

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 768**

51 Int. Cl.:

A61K 8/99 (2006.01)

A61Q 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00974628 .0**

96 Fecha de presentación: **02.11.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1229895**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.08.2002**

54 Título: **Composición cosmética adelgazante que contiene una sustancia inductora de la producción de IL-6**

30 Prioridad:
05.11.1999 FR 9913917

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.05.2012

73 Titular/es:
SANOFI
54 rue La Boétie
75008 Paris, FR

72 Inventor/es:
CASELLAS, Pierre;
DEROCQ, Jean, Marie y
GUESNET, Joelle

74 Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 379 768 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

Composición cosmética adelgazante que contiene una sustancia inductora de la producción de IL-6.

La presente invención se refiere a composiciones cosméticas que contienen sustancias activas adelgazantes.

5 Las sustancias activas presentes en la composición cosmética se eligen entre un antagonista de los receptores del neuropéptido Y denominado de aquí en adelante NPY, un antagonista de los receptores $\alpha 2$ y un inductor de la producción de interleuquina-6 denominada de aquí en adelante IL-6.

La presente invención se refiere así a una composición cosmética adelgazante que contiene al menos un componente inductor de la producción de IL-6 por los adipocitos, un componente antagonista de $\alpha 2$, un componente antagonista de NPY mezclados con un excipiente para preparaciones cosméticas.

10 El antagonista de NPY, el antagonista de $\alpha 2$ o el inductor de la producción de IL-6 es un producto obtenido por fermentación de un microorganismo, por ejemplo, de una bacteria o de un hongo.

El componente inductor de la producción de IL-6 por los adipocitos se puede obtener por fermentación de una cepa de *Rhodotorula sp.*, principalmente la depositada en C.N.C.M. del Instituto Pasteur con el número I-1844 o sus mutantes productores.

15 El componente antagonista de $\alpha 2$ se puede obtener por fermentación de la cepa *Bacillus licheniformis*, depositada en C.N.C.M. del Instituto Pasteur con el número I 1778 o uno de sus mutantes productores.

El componente antagonista de NPY se puede obtener por fermentación de la cepa *Streptomyces sp.*, depositada en C.N.C.M. del Instituto Pasteur con el número I 1332 o uno de sus mutantes productores.

20 La solicitud de patente EP 838217 describe una composición cosmética adelgazante que contiene un antagonista de NPY y un antagonista de $\alpha 2$. Las sustancias activas de esta composición se obtienen por fermentación de dos microorganismos depositados en C.N.C.M. del Instituto Pasteur en el que se han registrado respectivamente con las referencias I 1332 y I 1778. En la presente descripción, estas sustancias activas se denominarán respectivamente sustancia A y sustancia B. La composición cosmética adelgazante que las contiene se denominará composición Am1.

25 Esta composición adelgazante Am1 actúa a nivel del tejido adiposo subcutáneo y controla la liberación de las grasas almacenadas en los adipocitos.

Mediante el bloqueo de los receptores $\alpha 2$ y NPY, la composición Am1 permite desatorar los adipocitos hipertrofiados y evitar cualquier almacenamiento excesivo nuevo de los adipocitos permitiendo la expresión de los receptores β cuya actividad prolipolítica está principalmente enmascarada por los receptores antilipolíticos $\alpha 2$ y NPY presentes muy en exceso en los tejidos adiposos subcutáneos. La composición Am1 permite así actuar eficazmente sobre la salida de los ácidos grasos almacenados en los adipocitos.

30

Las composiciones según la presente invención mantienen esta actividad pero la completan por una parte por una acción de ralentización sobre la entrada de los ácidos grasos que se ejerce por un efecto reductor sobre la producción de la LPL, la enzima responsable de la entrada de los ácidos grasos en la célula y por otra parte sobre la hiperplasia de los adipocitos. Este efecto inesperado complementario se obtiene por una sustancia capaz de inducir la producción de IL-6 por los adipocitos. Esta sustancia es producida por un microorganismo depositado en C.N.C.M. del Instituto Pasteur registrada con la referencia I 1844. Esta sustancia activa se denominará de aquí en adelante sustancia C.

35

Durante mucho tiempo considerados únicamente por su papel de reserva energética, a lo largo de los últimos años se ha puesto de manifiesto que los adipocitos tienen funciones de célula endocrina y secretora (Ailhaud G. *et al.* *Médecine/Science* 1998, 14, 858-864). La leptina ilustra perfectamente esta nueva función secretora del adipocito. Esta proteína es producida por el adipocito maduro de forma específica. Está implicada en el control de la saciedad, estaría igualmente implicada en la regulación de los depósitos grasos. El adipocito asegura así la producción de factores con actividad autocrina y paracrina que van a modular la fisiología del tejido adiposo.

40

En particular, se ha demostrado muy recientemente que la función endocrina del adipocito se ejercía sobre dos mediadores específicos:

45

- el ácido lisofosfatídico (LPA), un factor lipídico cuya producción está mediada por la activación del receptor $\alpha 2$ y cuya función consiste en reclutar nuevos adipocitos (Valet P. *et al.* *J. Clin. Invest.* 1998, 101 (7), 1431-1438).

- IL-6, que es una citoquina multifuncional.

La sustancia C se conoce como inductora de la producción de IL-6 por los queratinocitos. Su procedimiento de obtención se describe en la solicitud de patente internacional WO 99/40896. Ejerce un efecto sobre el envejecimiento cutáneo.

5 Nada podía indicar que esta sustancia (producida por el microorganismo I 1844) ejercería por otra parte una doble acción sobre los adipocitos.

Recientemente los estudios han mostrado que las células adiposas podían producir IL-6 cuya función a nivel adipocitario consiste en reprimir la síntesis de LPL, la enzima responsable de la entrada de los ácidos grasos en la célula adiposa (Greenberg A.S. *et al.* Cancer Research 1992, 52, 4113-4116).

10 La producción de IL-6 por las células del tejido adiposo subcutáneo se correlaciona positivamente con un aumento de los índices de obesidad (Mohamed Ali V. *et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, 82, 4196-4200) pero difiere igualmente en función del origen del tejido adiposo.

Así, en los sujetos obesos, los adipocitos profundos tomados en la región omental liberan 2 a 3 veces más IL-6 que los adipocitos subcutáneos (Fried S.K. *et al.*, J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 847-860).

15 Finalmente, además de la capacidad de IL-6 de reducir la producción de la LPL por los adipocitos, IL-6 también podría actuar por inhibición sobre la diferenciación de las células precursoras de los adipocitos (Hauner H. *et al.* 8th International Congress on Obesity 1999, 47-53).

IL-6 aparece por lo tanto como una citoquina que actúa de forma autocrina (sobre la LPL) y paracrina (sobre los pre-adipocitos) para frenar el desarrollo del tejido adiposo subcutáneo.

20 Sin embargo, como todas las citoquinas, la IL-6 es una glicoproteína pleiotrópica es decir que presenta efectos diferentes en función de la célula que la produce. Así, a nivel del adipocito, la IL-6 tendrá efectos de naturaleza distinta a los ya conocidos con el queratinocito.

En particular, en el adipocito, la IL-6 sintetizada por la célula regula a la baja el contenido y por lo tanto la actividad de la enzima que asegura la entrada de las grasas.

25 Así, las composiciones según la invención permiten controlar los fenómenos de entrada y de salida de los ácidos grasos como el almacenamiento e hipertrofia de los adipocitos.

Permite actuar igualmente sobre la hiperplasia de los adipocitos.

30 Se sabe que la formación de nuevos adipocitos se produce en el ser humano, a lo largo de la vida de los individuos. Así las células grasas "durmientes" se han aislado en sujetos mayores cualquiera que sea su sexo (Ailhaud G. *et al.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992, 16(2), 517-521; Spiegelman B. *et al.* Cell 1996, 87, 377-389; Hauner *et al.* J. Clin. Invest. 1989; 84, 1663-1670).

El desarrollo del tejido adiposo resulta a la vez de un aumento del tamaño de los adipocitos consecutivo a la acumulación excesiva de ácidos grasos y del reclutamiento de nuevas células grasas que provienen de la multiplicación y de la diferenciación de células precursoras de los adipocitos, los pre-adipocitos (Valet P. *et al.* J. Clin. Invest. 1998, 101(7), 1431-1438).

35 Este reclutamiento de nuevos adipocitos está mediado por factores solubles producidos por los adipocitos hipertrofiados; en particular, por la LPA mediante la estimulación del receptor $\alpha 2$ y por la IL-6 mediante su poder de control sobre la diferenciación pre-adipocitaria.

El bloqueo del receptor $\alpha 2$ es por lo tanto capaz de permitir, paralelamente a su beneficio sobre la lipólisis, reprimir la liberación de LPA, con la ventaja de una inhibición del reclutamiento de los nuevos adipocitos.

40 La IL-6 limita la maduración de los pre-adipocitos en adipocitos diferenciados. La estimulación adipocitaria de la producción de esta citoquina por el inductor de IL-6 refuerza esta propiedad.

45 La asociación de la sustancia B inhibidora del receptor y de la sustancia C, inductora de IL-6, es por lo tanto capaz de permitir una eficacia incrementada y original sobre la hiperplasia de las células grasas. La adición de la sustancia A a esta asociación permite obtener una composición adelgazante que interviene sobre varios mecanismos de acción a saber la hipertrofia y la hiperplasia.

Se han realizado estudios para poner de manifiesto la actividad de la sustancia activa obtenida a partir del microorganismo I 1844, o sustancia C, sobre los adipocitos maduros y sobre la diferenciación adipocitaria.

Actualmente, según la invención, hemos preparado una composición cosmética adelgazante que contiene las sustancias A, B y C y que se denominará de aquí en adelante Am2.

50 El efecto adelgazante de Am2 ha sido objeto de estudios clínicos.

Los efectos biológicos *in vitro* de la sustancia C se han estudiado sobre la línea murina 3T3-L1. Esta línea pre-adipocitaria, cultivada rutinariamente en medio DMEM (Medio Esencial Mínimo de Dulbecco) enriquecido con 10% de suero fetal de ternera presenta la propiedad de diferenciarse en adipocitos maduros en presencia de inductores tales como la insulina y la indometacina (Sliker L.J. Biochem. Biophys. Res. Com. 1998, 251, 225-229). Ocho a diez días después de la inducción de la diferenciación, las células 3T3-L1 presentan las características de adipocitos maduros. Este paso del estado de célula inmadura al estado de adipocito funcional puede apreciarse morfológicamente por la aparición de vesículas de almacenamiento lipídico intracitoplasmáticas, visibles al microscopio, o detectables bioquímicamente por la medida de la producción de leptina, hormona de la saciedad producida únicamente por los adipocitos maduros.

La influencia de la sustancia C sobre la actividad adipocitaria se ha estudiado a dos niveles. Por una parte midiendo la capacidad de este activo para modular la producción de IL-6 adipocitaria y por otra parte evaluando su efecto sobre la diferenciación en adipocitos maduros.

1- Efecto de la sustancia C sobre la producción de IL-6 por los adipocitos maduros 3T3-L1.

Los adipocitos maduros 3T3-L1 (recogidos después de 10 días de diferenciación inducida por la asociación insulina (5 µg/ml) e indometacina (125 µM) se estimulan con la sustancia C a 1% (v/v) durante 24 horas. El sobrenadante del cultivo se toma y su contenido en IL-6 se mide por ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) según las prescripciones del suministrador (R&D Systems, Abingdon, GB). La cantidad de IL-6 secretada se compara con la de un cultivo testigo tratado únicamente con el disolvente de la sustancia C (mezcla etanol/agua (50/50), diluido 1/100 en el medio de cultivo) y de un cultivo estimulado con un inductor de IL-6 de referencia, TNF-α a 50 ng/ml (Fried S.K. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, 83, 847-860). La figura 1 muestra que la sustancia C estimula la producción de IL-6 de los adipocitos 3T3-L1 por un factor de aproximadamente 5 por comparación con el cultivo disolvente testigo (43 pg/ml contra 9 pg/ml respectivamente), es decir el 83% del efecto obtenido con el inductor de referencia (52 pg/ml).

Los resultados obtenidos muestran, por una parte, que la sustancia C reconoce los adipocitos como diana de inducción y, por otra parte, que bajo el efecto de la sustancia C, la producción basal de IL-6 por los adipocitos aumenta por un factor de 5 es decir el 83% del efecto máximo obtenido con el testigo positivo.

Dicho aumento permite, habida cuenta las propiedades conocidas de la IL-6, considerar en primer lugar una reducción de la síntesis de la enzima encargada de la entrada de los ácidos grasos, LPL, y consecutivamente una reducción de la entrada de los ácidos grasos.

2- Efecto de la sustancia C sobre la diferenciación adipocitaria

Este segundo estudio tenía por objetivo investigar los efectos de la sustancia C sobre la formación de nuevos adipocitos.

La influencia de la sustancia C sobre la diferenciación de los pre-adipocitos 3T3-L1 en adipocitos maduros se estudia por una parte evaluando la síntesis de la hormona leptina, un marcador de la diferenciación adipocitaria, y por otra parte observando al microscopio la formación de vesículas lipídicas intra-citoplasmáticas, otros testigos de la transformación funcional en adipocitos maduros. En todos los casos, la sustancia C se introduce en el cultivo al 1% (v/v) al principio del proceso de la diferenciación (inducida como anteriormente) y se mantiene hasta su fin. La síntesis de la leptina se evalúa cada dos días por dosificación ELISA (R&D Systems, Abingdon, GB).

La figura 2 muestra que en presencia de la sustancia C, la producción de leptina permanece a un nivel extremadamente bajo a lo largo de los 10 días del experimento y muy inferior (≤ 200 pg/ml) a la observada en el cultivo testigo que, como se esperaba, vio aumentar su tasa de leptina a partir del 2º día después de la inducción de la diferenciación y creció hasta un plató máximo de 1.200-1.400 pg/ml a partir del 6º día. La inhibición de la síntesis de leptina por la sustancia C constituye el primer dato del bloqueo del proceso de diferenciación adipocitaria.

El segundo se aporta por el experimento mostrado en la figura 3 que indica que después de 10 días de diferenciación, las células testigo desarrollan una morfología de adipocitos maduros que contienen grandes vesículas lipídicas que ocupan casi la totalidad del espacio citoplásmico (A), mientras que las mismas células tratadas con la sustancia C permanecen en un estado muy inmaduro con algunas vesículas raras de dimensión mucho más pequeña (B).

Utilizando el modelo 3T3-L1, empleado habitualmente en la bibliografía para la exploración de las funciones adipocitarias, se ha demostrado que la sustancia C presenta la doble propiedad de estimular en los adipocitos maduros la producción de IL-6 e inhibir en las células precursoras la transformación en adipocitos maduros. La sustancia C actúa por lo tanto aguas arriba evitando la maduración adipocitaria y aguas abajo estimulando a nivel de los adipocitos maduros la producción de una citoquina que interviene en la limitación del almacenamiento de los ácidos grasos.

Estos resultados apoyan la propiedad única de la sustancia de inducir la producción de IL-6 por los adipocitos cuyo funcionamiento autocrino (sobre las células productoras) y paracrino (sobre las células cercanas a las células

productoras) se ejerce a la vez sobre la entrada de los ácidos grasos en los adipocitos maduros y sobre el reclutamiento de nuevos adipocitos, por una parada de la diferenciación de los pre-adipocitos.

Se han realizado estudios clínicos preliminares con las composiciones adelgazantes según la invención que contienen las 3 sustancias activas (denominada de aquí en adelante composición Am2).

5 Se han realizado dos estudios clínicos con la composición Am2.

El primero se refiere a la medida del espesor del tejido adiposo subcutáneo y la segunda utiliza la medida centimétrica.

1) Medida del espesor del tejido adiposo subcutáneo

10 Este estudio tiene por objetivo evaluar la eficacia clínica de la nueva composición Am2 que contiene las 3 sustancias activas.

El protocolo utilizado se describe a continuación.

Número de sujetos: 61 voluntarias femeninas sanas, repartidas en 2 grupos (31 sujetos utilizan la composición adelgazante Am2 que contiene las 3 sustancias activas, 30 sujetos la composición adelgazante Am1).

15 Los productos se aplican 2 veces al día sobre el conjunto de los muslos con un masaje circular que se detiene después de la penetración total del producto.

La evaluación de la eficacia se determinó durante un periodo de 2 meses por la medida del espesor del tejido adiposo subcutáneo a T_0 , $T_{28 \text{ días}}$, $T_{56 \text{ días}}$. El método utilizado es el de la ecografía.

El sitio de la medida se señala con un marcador cutáneo y por la altura a la cual se sitúa la sonda.

20 Para facilitar la localización vertical y para evitar cualquier movimiento o compresión de los tejidos durante la medida, la sonda ecográfica se sitúa sobre un dispositivo estable, ajustable en altura e independiente del manipulador.

Se adquieren tres imágenes sucesivamente a nivel de la marca. Sobre cada patrón, se efectúan 3 medidas de espesor. El conjunto de las 6 medidas así obtenidas permite obtener una precisión de $\pm 1 \text{ mm}$.

Estas medidas se completan por un seguimiento del peso de los sujetos incluidos en el ensayo y por un análisis de las auto-evaluaciones.

25 Las significaciones de los resultados se evalúan mediante el ensayo de la t de Student para los grupos emparejados. El ensayo se aplica a los valores brutos así como a la evolución de estos parámetros durante la duración del ensayo (valor relacionado con T_0).

30 Cualquiera que sea el grupo considerado, el peso medio permanece estable durante toda la duración del estudio y no es por lo tanto susceptible de ser el origen de las variaciones de la medida del espesor del tejido adiposo subcutáneo de los muslos.

Las condiciones del estudio mantenidas no permiten confirmar para la composición Am1 un efecto adelgazante significativo: después de 1 mes de aplicación, se observa una disminución de 0,8% del tejido adiposo subcutáneo y a los 2 meses se observa una disminución del 2,6%.

35 La composición Am2 permite obtener un efecto adelgazante muy significativo desde el día 28 de la aplicación ($p < 10^{-5}$): la reducción del tejido adiposo subcutáneo observada con la composición Am2 es de -2,2% en 1 mes y de -4,3% a los 2 meses de la aplicación.

2) Medida centimétrica

Se realizó el protocolo siguiente.

40 Número de sujetos: 39 voluntarias femeninas repartidas en 2 grupos: 20 recibieron la composición Am1 y 19 la composición Am2.

Los productos se aplican 2 veces al día durante 2 meses.

La evaluación de la eficacia adelgazante se evaluó por centimetría en T_0 , $T_{28 \text{ días}}$, $T_{56 \text{ días}}$ a nivel de los muslos (3 cm por debajo del pliegue glúteo) derecho e izquierdo.

45 Cualquiera que sea el grupo considerado, el peso medio es sensiblemente constante durante toda la duración del estudio y no es por lo tanto susceptible de ser el origen de las variaciones de la medida del espesor del tejido adiposo subcutáneo de las diferentes zonas estudiadas.

La tabla 1 presenta los resultados significativos obtenidos por centimetría.

Tabla 1: Resultados obtenidos por centimetría

COMPOSICIÓN	% de sujetos		Intervalo de disminución	
	1 mes	2 meses	1 mes	2 meses
Composición Am1	30	45	1-2,0 cm	1-2,0 cm
Composición Am2	72	73	1-3,5 cm	1-2,5 cm

5 La composición Am2 tiene una actividad adelgazante mejor frente a T₀ que la composición Am1 y esto desde un mes de aplicación.

La comparación de los resultados obtenidos después de estos 2 estudios permite concluir la clara superioridad de la composición Am2 sobre su placebo y rinde cuentas igualmente del mejor comportamiento de la composición Am2 respecto a la composición Am1.

10 Así, aunque reparte una parte del modo de acción a través de las sustancias A + B y su eficacia sobre la lipólisis, la intensidad de los beneficios obtenidos con la nueva fórmula Am2 se refuerza gracias a la acción de la sustancia C sobre la entrada de los ácidos grasos en los adipocitos.

La combinación de estos efectos, apoyados por la actividad sobre el reclutamiento de nuevos adipocitos, permite reducir la importancia del tejido adiposo existente y prevenir su desarrollo.

15 En la preparación de las composiciones según la presente invención, los extractos así constituidos se mezclan con disolventes acuosos o no y con diluyentes convencionales compatibles con una utilización tópica así como con los componentes activos de la composición misma. Los disolventes y/o diluyentes apropiados se elegirán según su capacidad de vehicular el componente activo del extracto de la invención en la capa adiposa subcutánea.

20 Estas composiciones contienen generalmente excipientes o aditivos elegidos entre los ingredientes utilizados habitualmente en las composiciones destinadas a una aplicación local según la necesidad de las formulaciones particulares consideradas.

Pueden contener, por ejemplo, agentes espesantes, calmantes, emolientes, estabilizadores, conservantes, agentes anti-espumantes, tensioactivos, antioxidantes, colorantes y/o pigmentos, perfumes.

25 Pueden contener igualmente otros componentes activos que tengan un efecto del mismo tipo, por ejemplo, productos que contribuyan a la regulación de la lipólisis/lipogénesis o productos útiles en este tipo de composición tópica tales como estimulantes de la síntesis de colágeno, inhibidores de la colagenasa o de la elastasa, vasoprotectores.

Las composiciones cosméticas de la presente invención contienen las sustancias A, B o C en porcentajes comprendidos entre 0,0001% y 5% respecto al peso total de la composición, mezclados con los excipientes utilizados comúnmente para la preparación de formulaciones cosméticas para aplicar sobre la piel.

30 Dichos porcentajes pueden variar en el intervalo indicado anteriormente en función de la actividad intrínseca de los componentes incluidos en la composición. Preferentemente, los componentes A, B y C están presentes en porcentajes de 0,0001% a 2%.

35 Una forma interesante de las composiciones según la invención es un fluido aplicado tópicamente mediante un soporte adhesivo, designado de aquí en adelante "parche", permitiendo este parche una difusión controlada de los componentes activos.

Las composiciones de la presente invención disfrutan de una buena estabilidad y pueden conservarse durante el tiempo necesario para la utilización a temperaturas comprendidas entre 0°C y 60°C sin que haya sedimentación de los constituyentes o separación de las fases, ni una disminución de la actividad que pueda comprometer la utilización.

40 Estas composiciones se toleran muy bien, no presentan ninguna fototoxicidad y su aplicación sobre la piel, para periodos prolongados, no implica ningún efecto secundario.

Desde las primeras aplicaciones, el relieve cutáneo se alisa, volviéndose la piel más tónica y más firme. Después de un mes de aplicación, aparece el efecto adelgazante, el aspecto "piel de naranja" se atenúa visiblemente y la silueta se afina.

EJEMPLO 1

Composición adelgazante en forma de parche spray

Materias primas	Cantidad % en peso
agua desmineralizada	csp 100
Covacril AC (poliacrilato de sodio)	0,8
Covacril RM (poliacrilato de sodio)	1,4
PVP K30 (PVP)	0,2
Covacril A15 (copolímeros de acrilato)	7
Covacril E14 (copolímeros de acrilato)	3
Covaplast (citrato de acetiltributilo/citrato de trietilo/trioctiltrimelitato/etilactato)	2,5
Simulsol 98 (Oleth-20)	0,5
Dermosoft octiol (etilhexanodiol)	0,5
Sustancia A	0,14
Sustancia B	0,007
Sustancia C	0,5
Gas propulsor (butano)	

EJEMPLO 2

5 Composición adelgazante en forma de parche spray

Materias primas	Cantidad % en peso
agua desmineralizada	csp 100
CMC 7 LF (goma de celulosa)	0,5
Natrosol 250 HX (hidroxietilcelulosa)	0,3
Aquatrix parte B (agua y carboximetilquitosán y parabeno)	13
agua desmineralizada	20
Aquatrix parte A (agua desmineralizada y PVP)	13
Phenonip (fenoxitanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno)	1
Simulsol 98 (Oleth-20)	1
Sustancia A	0,08
Sustancia B	0,004
Sustancia C	0,25
Gas propulsor (butano)	

EJEMPLO 3

Composición adelgazante en forma de gel

Materias primas	Cantidad % en peso
agua desmineralizada	csp 100
Trilon B (EDTA tetrasódico)	0,2
Carbopol 2980 (carbómero)	0,5
Glicerina	3,0
agua desmineralizada	20
Lubragel MS (Poliglicerilmetacrilato y propilenglicol)	5,0
Dipropilenglicol	3,0
Butilenglicol	5,0
Phenonip (fenoxitanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno)	0,65
Trietanolamina	0,5
Sustancia A	0,10
Sustancia B	0,01
Sustancia C	0,1

EJEMPLO 4

5 Composición adelgazante en forma de emulsión

Materias primas	Cantidad % en peso
Agua desmineralizada	csp 100
Trietanolamina	0,85
Lanette 16 (cetilalcohol)	0,5
Migliol 812 (caprílico/triglicérido cáprico)	2,5
Estearina TP (ácido esteárico)	1,5
Super Hartolan (alcohol lanolina)	0,2
Silicona DC 200 fluida (dimeticona o simeticona SI RAL)	0,5
Generol 122N (Glicina de soja)	1,0
Tegin (estearato de glicerilo SE)	1,0
Migliol 840 (Propilenglicol dicaprilato/edicaprato)	7,0
Eutanol G (alcohol)	1,5
Montane 60 (estearato de sorbitán)	0,43
Montanox 60DF (Polisorbato 60)	0,57
Carbopol 981 disolución al 2% (carbómero)	13,0
Butilenglicol	6,0
Phenonip (fenoxitanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno)	1,0
Acetato DL α tocoferol (acetato tocoferilo)	0,1
Sustancia A	0,02
Sustancia B	0,001
Sustancia C	0,3

EJEMPLO 5

Composición adelgazante en forma de gel emulsión

Materias primas	Cantidad % en peso
agua	csp 100
Trilon B (EDTA tetrasódico)	0,03
Natrosol 250 HX (Hidroxietilcelulosa)	0,25
Pemulen TR-1 (copolímero de acrilatos)	0,20
Butilenglicol 1.3 puro	5
Dipropilenglicol	3
Trietanolamina	0,2
Phenonip (fenoxitanol, metilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, etilparabeno)	1
DC 2502 (cetildimeticona)	4
Dermol 105 (neopentanoato de isodecilo)	3
Hialuronato de sodio	0,01
Veragel líquido 1:1 (Gel de Aloe Barbadensis)	1
Sustancia A	0,15
Sustancia B	0,1
Sustancia C	0,05

REIVINDICACIONES

1. Composición cosmética adelgazante que contiene al menos:

5 - un componente inductor de la producción de IL-6 por los adipocitos, que se puede obtener por fermentación de la cepa *Rhodotorula sp.*, depositada en C.N.C.M. del Instituto Pasteur con el número I-1844 o uno de sus mutantes productores,

- un componente antagonista de $\alpha 2$, que se puede obtener por fermentación de la cepa *Bacillus licheniformis*, depositada en C.N.C.M. del Instituto Pasteur con el número I-1778 o uno de sus mutantes productores,

- un componente antagonista de NPY, que se puede obtener por fermentación de la cepa *Streptomyces sp.*, depositada en C.N.C.M. del Instituto Pasteur con el número I-1332 o uno de sus mutantes productores,

10 mezclado con un excipiente para preparaciones cosméticas.

2. Composición cosmética adelgazante según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha composición es para aplicación tópica.

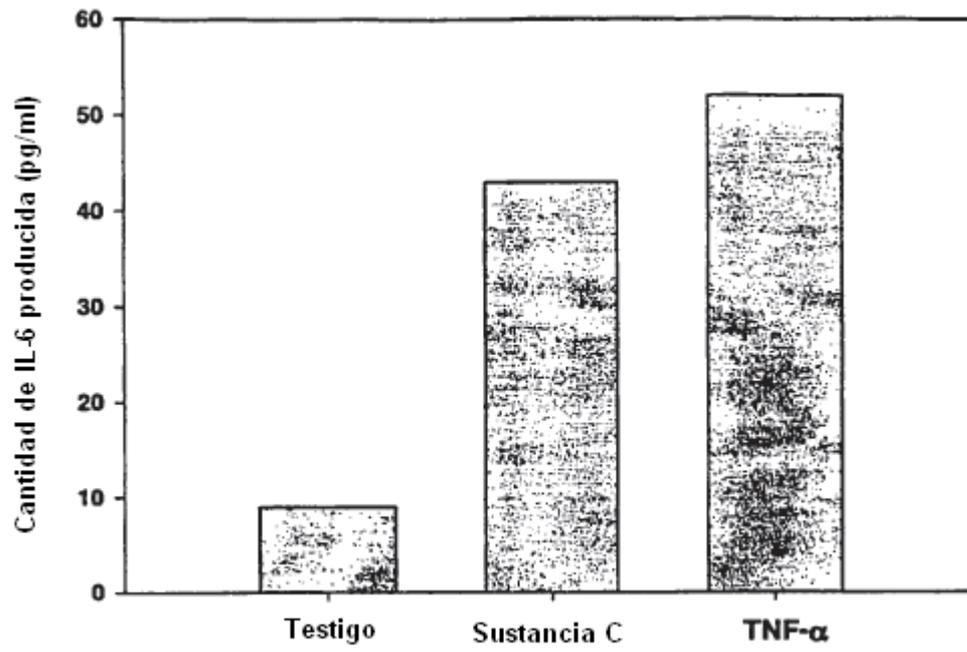


FIGURA 1: Efecto de la sustancia C sobre la síntesis de IL-6 adipocitaria.

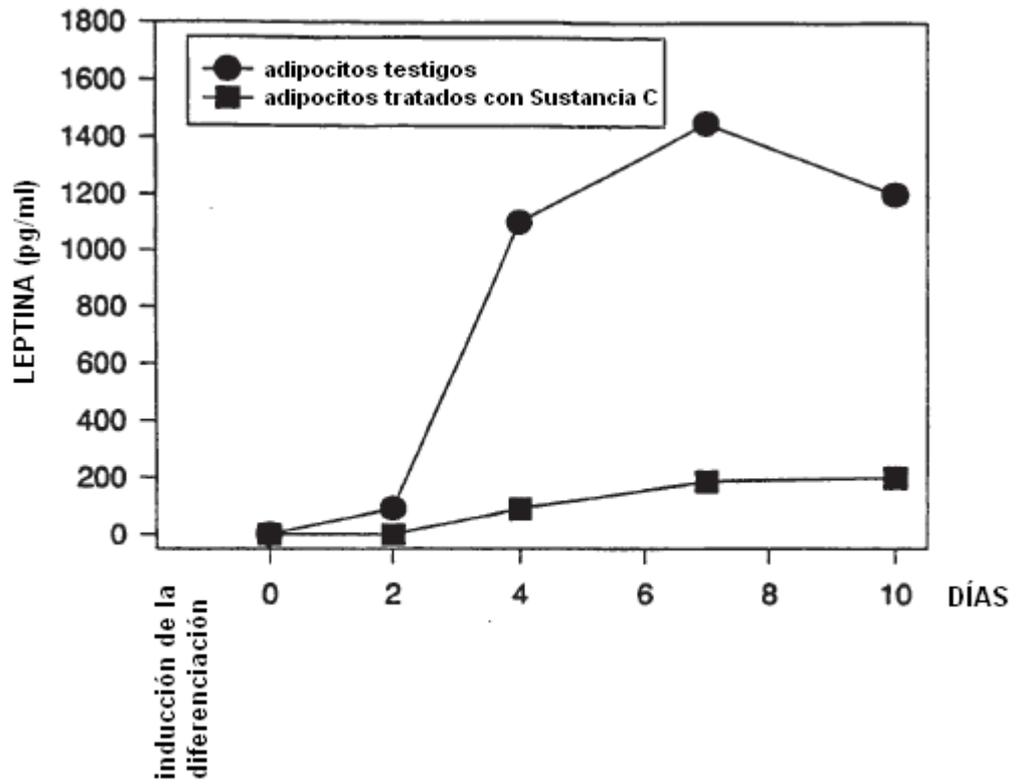
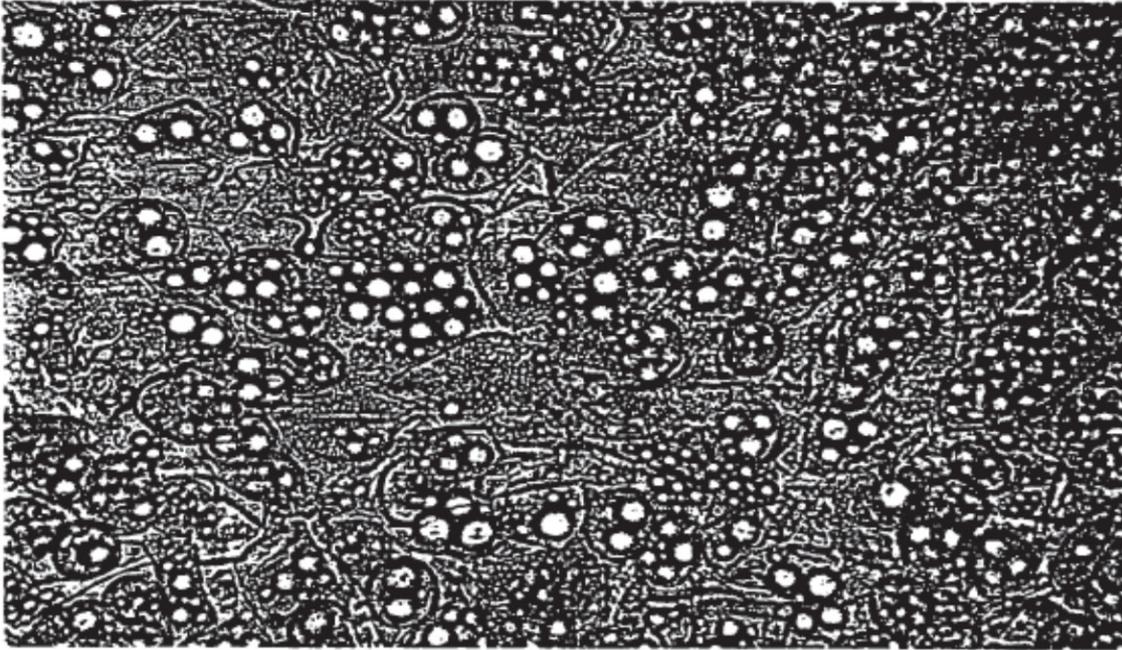


FIGURA 2: Efecto de la sustancia C sobre la diferenciación adipocitaria

A



B

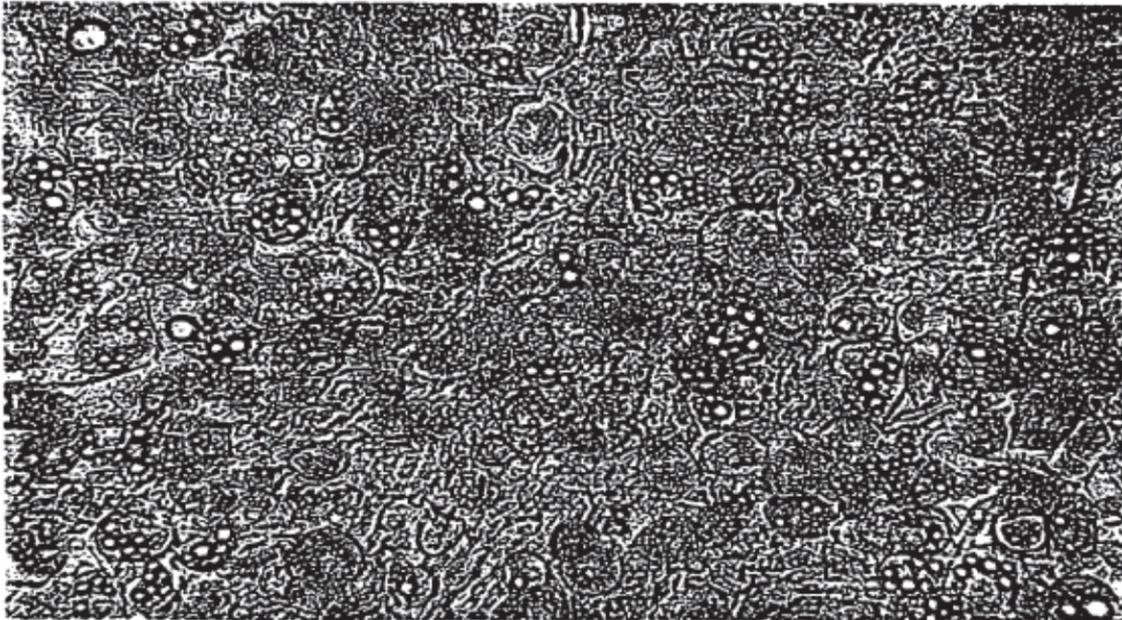


FIGURA 3: Efecto de la sustancia C sobre la formación de vesículas lipídicas en los adipocitos maduros 3T3-L1