

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 455**

51 Int. Cl.:

A61K 36/899 (2006.01)

A61K 8/97 (2007.01)

A61Q 19/08 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 17/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.09.2009 PCT/EP2009/061972**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.05.2010 WO10054879**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.09.2009 E 09783052 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 2365819**

54 Título: **Extracto de partes aéreas de avena cosechadas antes de la aparición de espigas**

30 Prioridad:

14.11.2008 FR 0857757

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

15.11.2019

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE DERMO-COSMÉTIQUE (100.0%)
45, place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**MANDEAU, ANNE;
FABRE, BERNARD y
ARIES, MARIE-FRANÇOISE**

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

Observaciones:

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

ES 2 731 455 T3

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

DESCRIPCIÓN

Extracto de partes aéreas de avena cosechadas antes de la aparición de espigas.

5 La presente invención se refiere a una composición dermatológica o cosmética que comprende como un principio activo un extracto de partes aéreas de avena, preferentemente cosechadas antes de la aparición de las espigas y a su utilización para tratar las dermatosis inflamatorias.

10 La avena o *Avena sativa* L., es una planta anual que puede alcanzar 1.50 metros de alto. Al germinar, la planta joven crece como pasto y después da varios tallos con un hábito de crecimiento particular. El tallo o rastrojo es hueco, con un diámetro de unos cuantos milímetros, interrumpido de sitio en sitio, en la ubicación en la que las hojas se insertan, a través de diafragmas completos denominados nodos. Los espacios entre los nodos, al principio muy cortos en la base del tallo, devienen cada vez más largos.

15 Las hojas son alternas, dísticas, de un color azul verde opaco; se insertan en los nodos del tallo, a través de un forro ranurado hacia adelante largo que cubre casi todo el espacio internodal superior. La rama se desprende en ángulos rectos. Es amplia, sinuosa, cubierta con muchas venas paralelas (nervios rectos); usualmente es pubescente. En la rama, en la que se desprende la vaina, una expansión de membrana fina de la vaina que es corta y truncada, denominada una lígula, se observa entre el tallo y la rama.

20 El tallo termina con una gran panícula floral que se extiende en todas las direcciones, con una forma piramidal muy suelta, todas las ramificaciones terminan con una inflorescencia elemental con una estructura constante en toda la familia de *Poaceae* y denominada espiguilla. Las espiguillas cuelgan, son relativamente grandes y únicamente comprenden dos flores. La espiguilla no nace en la axila foliar de una bráctea madre, sino a una corta distancia de su inserción, presentando dos brácteas opuestas particulares denominadas glumas.

25 Las glumas de avena presentan un gran tamaño; alcanzan una longitud de 2 cm y envuelven completamente la espiguilla; son lanceoladas, proporcionan 7 a 9 venas y pubescentes. Las glumillas son pequeñas; las glumillas externas contienen un borde torcido, no insertado en la cúspide sino en el dorso, que excede la espiguilla en más de un centímetro.

30 Inmediatamente sobre las glumillas, el eje floral soporta dos partes pequeñas no muy visibles, las glumélulas y finalmente la flor actual que se reduce a tres estambres y a tres carpelos. Los estambres, primero sustancialmente sésiles, a continuación ven su red súbitamente alargada al florecer, de manera tal que las anteras se proyectan y cuelgan de la espiguilla. Las anteras se insertan en la red a través de su región media exclusivamente, de ahí su nombre de anteras fijas al medio y oscilantes. Los tres carpelos forman un ovario unilocular, con un estilo que se divide en lóbulos estigmáticos muy dispersos y plumosos. Todos estos caracteres corresponden a polinización por el viento. Solo existe un óvulo que es anatópico y dispuesto justo al fondo de la cavidad del ovario.

35 La fruta es un aquenio de tipo particular, en el que la base exterior se aplicará directamente contra el pericarpio. Este fruto se denomina cariósipide. Es un grano alargado, ahusado, pubescente que presenta una albúmina amilácea voluminosa. El embrión presenta un cotiledón muy desarrollado que circunda la plúmula casi completamente y la separa de la albúmina. El embrión completo es rechazado por el lado.

40 El fruto de la avena se reconoce como una materia prima medicinal por una vía oral, como un laxante por su efecto de materia indigerible, pero también en el caso de colesterolemia o diabetes de tipo 2 por su contenido de β -glucano. Por ruta tópica, el fruto de la avena primordialmente se utiliza como un alimento, una calidad del cual, denominado extracto de coloide de avena, tiene una monografía en la Pharmacopoeia de los Estados Unidos USP 22, 1990. Este extracto coloide presenta unas propiedades emolientes y suavizantes y se define como el polvo que resulta de la molienda y otros tratamientos del grano entero, esta calidad por lo tanto corresponde a harina de avena. La monografía establece normas de viscosidad, límites microbianos, pérdidas por resecación, tamaño de partículas y cenizas, contenidos de lípidos y nitrógeno.

45 De esta misma porción de la avena, se utiliza el aceite en cosmética y pueden extraerse asimismo proteínas. Estas últimas, que son insolubles, no se utilizan directamente sino únicamente después de hidrólisis enzimática o química. Se realiza un hidrolizado más o menos elaborado con lo que es posible obtener ya sean péptidos de avena con pesos moleculares variables, o aminoácidos, dependiendo de la fuerza de la hidrólisis. Unas proteínas de avena hidrolizada se examinaron por sus propiedades en los campos cosméticos y dermatológicos. De esta manera, sus propiedades se demostraron en el cabello, tal como la capacidad que estos péptidos presentan para formar una película en la raíz del cabello, para penetrar en la cutícula y de esta manera por el efecto de revestimiento resultante, para proporcionar un efecto de acondicionamiento.

50 Con el trabajo llevado a cabo *in vitro* en cultivos celulares, la actividad antiinflamatoria del extracto coloidal de avena pudo ser evaluada. De esta manera, este extracto ha mostrado una actividad inhibitoria en metabolismo cutáneo de ácido araquidónico y eicosanoide, en la expresión de fosfolipasa citosólica A₂ y de ciclooxigenasa en

una estirpe de queratinocitos humanos, así como una actividad inductora de citocina antiinflamatoria TGFβ1. Las citocinas Th1 y Th2 de las células de inmunidad tales como IL₂, IL₄, IL₅, IL₁₃, asimismo se controlan por el mismo extracto coloidal. Finalmente, un estudio clínico muestra el beneficio de un extracto coloidal de avena en un modelo de la irritación de la piel doble ciego y en 12 voluntarios sanos.

5

La porción externa del grano proporciona los glucanos utilizados en dietética en fibras de avena para reducir el nivel de colesterol y los riesgos cardiovasculares.

10

Los glucanos de avena se investigaron asimismo por su propiedad de viscosidad y gelificante como un suplemento alimenticio.

15

Los glucanos extraídos de avena presentan asimismo una actividad inmunoestimulante. Se han demostrado otras actividades que proporcionan un valor en el campo cosmético: protección contra efectos nocivos de UV, estímulo de metabolismo celular, estímulo de la síntesis de colágeno y mejora de la resistencia a la tracción del cabello.

20

Además de los granos, la avena se utiliza como una planta de forraje o pienso. Cortada cuando es joven, proporciona el muy estimado forraje verde. La paja es suministrada a caballos, vacas y ovejas, pero no se utiliza en alimentos para humanos. En medicina tradicional, la paja de avena se utiliza para preparar baños para calmar o tranquilizar los dolores reumáticos, la ciática y las afecciones del hígado.

25

En la India, se utilizan decocciones de avena ordinaria para el abandono de los adictos respecto a la influencia del opio. Un extracto alcohólico preparado de plantas frescas se utiliza para el abandono del tabaco con resultados estadísticamente significantes.

30

Los baños a base de paja de avena o extractos comerciales presentarían como indicaciones: reumatismos, neuralgia, eccema crónico, neurodermatitis, trastornos vasculares periféricos, etc.

35

La avena «Herbal» es el tema de una monografía de EMEA (Ref. EMEA/HMPC/202966/2007) en la que se menciona la utilización de partes aéreas, ya sea secas, cosechadas antes de fluorescencia o de un extracto líquido (1:5, 45% v/v etanol) preparado a partir de partes aéreas frescas de la planta cosechadas durante el periodo de floración.

La utilización tradicional de estas partes aéreas se describe en el caso de ligera tensión mental y para promover la inducción del sueño.

A partir de la bibliografía, las partes aéreas de avena consisten en:

40

- Flavonoides:

=> C-glicosil-flavonas del tipo apigenina (vitexina, isovitexina, etc.) o luteolina (orientina, isorientina, isoscoparina, etc.),

45

=> Flavonas O-glicosiladas del tipo tricina,

=> Flavonolignanos (salcolinas A y B)

50

- Saponinas esteroideas bidesmosídicas: avenacósidos A y B (aglicona: nuatigenina)

- Proteínas

- Otros: compuestos fenólicos (Avenantramidas, ácidos hidroxicinámicos, etc.), esteroles, cerebrósidos, etc.

55

La dermatitis atópica (o eccema atópico) es una enfermedad dermatológica frecuente que afecta a 10-15% de los recién nacidos en Francia, incrementándose durante las últimas décadas.

60

La dermatitis atópica es el síntoma cutáneo de la atopia, es un eccema o una dermatitis inflamatoria crónica, que se produce en un estado genéticamente determinado que afecta a 15-30% de los niños y 2-10% de los adultos; su frecuencia está en aumento constante en los países industrializados, se ha duplicado e incluso triplicado durante las últimas tres décadas y actualmente es una consideración principal de salud pública. La dermatitis atópica a menudo se asocia con otros trastornos atópicos tales como asma y rinitis alérgica. Esta afección aparece con mayor frecuencia durante la infancia y se caracteriza por brotes o erupciones repetidos durante varios años. Se desarrolla mediante erupciones interrumpidas con remisiones espontáneas.

65

La calidad de vida de los pacientes afectados con dermatitis atópica se perturba profundamente; los tratamientos adoptados incluyen corticoesteroides e inmunomoduladores tópicos, agentes sistémicos, cuyos efectos

- secundarios frecuentes limitan el uso a largo plazo, emolientes. La terapia actual es reactiva - tratamiento de los brotes - pero actualmente se estima que una temprana intervención enfocada en el control de las erupciones y de la inflamación cutánea puede ser beneficiosa tanto respecto al control de la enfermedad como a la aparición posible de asma y/o rinitis (BIEBER, T. 2008, Atopic dermatitis, The New England Journal of Medicine, Vol 358 (14) 1483-1494), la dermatitis atópica se considera como la fase inicial del desarrollo así denominado atópico. En la mayoría de los casos, una atención local asociada proporciona un complemento a los tratamientos utilizados, y proporciona alivio al paciente. Existe una necesidad significativa de tratamientos alternativos a los tratamientos por corticoesteroides.
- La dermatitis atópica sería el resultado de interacciones complejas entre predisposición genética, factores ambientales tales como alérgenos y microorganismos, disfunción de la barrera de la piel, desregulación del sistema inmunitario (SPERGEL, JM. 2008, Immunology and treatment of atopic dermatitis, Am J Clin Dermatol, Vol 9(4) 233-244).
- La psoriasis es asimismo una enfermedad inflamatoria cutánea con desarrollo crónico; afecta a 2% de la población. Con la dermatitis atópica, son las enfermedades inflamatorias crónicas de la piel más frecuentes. Se caracteriza por un crecimiento anormal de células epidérmicas asociadas con una reacción inflamatoria. El mecanismo central de este fenómeno de inflamación se relaciona con la acción de linfocitos T del sistema inmunitario, predominantemente células del tipo Th1 (WILSMANN-THEIS, D.; HAGEMANN, T; JORDAN, J; BIEBER, T; NOVAK, N. 2008, *Facing psoriasis and atopic dermatitis: are there more similarities or more differences?*, Eur J Dermatol, Vol 18 (2) 172-180), que inicia y sostiene el proceso inflamatorio y estimula la proliferación excesiva de queratinocitos que después se someten a una fase de diferenciación acelerada e incompleta. Los queratinocitos expresan receptores que los convierten en sensibles a las señales inflamatorias y liberan mediadores proinflamatorios. La inflamación psoriásica de esta manera se sostiene por estímulo mutuo de linfocitos T y de los queratinocitos.
- La enfermedad debe tratarse por lo tanto a largo plazo.
- De esta manera existe una necesidad y una fuerte demanda de alternativas terapéuticas a estas dermatosis inflamatorias.
- Inesperadamente y de manera sorprendente, en el contexto de la presente invención se han mostrado nuevas formas de añadir valor a un extracto de partes aéreas de avena en terapia y cosmética/dermatología. Ventajosamente, el extracto presenta unas propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias útiles en el tratamiento de la dermatitis atópica. El extracto de acuerdo con la presente invención ha presentado asimismo unas buenas capacidades para tratar el acné y el envejecimiento de la piel.
- El objeto de la presente invención de esta manera es una composición dermatológica o cosmética que comprende como un principio activo un extracto de una o varias partes aéreas de avena, excluyendo granos, caracterizado por 2-15% de flavonoides y 0.2-2% de avenacósidos A y B.
- Por partes aéreas de avena, se entiende en el contexto de la presente invención, cualquier porción de la planta de avena situada sobre el terreno, excluyendo los granos.
- Preferentemente, las partes aéreas de avena comprenden las hojas y/o tallos y/o espiguillas y/o flores.
- El extracto de avena obtenido se caracteriza por su contenido de flavonoides y de saponinas de interés. Estas últimas se analizan por cromatografía de líquido con alta presión, por dos métodos diferentes adecuados para cada tipo de compuesto.
- Los contenidos de estas diferentes moléculas varían dependiendo de las condiciones de extracción. Los flavonoides principales son la isovitexina-2"-O-arabinopiranosida y la isoorientina-2"-O-arabinopiranosida. Los avenacósidos A y B son las saponinas principales. Estas son saponinas esteroides bisdesmosídicas.
- Ventajosamente, el extracto de acuerdo con la invención comprende una proporción de 5-10% de los flavonoides principales: isovitexina-2"-O-arabinopiranosida e isoorientina-2"-O-arabinopiranosida.
- Ventajosamente, el extracto de acuerdo con la invención es un extracto obtenido en un disolvente orgánico.
- Ventajosamente, el extracto de acuerdo con la invención comprende menos de 1 ppm de proteínas, preferentemente menos de 0.5 ppm y todavía más preferentemente menos de 0.3 ppm de proteínas.
- Ventajosamente, el extracto de acuerdo con la invención es un extracto de partes aéreas de levadura cosechadas antes de la aparición de espigas.
- En el contexto de la presente invención, «partes aéreas de avena cosechadas antes de aparición de espigas» se

refieren a las partes aéreas de avena cosechadas después de la germinación (aproximadamente 2 semanas a 2 meses después de la germinación) durante la etapa de alargamiento del tallo justo hasta la aparición de espigas, no incluida.

5 En el contexto de la presente invención, «alargamiento de tallo» se refiere a la fase de crecimiento que corresponde al alargamiento del tallo y a la aparición de la espiga en formación, antes de florecer.

La presente descripción divulga asimismo un método para preparar un extracto de una(s) parte(s) aérea(s) de avena, no comprendiendo dicha(s) parte(s) aérea(s) ningún grano, que comprende las siguientes etapas:

10

- secar y moler la(s) parte(s) aérea(s) de avena,

- extracción en un disolvente orgánico seleccionado de entre el grupo que consiste en cetonas, ésteres, alcoholes C₁-C₄, y mezclas miscibles en cualquier proporción de estos disolventes, y

15

- centrifugación o filtración.

Ventajosamente, el disolvente orgánico del método de acuerdo con la invención se selecciona de entre el grupo que consiste en acetona, metiletilcetona, metilisobutylcetona, etil acetato, un alcohol C₁-C₄ y una mezcla en cualquier proporción miscible de estos disolventes.

20

Las partes aéreas de avena son cosechadas antes de la aparición de espigas. Ventajosamente, la parte aérea se cosecha tras 2 meses, al final del alargamiento pero antes de la aparición de espigas, y se seca y muele a continuación.

25

La extracción se lleva a cabo bajo agitación de una manera estática.

La extracción se lleva a cabo con reflujo o a temperatura ambiente.

30 Ventajosamente, la extracción se lleva a cabo en una proporción de planta/disolvente que puede variar de 1/7 a 1/20, preferentemente 1/8 a 1/12.

Preferentemente, la extracción se lleva a cabo durante un periodo de 30 minutos a 48 horas, más preferentemente de 60 a 120 minutos.

35

La extracción puede renovarse 2 o 3 veces.

El hollejo obtenido mediante la etapa de extracción se separa a continuación del extracto por centrifugación o filtración y la disolución puede ser más o menos concentrada hasta que se obtiene un extracto seco.

40

Puede realizarse un tratamiento de decoloración ya sea por deslipidación por concentración, precipitación y filtración o añadiendo a la disolución extraída ya sea concentrado o no, un soporte absorbente tal como carbón activado o una resina de adsorción.

45 Puede añadirse un soporte durante la etapa de secado en proporciones en masa relativamente al material seco extraído que puede variar de 1 a 75%. El soporte puede ser un azúcar tal como maltodextrina, lactosa, sílice o cualquier otro soporte aceptable cosméticamente.

50 La presente descripción divulga asimismo un extracto de partes aéreas de avena excluyendo granos, que puede ser obtenido por el método de acuerdo con la invención.

Ventajosamente, este extracto se obtiene por extracción con acetona o acetona/agua hasta 20% de agua.

55 Un extracto de acetona o de tipo acetona/agua con hasta 20% de agua, incluye las moléculas de interés, flavonoides y saponinas y está muy considerablemente disminuido en proteínas. En efecto, los métodos para dosificar proteínas descritos en la European Pharmacopoeia no producen ningún resultado y la migración en un gel SDS-Page por electroforesis después de precipitación a partir de acetona y revelación con azul de Coomassie o con nitrato de plata, muestra la ausencia de cualquier banda que señale la presencia de proteína. Depositando un control en esta misma electroforesis, es posible cuantificar el límite de detección de proteína a 1 ng, este extracto por lo tanto presenta un contenido de proteína inferior a 1 ppm (reducido a la cantidad de extracto depositada en el gel). Preferentemente, dicho contenido de proteína es inferior a 0.5 ppm y todavía más preferentemente inferior a 0.3 ppm de proteínas.

60

65 Un objeto de la presente invención se refiere a una composición dermatológica o cosmética que comprende un extracto de acuerdo con la invención y uno o más excipientes aceptables ya sean dermatológicos o cosméticos, respectivamente.

- 5 La composición de acuerdo con la invención en particular puede contener aditivos y auxiliares de formulación tales como emulsionantes, espesantes, agentes de gelificación, fijadores de agua, agentes de dispersión, estabilizantes, agentes colorantes, perfumes y conservantes.
- 10 La composición cosmética o dermatológica de acuerdo con la invención comprende además los excipientes compatibles dermatológicamente habituales.
- 15 Preferentemente, la composición de acuerdo con la invención comprende una cantidad de extracto de una o varias partes aéreas de avena, como un principio activo, que comprende entre 0.1 y 5% en peso sobre la base del peso total de la composición.
- 20 Ventajosamente, dicha cantidad de extracto comprende entre 0.1% y 0.5% en peso, sobre la base del peso total de la composición.
- 25 La composición dermatológica o cosmética de acuerdo con la presente invención, puede prepararse como una emulsión de agua-en-aceite (W/O) o aceite-en-agua (O/W), como una emulsión múltiple tal como por ejemplo agua-en-aceite-en-agua (W/O/W) o una emulsión de aceite-en-agua-en-aceite (O/W/O), una microemulsión o incluso como una hidrodispersión o lipodispersión, un gel o un aerosol.
- 30 Los excipientes compatibles dermatológica o cosméticamente pueden ser cualquier excipiente de entre los conocidos por un experto en la materia para obtener una composición para una aplicación tópica como leche, crema, bálsamo, aceite, loción, gel, gel espumante, ungüentos, spray, etc.
- 35 Otro objeto de la presente invención se refiere a un extracto de acuerdo con la invención para su utilización como un fármaco.
- 40 Otro objeto de la presente invención se refiere a un extracto de acuerdo con la invención para su utilización en el tratamiento de las dermatosis inflamatorias.
- 45 Otro objeto de la presente invención se refiere a un extracto de acuerdo con la invención para su utilización en el tratamiento de dermatitis atópica, psoriasis o eccema que son dermatosis inflamatorias.
- 50 Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de un extracto de acuerdo con la invención para preparar un fármaco destinado al tratamiento de las dermatosis inflamatorias.
- 55 Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de un extracto de acuerdo con la invención para preparar un fármaco destinado al tratamiento de dermatitis atópica, psoriasis o eccema que son dermatosis inflamatorias.
- 60 Otro objeto de la presente invención se refiere a un extracto de acuerdo con la invención para su utilización en el tratamiento del acné o del envejecimiento de la piel.
- 65 Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de un extracto de acuerdo con la invención en una composición cosmética y/o dermatológica destinada al tratamiento del acné o del envejecimiento de la piel.
- Otro objeto de la presente invención se refiere a un extracto de acuerdo con la invención para su utilización en el tratamiento de la rosácea.
- Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de un extracto de acuerdo con la invención en una composición cosmética y/o dermatológica destinada al tratamiento de la rosácea.
- La rosácea es una enfermedad inflamatoria y crónica de la piel en la cara. Es una enfermedad de la piel incurable generalmente benigna, que se expresa por manchas rojas crónicas en la nariz, las mejillas, en ocasiones en el mentón y en la frente.
- Otro objeto de la presente invención se refiere a un extracto de acuerdo con la invención para su utilización en el tratamiento de las pieles sensibles.
- Otro objeto de la presente invención se refiere a la utilización de un extracto de acuerdo con la invención en una composición cosmética y/o dermatológica destinada al tratamiento de las pieles sensibles.
- Por piel sensible, se hace referencia en el contexto de la presente invención, a pieles con una sensibilidad aumentada. La piel sensible o piel reactiva es un síndrome caracterizado por signos neurosensibles tales como inflamación, comezón, picor o escozor. Entre los signos clínicos que resultan de la evaluación clínica de los dermatólogos se encuentran: eritema, edema, sequedad/descamación, pápulas/vesículas, lesiones de acné (L.

Misery *et al.*, JEADV 2009, 23, 376). Las pieles sensibles son pieles hiperreactivas que requieren la utilización de productos de higiene bien tolerados y para el cuidado. Los individuos sensibles son personas que reaccionan particularmente a agresiones más rápidamente que la piel de la mayoría de otras personas.

5 Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1: preparación de un extracto de partes aéreas de avena cosechadas antes de la aparición de espigas de acuerdo con la invención

10 a. Por extracción de acetona

Se muelen 400 kg de partes aéreas secas de avena cosechadas antes de aparición de espigas y a continuación se disponen en un reactor con 10 volúmenes de la mezcla acetona/agua, bajo agitación durante una hora a temperatura ambiente.

15 Por separación sólido/líquido, es posible obtener un primer jugo de extracción. El bagazo se extrae una segunda vez, con 10 volúmenes de la mezcla acetona/agua durante una hora a temperatura ambiente, bajo agitación. Por separación sólido/líquido, es posible obtener un segundo jugo de extracción que se recolecta con el primero. La solución obtenida se concentra en agua a 1.33 volúmenes/kg y se filtra a continuación. El extracto así obtenido se seca por microondas después de añadir un soporte de maltodextrina (csp 25%/extracto nativo).

20 Por lo tanto, 36 kg de polvo marrón pálido se obtienen con una titulación de 6% de flavonoides (isovitexina-2"-O-arabinopiranosida e isoorientina-2"-O-arabinopiranosida) y de 0.6% de avenacósido B y el contenido de proteína del extracto así obtenido es inferior a 0.3 ppm.

25 b. Por extracción con etanol

La extracción de 100 g de plantas secas y molidas con una mezcla 50:50 de etanol/agua durante una hora con reflujo, separación de sólidos/líquido y evaporación *in vacuo* a 50°C. Se obtienen 26 g de extracto de esta manera como un polvo marrón con una titulación que comprende entre 1.5 y 3% de flavonoides (isovitexina-2"-O-arabinopiranosida e isoorientina-2"-O-arabinopiranosida).

Ejemplo 2: Estudio biológico del extracto de partes aéreas de avena cosechadas antes de la aparición de espigas del ejemplo 1.a

35 El estudio farmacológico del extracto de partes aéreas de avena se refiere al componente inmunoinflamatorio de dermatitis atópica. La alteración de la barrera epidérmica (particularmente mutación del gen de filagrina) facilita la penetración de los alérgenos de alto peso molecular (de ácaros, polen,...), su captura por células dendríticas y su presentación a los linfocitos T; esta interacción lleva a una respuesta de linfocito T en la piel -inicialmente Th2 con producción de un panel de citocinas proinflamatorias y quimiocinas que pueden mantener la inflamación: IL-4, IL-5, IL-13 asociadas con dermatitis atópica con aparición significativa de IL-17 e IL-31 - pero con más demora Th1 (INCORVAIA, C; FRATI, F.; VERNA N; D'ALO, S.; MOTOLESE, A.; PUCCI, S. 2008, Allergy and the skin, Clin Exp Immunol, Vol 153 (1) 27-29); (BIEBER, T 2008, Atopic dermatitis, The New England Journal of Medicine, Vol 358 (14) 1483-1494). La activación de linfocitos T es seguida por la activación de otros tipos de células, primordialmente queratinocitos y células endoteliales, que resulta en la producción de mediadores inflamatorios (citocinas, prostaglandinas) y en la producción de quimiocinas permitiendo el reclutamiento de células inflamatorias.

45 a. Preparación de las fracciones:

50 El extracto de partes aéreas de avena puede fraccionarse para identificar la clase de moléculas o las moléculas responsables de la actividad.

55 Para esto, el extracto puede ser depositado en una columna de sílice con presión media y sucesivamente eluido con disolventes de polaridad creciente, por ejemplo una concentración creciente de metanol en agua. De hecho, el fraccionamiento obtenido después de depositar el extracto elaborado de acuerdo con el ejemplo 1.a en una columna de sílice y primero eluirlo con una mezcla de metanol/agua de 25:75 a 50:50 y después a 100% de metanol hizo posible separar una fracción rica en flavonoide (50:50 fracción metanol/agua, 19% de flavonoides isovitexina-2-O-arabinopiranosida e isoorientina-2-O-arabinopiranosida expresados como vitexina-2-arabinosa) y una fracción rica en saponina (fracción con 100% de metanol, 15% de avenacósido B). De la primera fracción, los flavonoides isovitexina-2-O-arabinopiranosida e isoorientina-2-O-arabinopiranosida se aislaron por HPLC semipreparativa utilizando una columna de sílice inversa C-18, incluyendo estructuras que fueron confirmadas por espectrometría de masa y resonancia magnética nuclear.

65 El avenacósido A y el avenacósido B se aislaron de la fracción rica en saponina por HPLC semipreparativa incluyendo estructuras que se identificaron por espectrometría de masa y resonancia magnética nuclear.

b. Actividad inmunomoduladora.

5 Las citocinas, que representan un vasto conjunto de proteínas regulatorias del sistema inmunitario, se producen por células de la piel residentes o infiltradas, activadas durante procesos inflamatorios o inmunitarias.

10 Las interleucinas que incluyen IL₂, IL₄, IL₅ e IL₁₃, producidas por los linfocitos se dividen en dos grupos: las citocinas de tipo Th1 que incluyen IL₂ y las citocinas de tipo Th2 que incluyen IL₄, IL₅ e IL₁₃. Todas estas interleucinas se producen en exceso durante patologías inflamatorias tales como atopía, eccema de contacto o psoriasis.

Entre ellas, la interleucina humana 2 (IL-2), derivada de linfocitos T, puede sostener la proliferación de linfocitos T activados e induce los procesos para la diferenciación y la activación de linfocitos B y NK (citólíticos naturales).

15 Las células mononucleadas humanas *in vitro* pueden estimularse y producir citocinas. El principio de esta prueba es estudiar la influencia de los extractos en la producción de IL₂, IL₄, IL₅, IL₁₃ inducida por el estímulo doble forbol miristato acetato/yonomicina.

20 Resultados: Un extracto de acetona de partes aéreas de avena cosechadas antes de la aparición de espigas de acuerdo con el ejemplo 1.a, inhibe un 52% el número de linfocitos CD4 que expresan interleucina 2 y un 21% el nivel de IL₂ intracelular a la concentración de 30 µg/ml. Este mismo extracto a la concentración de 30 µg/ml inhibe las producciones de linfocitos de interleucina 4 un 51%, de interleucina 5 un 31% e interleucina 13 un 78%.

25 Esta actividad interesante para tratar la dermatitis atópica es transportada por las saponinas del extracto, incluyendo los avenacósidos A y B.

c. Actividad antiinflamatoria.

30 Principio: El queratinocito, la célula más representada en la epidermis, ejerce un papel significativo para iniciar y modular las reacciones inflamatorias de la piel. Con el modelo, es posible determinar *in vitro* las capacidades de diversas moléculas para modular la producción de mediadores a partir del metabolismo de ácido araquidónico. La prostaglandina PG6KF1α es un metabolito estable de prostaciclina PG12, un metabolito mayor producido por el queratinocito humano estimulado. Un extracto de acetona de partes aéreas de avena cosechadas antes de la aparición de espigas y sus fracciones, se evaluaron en la producción de esta prostaglandina inducida en el queratinocito por el ionóforo de calcio A23187 (que estimula la cascada de ácido araquidónico).

35 Resultados: El extracto de acetona de acuerdo con el ejemplo 1.a presenta una actividad significativa (40% de inhibición a 0.1 µg/ml), y la fracción rica en flavonoides presenta una actividad significativa con un máximo de 49% de inhibición a 10 µg/ml.

Esta actividad antiinflamatoria es transportada por los flavonoides presentes en el extracto y en particular por isoorientina-2"-O-arabinosil (55% de inhibición a 10 µg/ml).

45 El mecanismo de acción de esta inhibición de la liberación de prostaciclina fue parcialmente dilucidado: se aprecia una inhibición directa *in vitro* de ciclooxigenasa 2 mediante el extracto de acetona (68% inhibición a 100 µg/ml) y ninguna inhibición de fosfolipasa A2.

d. Actividad antioxidante

50 La actividad antirradical de un extracto de partes aéreas de avena preparadas de acuerdo con el ejemplo 1.a, se evalúa con la prueba DPPH• (2,2'-difeníl-1- picrilhidrazil). Esta prueba rápida fácil de aplicar se basa en la medición de las capacidades de atrapamiento del radical libre estable DPPH•. El radical libre DPPH• que absorbe a 517 nm, se reduce en hidracina correspondiente cuando reacciona con los donadores de protones:



60 La IC₅₀ corresponde a la concentración del extracto que causa 50% de reducción en la absorbancia de una solución de metanol de DPPH• (C = 25 µg/ml).

Bajo estas condiciones, la vitamina E presenta una IC₅₀ de 6-10 µg/ml y el extracto de acetona de las partes aéreas de avena antes de la aparición una IC₅₀ de 70 µg/ml.

Este extracto presenta por lo tanto una actividad antioxidante y puede por lo tanto utilizarse en formulaciones

dermocosméticas como un agente antienvjecimiento.

e. Actividad antimicrobiana

- 5 El extracto de acetona preparado de acuerdo con el ejemplo 1.a presenta una acción selectiva en el germen o el microbio implicado en el acné, *Propionibacterium acnes* (ver tabla 1).

Gérmenes	MIC
<i>Staphylococcus aureus</i>	≥3.07%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	≥3.07%
<i>P. acnes</i>	0.096%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	≥3.07%
<i>Escherichia coli</i>	≥3.07%
<i>Candida albicans</i>	≥3.07%
<i>Aspergillus niger</i>	≥3.07%
<i>M. furfur</i>	≥3.07%

- 10 Tabla 1: Concentraciones inhibitorias mínimas expresadas como porcentaje (p/p) de un extracto de acetona de partes aéreas de avena, de acuerdo con el ejemplo 1.a de diferentes gérmenes, bacterias Gram +, Gram -, levaduras y hongos.

Ejemplo 3: composiciones de acuerdo con la presente invención

15 Crema emoliente para pieles atópicas

	Extracto de partes aéreas de avena (Ejemplo 1.a)	0.1-0.5%
	Aceite mineral	10-20%
	Aceite de onagra	2.5%
20	Ciclometicona	5-8%
	Gliceril estearato/PEG-100 estearato	5%
	Glicerina	5%
	Poliacrilamida & C13-14 isoparafina & laureth-7	3%
	PEG-12	4%
25	EDTA	0.2%
	Trietanolamina	0.1%
	Conservantes	cs
	Agua	csp 100%

30 Leche hidratante para pieles atópicas

	Extracto de partes aéreas de avena (Ejemplo 1.a)	0.1-0.5%
	Aceite mineral	3%
	Vaselina	6-12%
35	Dimeticona	2%
	Aceite de onagra	2.5%
	Estearato de sorbitán/cocoato de sacarosa	5%
	Goma xantano	0.4%
	Carbómero	0.2%
40	Trietanolamina	0.1%
	Glicerina	3%
	EDTA	0.2%
	Alcohol behénico	1 %
	Conservantes	cs
45	Agua	csp 100%

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición dermatológica o cosmética que comprende como un principio activo un extracto de parte(s) aérea(s) de avena cosechada(s) antes de la aparición de espigas que comprende 2 a 15% de flavonoides y 0.2 a 2% de avenacósidos A y B.
2. Composición dermatológica o cosmética según la reivindicación 1, que comprende 0.1 a 5% en peso de dicho extracto sobre la base del peso total de la composición.
- 10 3. Extracto de parte(s) aérea(s) de avena cosechada(s) antes de la aparición de espigas que comprende 2 a 15% de flavonoides y 0.2 a 2% de avenacósidos A y B, para su utilización en el tratamiento de las dermatosis inflamatorias.
- 15 4. Extracto para su utilización según la reivindicación 3, siendo la dermatosis inflamatoria la dermatitis atópica, la psoriasis o el eccema.
5. Extracto de parte(s) aérea(s) de avena cosechada(s) antes de la aparición de espigas que comprende 2 a 15% de flavonoides y 0.2 a 2% de avenacósidos A y B, para su utilización en el tratamiento del acné.
- 20 6. Utilización cosmética no terapéutica de un extracto de parte(s) aérea(s) de avena cosechada(s) antes de la aparición de espigas que comprende 2 a 15% de flavonoides y 0.2 a 2% de avenacósidos A y B, en el tratamiento del envejecimiento de la piel.
- 25 7. Extracto de parte(s) aérea(s) de avena cosechada(s) antes de la aparición de espigas que comprende 2 a 15% de flavonoides y 0.2 a 2% de avenacósidos A y B, para su utilización en el tratamiento de la rosácea.
8. Utilización cosmética no terapéutica de un extracto de parte(s) aérea(s) de avena cosechada(s) antes de la aparición de espigas que comprende 2 a 15% de flavonoides y 0.2 a 2% de avenacósidos A y B, en el tratamiento de las pieles reactivas.