (R&D Systems Europe), según las instrucciones del proveedor. Los resultados se expresan como la media \pm desviación típica de la media. Las comparaciones estadísticas se realiza mediante la prueba T de Student (representando $p < 0,05$ el umbral de significación).

Los resultados son normalizados como sigue: después de los 9 días de tratamiento, los valores de leptina cuantificados para cada uno de los tratamientos en los días tercero, sexto y noveno son acumulados y expresados como porcentaje de los valores obtenidos para las células testigo (Tabla 2).

TABLA 2

Efecto de HE, ACH, ACAE o AOA sobre la secreción de leptina

Tratamiento	Concentración	Leptina (%)		Significación
		Media	Desviación típica de la media	
HE	14 ppm	69,7	2,7	P<0,001
ACH	3 ppm	69,4	4,4	P<0,01
ACH	10 ppm	36,3	0,1	P<0,001
ACAE	10 ppm	81,7	2,1	P<0,01
AOA	10 ppm	80,9	2,1	P<0,001

ES 2 266 280 T3

Los preadipocitos humanos cultivados en presencia de HE, ACH, ACAE y AOA secretan al medio de cultivo cantidades de leptina significativamente inferiores a las detectadas en el medio de cultivo de los preadipocitos humanos testigo no tratados. Los resultados obtenidos demuestran que las disoluciones de HE, ACH, ACAE o AOA actúan sobre el programa de diferenciación, y son capaces de inhibir el proceso de conversión adipocitaria.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 266 280 T3

REIVINDICACIONES

1. Composición de tratamiento tópico de uso externo **caracterizada** porque está constituida por:

- una cantidad eficaz, correspondiente a una proporción ponderal de 3 a 20 ppm de la composición total, de al menos un agente activo antiadiposo elegido entre los extractos de bulbos de *Allium sativum*, con excepción de una oleoresina de extracción extraída con hexano,
- opcionalmente, uno o varios de otros agentes activos complementarios, con excepción de los extractos de *Nymphaeaceae*,
- un excipiente cosmética o farmacéuticamente aceptable y adaptado para una aplicación tópica de uso externo, especialmente sobre la piel.

2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende una cantidad eficaz de al menos un agente activo antiadiposo elegido entre los extractos no acuosos de bulbos de *Allium sativum*.

3. Composición según una de las reivindicaciones 1 ó 2, **caracterizada** porque comprende, como agente activo antiadiposo, un aceite esencial de bulbos de *Allium sativum* y un agente emulsionante.

4. Composición según la reivindicación 3, **caracterizada** porque la mezcla aceite esencial/agente emulsionante se incorpora en un gel y un líquido tal como agua.

5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque comprende, como agente activo antiadiposo, al menos un absoluto de bulbos de *Allium sativum* en disolución acuosa.

6. Composición según la reivindicación 5, **caracterizada** porque comprende al menos un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído de bulbos de *Allium sativum*.

7. Composición según la reivindicación 6, **caracterizada** porque comprende además al menos un absoluto obtenido a partir de una oleoresina de extracción extraída de bulbos de *Allium sativum*.

8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque comprende, como agente activo antiadiposo, al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* elegido entre un aceite esencial, un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con hexano, un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con acetato de etilo, un absoluto obtenido a partir de una oleoresina de extracción extraída con acetona.

9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque el (los) extracto(s) de bulbos de *Allium sativum* constituye(n) el (los) único(s) agente(s) activo(s) antiadiposo.

10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque está exenta de un agente activo complementario.

11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque comprende al menos un agente lipolítico como agente activo complementario.

12. Procedimiento de tratamiento cosmético preventivo o curativo de la celulitis y de sobrecargas adiposas dérmicas localizadas, **caracterizado** porque se aplica por vía tópica sobre las zonas de la piel que se van a tratar una composición que contiene al menos un extracto de bulbo de *Allium sativum* como agente activo; la cantidad de extracto de bulbos de *Allium sativum* de dicha composición terapéutica corresponde a una proporción ponderal de 3 a 20 ppm de la composición total.

13. Procedimiento de tratamiento cosmético preventivo o curativo de la celulitis y de sobrecargas adiposas dérmicas localizadas, **caracterizado** porque se utiliza una composición según una de las reivindicaciones 1 a 11.

14. Utilización de al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* como agente activo antiadiposo para la preparación de una composición terapéutica para el tratamiento preventivo o curativo, mediante su aplicación tópica sobre las zonas de la piel que se van a tratar, de la obesidad; la cantidad de extracto de bulbos de *Allium sativum* de dicha composición terapéutica corresponde a una proporción ponderal de 3 a 20 ppm de la composición total.

15. Procedimiento de preparación de una composición terapéutica para el tratamiento preventivo o curativo, mediante su aplicación tópica sobre las zonas de la piel que se van a tratar, de la obesidad, **caracterizado** porque se incorpora en la composición una cantidad eficaz, correspondiente a una proporción ponderal de 3 a 20 ppm de la composición total, de al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* como agente activo antiadiposo.

ES 2 266 280 T3

16. Procedimiento de inhibición extracorporal de la conversión adipocitaria de los preadipocitos en adipocitos maduros, **caracterizado** porque se pone una composición según una de las reivindicaciones 1 a 11 en contacto con preadipocitos o con un tejido biológico que los incorpora.

5 17. Utilización o procedimiento según una de las reivindicaciones 12 a 16, **caracterizado** porque se utiliza, como agente(s) activo(s) antiadiposo exclusivamente uno o varios extracto(s) no acuoso de bulbos de *Allium sativum*.

10 18. Utilización o procedimiento según una de las reivindicaciones 12 a 16, **caracterizado** porque se utiliza, como agente activo antiadiposo, al menos un aceite esencial y al menos un agente emulsionante.

19. Utilización o procedimiento según una de las reivindicaciones 12 a 16, **caracterizado** porque se utiliza, como agente activo antiadiposo, al menos un absoluto en disolución acuosa.

15 20. Utilización o procedimiento según una de las reivindicaciones 12 a 19, **caracterizado** porque se utiliza, como agente activo no adiposo, al menos un extracto de bulbos de *Allium sativum* elegido entre un aceite esencial; un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con hexano; un absoluto obtenido a partir de un concreto extraído con acetato de etilo; un absoluto obtenido a partir de una oleorresina de extracción extraída con acetona.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig.1A

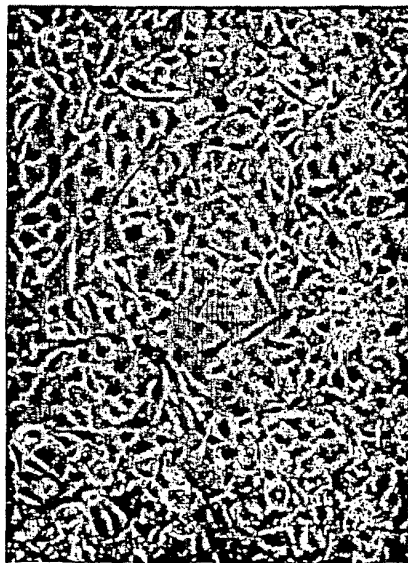


Fig.1B

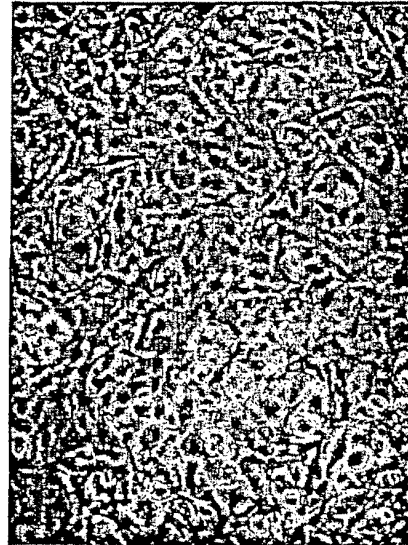


Fig.1C

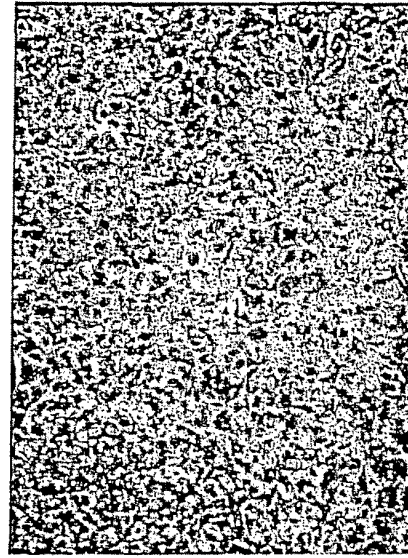


Fig.1D



Fig.1E

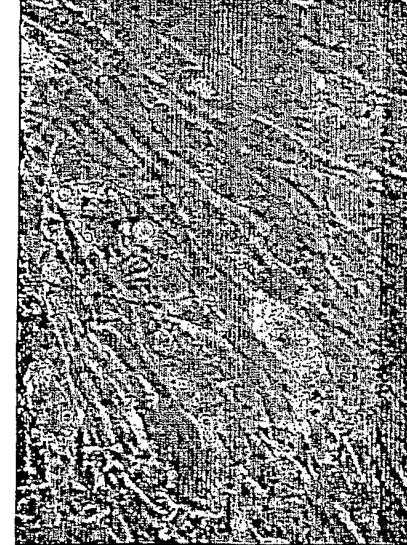


Fig.1F



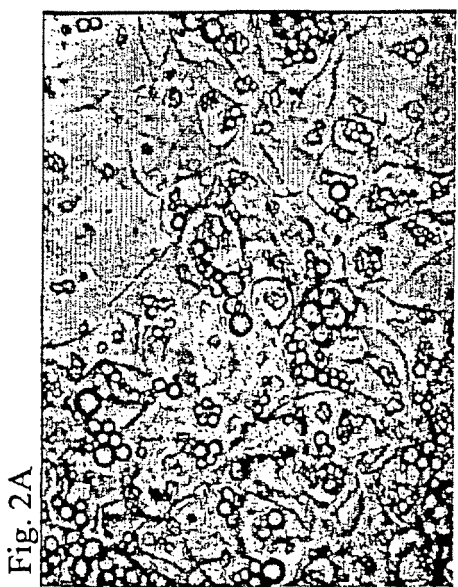
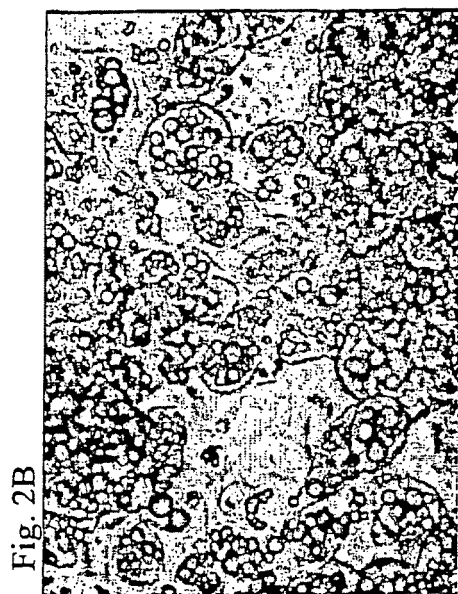


Fig. 3A

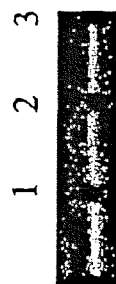


Fig. 3B

