

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 284**

51 Int. Cl.:

A61K 8/97 (2006.01)
A61K 8/67 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)
A61K 36/73 (2006.01)
A61K 36/886 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2009 E 09155146 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2012 EP 2100593**

54 Título: **Mezclas con una acción estimulante de la síntesis de colágeno**

30 Prioridad:

14.03.2008 EP 08152815

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

08.04.2013

73 Titular/es:

**SYMRISE AG (100.0%)
Mühlenfeldstrasse 1
37603 Holzminden, DE**

72 Inventor/es:

**SCHMAUS, GERHARD, DR.;
FRANKE, HELGE y
LANGE, SABINE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 400 284 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

Mezclas con una acción estimulante de la síntesis de colágeno

La presente invención se refiere al campo de las mezclas sinérgicamente eficaces que estimulan la síntesis de colágeno y usos de las mismas, en particular, para fines cosméticos, de higiene oral y farmacéuticos. En particular, la invención se refiere a determinadas mezclas que contienen (a) al menos un extracto de Aloe y (b) al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en ácido ascórbico y derivados del mismo (como se describe en el presente documento) y (c) al menos un extracto foliar de una o más de las especies de rosáceas: frambuesa (*Rubus idaeus*), fresa (*Fragaria vesca*), mora (*Rubus fruticosus*). La invención se refiere además al uso de las mezclas para la estimulación de la síntesis de colágeno y, en particular, para enlentecer el envejecimiento de la piel, para la reducción de las arrugas, para el tratamiento de procesos inflamatorios de la piel y cicatrización de las heridas de la piel dañada. La invención también se refiere al uso de los compuestos para el tratamiento de la boca y la garganta, especialmente para la prevención y reducción de la periodontitis y el desarrollo del tejido conjuntivo periodontal, así como para la prevención y tratamiento de infecciones orales y cicatrización de las heridas en la cavidad oral.

El envejecimiento de la piel humana está asociado a un aumento de la formación de arrugas y a una reducción de la elasticidad y firmeza. En el proceso de envejecimiento se distingue entre el envejecimiento intrínseco y extrínseco. El envejecimiento intrínseco comprende los cambios naturales de la piel, los cuales están regulados por factores genéticos. El concepto de envejecimiento extrínseco de la piel representa el envejecimiento prematuro debido a factores exógenos, tales como la luz solar, tóxicos ambientales (por ej., ozono, humo del tabaco, etc.), estrés psicológico e inflamación crónica. La radiación ultravioleta es la noxa exógena más importante que provoca un envejecimiento prematuro de la piel (fotoenvejecimiento). Además de la luz solar natural, la irradiación de la piel humana con radiación UV artificial (solarium) juega cada vez un papel más importante.

Los cambios estructurales responsables del cuadro clínico de la piel envejecida se producen sobre todo en la dermis. La elasticidad y firmeza de la piel están fundamentalmente determinados por los dos componentes principales de la matriz extracelular dérmica, las dos proteínas fibrosas colágeno y elastina. La dermis contiene principalmente colágeno 1 (90-85 %), el cual está formado exclusivamente por fibroblastos, así como en cantidades significativamente más pequeñas (10-15 %) por colágeno 3. La elastina, el principal componente de las fibras elásticas de la piel además de la fibrilina, está presente en la dermis en aproximadamente el 1-3 %.

La piel envejecida se caracteriza, al contrario que la piel joven, por una disminución de la concentración de colágeno y elastina. Esta pérdida de tejido relacionada con la edad, está asociada a la reducción con la edad de la síntesis de colágeno de novo, así como a un desequilibrio entre la activación y la inhibición de la actividad proteolítica establecida que conlleva un aumento de la degradación de colágeno.

La compensación de los efectos provocados por el envejecimiento intrínseco y extrínseco de la piel, tal como la reducción de la síntesis de colágeno de novo y el aumento de la actividad proteolítica de las MMP, especialmente, la MMP-1, MMP-2, MMP-3 y MMP-9 es, por consiguiente, un objetivo importante en el desarrollo de nuevos componentes cosméticos contra el envejecimiento de la piel y las arrugas.

Lograr un alto contenido de colágeno en la piel o aumentar el contenido de colágeno en la piel se puede conseguir de varias maneras. Por un lado, se pueden usar sustancias que inhiben las metaloproteinasas de la matriz. Por otro lado, sin embargo, se usan sustancias que aumentan la síntesis de colágeno con el fin de contrarrestar los efectos negativos de la degradación de colágeno inducida por MMP por la síntesis de novo. La reducción de la síntesis de colágeno de novo asociada a la edad se puede compensar con el uso de agentes que aumentan la síntesis de colágeno, al menos parcialmente.

Con frecuencia y en relación con el aumento de la síntesis de colágeno, sustancias particulares mencionadas y, por tanto, que representan el estado de la técnica anterior son, por ejemplo, principios activos, tales como ácido ascórbico y derivados del mismo, retinol y derivados de retinol o extractos vegetales como, por ej., extractos de especies de Aloe y Centella. Además, entre los principios activos que aumentan la síntesis de colágeno más usados se incluyen también sustancias peptídicas y sus derivados, como por ej., carnitina, carnosina, creatina, péptidos matriquina (por ej., lisil-treonil-treonil-lisil-serina) y otras estructuras peptídicas, tales como pentapéptidos palmitoilados (por ej. Matrixyl/Sederma) o el oligopéptido con el nombre comercial Vincipeptides (Vincience/Francia). Además, como estimuladores de la síntesis de colágeno cabe citar compuestos como ácido asiático, ácido madecásico, ácido madecassósido, asiaticósido, extractos de Centella asiatica, niacinamida, astaxantina, glucanos, por ej., de levadura y avena, extractos de soja e isoflavonas de soja, como genisteína y daidzeína, rutina, crisina, morina, alcaloides de areca, forskolina, ácido betulínico, extractos de especies de Plantago, TGF-beta, extractos de Ginkgo biloba, glutamina y ácido glicólico. Sin embargo, no se hacía ninguna referencia al aumento de la síntesis de colágeno como consecuencia del efecto sinérgico del uso de las mezclas de acuerdo con la invención.

En el envejecimiento de la piel, también desempeñaban un papel igualmente importante las metaloproteinasas de la matriz, un grupo de enzimas que son capaces de degradar proteolíticamente las macromoléculas de la matriz extracelular (ECM), entre las que se incluyen los colágenos. En última instancia, esto significa que las MMP contrarrestan directamente la síntesis de colágeno de novo. Así, se determinó que en la piel envejecida, comparada

con la piel joven, el contenido de MMP estaba significativamente elevado (J.H. Chung et al., J. Invest. Dermatol, 2001, 117, 1218-1224). Las MMP tienen una amplia especificidad por el sustrato, y en ocasiones solapante, y en combinación son capaces de descomponer todos los componentes proteicos de la matriz extracelular. Hasta el momento se han identificado unas 20 MMP. Estas se secretan por lo general como proenzimas inactivas (pro-MMP). En la piel humana, desempeñan un papel especial, entre otras, la MMP-1 (colagenasa-1), la MMP-2 (gelatinasa A), la MMP-9 (gelatinasa B) y la MMP-3. La MMP-1 escinde además del colágeno 1 y el colágeno 3, la pro-MMP-2 y la pro-MMP-9, produciendo de esta manera su activación. La MMP-2 y la MMP-9 se incluyen entre las proteasas que degradan la elastina (A. Thibodeau, Cosmetics & Toiletries, 2000, 115 (11), 75-82).

También en el caso del envejecimiento prematuro de la piel asociado a factores externos, las MMP juegan un papel fundamental. Así, en piel fotoenvejecida, en comparación con piel envejecida protegida frente a la luz, se han podido detectar unos mayores niveles de MMP (J.H. Chung et al., J. Invest. Dermatol, 2001, 117, 1218-1224). Tanto para la radiación UVA y UVB como para la radiación infrarroja se pudo demostrar la inducción de las metaloproteinasas de la matriz. Esta inducción se pudo observar tanto *in vitro* en fibroblastos humanos cultivados como *in vivo* en piel humana sometida a irradiación UV. Igualmente, la estimulación con humo de tabaco produjo una intensificación de la expresión de la MMP-1 y la MMP-3 en fibroblastos humanos (J. Krutmann, Hautarzt, 2003, 54, 809-817).

Se conoce el uso de sustancias inhibitoras de la MMP-1 (por ej., palmitato de retinilo, galato de propilo, precocenos, 6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-1(2H)-benzopirano, 3,4-dihidro-6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-1(2H)-benzopirano) para prevenir el envejecimiento de la piel humana inducido por la luz del sol y/o el calor y se describe, por ej., en el documento WO 01/74320.

También se sabe que las metaloproteinasas de la matriz son importantes especialmente en las lesiones de la cavidad oral como, por ej., en la periodontitis. La periodontitis (también conocida como gingivitis) es una inflamación del periodonto o sistema de sostén de los dientes. El periodonto se compone de varios tejidos: el epitelio gingival (encía), el tejido conjuntivo de la encía, el ligamento periodontal (desmodonto), el cemento y el hueso alveolar. El desmodonto se encuentra localizado entre la superficie de la raíz y el hueso alveolar. Es un tejido conjuntivo rico en células que ancla el diente en la cuenca ósea, el alveolo óseo. El ligamento periodontal está constituido por un 53-74 % de haces de fibra de colágeno y oxitalano. La parte embebida en el cemento y en el hueso alveolar de las fibras del ligamento periodontal es la que ancla el diente en los alveolos. Una de las principales características clínicas de la periodontitis es la inflamación de la encía con formación de heridas, pérdida de sujeción, formación de bolsas periodontales y destrucción del hueso alveolar.

La principal causa de la periodontitis es el sarro o placa. Este está compuesto de determinados constituyentes de la saliva, partículas de alimentos y principalmente bacterias y sus productos de degradación. Esta forma particular de una enfermedad infecciosa está causada en la mayoría de los casos por *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* y *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. La liberación continuada de toxinas bacterianas, especialmente de lipopolisacáridos, desencadena presumiblemente la liberación de mediadores proinflamatorios como, por ej., IL-1beta, TNF-alfa y PGE2 en tejidos afectados de los pacientes. Estas moléculas de señalización estimulan la infiltración de células inmunitarias en el tejido colonizado. La migración de granulocitos neutrófilos y macrófagos conduce a continuación a una inflamación de las encías (gingivitis) y a la liberación de mediadores proinflamatorios como, por ej., IL-1 e IL-6. Estas a su vez activan en la piel y en las mucosas la síntesis de metaloproteinasas (metaloproteinasas de la matriz, MMP) degradantes de la matriz, las cuales destruyen la matriz extracelular del tejido conjuntivo circundante. De esta manera, penetran bacterias, que interactúan primeramente con el borde gingival, hacia zonas más profundas del tejido conjuntivo subyacente, continúan el proceso inflamatorio y la síntesis de MMP y en última instancia, separan la capa más externa del epitelio de la raíz dental y, como consecuencia, se forma una bolsa periodontal. La respuesta del cuerpo es la inflamación de la encía y del periodonto con daño en el hueso articular. En el último estadio de la periodontitis, existe peligro de pérdida masiva de piezas dentales. Además, esto va acompañado de infecciones de la cavidad oral, así como de formación de heridas.

Los estudios (T. Kuboto et al., Arch. Oral. Biol. 1996, 41, 253-262; A.L. Ejeil et al., J. Periodontol. 2003, 74, 188-195) han demostrado que los niveles de diversas metaloproteinasas de la matriz (MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-13) son significativamente más elevados en pacientes con gingivitis que en los pacientes con encías sanas. Estos niveles elevados están correlacionados con la intensidad de la gingivitis o de la periodontitis. Además, las fibras de colágeno disminuyen significativamente a medida que aumenta la inflamación de las encías. La MMP-9 actúa aparentemente como un marcador en una etapa inicial de la periodontitis (A.L. Ejeil et al., J. Periodontol. 2003, 74, 188-195). La compensación de estos efectos causados por el aumento de la formación de colágeno mediante las mezclas de acción sinérgica está, por lo tanto, ventajosamente indicada.

Asimismo, las MMP desempeñan un papel importante en el desarrollo de las caries y de la pérdida de piezas dentales no asociada a caries. Los dientes están fundamentalmente compuestos de una sustancia de tipo óseo, la dentina. En el área de protusión de las encías de la corona dental, la dentina está recubierta por esmalte protector. La dentina está compuesta por aproximadamente un 30 % de una sustancia básica sin células que contiene fundamentalmente glucoproteínas y en la cual están embebidas las fibras de colágeno, así como componentes inorgánicos.

El desarrollo de la caries y de la erosión está asociado a la desmineralización. Los minerales son los principales

responsables de la dureza del diente. La producción de ácidos por las bacterias orales tras la ingesta de alimentos azucarados, por un lado, y el contacto frecuente con bebidas muy ácidas (por ej., zumos de frutas) y alimentos muy ácidos (frutas tropicales, piña, etc.), por otro, conduce a la desmineralización del esmalte, la cual progresa hasta la dentina. La dentina desmineralizada es susceptible a la degradación. Los experimentos *in vitro* han demostrado que para que se produzca un orificio en el diente, es necesaria la degradación de la matriz orgánica. Tjäderhane et al. (J. Dent. Res. 1998, 77, 1622-1629) detectaron MMP-2, MMP-8 y MMP-9 en lesiones de caries y observaron que estas se podían activar por ácidos. El enlentecimiento y, en la situación ideal, el cese completo de estos efectos provocados principalmente por la degradación de colágeno mediante las mezclas de acción sinérgica parece ser también, por lo tanto, ventajoso.

10 Pashley et al. (J. Dent. Res. 2004, 83, 216-221) demostraron que también en ausencia de bacterias, se producía degradación de la matriz orgánica de las fibras de colágeno de la matriz orgánica en dentina parcialmente desmineralizada por ácido por proteasas con acción colagenolítica. La adición de clorhexidina o de inhibidores de la proteasa (inhibidor de MMP: clorhidrato de benzamidina, inhibidor de la cisteinproteínasa: N-etilmaleimida, ácido epsilon-amino-n-caproico, inhibidor de la serinproteasa: fluroruro de fenilmetilsulfonilo) evitaba la degradación de las
15 fibras de colágeno. El enlentecimiento y, en la situación ideal, el cese completo de estos efectos provocados principalmente por la degradación de colágeno mediante las mezclas de acción sinérgica parece ser también, por lo tanto, ventajoso.

20 El mantenimiento de la salud y el enlentecimiento de la degradación de los tejidos conjuntivos del periodonto y de las fibras de colágeno de los dientes, evitando, por un lado, el daño por las MMP mediante el uso de inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz y, por otro lado, aumentando la formación de colágeno mediante principios activos estimulantes de la síntesis de colágeno, son, por lo tanto, estrategias importantes en el desarrollo de nuevos fármacos en el área del cuidado y la higiene orales. Para detener de forma eficaz los procesos descritos, debe inhibirse en una etapa muy temprana el daño producido por las MMP, especialmente la MMP-1 (colagenasa-1), la MMP-2 (gelatinasa A), la MMP-8 (colagenasa-2) y la MMP-9 (gelatinasa B).

25 En varias publicaciones se describe el uso de inhibidores sintéticos de las MMP en la periodontitis (M.E. Ryan et al., Curr. Opin. Periodontal. 1996, 3, 85-96; R. Gendron et al., Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1999, 6, 437-439). El equilibrio entre estos efectos por el aumento de la formación de colágeno mediante las mezclas de acción sinérgica se muestra también como beneficioso, ya que las sustancias que estimulan la síntesis de colágeno contrarrestan los efectos negativos de la degradación del colágeno inducida por las MMP gracias a la síntesis de novo.

30 Era, por lo tanto, un objetivo de la presente invención proporcionar agentes para aumentar significativamente la síntesis de novo de colágeno en comparación con la técnica anterior, contribuyendo así a enlentecer el envejecimiento de la piel y a proteger la piel y la mucosa del periodonto y a proteger la matriz orgánica de la dentina o el daño y/o a contrarrestar una degradación excesiva del colágeno. Los agentes de acuerdo con la invención deberían ser eficaces, cuando se desea la aplicación en la piel de un usuario, especialmente en la medida de lo posible contra el envejecimiento extrínseco de la piel y los consiguientes factores exógenos que influyen. Los
35 agentes a proporcionar deberían ser en la medida de lo posible de origen natural, fáciles de preparar, fáciles de conservar y usables en numerosas preparaciones diferentes, especialmente en preparaciones cosméticas y farmacéuticas y en preparaciones para la higiene oral. Además, deberían proporcionarse los procedimientos de preparación para los correspondientes agentes y sus usos.

40 Por producto para la higiene oral (en lo sucesivo también denominado producto para el cuidado oral o preparación para la higiene oral) se entiende en el sentido de acuerdo con la invención, una de las formulaciones comunes para el experto en la materia para la limpieza y cuidado de la cavidad oral y de la faringe, así como para refrescar el aliento. Aquí, se incluye expresamente el cuidado de los dientes y de las encías. Formas de presentación comunes para la higiene oral son cremas, geles, pastas, espumas, emulsiones, suspensiones, aerosoles, sprays y cápsulas,
45 gránulos, pellets, comprimidos, caramelos, chicles, sin que esta lista se entienda como limitante para los fines de acuerdo con la invención.

Por lo tanto, según la invención se proporciona una mezcla que contiene

a) un extracto de material vegetal de Aloe.

50 1. Los productos de las especies de Aloe, en particular Aloe vera (sin. Aloe barbadensis) y Aloe arborescens, reunidos aquí bajo el término genérico "extracto de material vegetal de Aloe", pueden consistir especialmente en el mucílago de las hojas (gel extraído de la vaina de las hojas). Estos productos se extraen directamente de las hojas mediante compresión puramente mecánica o por extracción, preferiblemente con agua caliente. Además, los geles se pueden obtener preferiblemente fileteando cuidadosamente las hojas, es decir, separando la vaina verde de la hoja. Dado que estos productos genuinos obtenidos de formas diferentes son microbiológicamente
55 inestables debido al elevado contenido de agua, los verdaderos geles comerciales son productos líquidos o sólidos convenientemente estabilizados y concentrados, o mediante la adición de conservantes o de forma más suave por liofilización, susceptibles de ser procesados. La eliminación casi completa de agua conduce a polvos especialmente estables desde el punto de vista microbiológico, comercializados, por ejemplo, con el nombre de gel de Aloe vera 200 veces concentrado (en inglés: Aloe vera gel 200-fold). Los productos altamente
60 concentrados obtenidos mediante un procedimiento suave se caracterizan naturalmente también por un

contenido muy elevado en principio activo.

b) ácido ascórbico y/o su(s) derivado(s) (como se describe en la presente memoria), preferiblemente al menos un solvato y/o sal del ácido ascórbico y/o al menos un profármaco del ácido ascórbico (como se describe en la presente memoria) y

- 5 c) un extracto, concretamente un extracto de material vegetal de una o más de las siguientes especies de la familia de las rosáceas: frambuesa (*Rubus idaeus*), fresa (*Fragaria vesca*) y mora (*Rubus fruticosus*),

en donde los porcentajes de los componentes son:

Componente a): 33-99 % en peso;

Componente b): 0,99-32,99 % en peso;

- 10 Componente c): 0,01-10 % en peso; cada uno referido a la suma de los componentes a), b) y c).

Cuando la mezcla está constituida por los componentes a), b) y c), es una mezcla ternaria.

Los agentes cosméticos y farmacéuticos que aumentan la síntesis de colágeno ya se conocen como tal. Los agentes que ya se usan comúnmente para este fin son derivados de retinol, tales como ácido retinoico, retinal, retinol, acetato de retinilo o palmitato de retinilo, ácido ascórbico y derivados de los mismos, tales como en particular, palmitato de ascorbilo, ascorbil fosfato de magnesio, ascorbil fosfato de sodio y ascorbil-alfa-glucósido y ascorbil-beta-glucósido. Además se describe toda una serie de componentes y extractos vegetales como estimuladores de la síntesis de colágeno: productos peptídicos y sus derivados como, por ejemplo, carnitina, carnosina, creatina, péptidos matrikina (por ej., lisil-treonil-treonil-lisil-serina) y otras estructuras peptídicas, tales como pentapéptidos palmitoilados (por ej., Matrixyl/Sederma) o el oligopéptido con el nombre comercial Vincipeptides (de Vincience/Francia), así como sustancias, tales ácido asiático, ácido madecásico, madecasósido, asiaticósido, extractos de Aloe y Centella, niacinamida, astaxantina, glucanos, por ej., de levaduras y avena, extracto de soja e isoflavonas de soja, tales como genisteína y daidzeína y además rutina, crisina, morina, alcaloides de areca, forskolina, ácido betulínico, extractos de especies de *Plantago*, TGF-beta, extractos de *Ginkgo biloba*, glutamina y ácido glicólico. En la mayoría de los casos, se conoce poco sobre el mecanismo biológico del efecto estimulante de la síntesis de colágeno.

Hasta el momento no se ha descrito nada en la literatura respecto al uso de mezclas que contienen extracto de Aloe, al menos una sustancia seleccionada del grupo que consiste en ácido ascórbico y derivados del mismo (como se describe en la presente memoria), así como al menos un extracto de rosáceas seleccionado de extracto de hoja de frambuesa, extracto de hoja de fresa y extracto de hoja de mora para aumentar la síntesis de colágeno.

- 30 En lo que respecta a extractos de (hoja) de mora, véase los documentos WO 2007063087 A1 y WO 2005/123101 A1.

Sorprendentemente, en las propias investigaciones extensas llevadas a cabo se ha visto que mezclas que en particular contienen extracto de Aloe, al menos un miembro seleccionado del grupo de ácido ascórbico y sus derivados (como se describe en la presente memoria) y al menos un extracto de rosáceas seleccionado de extracto de hoja de frambuesa, extracto de hoja de fresa o extracto de hoja de mora, presentan características excepcionales de aumento de la síntesis de colágeno. En este caso, la eficacia estaba sinérgicamente aumentada en comparación con productos consistentes exclusivamente en extracto de Aloe, consistentes exclusivamente en al menos un material seleccionado del grupo de ácido ascórbico y derivados del mismo o exclusivamente en al menos un extracto de rosáceas seleccionado de extracto de hoja de frambuesa, extracto de hoja de fresa o extracto de hoja de mora. La eficacia sinérgicamente aumentada de las mezclas quedó bien establecida calculando los índices de sinergia (IS) mediante la ecuación de Kull (Bibliografía: F.C. Kull et al., *Applied Microbiology* Vol.9, p. 538-541 (1961); D.C. Steinberg, *Cosmetics & Toiletries* Vol.115 (11), 59-62 (2000)).

Otro beneficio inesperado de las mezclas de acuerdo con la invención es su bajo olor, de modo que se pueden usar de forma especialmente ventajosa en cosmética y, aquí, sobre todo en el campo de los productos sin aclarado (leave-on), ya que las mezclas de acuerdo con la invención apenas provocan cambios o ningún cambio en el aspecto y el olor de un extracto, incluso en una preparación cosmética que contiene concentraciones elevadas. Las mezclas también tienen un leve sabor agradable. Esto hace que las mezclas sean además adecuadas para su uso en productos para la higiene oral, ya que para el uso en la cavidad oral, el sabor es un criterio de aceptación importante para el usuario y en última instancia es decisivo para el éxito de una aplicación del producto para la higiene oral.

El extracto del material de la planta Aloe se prepara preferiblemente a partir de Aloe barbadensis y Aloe vera.

De acuerdo con la invención, los derivados del ácido ascórbico a usar son: ascorbil fosfato de sodio, ascorbil fosfato de magnesio, ácido 3-O-etil ascórbico, alantoin ascorbato, aminopropilascorbil fosfato, palmitato de ascorbilo, ácido eritórbico, sal monosódica, polipéptido del ácido ascórbico, ascorbosilano C, dipalmitato de ascorbilo, ascorbil alfa-

5 glucósido, ascorbil beta-glucósido, nicotinato de ascorbil inositol, linoleato de ascorbilo, pectinato de ascorbil metilsilano, ascorbil nicotinamida, estearato de ascorbilo, tetraisopalmitato de ascorbilo, maleato de tocoferil ascorbilo, ascorbato de calcio, ascorbato de quitosán, ácido D-arabino-ascórbico, ascorbil sulfato de disodio, ascorbato de glucosamina, hexaascorbato de inositol hexanicotinato, ácido isoascórbico, ácido L-ascórbico, ascorbato de magnesio, ascorbilborato de magnesio, ácido metoxi PEG-7 ascórbico, ascorbato de metilsilanol, fosfato de tocoferil ascorbil de potasio, ascorbil borato de potasio, ascorbato de sodio, fosfato de ascorbil/colesteril de sodio, isoascorbato de sodio, L-ascorbil-2-fosfato de sodio, ascorbato de tetrahexildecilo.

10 Los extractos de rosáceas se obtienen preferiblemente con un agente de extracción que consiste en agua pura, etanol puro o mezclas etanol-agua en cualquier relación desde 99:1 (99 partes en peso de etanol mezclado con 1 parte en agua) hasta 1:99 (1 parte en peso de etanol mezclado con 99 partes en peso de agua). Los extractos se procesan preferiblemente mediante procedimientos de secado suave continuos, como por ej., mediante secado por pulverización o secado en cinta al vacío para obtener productos en polvo. La adición de excipientes como, por ej., maltodextrina puede estar en el intervalo de concentración desde el 10 % hasta el 95 % y preferiblemente en un intervalo de concentración desde el 30 % hasta el 80 %.

15 Todos los componentes anteriores se pueden preparar en forma cristalina o en polvo. Los procedimientos preferidos para la preparación de las mezclas son, por lo tanto, todos los procedimientos habituales en la industria cosmética y en la industria farmacéutica para la preparación de mezclas de polvo estables y homogéneamente distribuidas. Además, también puede ser ventajoso preparar mezclas de acuerdo con la invención en la forma de soluciones. Disolventes especialmente adecuados son agua, alcoholes monohídricos que tienen un número de carbonos de 1 a 5, como en particular, etanol, propanol y butanol, así como compuestos alifáticos polihidroxilados, como especialmente glicerina, propilenglicol, butilenglicol, así como 1,2-alcandioles que tienen un número de carbonos de 3 a 10.

20 Las mezclas de acción sinérgica de acuerdo con la invención contienen un exceso del componente a), una cantidad media del componente b) y una cantidad pequeña del componente c) en comparación con los componentes a) y b)

25 c) De acuerdo con la invención son, por lo tanto, mezclas donde las proporciones son

Componente a): 33 -99 % en peso

Componente b): 0,99 - 32,99 % en peso

Componente c): 0,01 - 10 % en peso, cada uno referido a la suma de los componentes a), b) y c).

Con estas proporciones se puede conseguir un aumento sinérgico de la síntesis de colágeno.

30 Mezclas de acción sinérgica especialmente preferidas contienen los componentes a) a c) en las siguientes proporciones:

Componente a): 80 a 98 % en peso

Componente b): 1,9 a 15 % en peso

Componente c): 0,1 a 4 % en peso

35 Una mezcla de acción sinérgica muy especialmente preferida contiene los componentes a) a c) en las siguientes proporciones:

Componente a): 96,51 % en peso

Componente b): 3,22 % en peso

Componente c): 0,27 % en peso, cada uno referido a la suma de los componentes a), b) y c).

40 Como mezcla de acción sinérgica que contiene extracto de hoja de frambuesa se prefiere especialmente la siguiente composición:

Componente a): 85-92 % en peso, preferiblemente el 88-92 % en peso, prefiriéndose especialmente el 90 % en peso,

Componente b): 7-10 % en peso, preferiblemente el 9 % en peso,

45 Componente c): 0,5-2 % en peso, preferiblemente el 0,8-1,2 % en peso, prefiriéndose especialmente el 1 % en peso, cada uno referido a la suma de los componentes a), b) y c), donde el componente b) está compuesto de ascorbil fosfato de magnesio y el componente c) de extracto de hoja de frambuesa.

Una mezcla de acción sinérgica preferida especialmente en este contexto contiene los componentes a) a c) en las siguientes proporciones:

Componente a): 90,00 % en peso

Componente b), especialmente ascorbil fosfato de magnesio: 9,00 % en peso

Componente c), especialmente extracto de hoja de frambuesa: 1,00 % en peso, cada uno referido a la suma de los componentes a), b) y c).

5 La concentración de las mezclas (en forma líquida y/o concentrada) en formulaciones cosméticas, de higiene oral y/o farmacéuticas (en particular para administración tópica) está preferiblemente en el intervalo del 0,001 al 20 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,01 al 10 % en peso y prefiriéndose especialmente en el intervalo del 0,1 al 5 % en peso, referido a la formulación total, excepto en el caso de un bálsamo para después de la exposición al sol ("bálsamo after-sun") que contiene concurrentemente el 3,0 % en peso de extracto de hoja de Aloe barbadensis 10/1
10 en agua, el 1,0 % en peso de ascorbil fosfato de sodio y el 0,5 % en peso de maltodextrina-extracto de Rubus fruticosus, cada uno referido al bálsamo total. Las concentraciones anteriormente mencionadas son especialmente preferidas para la estimulación sinérgica de la síntesis de colágeno. También se prefieren

- para enlentecer el envejecimiento de la piel y/o

- para prevenir y/o enlentecer la periodontitis y/o las caries.

15 Las mezclas de acuerdo con la invención se preparan preferiblemente de acuerdo con la invención mediante un procedimiento que comprende el mezclado de los componentes a), b) y c) en sus respectivas cantidades seleccionadas para obtener una mezcla homogénea en forma de polvo.

Las mezclas en forma de polvo o líquidas de acuerdo con la invención pueden procesarse preferiblemente para dar un producto final igualmente de acuerdo con la invención, preferiblemente en forma de líquido, añadiendo al
20 procedimiento de acuerdo con la invención la etapa de: añadir a la mezcla otro disolvente o vehículo farmacéutico, para la higiene oral y/o cosmético aceptable.

Sorprendentemente, las mezclas que estimulan la síntesis de colágeno de acuerdo con la invención son extraordinariamente adecuadas como agentes cosméticos y/o farmacéuticos para la prevención, alivio y tratamiento de cambios inesperados en la cavidad oral causados por un aumento de la actividad de las MMP y de la
25 consiguiente degradación de colágeno, ya que estas compensan los efectos negativos de las MMP mediante un aumento de la síntesis de novo del colágeno. Igualmente aquí puede ser ventajoso un uso combinado de las mezclas que aumentan la síntesis de colágeno junto con inhibidores de las MMP que son parte de acuerdo con la invención.

En el contexto de esta invención, un vehículo farmacéutico, para la higiene oral o cosmético aceptable es uno que al
30 menos no sea tóxico para el organismo en el que se vaya a usar. Sólidos cosméticos, para la higiene oral o farmacéuticos aceptables son maltodextrina, lactosa, dióxido de silicio o glucosa en forma de polvo, así como mezclas de dos o más de estos sólidos. Un sólido aceptable especialmente preferido para los fines de higiene oral de acuerdo con la invención es el dióxido de silicio. Otros sólidos aceptables que se pueden usar para los fines de
35 higiene oral de acuerdo con la invención son hidrocoloides, como almidones, almidones degradados, almidones químicamente o físicamente modificados, celulosa modificada, goma arábiga, goma ghatti, goma tragacanto, karaya, carragenina, pululán, curdlan, goma xantana, goma gellan, goma guar, goma de semilla de algarrobo, alginatos, agar, pectina e inulina y mezclas de dos o más de estos sólidos, especialmente con dióxido de silicio.

Además, la mezcla sólida o líquida también se puede procesar de acuerdo con la invención preferiblemente en una
40 preparación líquida, tratando la mezcla con otro disolvente seleccionado del grupo que consiste en glicerol, 1,2-propilenglicol, 1,3-butilenglicol, etanol, agua y mezclas de dos o más de dichos disolventes con agua. Estos productos finales preparados de acuerdo con la invención, se pueden procesar especialmente bien para fines cosméticos y para la higiene oral. Eventualmente, estas formulaciones de acuerdo con la invención se pueden preparar usando un conservante, un solubilizante o un antioxidante.

Además, las mezclas sólidas o líquidas de acuerdo con la invención o la preparación líquida o sólida que contiene
45 una mezcla sólida o líquida de acuerdo con la invención puede procesarse también mediante encapsulación. De acuerdo con la invención, las mezclas sólidas o líquidas de acuerdo con la invención o la preparación líquida o sólida que contiene una mezcla sólida o líquida de acuerdo con la invención se encapsulan con una envoltura sólida, seleccionada preferiblemente de almidones, almidones degradados o químicamente o físicamente modificados (en particular dextrinas y maltodextrinas), gelatinas, goma arábiga, agar-agar, goma ghatti, goma gellan, celulosas
50 modificadas y no modificadas, pululan, curdlan, carragenina, ácido algínico, alginatos, pectina, inulina, goma xantana y mezclas de dos o más de dichas sustancias.

Preferiblemente, la envoltura sólida se selecciona de gelatina (ventajosamente son gelatinas de cerdo, ganado vacuno, pollo y/o pescado y mezclas de las mismas, preferiblemente que comprenden al menos una gelatina con un
55 valor Bloom mayor o igual a 200, preferiblemente con un valor Bloom mayor o igual a 240), maltodextrina (preferiblemente derivada de maíz, trigo, tapioca o patata, las maltodextrinas preferidas tienen un valor DE en el intervalo de 10 a 20), celulosas modificadas (por ej., éter de celulosa), alginatos (por ej., alginato Na), carragenina

(beta-carragenina, iota-carragenina, lambda-carragenina y/o kappa-carragenina), goma arábica, curdlan y/o agar-agar. Se usa preferiblemente la gelatina debido a su fácil disponibilidad en diferentes valores Bloom. Especialmente preferidas para la higiene oral son las cápsulas de gelatina o alginato sin costuras, cuya envoltura se disuelve muy deprisa en la boca o bien revientan al masticarlas liberándose el principio activo en la cavidad oral. Estas se pueden preparar según se describe, por ejemplo, en los documentos EP 0 389 700, JP 7 196 478, US 4.251.195, US 6.214.376, WO 03/055587 o WO 2004/050069.

La mezcla de acción sinérgica que contiene al menos un extracto de una especie de Aloe seleccionada de a) al menos una sustancia del grupo del ácido ascórbico y sus derivados (como se describe en la presente memoria) seleccionada de b) y al menos un extracto de rosáceaseleccionado de extracto de hoja de frambuesa, extracto de hoja de fresay extracto de hoja de mora seleccionado de c) se puede usar ventajosamente en cosmética donde se deseen obtener efectos cosméticos mediante el aumento de la síntesis de colágeno. Sin embargo, la mezcla se usa preferiblemente como principio activo contra el envejecimiento natural de la piel y contra el envejecimiento de la piel inducido, por ejemplo, por la luz solar y contra las arrugas. Para ello, se aplica preferiblemente tópicamente sobre la piel a tratar.

Las principales áreas de aplicación son preparaciones cosméticas, en particular, dermatológicas, que (aparte de los componentes de acuerdo con la invención a) – c)) están compuestas como lo están habitualmente y que sirven para la protección cosmética frente a la luz, especialmente dermatológica, para el tratamiento, el cuidado y limpieza de la piel y/o del cabello o como producto para maquillaje en la cosmética decorativa. Por consiguiente, dichas preparaciones, dependiendo de su estructura, por ejemplo, en forma de crema protectora de la piel, crema de día o crema de noche, crema para ojos, loción protectora solar o loción para después del sol, crema para uñas, mascara facial, almohadillas de gel, tónico facial, toallitas húmedas para el cuidado y limpieza, leche limpiadora, jabón limpiador, espuma para baño o gel para ducha, desodorante, antitranspirante, champú para el cabello, productos para el cuidado del cabello, acondicionador de pelo, coloración de pelo, agentes para el modelado del cabello y preferiblemente en forma de emulsión, loción, leche, líquido, crema, gel de hidrodispersión, bálsamo, spray, solución alcohólica o acuosa/alcohólica, espuma, polvo, jabón líquido, pastilla de jabón, champú, bola (roll-on), barra o maquillaje. En los agentes para el tratamiento del cabello, el uso está dirigido preferiblemente al cuero cabelludo.

Además, se observó que una mezcla de acción sinérgica de acuerdo con la invención en una concentración suficiente para la estimulación de la síntesis de colágeno actúa como tratamiento de la periodontitis y de las caries, en especial previniéndolas y retrasando su desarrollo. Por consiguiente, según la invención se enseña, el uso ventajosamente de mezclas de acción sinérgica de acuerdo con la invención y los correspondientes productos para el cuidado oral en todo el ámbito del cuidado o de la higiene oral, donde se deseen efectos relacionados con el aumento de la síntesis de colágeno. Sin embargo, preferiblemente la mezcla de acción sinérgica o la preparación cosmética, farmacéutica o para el cuidado oral se usa como principio activo para la prevención, enlentecimiento y curación de la periodontitis y las caries, para el tratamiento de infecciones de la cavidad oral, así como la cicatrización de heridas en la cavidad oral. Para ello, la mezcla de acuerdo con la invención se pone en contacto, preferiblemente externamente, con la mucosa oral y con los dientes. Dichas mezclas y formulaciones para el cuidado oral pueden usarse especialmente de acuerdo con la invención para limpiar los dientes y la cavidad oral, así como curar inflamaciones y heridas de origen infeccioso en la cavidad oral.

La concentración de las mezclas (en forma líquida y/o concentrada) en preparaciones cosméticas, para la higiene bucal y/o farmacéuticas (especialmente para aplicación tópica) está preferiblemente en el intervalo desde 0,001 hasta el 20 % en peso, prefiriéndose en el intervalo desde 0,01 hasta el 10 % en peso y prefiriéndose especialmente en el intervalo desde 0,1 hasta el 5 % en peso, referido a la preparación total, salvo en el caso de un bálsamo para después del sol ("after-sun balm") que contiene concurrentemente el 3,0 % en peso de un extracto de hoja de Aloe barbadensis 10/1 en agua, el 1,0 % en peso de ascorbil sulfato de sodio y el 0,5 % en peso de maltodextrina- extracto de hoja de Rubus fruticosus, cada uno referido al bálsamo total. Las mezclas de acuerdo con la invención se pueden incorporar sin dificultad en formulaciones cosméticas o dermatológicas comunes como sprays de bomba, sprays de aerosol, cremas, pomadas, tinturas, lociones, productos para el cuidado de las uñas y similares. En algunos casos también es posible y en algunos casos ventajoso, combinar un extracto de hoja de mora usado según la invención con otros principios activos, por ejemplo, con otros principios activos contra el envejecimiento de la piel y las arrugas. Estas formulaciones cosméticas y/o dermatológicas que contienen extracto de hoja de mora pueden, por otro lado, estar compuestas como es habitual y servir para el tratamiento de la piel y/o del cabello en el sentido de un tratamiento dermatológico o de un tratamiento en el sentido de una cosmética para el cuidado. Pero también pueden usarse en productos de maquillaje en la cosmética decorativa.

Las preparaciones de acuerdo con la invención que contienen mezclas de acuerdo con la invención, pueden contener también otros principios activos y combinaciones de principios activos estimuladores de la síntesis de colágeno, especialmente, contra el envejecimiento de la piel y las arrugas o para el cuidado oral (especialmente contra la periodontitis y las caries, contra las inflamaciones de la mucosa bucal y para la cicatrización de heridas). De esta forma, de acuerdo con la invención se pueden usar todos los principios activos adecuados o convencionales para la higiene oral y para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. Se prefieren especialmente sustancias peptídicas y sus derivados, como por ej., carnitina, carnosina, creatina, péptidos matrikina (por ej., lisil-treonil-treonil-lisil-serina) y otras estructuras peptídicas, tales como pentapéptidos palmitoilados (por ej. Matrixyl/Sederma) o el oligopéptido con el nombre comercial Vincipeptides (Vincience/Francia), sustancias como como ácido asiático, ácido

5 madecásico, ácido madecasósido, asiaticósido, extractos de Centella asiatica, niacinamida, astaxantina, glucanos, por ej., de levadura y avena, extractos de soja e isoflavonas de soja, como genisteína y daidzeína, rutina, crisina, morina, alcaloides de areca, forskolina, ácido betulínico, extractos de especies de Plantago, extractos de Ginkgo biloba, catequina (extractos ricos en catequina, por ej., galato de epigalocatequina de té verde o té negro), polifenoles (oligómero de procianidina) de vino, ácido retinoico, retinal, retinal, palmitato de retinol, así como otros derivados del retinol, glutamina, ácido glicólico y TGF-beta.

10 En el ámbito de aplicación de la higiene oral, las mezclas de acuerdo con la invención pueden incorporarse en diferentes formas farmacéuticas sin tener que ceñirse a una o a unas pocas formas de presentación especiales, ya que son compatibles ventajosamente con una gran variedad de los excipientes y aditivos habituales. Es ventajoso tamponar los productos para la higiene oral de acuerdo con la invención. Especialmente ventajoso y preferido es un intervalo de pH desde 3,5 hasta 10,0. Productos para la higiene oral preferidos son, preferiblemente, cremas dentífricas, pastas dentífricas, geles dentífricos, enjuagues bucales, elixires bucales, líquidos para gargarismos y sprays para la boca y faringe, así como pastillas para chupar, comprimidos para chupar, caramelos, chicles, caramelos masticables y chicles para el cuidado dental.

15 También es posible y muchas veces ventajoso, combinar una mezcla de acuerdo con la invención con otras sustancias, especialmente con inhibidores de las MMP, pero también por ejemplo, con sustancias de acción antimicrobiana o antiinflamatoria, aromatizantes, saborizantes y/o excipientes.

20 Las sustancias preferidas a usar en combinación con los inhibidores de la MMP son palmitato de retinilo, galato de propilo, precoceno, 6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-1(2H)-benzopirano, 3,4-dihidro-6-hidroxi-7-metoxi-2,2-dimetil-1(2H)-benzopirano, clorhidrato de benzamidina, los inhibidores de la cisteinproteinasas, N-etilmaleimida y el ácido epsilon-Amino-n-cáprico, el inhibidor de la serinproteasa: fluoruro de fenilmetilsulfonilo, Collhibin (Pentapharm; INCI: proteína de arroz hidrolizada) Oenotherol (Soliance; INCI: Propilenglicol, Agua, extracto de raíz de Oenothera biennis, ácido elágico y elagitanina, por ej., de granada), Phosphoramidon Hinokitiol, EDTA, Galardin, EquiStat (Collaborative Group; extracto de manzana, extracto de semilla de soja: ácido ursólico, isoflavonas de soja y proteínas de soja), extracto de salvia, MDI (Atrium; INCI: glucosaminoglucanos), Fermiskin (Silab/Mawi; INCI: agua y extracto de Lentinus edodes), Actimp 1.9.3. (Expanscience/Rahn; INCI: proteína lupina hidrolizada), Lipobelle Soyaglycone (Mibelle; INCI: Alcohol, Polisorbato 80, Lecitina e isoflavonas de soja), extractos de té verde y té negro, así como otros extractos vegetales mencionados en el documento WO 02/069992 (véase Tablas 1-12).

30 Los productos para la higiene oral de acuerdo con la invención pueden contener además excipientes, como los que se usan habitualmente en este tipo de preparaciones, por ej., conservantes, abrasivos, agentes antibacterianos, agentes antiinflamatorios, antioxidantes, astringentes, antisépticos, antiestáticos, aglutinantes, tampones, materiales vehículo, agentes quelantes, estimulantes celulares, agentes limpiadores, agentes para el cuidado, sustancias tensioactivas, agentes desodorizantes, plastificantes, bactericidas, emulsionantes, enzimas, aceites esenciales, filmógenos, agentes de fijación, agentes espumantes, estabilizantes de la espuma, sustancias para prevenir la formación de espuma, reforzadores de la espuma, agentes gelificantes, agentes formadores de gel, agentes hidratantes, agentes humectantes, agentes blanqueadores, agentes para el abrillantamiento óptico, agentes repelentes de la suciedad, agentes reductores de la fricción, lubricantes, opacificantes, agentes de cobertura, abrillantadores, polímeros, polvos, proteínas, agentes abrasivos, siliconas, agentes calmantes para la piel, agentes para la limpieza de la piel, agentes para el cuidado de la piel, agentes para la cicatrización de la piel, agentes refrescantes, agentes refrescantes para la piel, agentes térmicos, agentes térmicos para la piel, estabilizantes, agentes de suspensión, espesantes, vitaminas, aceites, ceras, grasas, fosfolípidos, ácidos grasos saturados, ácidos grasos monoinsaturados o poliinsaturados, α -hidroxiácidos, ácidos polihidroxi grasos, plastificantes, tintes, agentes protectores del color, pigmentos, aromas, saborizantes, fragancias u otros componentes habituales de una formulación para la higiene oral, como alcoholes, polioles, electrolitos, disolventes orgánicos, edulcorantes, sustitutos del azúcar, sílices, carbonato de calcio, hidrógenofosfato de calcio, óxido de aluminio, fluoruros, sales de zinc, estaño, potasio, sodio y estroncio, pirofosfatos, peróxido de hidrógeno e hidroxiapatitas.

Siempre que el producto para la higiene oral sea una solución o loción, por ejemplo, se pueden usar los disolventes mencionados en el documento WO2005/123101. Evidentemente, también se pueden usar las mezclas de los disolventes anteriormente mencionados.

50 Ejemplos de saborizantes o aromas que además de formar parte de una mezcla de acuerdo con la invención pueden formar parte de un producto para la higiene oral de acuerdo con la invención se citan, por ej., en K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, Common Fragrance and Flavor Materials, 4th. Ed., Wiley-VCH, Weinheim 2001 o también en S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, Vol. I y II, Montclair, N. J., 1969, Selbstverlag.

55 Ejemplos de aromas naturales que además de formar parte de una mezcla de acuerdo con la invención pueden formar parte de un producto para la higiene oral de acuerdo con la invención se citan en el documento WO2005/123101.

Ejemplos de aromas comunes, que además de formar parte de una mezcla de acuerdo con la invención pueden formar parte de un producto para la higiene oral de acuerdo con la invención se citan igualmente en el documento WO2005/123101.

5 Los compuestos con un efecto fisiológico inductor de frío (sustancias refrescantes) que además de formar parte de una mezcla de acuerdo con la invención pueden formar parte de un producto para la higiene oral de acuerdo con la invención y/o de un producto cosmético, dermatológico y/o farmacéutico de acuerdo con la invención, se citan en el documento WO2005/123101. De acuerdo con la invención se prefieren productos para la higiene oral que además de l-mentol, contienen al menos una, prefiriéndose especialmente al menos otras dos sustancias refrescantes.

10 Componentes que producen una sensación térmica, picante, hormigueo o burbujeo sobre la piel o sobre las membranas mucosas, especialmente aromas con un efecto generador de calor y/o compuestos con un sabor picante (sustancia pungentes), que además de formar parte de una mezcla de acuerdo con la invención pueden formar parte de un producto para la higiene oral de acuerdo con la invención y/o de un producto cosmético, dermatológico o farmacéutico se citan igualmente en el documento WO2005/123101.

15 Otros componentes que además de formar parte de una mezcla de acuerdo con la invención pueden formar parte de un producto para la higiene oral de acuerdo con la invención, son, por ej., sustancias para mejorar la higiene oral como, por ejemplo, sustancias para el cuidado dental y/o sustancias refrescantes. Entre las sustancias para mejorar la higiene oral cabe citar, por ejemplo, sustancias para combatir o reducir la placa, el sarro o las caries, así como aquellas para combatir o reducir la halitosis. En este contexto hay que hacer referencia al documento US 5.043.154. Ejemplo de sustancias a usar se citan además en el documento WO2005/123101.

20 Un producto para la higiene oral de acuerdo con la invención puede contener además de una mezcla de acuerdo con la invención uno o varios principios activos antimicrobianos para mejorar la higiene oral. Estos principios activos pueden ser de naturaleza hidrófila, anfótera o hidrófoba. Ejemplos de estos tipos de principios activos también se citan en el documento WO2005/123101.

Un producto cosmético, dermatológico o farmacéutico y/o un producto para la higiene oral de acuerdo con la invención puede contener también, además de una mezcla de acuerdo con la invención, tintes, colorantes o pigmentos, los cuales también se citan en el documento WO2005/123101.

25 Las preparaciones cosméticas, para la higiene oral y/o farmacéuticas que contienen una mezcla de acuerdo con la invención, pueden contener de forma especialmente ventajosa antioxidantes, pudiéndose usar todos los antioxidantes adecuados o habituales para las aplicaciones para la higiene oral, cosméticas y/o dermatológicas. Ventajosamente los antioxidantes se seleccionan de los antioxidantes mencionados en el documento WO2005/123101.

30 Preparaciones para la higiene oral, cosméticas y/o farmacéuticas preferidas que contienen una mezcla de acuerdo con la invención, contienen también una o varias vitaminas y/o precursores de vitaminas, pudiéndose usar todas las vitaminas y precursores de vitaminas adecuados o habituales para las aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas. Especialmente cabe mencionar las vitaminas y precursores de vitaminas citados en el documento WO2005/123101.

35 Para su aplicación en cosméticos y productos dermatológicos, las mezclas de acuerdo con la invención se aplican según la manera habitual en una cantidad suficiente sobre la piel y/o el cabello. Ofrecen ventajas especiales las preparaciones cosméticas y dermatológicas que contienen una mezcla de acuerdo con la invención y que adicionalmente actúan como protector solar. Ventajosamente, estas preparaciones contienen al menos un filtro UVA y/o al menos un filtro UVB y/o al menos un pigmento inorgánico. Las preparaciones pueden presentarse en diferentes formas como, por ej., las usadas habitualmente para preparaciones de protectores solares. Así, por ej., pueden formar una solución, una emulsión del tipo agua en aceite (Ag/Ac) o del tipo aceite en agua (Ac/Ag) o una emulsión múltiple, por ej., del tipo agua en aceite en agua (Ag/Ac/Ag), un gel, una hidrodispersión, una barra sólida o también un aerosol.

45 Las preparaciones de acuerdo con la invención en el campo de los cosméticos y productos dermatológicos que contienen una mezcla de acuerdo con la invención, se combinan especialmente de forma ventajosa con sustancias que absorben o que reflejan la radiación UV, concretamente con fines cosméticos o para proteger la piel (es decir, no con el objetivo de la higiene oral), donde la cantidad total de las sustancias filtro para proporcionar preparaciones cosméticas que protegen al cabello o a la piel de la radiación ultravioleta es desde el 0,01 % en peso hasta el 40 % en peso, preferiblemente desde el 0,1 % hasta el 10 % en peso, especialmente desde el 1,0 hasta el 5,0 % en peso, referido al peso total de las preparaciones. Ventajosamente estas preparaciones contienen al menos un filtro UVA y/o al menos un filtro UVB y/o al menos un pigmento inorgánico, de modo que se consigue un factor de protección solar de al menos >2 (preferiblemente >5). Estas preparaciones de acuerdo con la invención pueden presentarse en diferentes formas, como, por ej., las usadas habitualmente para preparaciones de protectores solares. Así, por ej., pueden formar una solución, una emulsión del tipo agua en aceite (Ag/Ac) o del tipo aceite en agua (Ac/Ag) o una emulsión múltiple, por ej., del tipo agua en aceite en agua (Ag/Ac/Ag), un gel, una hidrodispersión, una barra sólida o también un aerosol.

55 Filtros UV y pigmentos fotoprotectores inorgánicos ventajosos se citan en el documento WO2005/123101. Los absorbentes UV especialmente apropiados para combinación también se mencionan en el documento WO2005/123101.

Pigmentos fotoprotectores inorgánicos ventajosos son óxidos metálicos finamente dispersos y las sales metálicas

que también se mencionan en el documento WO2005/123101. La cantidad total de pigmentos inorgánicos, especialmente de micropigmentos inorgánicos hidrófobos y en las formulaciones cosméticas o dermatológicas está ventajosamente en el intervalo desde el 0,1 hasta el 30 % en peso, preferiblemente desde 0,1 hasta 10,0, especialmente desde el 0,5 hasta el 6,0 % en peso, referido a la cantidad total de las formulaciones.

- 5 En algunas preparaciones también puede ser ventajosa una combinación con quelantes (metálicos). Los quelantes (metálicos) para usar preferiblemente son los compuestos citados en el documento WO2005/123101.

Las preparaciones cosméticas, farmacéuticas y/o para la higiene oral preferidas de acuerdo con la invención pueden contener también principios activos antiinflamatorios y/o antienrojecimiento y/o antipruríticos. Para ello se pueden usar todos los principios activos antiinflamatorios o antienrojecimiento y/o antipruríticos adecuados para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas y/o para la higiene oral. Ventajosamente como principios activos antiinflamatorios o antienrojecimiento y/o antipruríticos se usan los compuestos citados en el documento WO2005/123101.

10 La cantidad de anti-irritantes (uno o varios compuestos) en las preparaciones de acuerdo con la invención es preferiblemente desde el 0,0001 hasta el 20 % en peso, prefiriéndose especialmente el 0,0001-10 % en peso, especialmente el 0,001- 5 % en peso, referido al peso total de la preparación.

15 Las preparaciones de acuerdo con la invención pueden usarse igualmente de forma ventajosa para fines cosméticos y/o dermatológicos en combinación con principios activos para aclarar la piel. De acuerdo con la invención pueden usarse para ello todos los principios activos para aclarar la piel adecuados o habituales para aplicaciones cosméticas y/o dermatológicas que se citan en el documento WO2005/123101.

20 Las mezclas de acuerdo con la invención pueden usarse especialmente de forma ventajosa en preparaciones cosméticas y dermatológicas en combinación con repelentes de insectos como, por ej., DEET, IR 3225, Dragorepel (Symrise GmbH & Co. KG).

Además, las mezclas de acuerdo con la invención pueden usarse especialmente de forma ventajosa en preparaciones cosméticas y dermatológicas en combinación con inhibidores del crecimiento del vello, como los citados en el documento WO2005/123101.

25 En muchos casos, las mezclas de acuerdo con la invención pueden usarse también de forma ventajosa en combinación con los osmolitos citados en el documento WO2005/123101.

Las mezclas de acuerdo con la invención pueden usarse especialmente de forma ventajosa en preparaciones cosméticas y dermatológicas en combinación con agentes para el cuidado del cabello y principios activos anti-caspa (por ej., climbazol, ketoconazol, piroctonoleamina, zinc piritiona).

30 Igualmente, las mezclas de acuerdo con la invención pueden usarse en muchos casos ventajosamente en las preparaciones de acuerdo con la invención en combinación con uno o varios conservantes. Para ello se seleccionan preferiblemente los conservantes citados en el documento WO2005/123101.

Además, se prefiere de acuerdo con la invención, usar mezclas de acuerdo con la invención en combinación con sustancias que se usan fundamentalmente para la inhibición del crecimiento de microorganismos no deseados o en organismos animales. A este respecto cabe citar, además de los conservantes clásicos, como otros principios activos, el extenso grupo de los antibióticos clásicos, especialmente los compuestos mencionados en el documento WO2005/123101.

Además, de acuerdo con la invención, las mezclas de acuerdo con la invención pueden usarse también de forma especialmente ventajosa en combinación con principios activos inhibidores del sudor (antitranspirantes) para combatir el olor corporal en preparaciones cosméticas, dermatológicas y/o farmacéuticas. Como principios antitranspirantes se consideran especialmente los compuestos citados en el documento WO2005/123101.

Las mezclas de acuerdo con la invención pueden combinarse de forma ventajosa en las preparaciones cosméticas y dermatológicas con excipientes cosméticos como los habitualmente usados en este tipo de preparaciones, así, por ej., con: Aceites para perfumes, agentes reductores de la espuma, tintes, pigmentos, que tienen una acción colorante, espesantes, tensioactivos, emulsionantes, plastificantes, hidratantes y/o humectantes, grasas, aceites, ceras, otros componentes habituales de una formulación cosmética como alcoholes, polioles, polímeros, estabilizadores de la espuma, electrolitos, disolventes orgánicos o derivados de silicona.

En las formulaciones que contienen mezclas de acuerdo con la invención para el tratamiento profiláctico tópico o cosmético de la piel generalmente es ventajoso un elevado contenido de sustancias para el cuidado. De acuerdo con una forma de realización preferida, las composiciones contienen uno o varios de los productos de origen animal y/o vegetal para el cuidado citados en el documento WO2005/123101.

A la mezcla de acuerdo con la invención se pueden añadir ventajosamente también los hidrolizados de proteína de origen animal y/o vegetal citados en el documento WO2005/123101.

Si una preparación que contiene mezcla cosmética o dermatológica de acuerdo con la invención es una solución o

una loción, se pueden usar ventajosamente los disolventes citados en el documento WO2005/123101.

Las preparaciones cosméticas de acuerdo con la invención, que contienen una mezcla de acuerdo con la invención, pueden contener también de forma ventajosa los reguladores de la humedad citados en el documento WO2005/123101.

- 5 Las preparaciones cosméticas de acuerdo con la invención, que contienen una mezcla de acuerdo con la invención, pueden contener también en formas de realización preferidas de la invención monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos.

Además, se prefiere que las preparaciones cosméticas, que contienen una mezcla de acuerdo con la invención, contengan uno o varios extractos vegetales, obtenidos habitualmente por extracción de la planta completa, aunque en algunos casos exclusivamente de los brotes y/o las hojas, la madera, la corteza o las raíces de la planta. En cuanto a los extractos vegetales usados para fines cosméticos, farmacéuticos y/o dermatológicos, el experto en la materia puede considerar los componentes citados en la tabla del principio de la página 44 de la 3ª edición de la Guía para la declaración de componentes cosméticos, editada por la Asociación Alemana de Fabricantes de Detergentes y Productos para el Cuidado de la piel (Industrieverband Körperpflegemittel und Waschmittel e.V. (IKW)), Frankfurt. Para los fines cosméticos, dermatológicos, farmacéuticos y/o para la higiene oral son especialmente adecuados los extractos citados en el documento WO2005/123101.

Las preparaciones cosméticas que contienen una mezcla de acuerdo con la invención, especialmente si se deben incorporar a las preparaciones sólidos cristalinos o microcristalinos, por ejemplo, micropigmentos inorgánicos, pueden contener también de acuerdo con la invención tensioactivos aniónicos, catiónicos, no iónicos y/o anfóteros citados en el documento WO2005/123101.

La sustancia tensioactiva puede estar en las preparación de acuerdo con la invención en una concentración entre 1 y 98 % en peso, referido al peso total de las preparaciones.

Las preparaciones cosméticas o dermatológicas que contienen una mezcla de acuerdo con la invención, pueden estar también en forma de emulsiones.

- 25 La fase oleosa de las preparaciones cosméticas, dermatológicas y/o farmacéuticas de acuerdo con la invención puede seleccionarse ventajosamente de los grupos de sustancias citados en el documento WO2005/123101.

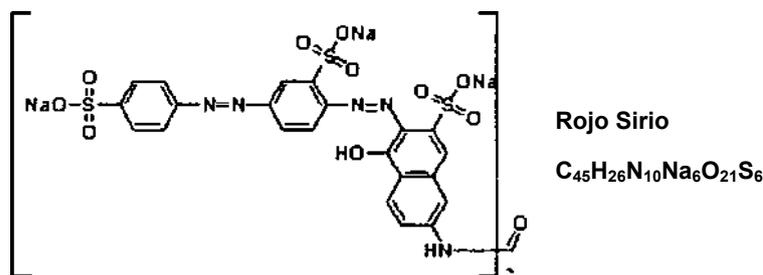
Preparaciones de acuerdo con la invención que están en forma de emulsión comprenden ventajosamente uno o varios emulsionantes. Los emulsionantes aceite/agua pueden seleccionarse ventajosamente, por ejemplo, del grupo de productos citados en el documento WO2005/123101.

- 30 Formas de realización preferidas y otros aspectos de la presente invención son aparentes a partir de las reivindicaciones acompañantes y de los siguientes ejemplos junto con las tablas, donde los ejemplos no deben considerarse limitativos de la invención. Salvo que se indique otra cosa, todas las cifras son en peso.

Ejemplo 1: Procedimiento para la determinación de la acción estimulante de la síntesis de colágeno de sustancias seleccionadas de origen natural o sintético.

- 35 Los fibroblastos son los responsables de la síntesis de colágeno en la dermis de la piel. Como sistema de ensayo se cultivan fibroblastos dérmicos humanos normales (NHDF) en un tipo de cultivo denominado cultivo monocapa en placas de 96 pocillos, se incuban durante un período de tiempo definido con las sustancias de ensayo y a continuación se determina cualitativamente el aumento de colágeno mediante un método de tinción.

40 El principio del ensayo se basa en la tinción histológica específica del colágeno soluble (preferiblemente colágeno tipo I y III) mediante el colorante Rojo Sirio (Rojo Directo 80). El Rojo Sirio es un colorante aniónico en cuyas cadenas laterales están unidos grupos de ácido sulfónico. Estos grupos de ácido sulfónico reaccionan con los grupos de las cadenas laterales de los aminoácidos más predominantes en el colágeno (prolina, hidroxiprolina, lisina e hidroxilisina), donde la estructura del colágeno debe permanecer intacta.



Como ejemplo de diseño de ensayo cabe citar el procedimiento descrito en B.J.Walsh et al., Analytical Biochemistry 203, 187-190 (1992) para la determinación cuantitativa del colágeno a una escala de 96 pocillos.

La acción estimulante de la síntesis de colágeno de las sustancias de ensayo se ensayó in vitro en NHDF envejecidos (>8 pases) en placas de microvaloración de 96 pocillos (2x10⁴ células por pocillo). Para cada muestra de ensayo se determina primero un disolvente apropiado que se usará en la solución madre de la muestra de ensayo. A continuación, se preparan las soluciones de incubación de las sustancias de ensayo en DMEM suplementado con BSA 0,2 %. En todas las diluciones de la solución de incubación, los posibles disolventes deben estar presentes a un 0,2 % como máximo. La concentración máxima de uso de las sustancias de ensayo se determina a partir de los valores Cl₂₀ obtenidos en el ensayo de citotoxicidad (ensayo de resazurina en fibroblastos de ratón 3TR) y se establece en 0,1xCl₂₀.

Tras una fase de adaptación de 24 horas de los NHDF, las células se incuban (37°C, 5 % CO₂) durante 48 h con las soluciones de incubación y las correspondientes soluciones control (disolvente y blanco). Para poder detectar los posibles efectos de las sustancias de ensayo sobre el proceso posterior de tinción, se usa en cada caso la concentración de uso más alta de las sustancias de ensayo sin células como control de fondo. A continuación se induce la disrupción celular mediante un ciclo de congelación/descongelación repetido dos veces (-20°C/-80°C/37°C/-80°C/37°C; cada 10 minutos) y una fase de evaporación de 96 horas (calor húmedo durante 24 h a 37°C, calor húmedo durante 72 h a 30°C). Los pocillos revestidos de colágeno así obtenidos se pueden teñir con el colorante Sirio Rojo (solución al 1 %). La tinción unida al colágeno se vuelve a disolver mediante un paso de lavado triple con una solución de HCl 0,01 mM y posterior incubación (mín. 5 minutos) con una solución de NaOH 0,1 mM. La absorción de la solución de color obtenida se puede determinar espectrofotométricamente a 540 nm.

Debido a la relación lineal entre el contenido de colágeno y los valores de DO resultantes de la tinción, para la valoración cualitativa de la acción estimulante de la síntesis de colágeno, se determina el aumento de la DO. Para ello, se calculan las medias y las desviaciones estándar de los controles y de las muestras y a continuación se hace una corrección para el fondo o el blanco. El aumento de DO se calcula como la relación entre las células tratadas (con la sustancia de ensayo) y las no tratadas (sólo LM o medio).

Fuentes:

1. Walsh B.J., Thornton S.C., Penny R. and Breit S.N.: Microplate Reader-Based Quantitation of Collagens: Analytical Biochemistry 203, 187-190 (1992)
2. Nethery A., Lyons J.G. and O'Grady R.L.: A Spectrometric Collagenase Assay: Analytical Biochemistry 159, 390-395 (1986)

Ejemplo 2: Determinación de la acción estimulante de la síntesis de colágeno de mezclas seleccionadas que contienen al menos un extracto de una especie de Aloe, al menos una sustancia del grupo de ácido ascórbico y sus derivados y al menos un extracto de rosáceas seleccionado de extracto de hoja frambuesa, extracto de hoja de fresa o extracto de hoja de mora.

Para la determinación de posibles acciones sinérgicas aumentadas, se determinaron en las mezclas que contienen extracto de Aloe, al menos una sustancia del grupo del ácido ascórbico y sus derivados y al menos un extracto de rosáceas seleccionado de extracto de hoja de frambuesa, extracto de hoja de fresa o extracto de hoja de mora, según el procedimiento experimental del Ejemplo 1, las propiedades estimulantes de la síntesis de colágeno tanto en las sustancias individuales como para las diferentes mezclas. Los resultados de los ensayos se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Aumento de la síntesis de colágeno del ascorbil fosfato de magnesio, extracto de Aloe, extracto de hoja de frambuesa, extracto de hoja de fresa, extracto de hoja de mora, así como de mezclas que contienen (i) ascorbil fosfato de magnesio, extracto de Aloe y extracto de hoja de fresa, (ii) ascorbil fosfato de magnesio, extracto de Aloe y extracto de hoja de frambuesa, así como (iii) ascorbil fosfato de magnesio, extracto de Aloe y extracto de hoja de mora; Aumento en % referido a los controles no tratados

	Concentración de uso[mg/ml]	Aumento de la síntesis de colágeno [%], referido al control no tratado	Índice de sinergia-IS
Extracto de Aloe (Bio505)	10,860	45,70	,/,
Ascorbil fosfato de magnesio(Bio172)	0,362	66,97	,/,
Extracto de hoja de fresa(Bio1545)	0,030	14,85	,/,

	Concentración de uso[mg/ml]	Aumento de la síntesis de colágeno [%], referido al control no tratado	Índice de sinergia-IS
Mezcla (Bio505 + Bio172 + Bio1545)	3,620 (Bio505) + 0,121 (Bio 172) + 0,010 (Bio1545)	96,37	3,31
	Concentración de uso[mg/ml]	Aumento de la síntesis de colágeno [%], referido al control no tratado	Índice de sinergia-IS
Extracto de Aloe (Bio505)	10,860	47,59	,/,
Ascorbil fosfato de magnesio(Bio172)	0,362	67,44	,/,
Extracto de hoja de frambuesa (Bio 615)	0,030	16,74	,/,
Mezcla (Bio505 + Bio172 + Bio615)	3,620 (Bio505) + 0,121 (Bio 172) + 0,010 (Bio615)	142,15	4,48
	Concentración de uso[mg/ml]	Aumento de la síntesis de colágeno [%], referido al control no tratado	Índice de sinergia-IS
Ascorbil fosfato de magnesio(Bio172)	0,362	66,97	,/,
Extracto de Aloe (Bio505)	10,860	45,70	,/,
Extracto de hoja de mora(Bio684/4)	0,003	14,15	,/,
Mezcla (Bio505 + Bio172 + Bio684/4)	3,620 (Bio505) + 0,121 (Bio 172) + 0,010 (Bio684/4)	153,93	5,46

Resultado:

5 El cálculo del índice de sinergia (valores IS) de las mezclas de acuerdo con la invención según (Bibliografía: F.C.Kull et al., Applied Microbiology Vol.9, p. 538-541 (1961); D.C.Steinberg, Cosmetics & Toiletries Vo1.115(11), 59-62 (2000) se hizo mediante la siguiente ecuación.

$$IS = Z * D/A + Z * E/B + Z * F/C$$

donde:

D,E,F : factor proporcional de los componentes individuales (Ej: 33 por ciento en peso = Factor 0,33)

10 A, B, C: estimulación del colágeno de las sustancias individuales (aumento en %, referido a los controles sin principio activo)

Z: Estimulación del colágeno de la mezcla (aumento en %, referido a los controles sin principio activo)

Existe un efecto sinérgico si se obtienen valores superiores a 1,00. Valores inferiores a 1,00 muestran un efecto antagónico. Un valor exacto de 1,00 significa que no existe ni efecto sinérgico ni efecto antagónico.

15 A continuación se presenta un ejemplo de cálculo para la mezcla que contiene una tercera parte (factor D, E y F: cada uno 0,33) de las cantidades usadas en un único experimento con ascorbil fosfato de magnesio, extracto de Aloe y extracto de hoja de frambuesa.

$$IS = 142,15 * 0,33/67,44 + 142,15 * 0,33/47,59 + 142,15 * 0,33/16,74 = 4,48$$

20 El valor de IS de 4,48 muestra una acción sinérgica reforzada significativa de la mezcla que contiene ascorbil fosfato de magnesio, extracto de Aloe y extracto de hoja de frambuesa. Los valores de IS de la mezcla investigada en lo sucesivo se presentan en la Tabla 1.

Los resultados presentados en la Tabla 1 y aquí especialmente los índices de sinergia obtenidos muestran claramente que las mezclas de acuerdo con la invención que contienen extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y un extracto de rosáceas (según la Tabla 1, por ej., extracto de hoja de frambuesa, extracto de hoja de fresa o extracto de hoja de mora) en una relación de 96,51 por ciento en peso de Aloe y 3,22 por ciento en peso

5 deascorbil fosfato de magnesio y 0,27 por ciento en peso de extracto de rosáceas, presentan una acción estimulante de la síntesis de colágeno. En el caso de la mezcla que contiene extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de fresa, se pudo aumentar la síntesis de colágeno usando un tercio de cada uno de la cantidad total en un 96,37 % (Índice de sinergia: 3,31). El mayor aumento de la síntesis de colágeno, del 142,15 % o del 153,93 %, pudo lograrse usando un tercio de cada uno de la cantidad total de la mezcla que contiene extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de frambuesa o extracto de hoja de mora. (Índices de sinergia: 4,48 y 5,46). Como en todos los casos se obtuvieron índices de sinergia mayores de 1, se ha podido demostrar claramente el efecto sinérgico de las mezclas de acuerdo con la invención.

10 Ejemplo 3: Determinación de acciones sinérgicas aumentadas estimulantes de la síntesis de colágeno de otras mezclas que contienen (i) extracto de Aloe, (ii) ascorbil fosfato de magnesio o ascorbil fosfato de sodio y (iii) extracto de hoja de frambuesa:

El Ejemplo 3 muestra otras mezclas con relaciones de mezcla modificadas respecto al Ejemplo 2, en las que también se ha podido demostrar acciones sinérgicas aumentadas de las mezclas. Los resultados de los ensayos se presentan en la Tabla 2.

15 Tabla 2: Aumento de la síntesis de colágeno del extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio, ascorbil fosfato de sodio, extracto de hoja de frambuesa, así como una mezcla que contiene (i) extracto de Aloe, (ii) ascorbil fosfato de magnesio o ascorbil fosfato de sodio y (iii) extracto de hoja de frambuesa; aumento en % referido al control no tratado.

	Concentración de uso [mg/ml]	Aumento de la síntesis de colágeno [%], referido al control no tratado	Índice de sinergia-IS
Extracto de Aloe (Bio505)	10,110	39,87	,/,
Ascorbil fosfato de magnesio (Bio1300/1)	1,020	141,13	,/,
Ascorbil fosfato de sodio (Bio1586)	1,020	144,57	,/,
Extracto de hoja de frambuesa (Bio 615)	0,12	9,93	,/,
Mezcla A (Bio505 + Bio1300/1 + Bio615)	3,370 (Bio505) + 0,340 (Bio 1300/1) + 0,040 (Bio615)	160,52	7,04
Mezcla B (Bio505 + Bio1586 + Bio615)	3,370 (Bio505) + 0,340 (Bio 1586) + 0,040 (Bio615)	94,95	4,16

20 Resultado:

Los resultados presentados en la Tabla 2 muestran que otras mezclas de acuerdo con la invención que contienen: extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de frambuesa o extracto de Aloe, ascorbil fosfato de sodio y extracto de hoja de frambuesa en una relación de 90 por ciento en peso de extracto de Aloe, 9 por ciento en peso de ascorbil fosfato de magnesio (o 9 por ciento en peso de ascorbil fosfato de sodio) y 1 por ciento en peso de extracto de hoja de frambuesa, presentan también una eficacia sinérgicamente aumentada de la síntesis de colágeno. En el caso de la mezcla que contiene extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de frambuesa, la síntesis de colágeno pudo aumentarse usando un tercio de cada una de las cantidades ensayadas en las sustancias individuales del 160,52 % (Índice de sinergia: 7,04). En el caso de la mezcla que contiene (ii) extracto de Aloe, ascorbil fosfato de sodio y extracto de hoja de frambuesa la síntesis de colágeno de las sustancias individuales pudo aumentarse hasta el 94,95 % (Índice de sinergia 4,16) usando un tercio de cada de las cantidades ensayadas en las sustancias individuales. Dado que en ambos casos los índices de sinergia son mayores que 1, queda claramente demostrado el efecto sinérgico de las mezclas de acuerdo con la invención.

Ejemplo 4: Otros ejemplos de aplicación cosmética/dermatológica

35 Para su aplicación, las mezclas de acción sinérgica que contienen preparaciones dermatológicas y cosméticas en combinación con otros principios activos y excipientes se aplican de acuerdo con la forma habitual de los cosméticos sobre la piel y/o el cabello en cantidades suficientes. A continuación, se presentan preparaciones ventajosas ilustrativas para algunas aplicaciones:

ES 2 400 284 T3

4.1 Crema antiarrugas Ag/Ac

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Porcentaje en % en peso
A	Dragosan W/O P (Symrise)	Isostearato de sorbitán, aceite de ricino hidrogenado, cerasina, cera de abeja (Cera Alba)	8,00
	Dragoxat EH (Symrise)	Etilhexanoato de etilhexilo	8,00
	Isodragol (Symrise)	Triisononanoína	8,00
	Dow Corning 200 Fluid (300 cs) (Dow corning)	Dimeticona	2,00
	Betone Gel Mio (Elementis)	Aceite mineral, Quaternium-18 Hectorite, Carbonato de propileno	3,00
B	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	hasta 100
	Sulfato de magnesio heptahidratado (Merck)	Sulfato de magnesio	1,00
	Glicerina, 99,5 %	Glicerina	3,00
	Drago-Beta-Glucan (Symrise)	Agua (Aqua), Butilenglicol, Glicerina, Extracto de grano de Avena sativa (avena)	5,00
	Extracto de hoja de frambuesa		0,005
	Extracto de Aloe		0,450
	Ascorbil fosfato de magnesio		0,045
	Dragocid Liquid (Symrise)	Fenoxietanol, Metilparaben, Etilparaben, Butilparaben, Propilparaben, IsoButilparaben	0,80
	Symrise Aceite para perfume	Fragancia	0,30

5 Calentar a 75°C la parte A y B sin Drago-Beta-Glucan. Añadir el Drago-Beta-Glucan a la parte B. Añadir la parte B a la parte A y emulsionar. Agitar enfriando la emulsión, a aprox. 50°C, homogeneizar de nuevo y añadir el Aceite para perfume a aproximadamente 35°C.

4.2 Crema de noche contra el envejecimiento de la piel

ES 2 400 284 T3

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso
A	Dragosan W/O P (Symrise)	Isostearato de sorbitán, Aceite de ricino hidrogenado, Ceresina, Cera de abeja (Cera Alba)	6,00
	PCL-Liquid (Symrise)	Etilhexanoato de cetearilo, Miristato de isopropilo	12,00
	Aceite de girasol (H. Erhard Wagner)	Aceite de semilla de Helianthus Annuus (girasol)	5,00
	Aceite de almendra dulce (H. Erhard Wagner)	Prunus dulcis	5,00
	Dragosan W/O Liquid (Symrise)	Poligliceril-3-poliricinoleato, Isostearato de sorbitán	1,00
	Alugel 34 TH (Baerlocher)	Estearato de aluminio	1,00
	Oxynex 2004 (Merck)	Bht	0,10
	B	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)
Glicerina, 99,5 %		Glicerina	2,00
Karion F (Merck)		Sorbitol	2,00
Concentrado de gel de Aloe Vera 10/1 (Symrise)		Agua (Aqua), jugo de hoja de Aloe Barbadensis	3,00
Extrapon Hamamelis Destillat Farblos (Symrise)		Propilenglicol, Agua de Hamamelis virginiana, Agua (Aqua), Extracto de Hamamelis virginiana	1,00
Extracto de hoja de fresa			0,040
Extracto de Aloe			2,000
Ascorbil fosfato de sodio			0,400
Sulfato de magnesio heptahidratado (Merck)		Sulfato de magnesio	0,70
Dragocid Liquid (Symrise)		Fenoxietanol, Metilparaben, Etilparaben, Butilparaben, Propilparaben, IsoButilparaben	0,80
C	Acetato de vitamina E (DSM Nutritional Products)	Acetato de tocoferilo	3,00
	Palmitato de vitamina A en aceite (1 millón le/G) (DSM Nutritional Products)	Palmitato de retinilo	0,20
	-(-Alpha-)-Bisabolol, natural (Symrise)	Bisabolol	0,10
	Symrise Aceite para perfume	Fragancia	0,40

5 Calentar la parte A y la parte B por separado hasta aprox. 80°C. Añadir la parte B a la parte A, emulsionar y agitar enfriando. Volver a homogeneizar de nuevo a aprox. 60°C y añadir a aproximadamente 35°C a la parte C.

4.3 Loción Ac/Ag contra el envejecimiento de la piel con protección de amplio espectroUVA/B

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso	
A	Emulsiphos (Symrise)	Cetil fosfato potásico, Glicéridos de palma hidrogenados	1,50	
	Tegosoft TN (Degussa)	Benzoato de alquilo C12-15	5,00	
	Copherol 1250 (Cognis)	Acetato de tocoferilo	0,50	
	Lanette O (Cognis)	Alcohol cetearílico	1,00	
	Aceite neutro (Symrise)	Triglicérido caprílico/cáprico	2,00	
	Dow Corning 246 Fluid (Dow Corning)	Ciclohexasiloxano (y) Ciclopentasiloxano	2,00	
	Neo Heliopan AV (Symrise)	Metoxicinamato de etilhexilo	3,00	
	Neo Heliopan OS (Symrise)	Salicilato de etilhexilo	5,00	
	Neo Heliopan MBC (Symrise)	4-Metilbenciliden canfor	1,50	
	Neo Heliopan 357 (Symrise)	Metoxidibenzoilmetano de butilo	1,00	
	EDETA DB (BASF)	EDTA disódico	0,10	
	Keltrol T (Danby-Chemie)	Goma xantana	0,20	
	Carbopol ETD 2050 (Noveon)	Carbómero	0,20	
B	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	hasta 100	
	Glicerina, 99,5 %	Glicerina	4,70	
	Dragocid Liquid (Symrise)	Fenoxietanol, Metilparaben, Etilparaben, Butilparaben, Propilparaben, IsoButilparaben	0,70	
	Neo Heliopan AP (solución acuosa al 22 % neutralizada con trietanolamina) (Symrise)	Dibenzimidazol fenil tetrasulfonato disódico	4,55	
	Neo Heliopan Hydro (solución acuosa al 30 % neutralizada con trietanolamina) (Symrise)	Ácido fenilbenzimidazol sulfónico	6,67	
	Extracto de hoja de fresa		0,10	
	Extracto de Aloe		1,80	
	Ascorbil fosfato de magnesio		0,60	
	C	Trietanolamina, 99 %	Trietanolamina	0,50
		D	Symrise Aceite para perfume	Fragancia
Dragosantol (Symrise)	Bisabolol		0,10	

5 Calentar la parte A (salvo Keltrol y Carbopol) hasta 85°C. Añadir Keltrol y Carbopol y homogeneizar. Calentar la parte B hasta 85°C y añadir la parte B a la parte A. Añadir directamente la parte C a la parte A/B, homogeneizar y dejar enfriar. Añadir la parte D a la parte A/B/C y homogeneizar. El valor de pH del producto final debería ser de aproximadamente 7,2 a 7,5.

4.4 Loción (Ag/Ac) para después de la exposición al sol contra el envejecimiento de la piel

ES 2 400 284 T3

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso	
A	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	hasta 100	
	Glicerina, 99,5 %	Glicerina	4,00	
	D-Pantenol (BASF)	Pantenol	1,00	
	Butilenglicol	Butilenglicol	5,00	
	Alantoína (Merck)	Alantoína	0,10	
	Concentrado de gel de Aloe Vera 10/1 (Symrise)	Agua (Aqua), Jugo de hoja de Aloe Barbadensis	3,0	
	Extracto de hoja de frambuesa		0,10	
	Extracto de Aloe		1,50	
	Ascorbil fosfato de sodio		0,50	
	Lara Care A-200 (Rahn)	Galactoarabinano	0,25	
	B	Baysilone Oil M 350 (GE Bayer Silicones)	Dimeticona	1,00
		Copherol 1250 (Cognis)	Acetato de tocoferilo	0,50
		Tegosoft TN (Degussa)	Benzoato de alquilo C12-15	5,00
Cetiol SB 45 (Cognis)		Butyrospermum parkii (manteca de Karité)	1,00	
Cetiol OE (Cognis)		Éter dicaprílico	4,00	
-(-Alfa-)-Bisabolol, natural (Symrise)		Bisabolol	0,10	
Dragocid Liquid (Symrise)		Fenoxietanol, Metilparaben, Etilparaben, Butilparaben, Propilparaben, IsoButilparaben	0,70	
Pemulen TR-2 (Noveon)		Copolímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,25	
Frescolat ML crist. (Symrise)		Lactato de mentilo	0,80	
Symrise Aceite para perfume		Fragancia	0,30	
C		Hidróxido sódico (solución acuosa al 10 %)	Hidróxido sódico	0,60

Disolver la parte A en agua. Disolver Frescolat ML crist. yCetiol SB 45 de la parte B calentando hasta una temperatura máxima de 35°C en Tegosoft TN, dejar enfriar y añadir los componentes restantes de la parte B. Añadir agitando la parte B a la parte A y homogeneizar. El valor de pH del producto final debería ser de aproximadamente 6,0.

4.5 Spray corporal Ac/Ag contra el envejecimiento de la piel

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso
A	Dracorin GOC (Symrise)	Oleato citrato de glicerilo, Triglicérido caprílico/cáprico	2,00
	Aceite neutro	Triglicérido caprílico/cáprico	4,00
	Paraffinöl 5 Grad E (Parafluid)	Parafina líquida	4,00
	PCL Liquid 100 (Symrise)	Etilhexanoato de cetearilo	7,00
	Dragoxat EH (Symrise)	Etilhexanoato de etilhexilo	4,00
	Dow Corning 345 Fluid (Dow Corning)	Ciclometicona	0,50
	Dragosantol (Symrise)	Bisabolol	0,10
	Symrise Aceite para perfume	Fragancia	0,20
B	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	hasta 100
	Pemulen TR-2 (Noveon)	Copolímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30	0,20
	Hydrolite-5 (Symrise)	Pentilenglicol	5,00
	Drago-Oat-Active (Symrise)	Agua (Aqua), Butilenglicol, Extracto de grano de Avena sativa (avena)	1,00
	Extracto de hoja de frambuesa		0,001
	Extracto de Aloe		0,990
	Ascorbilfosfato de sodio		0,020
C	Hidróxido sódico (solución acuosa al 10 %)	Hidróxido sódico	0,40

- 5 Hinchar Pemulen en agua, añadir a continuación las materias primas restantes de la parte B. Mezclar la parte A. Añadir la parte B sin agitar a la parte A y a continuación emulsionar. Añadir la parte C durante el proceso de emulsión. El valor de pH del producto final debería ser de aproximadamente 6,3.

4.6 Crema Ac/Ag contra el envejecimiento de la piel

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso
A	Dracorin GMS (Symrise)	Estearato de glicerilo	2,00
	PCL-Solid (Symrise)	Heptanoato de estearilo, Caprilato de estearilo	2,00
	Lanette O (Cognis)	Alcohol cetearílico	3,00
	PCL Liquid 100 (Symrise)	Etilhexanoato de cetearilo	5,00
	Isodragol (Symrise)	Triisononanoína	2,00
	Abil 350 (Degussa-Goldschmidt)	Dimeticona	2,00
	Dragoxat EH (Symrise)	Etilhexanoato de etilhexilo	3,00

ES 2 400 284 T3

B	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	hasta 100
----------	----------------------	-------------	-----------

(continuación)

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso
	Carbopol Ultrez-10 (Noveon)	Carbómero	0,10
	Keltrol RD (CP-Kelco)	Goma xantana	0,10
	Emulsiphos (Symrise)	Cetil fosfato potásico, Glicéridos de palma hidrogenados	2,00
	Dragocid Liquid (Symrise)	Fenoxietanol, Metilparaben, Etilparaben, Butilparaben, Propilparaben, IsoButilparaben	0,80
	Extrapon Kamille GW (Symrise)	Glicerina, Agua (Aqua), Extracto floral de Chamomilla recutita (matricaria)	0,50
	Extrapon Rosmarin GW (Symrise)	Glicerina, Agua (Aqua), Extracto de hoja de Rosmarinus officinalis (romero)	0,30
	Extrapon Grüner Tee GW (Symrise)	Glicerina, Agua (Aqua), Extracto de hoja de Camellia sinensis	0,20
	Extracto de hoja de mora		0,960
	Extracto de Aloe		0,030
	Ascorbil fosfato de magnesio		0,003
	Propilenglicol-1,2 99P GC	Propilenglicol	5,00
	Glicerina 85 P.	Glicerina	2,00
C	Hidróxido sódico(solución acuosa al 10 %)	Hidróxido sódico	0,25
D	Symrise Aceite para perfume	Fragancia	0,30

- 5 Hinchar Carbopol Ultrez-10 y Keltrol RD en agua y añadir las materias primas restantes de la parte B. Calentar la parte A y B por separado hasta aproximadamente 80°C, añadir la parte A a la parte B y emulsionar y añadir además la parte C. Agitar enfriando y añadir la parte D a aproximadamente 35°C. El valor de pH del producto final debería ser de aproximadamente 5,5.

4.7 Champú contra el envejecimiento de la piel

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso
A	Genapol LRO Flüssig (Cognis)	Laurilsulfato sódico	37,00
	Dragoderm (Symrise)	Glicerina, Gluten de Triticum vulgare (trigo), Agua (Aqua)	2,00
	Extracto de hoja de frambuesa		0,01
	Extracto de Aloe		0,9
	Ascorbil fosfato de magnesio		0,09
B	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	hasta 100
	Merquat 550 (Ondeo Nalco)	Polyquaternium-7	0,50
C	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	20,00
	Comperlan 100 (Cognis)	Cocamida MEA	0,50

(continuación)

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso
D	Tego Betain L7 unkons. (Degussa-Goldschmidt)	Cocamidopropil betaína	6,00
	Acido cítrico al 10 %	Acido cítrico	0,30
	EDETA B Polvo (BASF)	EDTA tetrasódico	0,10
	Benzoato sódico	Benzoato sódico	0,50
	Cloruro sódico	Cloruro sódico	1,00
	Symrise Aceite para perfume	Fragancia	0,50

- 5 Disolver Dragoderm y extracto de hoja de mora en Genapol LRO. Disolver previamente en agua Merquat 550 y añadir. Disolver la parte C agitando y calentando y dejar enfriar. Disolver la parte C en la parte A/B. Añadir sucesivamente las materias primas de la parte D y agitar. El valor de pH del producto final debería ser de aproximadamente 5,0.

4.8 Crema Ac/Ag contra el envejecimiento de la piel

Parte	Nombre de la materia prima (Fabricante)	Denominación INCI	Contenido en % en peso
A	Dracolin CE (Symrise)	Estearato citrato de glicerilo	5,00
	Aceite neutro (Symrise)	Triglicérido caprílico/cáprico	6,00
	Palmitato de isopropilo (Symrise)	Palmitato de isopropilo	4,00
	Lanette 16 (Cognis)	Alcohol cetílico	1,00
	PCL Liquid 100 (Symrise)	Etilhexanoato de cetearilo	3,00
	Dragoxat EH (Symrise)	Etilhexanoato de etilhexilo	3,00
	Abil 350 (Degussa-Goldschmidt)	Dimeticona	0,50
B	Agua desmineralizada	Agua (Aqua)	hasta 100
	Keltrol RD (Rahn)	Goma xantana	0,20
	Symdiol 68 (Symrise)	1,2 Hexanediol, Caprililglicol	0,50
	Drago-Beta-Glucan (Symrise)	Agua (Aqua), Butilenglicol, Glicerina, Extracto de grano de Avena sativa (avena)	0,30
	Extracto de hoja de mora		0,02
	Extracto de Aloe		1,80
	Ascorbil fosfato de sodio		0,18
	Glicerina 85 P.	Glicerina	3,00
C	Symrise Aceite para perfume	Fragancia	0,30

- 10 Hinchar Keltrol en agua y añadir las restantes materias primas de la parte B al Drago-Beta-Glucan. Calentar la parte A y la parte B por separado hasta aproximadamente 80°C. Añadir Drago-Beta-Glucan a la parte B. Añadir la parte A a la parte B y emulsionar a continuación. Agitar enfriando hasta aproximadamente 35°C. Añadir la parte C. El valor de pH del producto final debería ser de aproximadamente 5,5.

Ejemplo 5: otros ejemplos de uso en el campo de la higiene oral

Para el uso, los productos para la higiene oral que contienen el extracto de hoja de acción sinérgica de acuerdo con la invención en combinación con otros principios activos y excipientes se aplican de la manera habitual en una cantidad suficiente a la cavidad oral. A continuación, se citan preparaciones ventajosas ilustrativas para algunas aplicaciones. Si no se indica otra cosa, todas las cifras se refieren al peso.

5

5.1. Crema dentífrica en gel eficaz contra la halitosis

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa Na	0,40	0,40	0,40
Sorbitol 70 %, en agua	72,00	72,00	72,00
Polietilenglicol (PEG) 1500	3,00	3,00	3,00
Sacarinato Na	0,07	0,07	0,07
Fluoruro Na	0,24	0,24	0,24
Éster etílico del ácido p-hidroxibenzoico(PHB)	0,15	0,15	0,15
Aroma A (véase más abajo)	0,10	0,80	0,75
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de sodio y extracto de hoja de frambuesa (Proporción 90:9:1; p/p/p)	0,01	0,40	1,00
Sílice abrasivo	11,00	11,00	11,00
Sílice espesante	6,00	6,00	6,00
Dodecilsulfato sódico (SDS)	1,40	1,40	1,40
Agua dest.	Hasta 100,00	Hasta 100,00	Hasta 100,00

El Aroma A tenía la siguiente composición:

10 30 % en pesode l-mentol, 30 % en pesode aceite de menta (*Mentha piperita*), 21,5 % en pesode aceite de menta (*Mentha arvensis*), 9 % en pesode anetol, 0,5 % en pesode aldehído de anisal, 2 % en pesode eucaliptol, 1 % en pesode aceite de *Eucalyptus globulus*, 3 % en peso de mentona, 1 % en pesode aceite de menta verde, 1 % en pesode aceite de albahaca, 0,5 % en pesode acetato de mentilo, 0,05 % en pesode acetato de mentilo, 0,1 % en pesode N-etilamida del ácido mentil-3-carboxílico (WS-3), 0,05 % en pesode mentilcarbonato de 2-hidroxietilo (Frescolat MGC, Symrise), 0,05 % en pesode mentilcarbonato de 2-hidroxipropilo (Frescolat MPC, Symrise), 0,1 % en pesode pineno, 0,1 % en pesode propilenglicol, 0,05 % en pesode limoneno.

15

5.2. Crema dentífrica con acción antiplaca

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa Na	1,00	1,00	1,00
Glicerina	12,50	12,50	12,50
Sorbitol 70 %, en agua	29,00	29,00	29,00
Sacarinato Na	0,20	0,20	0,20
Fluoruro Na	0,22	0,22	0,22
Ácido azacicloheptan-2,2-difosfónico, sal disódica	1,00	1,00	1,00
Bromoclorofeno	0,10	0,10	0,10
Aroma de menta	0,05	1,10	0,35

ES 2 400 284 T3

(continuación)

	I (%)	II (%)	III (%)
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de frambuesa (Proporción 90:9:1; p/p/p)	1,05	1,30	1,70
Extracto de camomila (Cremogen Forte Kamille, Symrise)	0,20	0,50	0,10
Extracto de salvia (Extrapon Salbei GW, Symrise)	0,20	0,10	0,30
Sílice abrasivo	14,00	14,00	14,00
Sílice espesante	5,00	5,00	5,00
Dodecilsulfato sódico (SDS)	1,50	1,50	1,50
Agua dest.	Hasta 100,00	Hasta 100,00	Hasta 100,00

5 5.3. Crema dentífrica con acción anti-placa

Base: sílice, difosfato de metal alcalino

	I (%)	II (%)	III (%)
Carragenina	0,90	0,90	0,90
Glicerina	15,00	15,00	15,00
Sorbitol 70 %, en agua	25,00	25,00	25,00
PEG 1000	3,00	3,00	3,00
Fluoruro Na	0,24	0,24	0,24
Difosfato tetrapotásico	4,50	4,50	4,50
Difosfato tetrasódico	1,50	1,50	1,50
Sacarinato Na	0,40	0,40	0,40
Sílice precipitada	20,00	20,00	20,00
Dióxido de titanio	1,00	1,00	1,00
PHB-Metiléster	0,10	0,10	0,10
Aroma de mentol-eucaliptol	1,10	0,80	0,20
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de sodio y extracto de hoja de mora (Proporción 90:9:1; p/p/p)	0,10	0,40	1,00
Dodecilsulfato sódico	1,30	1,30	1,30
Agua dest.	Hasta 100,00	Hasta 100,00	Hasta 100,00

ES 2 400 284 T3

5.4. Crema dentífrica contra dientes sensibles

	I (%)	II (%)	III (%)
Carboximetilcelulosa Na	0,70	0,70	0,70
Goma xantana	0,50	0,50	0,50
Glicerina	15,00	15,00	15,00
Sorbitol 70 %, en agua	12,00	12,00	12,00
Nitrato K	5,00	5,00	5,00
Monofluorofosfato Na	0,80	0,80	0,80
PHB-Metiléster	0,15	0,15	0,15
PHB-Propiléster	0,05	0,05	0,05
Sacarinato Na	0,20	0,20	0,20
Aroma de mentol-anetol	0,25	0,75	0,25
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de sodio y extracto de hoja de mora (Proporción 90:9:1; p/p/p)	0,02	1,00	1,50
Extracto de romero (Extrapon Rosmarin, Symrise)	0,20	0,01	0,10
Carbonato Ca	35,00	35,00	35,00
Dióxido de silicio	1,00	1,00	1,00
Dodecilsulfato sódico (SDS)	1,50	1,50	1,50
Agua dest.	Hasta 100,00	Hasta 100,00	Hasta 100,00

5.5. Crema dentífrica contra dientes sensibles

	I (%)	II (%)	III (%)
Hidroxietilcelulosa	1,40	1,40	1,40
Goma guar	0,60	0,60	0,60
Glicerina	18,00	18,00	18,00
Sorbitol 70 %, en agua	12,00	12,00	12,00
Sacarinato Na	0,35	0,35	0,35
Tinte	0,01	0,01	0,01
PHB-Metiléster	0,15	0,15	0,15
PHB-Propiléster	0,04	0,04	0,04
Cloruro de Sr	10,50	10,50	10,50
Aroma de menta-anís	0,35	1,20	0,60
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de mora (Proporción 90:9:1; p/p/p)	0,05	0,50	0,90

(continuación)

	I (%)	II (%)	III (%)
Extracto de té verde (Extrapon Grüntee GW, Symrise)	0,25	0,10	0,05
Sílice precipitado	15,00	15,00	15,00
Dióxido de silicio	1,60	1,60	1,60
Dodecilsulfato sódico	1,30	1,30	1,30
Agua dest.	Hasta 100,00	Hasta 100,00	Hasta 100,00

5 5.6. Enjuague bucal con fluoruro listo para usar

	I (%)	II (%)	III (%)
Etanol	7,00	7,00	7,00
Glicerina	12,00	12,00	12,00
Fluoruro Na	0,05	0,05	0,05
Pluronic F-127® (BASF, tensioactivo)	1,40	1,40	1,40
Tampón fosfato Na pH 7,0	1,10	1,10	1,10
Ácido sórbico	0,20	0,20	0,20
Sacarinato Na	0,10	0,10	0,10
Aroma de mentol-menta	0,08	0,20	0,15
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de fresa (Proporción 96.5 : 3.2 : 0.3 p/p/p)	0,02	0,70	0,10
Bisabolol	0,01	0,05	0,20
Extracto de melisa (Extrapon Melisse, Symrise)	0,30	0,50	0,05
Extracto de salvia (Extrapon Salbei, Symrise)	0,30	0,10	0,05
Colorante	0,01	0,01	0,01
Agua dest.	Hasta 100,00	Hasta 100,00	Hasta 100,00

5.7. Enjuague bucal concentrado

	I (%)	II (%)	III (%)
Etanol, al 95 %	80,00	80,00	80,00
Ciclamato Na	0,15	0,15	0,15
Aroma de mentol-anís-eucaliptol	1,50	2,00	2,00
Colorante	0,01	0,01	0,01
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de sodio y extracto de hoja de mora (Proporción 90:9:1; p/p/p)	1,50	2,50	5,00
Extracto de té verde (Extrapon Grüntee GW, Symrise)	0,20	1,00	0,50

(continuación)

	I (%)	II(%)	III(%)
Bisabolol	0,50	0,20	1,00
Agua dest.	Hasta 100,00	Hasta 100,00	Hasta 100,00

5 5.8. Chicle

	I (%)	II (%)	III (%)
Base de chicle	21,00	21,00	21,00
Jarabe de glucosa	16,50	16,50	16,50
Glicerina	0,50	0,50	0,50
Azúcar en polvo	60,30	60,00	59,80
Aroma de mentol-hierbabuena	1,20	1,00	0,70
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de fresa (Proporción 90:9:1; p/p/p)	0,50	1,00	1,50

5.9. Chicle sin azúcar

	I (%)	II (%)	III (%)
Base de chicle	30,00	30,00	30,00
Sorbitol, polvo	38,45	38,40	38,30
Palatinit	9,50	9,50	9,50
Xilitol	2,00	2,00	2,00
Manitol	3,00	3,00	3,00
Aspartamo	0,10	0,10	0,10
Acesulfam K	0,10	0,10	0,10
Emulgum / Emulsionante	0,30	0,30	0,30
Sorbitol 70 %, en agua	14,00	14,00	14,00
Glicerina	1,00	1,00	1,00
Aroma de mentol-anís-canela	1,20	0,80	0,60
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de sodio y extracto de hoja de mora (Proporción 96.5 : 3.2 : 0.3; p/p/p)	0,35	0,80	1,10

5.10. Cápsula de gelatina para el consumo directo

	I (%)	II (%)	III (%)
Envoltura de gelatina:			
Glicerina	2,014	2,014	2,014

(continuación)

	I (%)	II (%)	III (%)
Gelatina Bloom240	7,91	7,91	7,91
Sucralosa	0,065	0,065	0,065
Rojo Allura	0,006	0,006	0,006
Azul brillante	0,005	0,005	0,005
Composición del núcleo:			
Triglicéridos de aceite vegetal (fracción de aceite de coco)	80,0	75,0	77,5
Aroma B	9,95	12,0	12,0
Mezcla de extracto de Aloe, ascorbil fosfato de magnesio y extracto de hoja de mora (Proporción 90:9:1; p/p/p)	0,05	3,0	0,5

5 El Aroma B tenía la siguiente composición (cifras en % en peso):

0,1 % de Neotam polvo, 0,05 % de aspartamo, 29,3 % de aceite de Mentha arvensis, 29,3 % de aceite de Mentha piperita Willamette, 2,97 % de sucralosa, 2,28 % de triacetina, 5,4 % de tartrato de dietilo, 12,1 % de aceite de menta Yakima, 0,7 % de etanol, 3,36 % de carbonato de 2-hidroxietilmentilo, 3,0 % de carbonato de 2-hidroxipropilmentilo, 0,27 % de vainillina, 5,5 % de D-limoneno, 5,67 % de L-mentil acetato.

10 Las cápsulas de gelatina para consumo directo (fabricación análoga al procedimiento del documento WO 2004/050069) tenían un diámetro de 5 mm y la relación en peso entre el material del núcleo y el material de la envoltura era de 90:10. La cápsula se abría en la boca en 10 segundos y se disolvía completamente en menos de 50 segundos.

15 Ejemplo 6: Otras formulaciones que comprenden las preparaciones de acuerdo con la invención con acción estimulante de la síntesis de colágeno

En la siguiente tabla los significados son los siguientes

6.1 = Crema Ag/Ac de día para el aclarado de la piel

6.2 = Loción Ac/Ag calmante de la piel con extractos vegetales

6.3 = Bálsamo para después de la exposición solar

20 **6.4 = Spray corporal**

6.5 = Loción protectora solar (Ac/Ag), protección de amplio espectro

6.6 = Crema de noche Ag/Ac

6.7 = Champú

6.8 = Crema autobronceadora

25 **6.9 = Crema Ac/Ag reparadora de la barrera**

6.10 = Antitranspirante/Desodorante en bola

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA(FABRICANTE)	INCI	% EN PESO									
		6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10
Extracto de Aloe		0,9	1,8	0,9	2,0	0,8	1,5	2,7	2,0	0,6	1,0
Ascorbil fosfato de sodio		0,09		0,09	0,5		0,15		0,5		0,2
Ascorbil fosfato de magnesio			0,18			0,3		0,27		0,06	
Extracto de hoja de frambuesa		0,01			0,1	0,1	0,05				0,02
Extracto de hoja de fresa								0,03		0,01	
Extracto de hoja de mora				0,01							
-(-Alfa-)-Bisabolol, natural (Symrise)	Bisabolol	0,3	0,4	0,3	0,1	0,3	0,2	0,05	0,2	0,5	0,1
Extracto CO ₂ de jengibre (Flavex)	Extracto de raíz de Zingiber officinale (Ginger)	0,003	0,004	0,003	0,005	0,003	0,002	0,001	0,002	0,01	0,001
Abil 350 (Degussa-Goldschmidt)	Dimeticona	0,5	2,0	1,0					0,5	0,5	
Alantoina (Merck)	Alantoina		0,2	0,1							
Gel de Aloe vera Concentrado 10/1 (Symrise)	Agua (Aqua), jugo de hoja de Aloe barbadensis			3,0			3,0				
Alugel 34 TH (Baerflocher)	Estearato de aluminio						1,0				
Aqua-Ceramide (Kao)	Cetiloxipropil GlicerilMetoxipropil Miristamida		0,1								0,1
Arbutina (Sabinsa)	β-Arbutina	1,0									

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA(FABRICANTE)	INCI	% EN PESO																		
		6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10									
Ascorbil fosfato de sodio (EMD Chemicals)	Ascorbil fosfato de sodio	2,0		1,0																
Butilenglicol	Butilenglicol			5,0																
Carbopol ETD 2050 (Noveon)	Carbómero					0,2														
Carbopol Ultrez-10 (Noveon)	Carbómero		0,1																	
Ceramida 2 (Sederma)	Ceramida 2	0,1																		
Ceramida PC104 (Pacific Corporation)	Hidroxiopropil bispalmitamida MEA							0,1												
Ceramida SL (Sino Lion)	Hidroxietyl Palmityl Oxihidroxiopropil Palmitamida									0,1										
Cetiol OE (Cognis)	Éter de dicaprililo			4,0																
Cetiol SB 45 (Cognis)	Butyrospermum parkii (manteca de Karité)			1,0																
Ácido cítrico, sol al 10 %	Ácido cítrico											0,3								
Comperlan 100 (Cognis)	Cocamida MEA											0,5								
Dihidroxiacetona (Merck)	Dihidroxiacetona												5,0							
Dow Corning 246 Fluid (Dow Corning)	Ciclohexasiloxano yCiclopentasiloxano							2,0												
Dow Corning 345 Fluid (Dow Corning)	Ciclometicona				0,5															

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA(FABRICANTE)	INCI	% EN PESO													
		6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10				
D-Pantenol (BASF)	Pantenol			1,0											
Dracorin CE (Symrise)	Estearato citrato de glicerilo	5,0							5,0					1,5	
Dracorin GMS (Symrise)	Estearato de glicerilo		2,0											2,0	
Dracorin GOC (Symrise)	Oleato citrato de glicerilo, Triglicérido caprílico/cáprico				2,0										
Drago-Beta-Glucan(Symrise)	Agua (Aqua), Butilenglicol, Glicerina, Extracto de grano de Avena sativa (avena)	0,3													
Dragocid Liquid (Symrise)	Fenoxietanol, Metilparaben, Etilparaben, Butilparaben, Propilparaben, IsoButilparaben		0,8	0,7				0,7		0,8				0,8	
Dragoderm (Symrise)	Glicerina, Gluten de Triticum Vulgare (trigo), Agua (Aqua)											2,0			
Drago-Oat- Active (Symrise)	Agua (Aqua), Butilenglicol, Extracto de grano de Avena sativa (avena)				1,0										
Dragosan W/0 Liquid (Symrise)	Poligliceril-3- Polirricinoleato, Isostearato de sorbitán									1,0					
Dragosan W/0 P (Symrise)	Isostearato de sorbitán, Aceite de ricino hidrogenado, Ceresina, Cera de abeja(CeraAlba)									6,0					
Dragoxat EH (Symrise)	Etilhexanoato de etilhexilo	3,0	3,0		4,0								3,0		
Dragoxat 89 Dragoxat 89 (Symrise)	Etilisononanoato de etilhexilo													2,0	
EDETA B Polvo (BASF)	EDTA tetrasódico											0,1			

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA(FABRICANTE)	INCI	% EN PESO													
		6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10				
EDETA DB (BASF)	EDTA disódico					0,1				0,1					
Emulsifosfos (Symrise)	Cetilfosfato potásico, Glicéridos de palma hidrogenados		2,0			1,5								2,0	
Etanol 96 %	Etanol												2,0		30,0
Extrapone Green Tea GW (Symrise)	Glicerina, Agua (Aqua), Extracto de hoja de Camellia sinensis		0,2												
ExtraponeWitch Hazel Distillate colorless (Symrise)	Propilenglicol, agua de Hamamelis virginiana, Agua (Aqua), Extracto de Hamamelis virginiana								1,0						
Extrapone Romero GW (Symrise)	Glicerina, Agua (Aqua), Extracto de agua de Rosmarinus officinalis (romero)		0,3											0,5	
Farnesol (Symrise)	Farnesol														0,5
Frescolat ML crist. (Symrise)	Lactato de mentilo			0,8											
Genapol LRO liquid (Cognis)	Laurilsulfato sódico											37,0			
Givobio GZN (Seppic)	Gluconato de zinc													0,5	
Glicerina 85 %	Glicerina	3,0	2,0	4,0		4,7			2,0				1,5	3,0	
Hydrolite-5 (Symrise)	Pentilenglicol				5,0								3,5		

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA(FABRICANTE)	INCI	% EN PESO												
		6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10			
Hydroviton (Symrise)	Agua, Glicerina, Lactato sódico, Lactato TEA, Serina, Ácido láctico, Urea, Sorbitol, Cloruro sódico, Lauril dietilendiaminoglicina, Lauril aminopropilglicina, Alantoina												1,0	
Irgasan DP 300 (Ciba Geigy)	Triclosan													0,3
Isodragol (Symrise)	Triisononanoína		2,0										3,0	
Palmitato de isopropilo(Symrise)	Palmitato de isopropilo	4,0									4,0			
Karion F (Merck)	Sorbitol									2,0				
Keltrol RD (CP-Kelco)	Goma xantana	0,2	0,1											
Keltrol T (Danby- Chemie)	Goma xantana					0,2					0,3			
Ácido kójico (Cosmetochem)	Ácido kójico	1,0												
Lanette 16 (Cognis)	Alcohol cetílico	1,0									1,0			
Lanette O (Cognis)	Alcoholo cetearílico		3,0					1,0					2,0	
Lara Care A-200 (Rahn)	Galactoarabinano													
Cloruro de magnesio (Merck)	Cloruro de magnesio									0,7				
Merquat 550 (Ondeo Nalco)	Polyquaternium-7											0,5		
NAOH solo al 10 %	Hidróxido sódico													0,3

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA(FABRICANTE)	INCI	% EN PESO													
		6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10				
Naringin (Exquim)	4',5,7-Trihidroxi flavon-7-O-neohesperidósido							0,5	2,0						
Benzoato sódico	Benzoato sódico							0,5							
Natrosol 250 HHR (Aquaion)	Hidroxietilcelulosa													0,3	
Neo Heliopan 357 (Symrise)	Butil metoxidibenzoilmetano					1,0									
Neo Heliopan AP (Symrise) (10 % como sal sódica)	Fenil dibenzimidazol tetrasulfonato disódico					10									
Neo Heliopan AV (Symrise)	Metoxicinamato de etilhexilo					3,0									
Neo Heliopan Hydro (Symrise) (15 % como sal sódica)	Ácido fenilbenzimidazol sulfónico					6,7									
Neo Heliopan MBC (Symrise)	4-Metilbenciliden canfor					1,5									
Neo Heliopan OS (Symrise)	Salicilato de etilhexilo					5,0									
Acete neutro	Triglicérido caprílico/cáprico	6,0			4,0	2,0			6,0				10,0		
Oxynex 2004 (Merck)	BHT									0,1					
Acete de parafina 5 Grado E (Paraf fluid)	Parafina líquida				4,0										
PCL Liquid 100 (Symrise)	Etilhexoato de cetearilo	3,0	5,0		7,0										

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA(FABRICANTE)	INCI	% EN PESO													
		6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10				
PCL Solid (Symrise)	Heptanoato de estearilo, Capriolato de estearilo		2,0												
PCL-Liquid (Symrise)	Etilhexanoato de cetearilo, Miristato de isopropilo							12,0			3,0				
Pemulen TR-2 (Noveon)	Copolímero reticulado de acrilatos/acrilato de alquilo C10-30			0,3	0,2										
4-(1-Feniletil)-1,3-bencenodiol	4-(1-Feniletil)-1,3-bencenodiol	0,5													
Propilenglicol-1,2 99P GC	Propilenglicol		5,0												
Pseudoceramida 391	N-(1-Hexadecanoil)-4-hidroxi-L-prolin-(1-hexadecil) éster		0,1							0,2				0,5	
Palmitato de retinilo en aceite (DSM Nutritional Products)	Palmitato de retinilo							0,2							
Sepigel 305	Poliacrilamida, isoparafina C13-14, Laureth-7										1,0				
Cloruro sódico	Cloruro sódico											1,0			
Hidróxido sódico (sol. al 10 %)	Hidróxido sódico		0,3	0,6	0,4										
Solubilizante 611674 (Symrise)	PEG-40 Aceite de ricino hidrogenado, Trideceth-9, Agua (Aqua)														2,0
Aceite de girasol (Wagner)	Aceite de semilla de Helianthus annuus (girasol)							5,0							

NOMBRE DE LA MATERIA PRIMA(FABRICANTE)	INCI	% EN PESO													
		6.1	6.2	6.3	6.4	6.5	6.6	6.7	6.8	6.9	6.10				
Aceite de almendra dulce (Wagner)	Prunus dulcis						5,0								
Symdiol 68 (Symrise)	1,2 Hexanodiol, Caprilglicol	0,5													
Symrise Fragancia	Fragancia	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4	0,5	0,3	0,3	1,0				
Tamasterol (Tama Biochemicals)	Fitosteroles											0,3			
Tego Betain L 7 (Degussa)	Cocamidopropil betaina							6,0							
Tegosoft PC 31 (Degussa)														0,3	
Tegosoft TN (Degussa)	Benzoato de alquilo C12-15			5,0		5,0									
Trietanolamina, 99 %	Trietanolamina						0,5								
Acetato de tocoferol DSM Nutritional Products)	Acetato de tocoferilo			0,5		0,5				3,0				0,3	
Zirkonal L 450 (BK Giulini)	Pentaclorhidrato de aluminio y zirconio (solución acuosa al 40 %)														37,0
Agua, desmineralizada	Agua (Aqua) Agua (Aqua)	hasta 100													

REIVINDICACIONES

1. Mezcla que contiene

- 5 a) un extracto de material vegetal de Aloe,
 b) ácido ascórbico y/o una sal y/o solvato del ácido ascórbico, ascorbil fosfato de sodio, ascorbil fosfato de magnesio, ácido 3-O-etil-ascórbico, ascorbato de alantoína, ascorbil fosfato de aminopropilo, palmitato de ascorbilo, sal monosódica del ácido araboascórbico, polipéptido del ácido ascórbico, ascorbosilano C, dipalmitato de ascorbilo, ascorbil alfa-glucósido, ascorbil beta-glucósido, nicotinato de ascorbil inositol, linoleato de ascorbilo, pectinato de ascorbil metilsilano, ascorbil nicotinamida, estearato de ascorbilo, tetraisopalmitato de ascorbilo, maleato de tocoferil ascorbilo, ascorbato de calcio, ascorbato de quitosán, ácido D-arabino-ascórbico, ascorbil sulfato de disodio, ascorbato de glucosamina, hexaascorbato de inositol hexanicotinato, ácido isoascórbico, ácido L-ascórbico, ascorbato de magnesio, ascorbilborato de magnesio, ácido metoxi PEG-7 ascórbico, ascorbato de metilsilanol, fosfato de tocoferil ascorbil de potasio, ascorbil borato de potasio, ascorbato de sodio, fosfato de ascorbil/colesteril de sodio, isoascorbato de sodio, L-ascorbil-2-fosfato de sodio, ascorbato de tetrahexildecilo y
- 10 c) un extracto de hoja de una o varias de las siguientes especies de rosáceas: frambuesa (*Rubus idaeus*), fresa (*Fragaria vesca*), mora (*Rubus fruticosus*),
- 15

donde el porcentaje de cada uno de los componentes es:

- Componente a): 33-99 % en peso;
 Componente b): 0,99-32,99 % en peso;
 Componente c): 0,01-10 % en peso; cada uno referido a la suma de los componentes a), b) y c).
- 20

2. Mezcla según la reivindicación 1, que contiene

- a) un extracto del material vegetal de Aloe,
 b) ascorbil fosfato de sodio y/o magnesio y
 c) un extracto de hoja de una o varias de las siguientes especies de rosáceas: frambuesa (*Rubus idaeus*), fresa (*Fragaria vesca*), mora (*Rubus fruticosus*).
- 25

3. Mezcla según la reivindicación 1 ó 2, donde el porcentaje de cada uno de los componentes es:

- Componente a): 80-98 % en peso y prefiriéndose especialmente el 89-96,51 % en peso;
 Componente b): 1,9-15 % en peso y prefiriéndose especialmente el 3,22-9 % en peso;
 Componente c): 0,1-4 % en peso y prefiriéndose especialmente el 0,27-2 % en peso; cada uno referido a la suma de los componentes a), b) y c).
- 30

4. Mezcla según la reivindicación 1, 2 ó 3, donde el porcentaje de cada uno de los componentes es:

- Componente a): 85-92 % en peso, preferiblemente el 88-92 % en peso, prefiriéndose especialmente el 90 % en peso,
 Componente b): 7-10 % en peso, preferiblemente el 9 % en peso,
 Componente c): 0,5-2 % en peso, preferiblemente el 0,8-1,2 % en peso, prefiriéndose especialmente el 1 % en peso, cada uno referido a la suma de los componentes a), b) y c),
 donde el componente b) está constituido por ascorbil fosfato de magnesio y el componente c) está constituido por extracto de hoja de frambuesa.
- 35

5. Preparación cosmética, farmacéutica y/o para la higiene oral, que contiene una mezcla según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, donde la concentración de la mezcla es del 0,001 - 20 % en peso, preferiblemente del 0,01 -10 % en peso y prefiriéndose especialmente el 0,1 - 5 % en peso, referido a la preparación total, excepto en el caso un bálsamo para después de la exposición al sol ("bálsamo after-sun") que contiene concurrentemente el 3,0 % en peso de extracto de hoja de Aloe barbadensis 10/1 en agua, el 1,0 % en peso de ascorbil fosfato de sodio y el 0,5 % en peso de maltodextrina-extracto de hojas de *Rubus fruticosus*, cada uno referido al bálsamo total.
- 40

6. Preparación cosmética, farmacéutica y/o para la higiene oral según la reivindicación 5, que contiene la mezcla según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 en una concentración suficiente

- para estimular la síntesis de colágeno y/o
- para enlentecer el envejecimiento de la piel y/o
- para prevenir y/o enlentecer la periodontitis y/o las caries.

7. Procedimiento para la fabricación de una mezcla en polvo según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, que comprende mezclar los componentes a), b) y c) en las correspondientes cantidades seleccionadas para obtener una mezcla homogénea en polvo.
- 50

8. Procedimiento para la fabricación de una mezcla líquida según la reivindicación 1, 2, 3 ó 4, que comprende

(i) mezclar los componentes a), b) y c) en las correspondientes cantidades seleccionadas para obtener una mezcla en polvo, preferiblemente homogénea, y a continuación

(ii) disolver la mezcla en forma de polvo así obtenida en un medio que contiene

- 5
- agua y/o
 - un alcohol seleccionado del grupo compuesto por metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y/o
 - un poliol alifático seleccionado del grupo compuesto por glicerina, propilenglicol, butilenglicol, alcan-1,2-dioles con 3-10 átomos de carbono.

9. Uso de una mezcla según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 o una preparación cosmética, farmacéutica y/o para la higiene oral según la reivindicación 5 ó 6

- 10
- para la estimulación no terapéutica de la síntesis de colágeno y/o
 - para el enlentecimiento no terapéutico del envejecimiento de la piel.

10. Mezcla según una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4 o una preparación según la reivindicación 5 ó 6, para su uso en un procedimiento para

- 15
- la estimulación de la síntesis de colágeno y/o
 - el enlentecimiento del envejecimiento de la piel y/o
 - la prevención o el enlentecimiento de la periodontitis y/o la caries.