

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 588**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 36/899</b>	(2006.01)
<b>A61K 36/185</b>	(2006.01)
<b>A61P 1/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/02</b>	(2006.01)
<b>A61P 17/06</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/97</b>	(2007.01)

12

### TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2015 PCT/IB2015/001205**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.10.2015 WO15159157**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2015 E 15759930 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3131565**

54 Título: **Preparado de harina de levadura y procedimiento para su uso**

30 Prioridad:

**18.04.2014 EP 14165297**  
**16.09.2014 EP 14184897**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**18.11.2019**

73 Titular/es:

**CARICOL - DIGESTIVE & IMMUNE HEALTH  
GMBH (100.0%)  
Hauptstrasse 10  
2392 Wienerwald/Grub, AT**

72 Inventor/es:

**CHOI, DANETTE, VANESSA**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 731 588 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

Preparado de harina de levadura y procedimiento para su uso

La invención se refiere a un preparado de productos naturales, en particular para la aplicación en el tratamiento de enfermedades cutáneas. Además, se refiere a procedimientos cosméticos, que comprenden la aplicación del preparado, y a procedimientos para la producción del preparado.

De acuerdo con estudios epidemiológicos, en todo el mundo muchos pacientes padecen de piel sensible. Asimismo son frecuentes trastornos como sequedad de la piel (xerodermia) y dermatitis, inclusive eczemas. También prurito, enrojecimiento, piel agrietada, abierta, supurante o engrosada. Se denomina dermatitis a una reacción inflamatoria de la piel que afecta principalmente a la dermis. También la psoriasis está relacionada con procesos inflamatorios crónicos. En cambio la quemadura solar y las picaduras de insectos están relacionadas con procesos inflamatorios agudos.

También las mucosas pueden estar afectadas por trastornos o enfermedades relacionados con procesos inflamatorios o que se sospecha que pueden estar relacionados con estos, también el tracto digestivo, por ejemplo, en el síndrome de intestino irritable.

La dermatitis atópica (CIE-10 L20), también denominada eczema atópico o neurodermatitis, es un tipo muy difundido de dermatitis. Es una enfermedad cutánea crónica relacionada con procesos inflamatorios (Leung et al., JCI 2004, PMID: 14991059). Los síntomas comprenden eczemas en la piel y prurito intenso. La prevalencia de vida de la dermatitis atópica es del 10-20 % en niños y del 1-3 % en adultos, habiéndose casi triplicado la prevalencia en las últimas décadas en los países industrializados.

Si bien la enfermedad es considerada incurable, puede tratarse. Los tratamientos habituales comprenden el tratamiento de la sequedad característica de la piel, por ejemplo, mediante cremas hidratantes (“moisturizer” y/o “emollients”), y la administración de sustancias activas antiinflamatorias, generalmente en forma de pomadas o similares, directamente sobre el eczema, la lesión o sobre las zonas sensibles de la piel que tienden a la formación de eczema.

Una clase de sustancias activas comprobadas en el tratamiento de la dermatitis atópica son los corticosteroides para la aplicación tópica. No obstante, su aplicación prolongada está vinculada con posibles efectos secundarios y, en consecuencia, usualmente no está indicado para el tratamiento de zonas de piel sin lesiones o formas de manifestación menos graves de la enfermedad. Por ejemplo, en el artículo ya citado de Leung et al. y en Akdis et al. (Allergy 2006, PMID: 16867052) se encuentran listados otros métodos de tratamiento.

La gran cantidad de métodos de tratamiento diferentes para la dermatitis atópica ya muestra que para un buen éxito del tratamiento no todo paciente puede ser tratado de la misma manera. Para la mayoría de los pacientes es necesario un enfoque múltiple (“multi-pronged approach”) para un tratamiento eficaz. Además, en casos menos graves, en el tratamiento prolongado o en el mero tratamiento de prurito (por ejemplo, para evitar el perjudicial “itch-scratch cycle” (ciclo de picor-rascado) o para mejorar el bienestar general del paciente), la administración de medicamentos como corticosteroides o inhibidores de la calcineurina podrían estar vinculados con un riesgo relativamente demasiado elevado con relación a posibles efectos secundarios. En particular la supresión del prurito podría ser un medio efectivo para la mejoría del cuadro clínico.

Un objetivo de la presente invención es, pues, poner a disposición un preparado que, por un lado, disponga de un buen grado de eficacia frente a uno o varios de los síntomas, trastornos o enfermedades de la piel mencionados al comienzo, al menos para un subgrupo de pacientes. Por el otro, el preparado deberá ser apto para la aplicación tópica. También sería ventajosa una aptitud para la aplicación en mucosas, por ejemplo, contra trastornos inflamatorios de las mucosas, o para la ingesta en caso de trastornos digestivos, como también un embellecimiento del aspecto de la piel mediante la aplicación.

Por otra parte, el preparado deberá basarse en productos naturales comprobados, lo que en muchos pacientes puede aumentar la conformidad a causa de la frecuente mayor aceptación en comparación con medicamentos que no se producen a partir de productos naturales.

Además, el preparado deberá presentar una o varias de las siguientes propiedades que son ventajosas para un producto comercial: calidad optimizada para las posibles aplicaciones (por ejemplo, con relación a la viscosidad y al valor de pH), tiempo de conservación más prolongado, dado el caso, eventualmente con calidad invariable, y propiedades atractivas para el usuario (respecto a color, olor, sabor, consistencia, etc.). Para asegurar una aplicación efectiva sobre la piel son muy importantes en particular la viscosidad y el valor de pH.

Por esta razón, la presente invención desvela un nuevo procedimiento para la producción de un preparado de harina de avena (*Avena sativa*) (es decir, un producto natural comprobado) y frutos de *Carica papaya*, que comprende:

- a) suspensión de la harina de avena preferentemente en agua fría;
- b) calentamiento de la suspensión bajo agitación a temperatura de ebullición;

c) cocción de la suspensión, preferentemente bajo agitación, como mínimo, durante 30 minutos, preferentemente, como mínimo, durante 45 minutos, más preferentemente, como mínimo, durante 1 hora, más preferentemente aún, como mínimo, durante 2 horas, en particular, como mínimo, durante 3 horas;

5 d) adición de un preparado de frutos de *Carica papaya* (componente A), a la suspensión preferentemente en ebullición (componente B);

en el que la harina de avena presenta un diámetro promedio de las partículas inferior a 2000  $\mu\text{m}$ , preferentemente inferior a 1500  $\mu\text{m}$ , más preferentemente inferior a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente aún inferior a 500  $\mu\text{m}$  y en particular inferior a 350  $\mu\text{m}$ .

10 Además, la presente invención se refiere a un preparado obtenible según el procedimiento de acuerdo con la invención. Por lo demás, la presente invención se refiere a los preparados ya descritos para la aplicación en el tratamiento de enfermedades o trastornos. La presente invención se refiere asimismo a procedimientos cosméticos no terapéuticos, que comprenden la aplicación de los preparados de acuerdo con la invención.

15 La harina de avena se obtiene a través de la molienda del grano de avena (*Avena sativa*), una planta de cultivo. La harina de avena contiene sustancias nutritivas, como también sustancias minerales y vitaminas, y fibras alimentarias, inclusive betaglucano, además, fitosterinas, alcaloides, avenantramidas, ácido silícico y ácido linólico. La harina de avena usada en la presente invención es preferentemente una harina de avena de grano integral.

20 La harina de avena coloidal puede producirse a partir de harina de avena finamente molida y agua, y es parte componente de algunos productos de cuidado personal, como, por ejemplo, champús, cremas hidratantes y espuma de afeitar, para proteger frente a irritaciones de la piel y contra sequedad de la piel (Criquet et al., Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology 2012, PMID: 23204849). Los efectos positivos sobre las irritaciones de la piel parecen facilitarse a través de las avenantramidas contenidas en la harina de avena, que evitan las reacciones inflamatorias. Otra ventaja de la harina de avena es que no es alergénica o solo en forma extremadamente baja.

25 Las avenantramidas son especialmente importantes para los efectos ventajosos de la avena. Las avenantramidas son sustancias fenólicas específicas de la avena. Han sido descritas como antioxidantes, antiinflamatorias y antiaterogénicas (véase Maria Skoglund, Susanne Bryngelsson, y Lena H. Dimberg (2003). Enzymes Involved in Changes of Avenanthramide Concentrations in Steeped Oat Grains. En: Future Technologies for Food Production and Future Food Scientists. International Symposium on Future Technologies for Food Production and Future Food Scientists, Gotemburgo, Suecia, (90-90). 2-4 de junio de 2003). Otra descripción de las avenantramidas se encuentra, por ejemplo, en el documento WO 2010/108277 A1.

30 En la nomenclatura según Collins se distingue, entre otros, entre avenantramida A, avenantramida B y avenantramida C (véase el documento WO 2010/108277 A1, en particular Figura 2 del mismo); otra nomenclatura fue establecida por Dimberg (allí, por ejemplo, la avenantramida B se designa avenantramida 2f; Wise, Mitchell L. "Avenanthramides: Chemistry and Biosynthesis." Oats Nutrition and Technology (2013): 195-226). Todas ellas se sintetizan a partir de fases previas que se encuentran en las semillas de avena a través de la enzima hidroxianamiloil CoA:hidroxiantranilato N-hidroxianamiloiltransferasa (HHT); la concentración de avenantramida o bien de las fases previas de ella puede ser diferente según la variedad de avena y las condiciones de crecimiento. La HHT está activa durante la germinación. La concentración de avenantramida aumenta al poner en remojo las semillas de avena intactas en agua. Las condiciones óptimas para la actividad enzimática de la HHT son, según Skoglund et al., 2003, pH 7 y 30 °C.

40 El estado de la técnica sugiere, por lo tanto, poner en remojo en forma prolongada en agua a temperaturas muy por debajo de la temperatura de ebullición prevista de acuerdo con la invención (es decir, por ejemplo, aproximadamente 100 °C a presión normal), para aumentar la concentración de avenantramida en el producto final de avena. Por ejemplo, en el documento WO 2010/108277 A1 se recomienda poner en remojo en agua a una temperatura de 4 a 40 °C durante 96 a 120 horas (véase reivindicación 5 de aquel documento). Skoglund et al., 2008, (Skoglund, Maria, et al. "Avenanthramide content and related enzyme activities in oats as affected by steeping and germination." *Journal of cereal science* 48.2 (2008): 294-303.) muestra también un aumento de la concentración de la avenantramida que es especialmente notable recién después de una germinación de 96-120 horas a 16 °C o bien 20 °C (Figura 3 *ibidem*).

50 En el curso de la presente invención se ha descubierto, sin embargo, que a través de una cocción más prolongada, preferentemente bajo agitación (como mínimo, durante 30 minutos) –después de una breve suspensión–, de harina de avena finamente molida, en particular con un diámetro promedio de las partículas de entre 200  $\mu\text{m}$  y 400  $\mu\text{m}$ , también es posible lograr un aumento de la concentración de avenantramida. Este aumento se mide mediante la determinación de la concentración de avenantramida (por ejemplo, a través de HPLC, véase ejemplo 4 de la presente solicitud y también el documento WO 2010/108277 A1) en la sustancia inicial (harina de avena) y en el preparado de avena obtenido después de la cocción, siempre normalizado a la respectiva masa seca, comparándose entre sí ambas concentraciones (por ejemplo, siempre indicadas en ppm). El procedimiento de acuerdo con la invención permite un aumento tal de la concentración (total) de avenantramida, como mínimo, del 10 %, preferentemente, como mínimo, del 20 %, más preferentemente, como mínimo, del 50 %, en particular, como mínimo, del 100 % (es decir, una duplicación), teniendo la avenantramida B preferentemente un porcentaje en las

avenantramidas (totales) mencionadas, preferentemente, como mínimo, del 5 %, más preferentemente, como mínimo, del 10 %, más preferentemente aún, como mínimo, del 20 %, en particular superior al 50 % o inclusive superior al 75 %. Mediante el ejemplo 4 (abajo) se muestra el aumento de acuerdo con la invención de la concentración de avenantramida.

- 5 Si bien en el estado de la técnica se encuentran algunos documentos que describen la cocción más prolongada de copos de avena, ninguno desvela, sin embargo, la cocción más prolongada de harina de avena de acuerdo con la invención, y mucho menos la cocción más prolongada de acuerdo con la invención para aumentar la concentración de avenantramida. A ello se suma que el término en inglés “*oatmeal*” (harina/copos de avena) es ambiguo y puede significar tanto copos de avena (también “*rolled oats*”), como también harina de avena (también “*oat flour*”). De tal modo, cada descripción que emplea la palabra “*oatmeal*” sin especificación más precisa (por ejemplo, mediante indicación del tamaño promedio de las partículas) no puede considerarse unívoca con relación a si con ello se refiere a copos de avena o a harina de avena.

- 10 De tal modo, el documento US 1.414.576 desvela un procedimiento de preparación para productos de avena. Como tiempo de cocción se prevé una duración de cuatro a seis horas para “*dry oatmeal or rolled oats, that is oats from which the hulls have been removed*” (harina/copos de avena o copos de avena secos, es decir, avenas de las que se ha retirado la cáscara”. El término “*oatmeal*” no se especifica con más detalle con relación al tamaño de las partículas o bien al grado de molienda. Además, en el procedimiento del documento US 1.414.576, “*oatmeal*” no se suspende previamente en agua (preferentemente fría), como es el caso en el procedimiento de acuerdo con la invención. En el documento no se mencionan las avenantramidas.

- 15 El término US 4.765.981 describe un extracto de “*oatmeal*”. El término “*oatmeal*” no se especifica con más detalle con relación al tamaño de las partículas o bien al grado de molienda, el tiempo de cocción asciende, como mínimo, a 1 hora, preferentemente a 3 horas, antes de la extracción por filtración. En el documento no se mencionan las avenantramidas.

- 20 El documento US 2013/0183405 A1 describe la producción de harina de avena “soluble” (“*soluble oat flour*”; se emplean para la producción de bebidas de avena (“*oat beverages*”)) con, frente a otras harinas de avena “solubles”, una mayor concentración de avenantramida. La harina de avena soluble se produce a través de la digestión enzimática de harina de avena (por ejemplo, a través de alfa-amilasa). En ese caso se calienta harina de avena para obtener una gelificación de almidón, después de lo cual la harina gelificante es tratada enzimáticamente (en particular alfa-amilasa). Luego se extruye bajo calentamiento la harina de avena soluble tratada enzimáticamente. Pero al mismo tiempo ni se suspende la harina de avena soluble en agua ni se somete a una etapa de cocción, en particular a una etapa de cocción prolongada. Además, en el caso de la harina de avena soluble descrita en el documento US 2013/0183405 A1 se alcanza solo un aumento máximo en avenantramida 2f (corresponde a avenantramida B) del 18,31 % (véase tabla en párrafo [0064] en el documento). Este aumento moderado del contenido de avenantramida se logra según la enseñanza técnica facilitada en la tabla en el párrafo [0064] del documento US 2013/0183405 A1, ante todo, a través de un equilibrio de la cantidad de enzima empleada, así como de la optimización del contenido de humedad de la harina de avena soluble y de la etapa de extrusión.

- 25 Con el procedimiento de acuerdo con la invención se obtienen, en cambio, aumentos superiores al 100 % (véase ejemplo 4). Además, el procedimiento descrito en el documento requiere una extrusora, lo que significa un esfuerzo técnico superior. Finalmente, el objetivo de la presente invención tampoco consiste en poner a disposición una harina de avena soluble (en la que deben enriquecerse avenantramidas en el curso del proceso de solubilidad), sino en proporcionar un producto de harina de avena mejorado. Consecuentemente, según el procedimiento de la presente invención no es necesario ni está previsto un tratamiento enzimático, en particular una degradación enzimática del almidón (por ejemplo, a través de alfa-amilasas), como tampoco una extrusión, en particular una extrusión por calor. Por lo tanto, en el procedimiento de acuerdo con la invención se evita preferentemente un tratamiento con enzimas, es decir, una adición de preparados enzimáticos, por ejemplo, para la degradación de moléculas de almidón en la harina, y/o una etapa de extrusión, en particular una extrusión por calor, o bien sería inclusive absurdo con relación a los productos a producir preferentemente de acuerdo con la invención.

- 30 El documento US 2005/0042243 A1 describe un procedimiento para la producción de un extracto de producto de avena (“*oatmeal*”). El término “*oatmeal*” no se especifica con más detalle con relación al tamaño de las partículas o bien al grado de molienda. En el procedimiento descrito se trata de una extracción de disolvente sin cocción. Si bien se ha medido la concentración de avenantramida en el producto final, no se ha descrito sin embargo un aumento de la concentración de avenantramida en comparación con el producto inicial, a diferencia de en el procedimiento de acuerdo con la invención.

- 35 El documento WO 2010/108277 A1 ya mencionado recomienda poner en remojo a 4 °C-40 °C, preferentemente durante 96-120 horas, para aumentar la concentración de avenantramida.

Los documentos CN 103461439 A, US 2009/311376 A1 y WO 2006/069390 A2 describen respectivamente preparaciones de harina de avena, no anticipan sin embargo la presente invención y tampoco conducen hacia esta. En particular ninguno de los documentos describe la adición de un preparado de frutos de *Carica papaya* (es decir, componente A) a una suspensión (que incluye harina de avena), (es decir, componente B).

El uso de acuerdo con la invención de harina de avena (en lugar de copos de avena) permite una mejor digestión de los valiosos ingredientes de la avena y un producto final más homogéneo. Una apariencia homogénea es muy importante para el consumidor, tanto para el manejo (por ejemplo, envasado) como también en particular en la aplicación sobre la piel.

- 5 Además, el procedimiento de acuerdo con la invención tiene la ventaja frente al estado de la técnica, de que dura menos y permite un tratamiento higiénico simultáneo a través del mantenimiento a temperatura de ebullición.

La harina de avena no solo es apta para la aplicación sobre la piel: los productos de avena, tales como la harina de avena o también los copos de avena, son digestibles y pueden constituir un componente importante de la alimentación saludable. Su porcentaje elevado de fibra alimentaria puede reducir el riesgo de hipertensión arterial, trastornos del metabolismo de los lípidos y enfermedades cardíacas. En general, las personas con un porcentaje más elevado de fibra alimentaria en la alimentación tienen menos enfermedades crónicas (Slavin, Journal of the American Dietetic Association 2008, PMID: 18953766; resumen). La harina de avena tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (Kurtz y Wallo, J Drugs Dermatol 2007, PMID: 17373175; resumen), lo que puede tener un efecto aliviador sobre los trastornos digestivos.

- 15 Además, un aumento del porcentaje de productos de avena en la alimentación diaria puede reducir la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 y, por esta razón, conducir a una mejoría del cuadro clínico. De tal modo, por ejemplo, Youn et al (Youn, Moonyeon, A. Saari Csallany, y Daniel D. Gallaher. "Whole grain consumption has a modest effect on the development of diabetes in the Goto-Kakasaki rat." British Journal of Nutrition 107.02 (2012): 192-201.) analizan el efecto de los productos de avena sobre la diabetes tipo 2 en el modelo animal.

- 20 En el curso de la presente invención han sido probados diferentes ingredientes, formulaciones o procedimientos de producción, en particular con relación a su eficacia en los trastornos cutáneos o enfermedades. Finalmente, el preparado de acuerdo con la invención se ha destacado como especialmente apto para el tratamiento de trastornos cutáneos (en particular con un componente de papaya según lo descrito más abajo, véase también ejemplo 2).

Sorprendentemente, en el curso de la presente invención ha resultado que a través de la adición de un preparado de frutos de *Carica papaya* (componente A), preferentemente un preparado de puré de frutos de *Carica papaya*, a la suspensión preferentemente en ebullición, puede aumentarse la concentración de avenantramida con relación a la masa seca de la harina de avena (véase ejemplo 4). De tal modo, con una adición del componente A hasta un porcentaje final del 20 % de la masa seca total se logró un aumento de la concentración de avenantramida del 10 % con relación a la masa seca de harina de avena. Esto podría explicarse por el hecho de que componentes de la papaya activan o estabilizan la enzima HHT, lo que conduce a una mayor transformación en avenantramidas.

25 *Carica papaya* (papayo) pertenece a la familia de las caricáceas del Violales y produce frutos grandes, jugosos y sabrosos (papayas).

La papaya proviene de regiones tropicales, donde también se cultivaba. Plantaciones de grandes dimensiones se encuentran en Ceilán, Pakistán, India, Australia, África Oriental y Brasil. En México y América Central también se encuentran muchas plantaciones, pero que son esencialmente más pequeñas. El árbol alcanza hasta seis metros de altura, los frutos pueden alcanzar un peso de hasta 7 kg.

En culturas medicinales tradicionales se emplea la papaya (cáscara, pulpa, semillas; con menor frecuencia también hojas y látex) principalmente en asma, parasitosis, trastornos de cicatrización y problemas gastrointestinales, tales como diarrea o estreñimiento. Los ingredientes estimulan y regulan la actividad digestiva, alivian la acidosis del estómago, evitan la formación excesiva de gases y ayudan a la descomposición de proteínas.

El español Oviedo informó por primera vez por escrito (1526) sobre los posibles efectos terapéuticos. El Dr. Mario Rojas Alba, presidente del Instituto Mexicano de Medicinas Tradicionales, se ocupa intensamente desde 1996 del efecto terapéutico de este fruto.

Hasta ahora han sido aisladas seis enzimas diferentes: papaína, quimopapaína A y B, lisozima, lipasa, glutamina-cicloferasa, cailosa.

Además, la papaya es muy rica en: pectina, vitamina A, B y C, ácidos grasos esenciales, bioflavonoides, potasio, calcio, magnesio, fosfátidos, péptidos, aminoácidos (por ejemplo, arginina).

Se dice que el glucósido carpaína presenta un efecto fortalecedor del músculo cardíaco.

Junto al uso como alimento, los frutos de *Carica papaya* se usan para la producción de la enzima proteolítica papaína.

La papaína fue usada para evitar infecciones de quemaduras, para la desfibrinación de heridas, para el tratamiento de picaduras de insectos, para el tratamiento de edemas, procesos inflamatorios y para acelerar la cicatrización, así como, en dosis bajas, en caso de malestar estomacal. Las papayas se describen además como laxantes y refrescantes.

La papaína (Papaya peptidase I, EC 3.4.22.2) se obtiene del látex de papayas inmaduras, donde este látex se seca y pulveriza.

Tanto los preparados de papaya como los preparados de harina de avena son básicamente aptos, gracias a sus numerosas propiedades positivas, para la aplicación externa e interna en el hombre y el animal.

5 Debido a todas las ventajas mencionadas, en particular el efecto ventajoso sobre la concentración de avenantramida, el procedimiento de acuerdo con la invención comprende la etapa d) arriba indicada. El preparado de frutos de *Carica papaya* (componente A) es preferentemente un preparado de puré de frutos de *Carica papaya*.

10 Esta etapa de procedimiento se caracteriza preferentemente porque la adición del componente A se realiza bajo agitación y/o hasta una concentración total del componente A del 5 %-50 % (v/v), preferentemente del 10 %-40 % (v/v), en particular del 15 %-25 % (v/v).

15 El documento WO 2004/047850 A1 desvela un uso comercialmente exitoso de un preparado de puré de frutos de papaya. Se trata en este caso de un preparado que a través del procedimiento de producción especial puede presentar un grado de efecto mayor frente a los preparados de papaya tradicionales (en este caso denominado también "el preparado de puré especial", "el preparado de puré de papaya especial", "el preparado de puré especial de frutos de *Carica papaya*" o "el preparado de papaya especial"). Entre otras cosas, es útil en caso de trastornos digestivos.

20 Hasta ahora no era conocido un uso del preparado de puré de papaya especial sobre la piel; en el curso de la presente invención ha sido probada la aptitud del preparado de acuerdo con la invención (que comprende el preparado de puré de papaya especial) para la aplicación en caso de trastornos inflamatorios de la piel. El preparado de acuerdo con la invención (que comprende el preparado de puré de papaya especial) resultó ser en particular apto principalmente debido a los efectos antiinflamatorios y calmantes del preparado de papaya que se complementa mediante el componente de harina de avena (por ejemplo, las avenantramidas allí contenidas), y con el que también puede controlarse bien la viscosidad del preparado (y por esta razón, mejorarla), lo que es muy importante para la aplicación sobre la piel. También puede observarse un efecto ventajoso sobre la concentración de avenantramida.

25 En consecuencia, una forma de realización preferida del procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza porque el componente A es un preparado de puré de frutos de *Carica papaya* ("el preparado de puré de papaya especial"), obtenible según un procedimiento caracterizado por las siguientes etapas:

- cocción de los frutos o frutos desmenuzados, en particular de los frutos en forma tamizada, como mínimo, durante 30 min a presión normal, dado el caso, con el volumen doble, como mínimo, de una solución acuosa,
- 30 - enfriamiento de los frutos cocidos o frutos desmenuzados durante un período, como mínimo, de 30 min bajo atmósfera que contiene oxígeno, preferentemente con suministro de aire y a temperatura ambiente,
- dado el caso, desmenuzamiento, mezcla y tamizado de los frutos enfriados o frutos desmenuzados hasta la obtención de un puré homogéneo.

35 Ante todo, la combinación de los ingredientes eficaces de preparado de puré de papaya especial y harina de avena es de importancia sobresaliente para las propiedades terapéuticas de la presente invención. El procedimiento de producción especial multiplica entonces el efecto positivo del fruto de papaya sobre la piel y/o mucosa, como también puede mejorarlo el conocido efecto antibacteriano, fungicida y antiinflamatorio de la avena. En resumen, el preparado de acuerdo con la invención puede, entre otras cosas, presentar las siguientes propiedades y efectos: absorbente de rayos UV, efecto de limpieza (mediante el preparado de puré de papaya), inmunorregulador,

40 estimulante de la síntesis de ceramidas, hidratante (mediante la harina de avena), antiinflamatorio, analgésico, antioxidante, estimulante de la cicatrización, reductor del prurito y reductor de la irritación (mediante la interacción de ambos componentes). El preparado de acuerdo con la invención puede emplearse durante el embarazo y la lactancia y también es apto para bebés y niños pequeños.

45 El documento CN 102406042 A desvela un helado para reducir el peso con papaya y avena (es decir, copos de avena o granos de avena, pero no harina de avena). Por esta razón, el documento no anticipa la presente invención y tampoco conduce hacia ella.

50 El documento CN 103519078 A desvela una masa de zumo de papaya y harina de avena. No obstante, no se describe en particular el tiempo de cocción de una suspensión que incluye avena. Además, debe distinguirse entre zumo de papaya y puré de papaya, según se explica más abajo en la presente descripción. Por esta razón, el documento no anticipa la presente invención y tampoco conduce hacia ella.

El documento CN 102524640 A desvela un polvo para limpieza intestinal que, entre otras cosas, contiene harina de avena y papaya. No obstante, en particular no se describe una etapa de cocción. Por esta razón, el documento no anticipa la presente invención y tampoco conduce hacia ella.

55 Si bien pueden ser conocidos diversos remedios caseros o similares en los que se combinan puré de papaya y copos de avena (quizás también harina de avena), por ejemplo, para la aplicación sobre la piel, en particular en forma directa antes de la aplicación, la presente invención se diferencia de ellos en uno o varios de los siguientes

puntos de vista:

- En la presente invención se conserva bien la actividad de los ingredientes, en particular de la papaína contenida en el componente A.
- 5 - En la presente invención puede reducirse el pH mediante concentrado de zumo de limón u otro acidulante comestible a un nivel en particular tolerable (por ejemplo, para la piel o mucosa).
- En la presente invención se emplea harina de avena (en lugar de copos de avena), lo que lleva, por un lado, a una mejor digestión de las sustancias activas y, por el otro, a una consistencia más uniforme. Además, la harina de avena contiene más ácido fólico en comparación con los copos de avena, según: <http://www.ernaehrung.de/lebensmittel/de/C233000/HaferMehl.php> y <http://www.ernaehrung.de/lebensmittel/de/C133000/HaferFlocken.php>
- 10 El ácido fólico es útil contra enfermedades cutáneas inflamatorias crónicas como, por ejemplo, psoriasis (Gisondi et al, J Dermatolog. Treat. 2007, PMID: 17538801, resumen).
- En la presente invención la harina de avena suspendida se cuece preferentemente bajo agitación permanente, lo que aumenta la aptitud de la invención para la aplicación a escala industrial porque, entre otras cosas, puede controlarse especialmente bien la viscosidad, y el procedimiento de la invención, a través de la cocción, provee también ventajas higiénicas, por ejemplo, con relación al tiempo de conservación. En cambio, los remedios caseros están concebidos habitualmente de modo que deben prepararse directamente antes de la aplicación. Por esta razón, estos no son aptos para la producción a escala industrial de un producto comercial.
- 15 - En el estado de la técnica, con frecuencia se emplea en lugar de puré de papaya solo zumo de papaya (es decir, sin pulpa). Por esta razón, se pierden muchos ingredientes valiosos. Las formas de realización del preparado de acuerdo con la invención prevén, en cambio, la adición de puré de papaya (es decir, con pulpa).
- 20

Los efectos mostrados con la presente invención del preparado de acuerdo con la invención para obtener mejorías en la piel se deben a su efecto calmante, antiinflamatorio, analgésico, humectante, así como a sus efectos positivos sobre la cicatrización.

- 25 El preparado de acuerdo con la invención se caracteriza por viscosidad controlada y uniforme y por ventajas higiénicas (entre otras, por la cocción), por ejemplo, con relación al tiempo de conservación.

Por ejemplo, puede realizarse el calentamiento y la cocción en una caldera de doble pared con calentador de circulación para la mejor regulación de temperatura. En el proceso de enfriamiento es importante el suministro de oxígeno, preferentemente se trabaja bajo presión normal o bien aire, en particular con suministro de aire.

- 30 En el documento WO 2004/047850 A1 ya se ha descrito el componente A, al igual que una descripción detallada del procedimiento de producción, de las propiedades del producto y de la aplicación. El documento WO 2004/047850 A1 también enseña un ejemplo de realización concreto para un procedimiento de producción del componente A.

En otra forma de realización preferida, el procedimiento de acuerdo con la invención puede comprender, además, una o varias de las siguientes etapas:

- 35 e) adición de agua (permite el ajuste de la viscosidad para la mejora del preparado), preferentemente después de la etapa c) o d), preferentemente hasta un contenido total de agua (v/v) del preparado de entre el 75 % y el 95 %, preferentemente entre el 80 % y el 93 %, en particular entre el 85 % y el 90 %;
- f) mantenimiento de la mezcla a 70 °C-90 °C, en particular a 75 °C-85 °C como mínimo, durante 10 minutos (permite, entre otras cosas, una mezcla especialmente buena bajo condiciones higiénicas), preferentemente
- 40 después de las etapas c) o d) o e);
- g) adición de aglutinante/s (permite el ajuste de la viscosidad), aromatizante/s (puede hacer más aceptable el producto para el paciente o consumidor) y/o conservante/s, preferentemente después de las etapas c) o d) o e) o f);
- 45 h) ajuste del valor de pH mediante adición de concentrado de zumo de limón, ácido cítrico y/u otro acidulante comestible a de 4 a 6, preferentemente de 4,5 a 5,5 (entre otras cosas, especialmente importante para la aplicación sobre la piel, ya que un valor de pH ligeramente ácido corresponde al valor de pH fisiológico de la piel y puede ser importante para un buen tiempo de conservación del producto), preferentemente después de las etapas c) o d) o e) o f) o g).

- 50 Las respectivas etapas de cocción para los componentes de papaya o bien de avena de acuerdo con el procedimiento de acuerdo con la invención deberán realizarse, como mínimo, durante 30 minutos, porque de lo contrario solo podría obtenerse una digestión insuficiente. La respectiva etapa de cocción se realizará preferentemente en forma independiente entre sí, pero, como mínimo, durante una hora, más preferentemente, como mínimo, durante dos horas, en particular, como mínimo, durante tres horas. En particular la etapa de cocción de la avena se realizará, como mínimo, durante 30 minutos, preferentemente, como mínimo, durante 45 minutos,
- 55 más preferentemente, como mínimo, durante 1 hora, más preferentemente aún, como mínimo, durante 2 horas, en particular, como mínimo, durante 3 horas; entre otras cosas, para el aumento de la concentración de avenantramida. En otras formas de realización se realizará la etapa de cocción de la avena, como mínimo, durante 4 horas, preferentemente, como mínimo, durante 5 horas, más preferentemente, como mínimo, durante 6 horas, más preferentemente aún, como mínimo, durante 8 horas, en particular, como mínimo, durante 10 horas. Por razones

técnicas del procedimiento se recomienda realizar la respectiva etapa de cocción de componentes de papaya o bien de avena no necesariamente más de 24 horas, preferentemente no más de 12 horas, en particular no más de 8 horas y luego –en caso de componentes de papaya– preferentemente dejar enfriar a temperatura ambiente. La etapa de enfriamiento se realizará preferentemente a temperatura ambiente (20 °C) y presión normal en atmósfera normal hasta que el preparado esté enfriado, como mínimo, a 40 °C, en particular, como mínimo, a 30 °C.

Según una forma de realización preferida, la presente invención se refiere en un aspecto más amplio a un preparado, obtenible mediante el procedimiento de acuerdo con la invención, donde la harina de avena preferentemente se emplea como coloide acuoso. En particular con una buena mezcla (por ejemplo, tiempo de agitación en particular prolongado) la mayor parte esencial de la harina de avena está presente como coloide. Cuando la harina de avena es harina de avena molida fina (dado el caso, con un diámetro promedio de las partículas inferior a 2000 µm, preferentemente inferior a 1500 µm, en particular inferior a 1000 µm o incluso a 500 µm), la formación de coloide ayuda en especial medida y conduce a una calidad en particular uniforme, inclusive una viscosidad uniforme. En el caso de partículas no completamente redondas deberá entenderse por “diámetro” a la longitud de la extensión más larga de la partícula. Preferentemente la harina de avena empleada de acuerdo con la invención no contiene esencialmente (es decir, por ejemplo, por debajo del 0,1 %) ninguna partícula mayor de 5000 µm, más preferentemente esencialmente ninguna partícula mayor de 2000 µm, en particular esencialmente ninguna partícula mayor a 500 µm.

Si bien el preparado de acuerdo con la invención con el puré de papaya especial es, en virtud de los motivos aquí expuestos, excelentemente apto para satisfacer los objetivos de acuerdo con la invención, otra forma de realización del preparado de acuerdo con la invención, preferentemente en el que el preparado de papaya fue adicionado o bien preparado de una forma distinta de las ya mencionadas, también es apto para satisfacer los objetivos de acuerdo con la invención.

En otra forma de realización preferida de la presente invención el preparado es higiénico en virtud de la cocción. “Higiénico” significa preferentemente que el preparado no supera los valores de tolerancia o límites europeos o austríacos para carga de gérmenes en alimentos o complementos alimenticios. Higiénico significa en particular que se presentan menos de 1000000 unidades formadoras de colonias (UFC) de gérmenes mesófilos aerobios por g de preparado, preferentemente menos de 100000 UFC por g, más preferentemente menos de 10000 UFC por g, más preferentemente aún menos de 1000 UFC por g.

En otra forma de realización preferida de la presente invención el preparado se caracteriza porque la concentración de las avenantramidas con relación a la masa seca total del preparado asciende, como mínimo, a 500 ppm, preferentemente, como mínimo, a 1000 ppm, más preferentemente, como mínimo, a 1250 ppm, más preferentemente aún, como mínimo, a 1500 ppm, en particular, como mínimo, a 1750 ppm; preferentemente donde la avenantramida B tiene un porcentaje de las avenantramidas mencionadas, preferentemente, como mínimo, del 5 %, más preferentemente, como mínimo, del 10 %, más preferentemente aún, como mínimo, del 20 %, en particular superior al 50 % o inclusive superior al 75 %.

En otra forma de realización preferida el preparado de acuerdo con la invención comprende, además, concentrado de zumo de limón, conservante, almidón, aromatizante/s y/o agua, dado el caso, sin otros ingredientes. El término “sin otros ingredientes” significa en el contexto de la presente solicitud que estos otros ingredientes, si acaso, están contenidos solo en trazas insignificantes, por ejemplo, en una concentración inferior a 1 o 10 o 100 ppm (partes por millón).

Los ingredientes recién indicados pueden mejorar la aptitud del preparado para el producto comercial, por ejemplo, a través de la calidad optimizada para las posibles aplicaciones (por ejemplo, con relación a la viscosidad y al valor de pH), mayor tiempo de conservación, dado el caso, con calidad invariable, y para el usuario, propiedades atractivas (con relación a color, olor, sabor, consistencia, etc.).

En otra forma de realización preferida la concentración total (v/v) de almidón y conservante en el preparado de acuerdo con la invención es independiente entre sí respectivamente entre el 0 % y el 2 %, en particular entre el 0,5 % y el 1,5 %. El preparado de acuerdo con la invención se pasteuriza preferentemente según procedimientos conocidos en el estado de la técnica. Esto conduce, entre otras cosas, a la mejora de la viscosidad y el tiempo de conservación.

En otra forma de realización preferida el preparado de acuerdo con la invención se caracteriza porque el contenido de agua (v/v) del preparado se encuentra entre el 75 % y el 95 %, preferentemente entre el 80 % y el 93 %, en particular entre el 85 % y el 90 %. Esto conduce a la mejora de la viscosidad y del manejo del preparado.

En otra forma de realización preferida el preparado de acuerdo con la invención se caracteriza porque el valor de pH del preparado se encuentra entre 4 y 6, en particular entre 4,5 y 5,5. Esto sirve para la mejora de la compatibilidad del preparado sobre la piel, mucosa, en la ingesta, etc.

En otra forma de realización preferida el preparado de acuerdo con la invención se caracteriza porque la viscosidad del preparado se encuentra entre 3000 y 10000 cP (centipoise), en particular entre 4000 y 8000 cP. Esto conduce a la mejora del manejo del preparado.



En otra forma de realización preferida el preparado de acuerdo con la invención se caracteriza porque en el preparado de puré (en particular en el preparado de puré de papaya especial) de frutos de *Carica papaya*:

- la cocción se realiza, como mínimo, durante 2 h; y/o
- el enfriamiento se realiza, como mínimo, durante 5 h; y/o
- 5 - los frutos se pelan y despepitan antes de la cocción; y/o
- los frutos están de semimaduros a maduros;

y/o el preparado de puré de frutos de *Carica papaya* está pasteurizado.

10 Esto conduce al mayor aumento de la actividad de los ingredientes (inclusive de la actividad de la papaína) en el preparado de puré de frutos de *Carica papaya*. Los mejores resultados pueden obtenerse con frutos de *Carica papaya* que están de semimaduros a maduros. El estado de madurez de las papayas puede definirse mediante el color de la cáscara: los frutos inmaduros tienen una cáscara un 100 % verde, los semimaduros son un 50-75 % amarillos, los frutos maduros son un 80-100 % amarillos. Para obtener un producto final que en su consistencia y forma tenga un aspecto más apetitoso aún y pueda ingerirse aún mejor, los frutos pueden pelarse y despepitarse antes del proceso de cocción. En esta oportunidad, los frutos también pueden desmenuzarse inmediatamente antes del proceso de cocción, por ejemplo, mediante tamizado. También puede preferirse una pasteurización a 15 continuación del puré obtenido en condiciones de tecnología alimentaria habituales.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del preparado de acuerdo con la invención para la aplicación en procedimientos terapéuticos y/o cosméticos no terapéuticos.

20 Una forma de realización preferida de este aspecto se refiere al preparado de acuerdo con la invención para la aplicación en procedimientos terapéuticos.

De acuerdo con la invención, podrá emplearse el preparado para la aplicación en el tratamiento de estados de irritación y/o inflamatorios de la piel (o mucosa), seleccionados entre dermatitis, en particular dermatitis atópica, prurito, enrojecimiento, piel o mucosa seca, agrietada, abierta, supurante, engrosada, inflamada, quemadura solar, picaduras de insectos y psoriasis, 25 y caracterizado porque la aplicación se realiza preferentemente sobre la piel o mucosa, en particular en forma directa en la zona de los estados de irritación o inflamatorios.

El preparado de acuerdo con la invención, en particular aplicado en forma externa contra prurito y/o enrojecimiento en la cara y el cuerpo, puede emplearse para piel seca, irritada, sensible, joven y madura.

30 Además, el preparado de acuerdo con la invención para la aplicación puede emplearse en el tratamiento de trastornos digestivos, preferentemente seleccionados del grupo compuesto de estreñimiento crónico, flatulencia, gastritis, acidez y síndrome de intestino irritable, preferentemente caracterizado porque el preparado se administra por vía oral. Según lo ya mencionado al comienzo, son excelentemente aptos para el consumo tanto el puré de fruto de papaya como también la harina de avena.

35 Además, el preparado de acuerdo con la invención puede emplearse en otra forma de realización para la aplicación en el tratamiento de una o varias enfermedades o estados, seleccionados entre:

- sistema inmunitario debilitado (donde se fortalece el sistema inmunitario)
- heridas, en particular en úlcera crural,
- diabetes (donde se reduce la resistencia a la insulina en la diabetes tipo 2 y, en consecuencia, conduce a una mejoría del cuadro clínico).

40 En el marco de tales procedimientos de tratamiento, el preparado de acuerdo con la invención se administra al paciente en una cantidad eficaz, teniendo el paciente preferentemente ya una enfermedad diagnosticada que requiere el tratamiento de acuerdo con la invención o que corre el riesgo de (o puede suponerse) tener o desarrollar tal enfermedad.

45 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento cosmético no terapéutico para la aplicación del preparado de acuerdo con la invención, preferentemente sobre la piel, para conservar un aspecto más bello de la piel. De modo que puede tratarse, entre otros, la piel con impurezas y/o compensar la pigmentación irregular de la piel.

Otras definiciones:

50 El término "aromatizantes" comprende todas las "Flavouring substances" (sustancias aromatizantes) (<http://ec.europa.eu/food/food/chemicalsafety/flavouring/database/>) registradas en la base de datos de la Unión Europea y también todas las sustancias mencionadas en el Reglamento de Ejecución (UE) N.º 872/2012 de la Comisión del 1 de octubre de 2012 para adoptar la lista de aromatizantes conforme al Reglamento (CE) N.º 2232/96 (<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:267:0001:0161:DE:PDF>).

El término "conservantes" comprende todas las sustancias conservantes aprobadas en la Unión Europea, entre

otras, sustancias con los siguientes números E (según la lista de los aditivos alimentarios aprobados en la Unión Europea): 200, 202, 203, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 218, 219, 220, 221-228, 232, 231, 232, 234, 235, 239, 242, 249, 250, 251, 252, 260-263, 270, 280-285, 290, 296, 297, 1105..

5 El término “acidulante comestible” comprende todos los aditivos alimentarios ácidos aprobados en la Unión Europea, en particular sustancias con los siguientes números E (según la lista de los aditivos alimentarios aprobados en la Unión Europea): E260, E270, E290, E296, E296, E330, E334, E338.

El término “aglutinante” comprende todos los agentes gelificantes, espesantes o aglutinantes para alimentos aprobados en la Unión Europea, preferentemente sustancias con los siguientes números E (según la lista de los aditivos alimentarios aprobados en la Unión Europea): E400-E499, en particular xantano (E415).

10 El término “cocción” significa, ante todo, el mantenimiento de lo que ha de cocerse a una temperatura igual o superior a los 100 °C, en particular a una temperatura, esencialmente, de 100 °C (a presión normal, a nivel del mar). No obstante, para el experto se entiende que también temperaturas de cocción inferiores a 100 °C, a presión normal, al nivel del mar, están en el sentido de la presente invención mientras sean compatibles para el experto con el término “cocción”. En particular estas temperaturas son (a presión normal, a nivel del mar) superiores a 80 °C, 15 preferentemente superiores a 85 °C, más preferentemente superiores a 90 °C, más preferentemente aún superiores a 95 °C. No obstante, ya por razones higiénicas es de máxima preferencia una temperatura de cocción igual o superior a 100 °C (a presión normal, a nivel del mar), en particular, esencialmente, de 100 °C (a presión normal, a nivel del mar).

20 Naturalmente, para el experto también es evidente que la respectiva temperatura de cocción durante la cocción por un determinado tiempo (por ejemplo, el 20 %, el 10 % o el 5 % del tiempo de cocción) puede no alcanzarse o superarse, siempre que la temperatura en promedio sea durante el tiempo de cocción igual a la temperatura de cocción prevista. No obstante, es preferible que la temperatura de la cocción sea, esencialmente, constante, en particular esencialmente constante igual o superior a 100 °C, en particular constante a una temperatura, esencialmente, de 100 °C (a presión normal, a nivel del mar).

25 Si bien, por ejemplo, las avenantramidas (y otros ingredientes) en general son resistentes al calor, puede ser indicado para la estabilidad de ciertos ingredientes (por ejemplo, avenantramida B) superar a lo sumo brevemente durante la cocción una temperatura de 150 °C, mejor, 125 °C, mejor aún, 100 °C, preferentemente no más del 20 % del tiempo de cocción, preferentemente no más del 10 % del tiempo de cocción, más preferentemente aún no más del 5 % del tiempo de cocción, en particular en absoluto durante el tiempo de cocción.

30 El término “agua” se entiende en la presente invención en el sentido habitual para el tratamiento de harina de avena o bien para la preparación de productos de harina de avena y, consecuentemente, debe comprender además de los tipos de agua pura empleados habitualmente en el sector farmacéutico, como agua destilada o desionizada, también agua del grifo o agua que contiene electrolitos, así como agua que contiene los aditivos habituales para la preparación en particular de productos dietéticos de harina de avena.

35 El término ppm significa “partes por millón”. Con relación a las avenantramidas, las ppm se calculan mediante:  $\text{masa de avenantramida}[\mu\text{g}]/\text{masa seca total}[\text{g}] = \text{concentración de avenantramida}[\text{ppm}]$ .

Un preparado de X comprende, según definición, todas las formas de preparación, elaboración y formas procesadas de X.

40 Un puré de un fruto contiene, según definición, la pulpa (carne del fruto) del fruto, mientras que un zumo de un fruto se filtra y no contiene la pulpa, o bien, partes esenciales de ella.

Para el experto es evidente que la “agitación” en el marco del procedimiento de acuerdo con la invención puede ser reemplazada total o parcialmente por otras formas de agitación mecánica, siempre que, esencialmente, puedan considerarse técnicamente equivalentes. No obstante, es preferible realizar la “agitación” en el marco del procedimiento de acuerdo con la invención efectivamente como agitación.

45 La invención se explica en detalle mediante las siguientes formas de realización a las que, naturalmente, no está limitada:

1. procedimiento para la producción de un preparado de harina de avena (*Avena sativa*) y frutos de *Carica papaya*, que comprende:

- a) suspensión de la harina de avena preferentemente en agua fría;
- 50 b) calentamiento de la suspensión, preferentemente bajo agitación, a temperatura de ebullición;
- c) cocción de la suspensión bajo agitación, como mínimo, durante 45 minutos, más preferentemente, como mínimo, durante 1 hora, más preferentemente aún, como mínimo, durante 2 horas, en particular, como mínimo, durante 3 horas;
- 55 d) adición de un preparado de frutos de *Carica papaya* (componente A), preferentemente un preparado de puré de frutos de *Carica papaya*, a la suspensión preferentemente en ebullición (componente B),

presentando la harina de avena presenta un diámetro promedio de las partículas inferior a 2000 µm, preferentemente inferior a 1500 µm, más preferentemente inferior a 1000 µm, más preferentemente aún inferior a 500 µm y en particular inferior a 350 µm.

5 2. Procedimiento según la forma de realización 1, caracterizado porque se realiza la adición del componente A bajo agitación y/o hasta una concentración total del componente A del 5 %-50 % (v/v), preferentemente del 10 %-40 % (v/v), en particular el 15 %-25 % (v/v).

3. Procedimiento según la forma de realización 2, en el que el componente A es un preparado de puré de frutos de *Carica papaya*, obtenible según un procedimiento caracterizado por las siguientes etapas:

- 10
- cocción de los frutos o frutos desmenuzados, en particular de los frutos en forma tamizada, como mínimo, durante 30 min a presión normal, dado el caso, con el volumen doble, como mínimo, de una solución acuosa,
  - enfriamiento de los frutos cocidos o desmenuzados durante un período, como mínimo, de 30 min bajo atmósfera que contiene oxígeno, preferentemente con suministro de aire y a temperatura ambiente,
  - dado el caso, desmenuzamiento, mezcla y tamizado de los frutos enfriados o frutos desmenuzados hasta obtener un puré homogéneo.

15 4. Procedimiento según una de las formas de realización 1 a 3, que comprende además una o varias de las siguientes etapas:

e) adición de agua;

f) mantenimiento de la mezcla a 70 °C-90 °C, en particular a 75 °C-85 °C, como mínimo, durante 10 minutos;

20 g) adición de aglutinante/s, aromatizante/s y/o conservante/s;

h) ajuste del valor de pH mediante adición de concentrado de zumo de limón, ácido cítrico y/u otro acidulante comestible a de 4 a 6, preferentemente de 4,5 a 5,5.

25 5. Preparado obtenible según un procedimiento según una de las formas de realización 1 a 4, preferentemente siendo el preparado higiénico mediante la cocción, y/o preferentemente presentándose la harina de avena como coloide acuoso.

6. Preparado según la forma de realización 5, en el que la concentración de las avenantramidas con relación a la masa seca total del preparado asciende, como mínimo, a 500 ppm, preferentemente, como mínimo, a 1000 ppm, más preferentemente, como mínimo, a 1250 ppm, más preferentemente aún, como mínimo, a 1500 ppm, en particular, como mínimo, a 1750 ppm.

30 7. Preparado según la forma de realización 5, en el que la concentración de avenantramida B con relación a la masa seca total de la harina de avena en el preparado asciende, como mínimo, a 1000 ppm, preferentemente, como mínimo, a 1500 ppm, más preferentemente, como mínimo, a 1750 ppm, más preferentemente aún, como mínimo, a 2000 ppm, en particular, como mínimo, a 2250 ppm.

35 8. Preparado según una de las formas de realización 5 a 7, que comprende además concentrado de zumo de limón, conservante, espesante, aromatizante/s y/o agua, dado el caso, sin otros ingredientes.

9. Preparado según una de las formas de realización 5 a 8, caracterizado porque la concentración total (v/v) de almidón y conservante independientemente entre sí respectivamente se encuentra entre el 0 % y el 2 %, en particular entre el 0,5 % y el 1,5 %, y, dado el caso, caracterizado porque está pasteurizado.

40 10. Preparado según una de las formas de realización 5 a 9, caracterizado porque el contenido de agua (v/v) del preparado se encuentra entre el 75 % y el 95 %, preferentemente entre el 80 % y el 93 %, en particular entre el 85 % y el 90 %.

11. Preparado según una de las formas de realización 5 a 10, caracterizado porque el valor de pH del preparado se encuentra entre 4 y 6, en particular entre 4,5 y 5,5.

45 12. Preparado según una de las formas de realización 5 a 11, caracterizado porque la viscosidad del preparado se encuentra entre 3000 y 10000 cP, en particular entre 4000 y 8000 cP.

13. Preparado según una de las formas de realización 5 a 13, que incluye el preparado de puré de frutos de *Carica papaya* obtenible según un procedimiento, caracterizándose el procedimiento adicionalmente porque:

- 50
- la cocción se realiza, como mínimo, durante 2 h; y/o
  - el enfriamiento se realiza, como mínimo, durante 5 h; y/o
  - los frutos se pelan y despepitan antes de la cocción; y/o
  - los frutos están de semimaduros a maduros;

y/o el preparado de puré de frutos de *Carica papaya* está pasteurizado.

14. Preparado según una de las formas de realización 5 a 13, para la aplicación en procedimientos terapéuticos.

15. Preparado según la forma de realización 14, para la aplicación en el tratamiento de estados de irritación y/o inflamatorios de la piel o mucosa, seleccionados entre:

5 dermatitis, en particular dermatitis atópica, prurito, enrojecimiento, piel o mucosa seca, agrietada, abierta, supurante, engrosada, inflamada, quemadura solar, picaduras de insectos y psoriasis, caracterizado porque la aplicación se realiza preferentemente sobre la piel o mucosa, en particular en forma directa en la zona de los estados de irritación y/o inflamatorios.

10 16. Preparado según la forma de realización 14, para la aplicación en el tratamiento de trastornos digestivos, preferentemente seleccionados del grupo compuesto de estreñimiento crónico, flatulencia, gastritis y síndrome de intestino irritable, caracterizado porque el preparado se administra por vía oral.

17. Preparado según la forma de realización 14, para la aplicación en el tratamiento de una o varias enfermedades o estados, seleccionados entre:

- 15
- sistema inmunitario debilitado
  - heridas, en particular en úlcera crural,
  - diabetes.

18. Procedimiento cosmético, que comprende la aplicación del preparado según una de las formas de realización 5 a 13, preferentemente sobre la piel, para conservar un aspecto más bello de la piel.

20 19. Procedimiento para aumentar el contenido de avenantramidas, en particular avenantramida B, en un producto de harina de avena, caracterizado porque la harina de avena con un diámetro promedio de las partículas inferior a 2000  $\mu\text{m}$ , preferentemente inferior a 1500  $\mu\text{m}$ , más preferentemente inferior a 1000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente aún inferior a 500  $\mu\text{m}$  y en particular inferior a 350  $\mu\text{m}$  y, se suspende en agua y como mínimo, durante 30 minutos, preferentemente, como mínimo, durante 45 minutos, más preferentemente, como mínimo, durante 1 hora, más preferentemente aún, como mínimo, durante 2 horas, en particular, como mínimo, durante 3 horas, se somete a una etapa de cocción.

25 20. Procedimiento según la forma de realización 19, en el que la harina de avena esencialmente (es decir, por ejemplo, por debajo del 0,1 %) no contiene ninguna partícula que sea mayor de 5000  $\mu\text{m}$ , más preferentemente esencialmente ninguna partícula que sea mayor de 2000  $\mu\text{m}$ , en particular esencialmente ninguna partícula que sea mayor de 500  $\mu\text{m}$ .

30 21. Uso de una etapa de cocción, como mínimo, durante 30 minutos, preferentemente, como mínimo, durante 45 minutos, más preferentemente, como mínimo, durante 1 hora, más preferentemente aún, como mínimo, durante 2 horas, en particular, como mínimo, durante 3 horas, para aumentar el contenido de avenantramidas, en particular avenantramida B, en un producto de harina de avena.

Además, se explica en detalle la invención también mediante las siguientes formas de realización, a las que, naturalmente, no está limitada:

35 A1. Procedimiento para la producción de un preparado de frutos de *Carica papaya* y harina de avena (*Avena sativa*), que comprende:

- 40
- a) suspensión de la harina de avena preferentemente en agua fría (componente B);
  - b) calentamiento de la suspensión bajo agitación a temperatura de ebullición;
  - c) cocción de la suspensión bajo agitación, preferentemente, como mínimo, durante 30 minutos, en particular, como mínimo, durante 3 horas;
  - d) adición de un preparado de puré de frutos de *Carica papaya* (componente A\*) a la suspensión preferentemente en ebullición, siendo el componente A\* obtenible según un procedimiento caracterizado por las siguientes etapas:

- 45
- cocción de los frutos o frutos desmenuzados, en particular de los frutos en forma tamizada, como mínimo, durante 30 min a presión normal, dado el caso, con el volumen doble, como mínimo, de una solución acuosa,
  - enfriamiento de los frutos cocidos o frutos desmenuzados durante un período, como mínimo, de 30 min bajo atmósfera que contiene oxígeno, preferentemente con suministro de aire y a temperatura ambiente,
  - dado el caso, desmenuzamiento, mezcla y tamizado de los frutos enfriados o frutos desmenuzados hasta
- 50 obtener un puré homogéneo,

preferentemente caracterizado porque la adición del componente A\* se realiza bajo agitación y/o hasta una concentración total del componente A\* del 5 %-50 % (v/v), preferentemente del 10 %-40 % (v/v), en particular del 15 %-25 % (v/v).

A2. Procedimiento según la forma de realización A1, que comprende además una o varias de las siguientes

etapas:

- e) adición de agua;  
 f) mantenimiento de la mezcla a 70 °C-90 °C, en particular a 75 °C-85 °C, como mínimo, durante 10 minutos;  
 g) adición de aglutinante/s, aromatizante/s y/o conservante/s;  
 5 h) ajuste del valor de pH mediante adición de concentrado de zumo de limón, ácido cítrico y/u otro acidulante comestible a de 4 a 6, preferentemente de 4,5 a 5,5.
- A3. Preparado, obtenible según un procedimiento según la forma de realización A1 o A2, estando la harina de avena preferentemente presente como coloide acuoso.
- A4. Preparado de frutos de *Carica papaya* y harina de avena, que comprende:
- 10 A) preparado de puré de frutos de *Carica papaya*, obtenible según un procedimiento caracterizado por las siguientes etapas:
- cocción de los frutos o frutos desmenuzados, en particular de los frutos en forma tamizada, como mínimo, durante 30 min a presión normal, dado el caso, con el volumen doble, como mínimo, de una solución acuosa,
  - 15 - enfriamiento de los frutos cocidos o frutos desmenuzados durante un período, como mínimo, de 30 min bajo atmósfera que contiene oxígeno, preferentemente a temperatura ambiente,
  - dado el caso, desmenuzamiento, mezcla y tamizado de los frutos enfriados o frutos desmenuzados hasta obtener un puré homogéneo; y
- B) harina de avena, preferentemente como coloide acuoso.
- 20 A5. Preparado según las formas de realización A3 o A4, que comprende, además, concentrado de zumo de limón, conservante, almidón, aromatizante/s y/o agua, dado el caso, sin otros ingredientes.
- A6. Preparado según una de las formas de realización A3 a A5, caracterizado porque la concentración total (v/v) de almidón y conservante independientemente entre sí se encuentra respectivamente entre el 0 % y el 2 %, en particular entre el 0,5 % y el 1,5%, y, dado el caso, caracterizado porque está pasteurizado.
- 25 A7. Preparado según una de las formas de realización A3 a A6, caracterizado porque el contenido de agua (v/v) del preparado se encuentra entre el 75 % y el 85 %, en particular entre el 78 % y el 82 %.
- A8. Preparado según una de las formas de realización A3 a A7, caracterizado porque el valor de pH del preparado se encuentra entre 4 y 6, en particular entre 4,5 y 5,5.
- 30 A9. Preparado según una de las formas de realización A3 a A8, caracterizado porque la viscosidad del preparado se encuentra entre 5000 y 10000 cP, en particular entre 6000 y 8000 cP.
- A10. Preparado según una de las formas de realización A3 a A9, caracterizado porque en el preparado de puré de frutos de *Carica papaya*:
- la cocción se realiza, como mínimo, durante 2 h; y/o
  - el enfriamiento se realiza, como mínimo, durante 5 h; y/o
  - 35 - los frutos se pelan y despepitan antes de la cocción; y/o
  - los frutos están de semimaduros a maduros;
- y/o el preparado de puré de frutos de *Carica papaya* está pasteurizado.
- A11. Preparado según una de las formas de realización A3 a A10, para la aplicación en procedimientos terapéuticos.
- 40 A12. Preparado según la forma de realización A11 para la aplicación en el tratamiento de estados de irritación y/o inflamatorios de la piel o mucosa, seleccionados entre:
- dermatitis, en particular dermatitis atópica, prurito, enrojecimiento, piel o mucosa seca, agrietada, abierta, supurante, engrosada, inflamada, quemadura solar, picaduras de insectos y psoriasis,
  - y caracterizado porque la aplicación se realiza preferentemente sobre la piel o mucosa, en particular
  - 45 directamente en la zona de los estados de irritación y/o inflamatorios.
- A13. Preparado según la forma de realización A11 para la aplicación en el tratamiento de trastornos digestivos, preferentemente seleccionados del grupo compuesto de estreñimiento crónico, flatulencia y síndrome de intestino irritable, caracterizado porque el preparado se administra por vía oral.
- 50 A14. Preparado según la forma de realización A11 para la aplicación en el tratamiento de una o varias enfermedades o estados, seleccionados entre:

- sistema inmunitario debilitado,
- heridas, en particular en úlcera crural,
- diabetes.

5 A15. Procedimiento cosmético, no terapéutico, que comprende la aplicación del preparado según una de las formas de realización A1 a A10, preferentemente sobre la piel, para obtener un aspecto más bello de la piel.

La invención se explica en detalle mediante las siguientes figuras y ejemplos, a los que naturalmente no está limitada.

10 la Figura 1: Mejoría en diversas molestias cutáneas después de la aplicación del preparado de la presente invención (eje Y: porcentaje de sujetos de prueba que, como mínimo, presentaron un 25 % de mejoría después de la aplicación), donde adicionalmente se diferencia entre un 25 %, 50 %, 75 % y 100 % de mejoría.

la Figura 2: La concentración de avenantramida (en ppm) con relación al respectivo peso seco de la harina de avena antes de la preparación ("H0"; es decir, antes del procedimiento de acuerdo con la invención) y de la preparación de la harina de papaya ("HP1"; es decir, el preparado de harina de papaya de acuerdo con la invención, que comprende el preparado de puré de papaya especial; HP1).

15 la Figura 3: El preparado de harina de avena-papaya (Muestra A) muestra un efecto inhibitor dependiente de la dosis sobre la liberación de interleucina-8 (IL-8) en queratinocitos epidérmicos humanos (HEKa). "-" es el control negativo (no TNF-alfa), de lo contrario, la concentración de TNF-alfa asciende a 10 ng/ml. DO: densidad óptica.

20 la Figura 4: La combinación de harina de avena y papaya en el preparado de acuerdo con la invención provoca sinérgicamente en forma sorprendente una inhibición de la liberación de IL-8 en células epiteliales intestinales humanas (línea celular HT29-MTX-E12). Se muestra la reducción de la concentración de IL-8 frente al control de TNF-alfa (10 ng/ml). A: preparado de harina de avena y puré de papaya (1 mg/ml), B: preparado de harina de avena (1 mg/ml), C: puré de papaya (1 mg/ml).

## Ejemplos

### Ejemplo 1

25 Producción del preparado de acuerdo con la invención

La bioharina de avena con un diámetro máximo de las partículas de 1000 µm en la caldera de doble pared equipada con calentador de circulación se suspende en agua fría (componente B). Bajo agitación constante se calienta la suspensión a 100 °C y se cuece durante tres horas a 100 °C y de esta manera se espesa. La caldera de doble pared con calentador de circulación se ocupa de una distribución uniforme de la temperatura y de lograr rápidamente la temperatura deseada; por otra parte, el procedimiento de circulación produce un enriquecimiento del oxígeno en el producto.

30 Como característica de calidad se determinan ahora el pH, el contenido de agua y la viscosidad de la suspensión (y eventualmente se adecuan) con los parámetros deseados: pH 6-7, contenido de agua del 85-90 % y viscosidad 25000-30000 cP.

35 Luego se adiciona bajo agitación el puré de fruto de papaya (componente A, conocido por el documento WO 2004/047850 A1 y también descrito en la presente solicitud) hasta una concentración total del 10-40 % (v/v) a la suspensión en ebullición, después de lo cual la mezcla se calienta y mantiene bajo agitación a 75-85 °C durante 5-15 minutos.

40 Como característica de calidad se determinan ahora el pH, el contenido de agua y la viscosidad de la mezcla (y eventualmente se adecuan) con los parámetros deseados: pH 4,5-5,5, contenido de agua del 75 %-95 % y viscosidad 3000-10000 cP, después de lo cual el valor de pH se ajusta con bioconcentrado de zumo de limón, la mezcla se mantiene siempre a 80 °C.

Finalmente, la mezcla (ahora el preparado de acuerdo con la invención) se envasa con una temperatura de 70-90 °C en bolsas asépticas.

### 45 Ejemplo 2

Prueba del preparado de acuerdo con la invención en pacientes humanos

50 El preparado de la presente invención ha sido probado en un estudio piloto con sujetos de prueba voluntarios, donde el preparado fue aplicado sobre la piel de los sujetos de prueba. Los sujetos de prueba evaluaron la intensidad de diversas molestias cutáneas antes y después de la aplicación y estimaron la mejoría de las molestias después de la fase de prueba (Figura 1). Se mostró una mejoría esencial (en aproximadamente el 85 % de los sujetos de prueba) por la aplicación de la preparación de avena de papaya en las molestias cutáneas prurito, enrojecimiento, piel seca, agrietada/abierta, supurante, engrosada y/o inflamada.

**Ejemplo 3**

Prueba del preparado de acuerdo con la invención

5 El efecto antiinflamatorio del preparado sobre la piel y/o mucosa se refuerza por los resultados de un estudio sobre el marcador inflamatorio alfa-1 antitripsina, que puede formarse en forma intensificada y detectarse en irritaciones de la mucosa y/o inflamaciones de la mucosa. Mediante la aplicación del preparado se produce una reducción de este marcador inflamatorio, lo que indica un apaciguamiento y cura de los cambios de la mucosa.

**Ejemplo 4**

Medición de la concentración de avenantramida

10 Mediante un patrón de avenantramida B externo (Sigma) se midieron mediante análisis de HPLC y detección UV las concentraciones de avenantramida B en cuatro muestras:

P0... papaya antes de la preparación del puré de fruto

P1... puré de fruto de papaya (el puré de fruto de papaya especial)

H0... harina de avena antes de la preparación

15 H1... harina de avena después de la preparación (el preparado de acuerdo con la invención, sin ningún componente de papaya)

HP1...harina de avena+puré de fruto de papaya después de la preparación (el preparado de acuerdo con la invención que comprende el puré de fruto de papaya especial). La proporción de masa seca de harina de avena:puré de fruto de papaya es 80:20.

20 La avenantramida B es "ácido 5-hidroxi-2-[[*(2E)*-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1-oxo-2 propenil]amino]benzoico, *N*-[4'-hidroxi-3'-metoxi-(*E*)-cinamoil]-5-hidroxiantranílico"

Preparación de las muestras:

Las muestras se extrajeron 2 veces durante 15 min con etanol al 20 % v/v en un baño de ultrasonido y a continuación se centrifugaron a 14500 rpm. El sobrenadante se usó directamente para el análisis de HPLC.

25 De la sustancia de referencia avenantramida B (Sigma) se disolvieron 0,44 mg en etanol al 96 % y a continuación se diluyeron con etanol al 20 % hasta 10,0 ml.

Método de HPLC

- Columna Atlantis T3 3,5 µm 4,6 x 150 mm
- Eluyentes

A: acetonitrilo

30 B: ácido fosfórico al 1 %

- Gradiente

Tiempo	A %	B %
0	20	80
20	60	40
30	100	0
35	100	0
36	20	80

- Tiempo muestreador automático 41 min
- Volumen de inyección Muestra: 100 µl
- 35 Solución de referencia: 5 µl
- Detección UV 340 nm
- Flujo 0,5 ml/min

## Resultados

En las muestras de avena (H0, H1, HP1) pudo detectarse avenantramida B (Tabla 1; Figura 1-3). Se mostró que en H1 (preparado de acuerdo con la invención) se presentó un contenido de avenantramida más alto que H0 (harina de avena antes de la preparación). En P0 y P1 no pudo detectarse avenantramida B según lo esperado.

5 Tabla 1: Contenidos de avenantramida con relación a la masa seca

Muestra	Masa seca [%]	Avenantramida B con relación a la masa seca total [ppm]
P1	13,9	No detectable
P0	9,7	No detectable
H0	92,8	894
H1	13,1	2069
HP1	13,9	1849

El límite de detección del método ascendió a 0,044 ppm, el límite de determinación a 0,1 ppm.

Las concentraciones medidas de avenantramidas en las preparaciones de avena aquí analizadas son suficientes para mostrar en una aplicación tópica los efectos arriba descritos.

- 10 El porcentaje de avena en HP1 asciende solo al 80 % de la masa seca total. De este modo, mediante las proporciones de masa seca entre los componentes de avena y de papaya (por el efecto de dilución) en realidad habría sido de esperar una concentración de avenantramida de 1655 ppm en lugar de 1849 ppm. Normalizada a la masa seca de avena, la concentración de avenantramida en HP1 es, entonces, 2311 ppm, lo que corresponde a un aumento sorprendente de más del 10 % en comparación con los 2069 ppm de HP1.
- 15 De este modo, está demostrado que el componente papaya ejerce un efecto ventajoso sorprendente con relación a la concentración de avenantramida del componente avena.

#### **Ejemplo 5 – Efecto antiinflamatorio del preparado de acuerdo con la invención en células epiteliales cutáneas humanas**

- 20 El efecto antiinflamatorio del preparado de harina de avena-papaya fue analizado mediante el efecto del preparado sobre la liberación de una citocina proinflamatoria, interleucina-8 (IL-8), en cultivos de células epiteliales cutáneas estimuladas con factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Habitualmente la estimulación de células epiteliales cutáneas con TNF-alfa provoca la liberación de IL-8 a través de las células epiteliales cutáneas, con lo cual se provoca o intensifica a su vez una reacción inflamatoria.

Muestra:

- 25 Preparado de harina de avena y puré de papaya según la presente invención; tiempo de cocción: 3 horas, diámetro medio de las partículas de harina de avena: 1000 µm, porcentaje de puré de papaya (v/v): aproximadamente 20 %, contenido total de agua aproximadamente 80 % (v/v), pH 5. La muestra se denomina en este ejemplo "Muestra A" o "A".

Materiales:

- 30 - Queratinocitos epidérmicos humanos, adulto (HEKa), Gibco®  
 - "Human IL-8 ELISA development kit", PromoKine  
 - "Cell Counting Kit-8", Dojindo Molecular Technologies  
 - TNF-alfa humano recombinante, PromoKine  
 - Dexametasona soluble en agua, Sigma

35 Métodos:

- Ensayo de citocina: la muestra A se añadió respectivamente hasta la concentración indicada (0-0,25 mg/ml) a varios cultivos celulares confluentes en medio de cultivo celular. Ahora se preincubaron durante 30 minutos los cultivos celulares en la incubadora (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %). Luego se añadió TNF-alfa hasta una concentración de 10 ng/ml y se incubó durante otras 24 horas. Adicionalmente un cultivo celular no se incubó con TNF-alfa (control negativo). Luego se analizó la concentración respectivamente liberada en IL-8 con el "Human IL-8 ELISA development kit". Además se aseguró el funcionamiento básico del ensayo con la sustancia activa antiinflamatoria dexametasona (como control positivo).
- 40



Ensayo de citotoxicidad: La muestra A se analizó con relación a una posible citotoxicidad. Para ello se trataron cultivos celulares como en el ensayo de citocina, pero en lugar de la concentración de IL-8 se aumentó el número de células aún vivas mediante el “Cell Counting Kit-8”, una prueba colorimétrica basada en sal de tetrazolio (similar a la “prueba MTT”).

5 Resultados:

La muestra A no fue citotóxica en ninguna de las concentraciones analizadas. Se mostró un efecto inhibitor dependiente de la dosis de la prueba A sobre la liberación de IL-8 en queratinocitos epidérmicos humanos (Figura 3). De este modo se comprobó un efecto antiinflamatorio del preparado de acuerdo con la invención en células cutáneas.

10 **Ejemplo 6 – Efecto antiinflamatorio del preparado de acuerdo con la invención en células epiteliales intestinales humanas (ejemplo comparativo)**

15 El efecto antiinflamatorio del preparado se analizó mediante el efecto del preparado sobre la liberación de una citocina proinflamatoria, interleucina-8 (IL-8), en cultivos de células epiteliales intestinales estimuladas con factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa). Habitualmente la estimulación de células epiteliales intestinales con TNF-alfa provoca la liberación de IL-8 a través de las células epiteliales intestinales, con lo cual se provoca o intensifica a su vez una reacción inflamatoria.

Muestras:

- Muestra A: preparado de harina de avena y puré de papaya de acuerdo con la presente invención; tiempo de cocción: 3 horas, diámetro medio de las partículas de harina de avena: 1000 µm, porcentaje de puré de papaya (v/v): aproximadamente el 20 %, contenido total de agua aproximadamente el 80 % (v/v), pH 5.
- 20 - Muestra B: preparado de harina de avena, producido según la presente invención; tiempo de cocción: 3 horas, diámetro medio de las partículas de harina de avena: 1000 µm, porcentaje de puré de papaya (v/v): 0 %, contenido total de agua aproximadamente el 80 % (v/v), pH 5.
- Muestra C: puré de papaya, como añadido a la muestra A.

25 Materiales:

- Células epiteliales intestinales humanas, línea celular HT29-MTX-E12 (ECACC)
- “Human IL-8 ELISA development kit”, PromoKine
- “Cell Counting Kit-8”, Dojindo Molecular Technologies
- TNF-alfa humano recombinante, PromoKine
- 30 - Dexametasona soluble en agua, Sigma

Métodos:

35 Ensayo de citocina: las muestras A, B y C se añadieron respectivamente hasta la concentración de 1 mg/ml a varios cultivos celulares confluentes en medio de cultivo celular. Ahora los cultivos celulares se preincubaron durante 30 minutos en la incubadora (37 °C, CO<sub>2</sub> al 5 %). Luego se añadió TNF-alfa hasta una concentración de 10 ng/ml y se incubó durante otras 24 horas. Adicionalmente un cultivo celular no se incubó con TNF-alfa (control negativo). Luego se analizó la concentración respectivamente liberada en IL-8 con el “Human IL-8 ELISA development kit”. Además se aseguró el funcionamiento básico del ensayo con la sustancia activa antiinflamatoria dexametasona (como control positivo).

40 Ensayo de citotoxicidad: las muestras A, B y C se analizaron también respecto a una posible citotoxicidad. Para ello se trataron cultivos celulares como en el ensayo de citocina, pero en lugar de la concentración de IL-8 se aumentó el número de células todavía vivas mediante el “Cell Counting Kit-8”, una prueba colorimétrica basada en sal de tetrazolio (similar a la “prueba MTT”).

Resultados:

45 Las muestras A, B y C no fueron citotóxicas en ninguna de las concentraciones analizadas. A través de la combinación de acuerdo con la invención de harina de avena y papaya se mostró un efecto inhibitor sinérgico sobre la liberación de IL-8 (Figura 4).

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de un preparado de harina de avena (*Avena sativa*) y frutos de *Carica papaya*, que comprende:
- 5 a) suspensión de la harina de avena preferentemente en agua fría;  
 b) calentamiento de la suspensión, preferentemente bajo agitación, a temperatura de ebullición;  
 c) cocción de la suspensión bajo agitación, como mínimo, durante 30 minutos, preferentemente, como mínimo, durante 45 minutos, más preferentemente, como mínimo, durante 1 hora, más preferentemente aún, como mínimo, durante 2 horas, en particular, como mínimo, durante 3 horas;  
 10 d) adición de un preparado de frutos de *Carica papaya* (componente A) a la suspensión, preferentemente en ebullición (componente B);
- en el que la harina de avena presenta un diámetro promedio de las partículas inferior a 2000 µm, preferentemente inferior a 1500 µm, más preferentemente inferior a 1000 µm, más preferentemente aún inferior a 500 µm y en particular inferior a 350 µm.
- 15 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el componente A en la etapa d) es un preparado de puré de frutos de *Carica papaya*, y/o en el que el procedimiento **se caracteriza porque** la adición del componente A se realiza bajo agitación y/o hasta una concentración total del componente A del 5 %-50 % (v/v), preferentemente del 10 %-40 % (v/v), en particular del 15 %-25 % (v/v).
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en el que el componente A es un preparado de puré de frutos de *Carica papaya*, obtenible según un procedimiento **caracterizado por** las siguientes etapas:
- 20 - cocción de los frutos o frutos desmenuzados, en particular de los frutos en forma tamizada, como mínimo, durante 30 min a presión normal, dado el caso, como mínimo, con el doble volumen de una solución acuosa,  
 - enfriamiento de los frutos cocidos o frutos desmenuzados durante un período, como mínimo, de 30 min bajo atmósfera que contiene oxígeno, preferentemente con suministro de aire y a temperatura ambiente,  
 25 - dado el caso, desmenuzamiento, mezcla y tamizado de los frutos enfriados o frutos desmenuzados hasta la obtención de un puré homogéneo.
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende, además, una o varias de las siguientes etapas:
- 30 e) adición de agua;  
 f) mantenimiento de la mezcla a 70 °C-90 °C, en particular a 75 °C-85 °C, como mínimo, durante 10 minutos;  
 g) adición de aglutinante/s, aromatizante/s y/o conservante/s;  
 h) ajuste del valor de pH mediante adición de concentrado de zumo de limón, ácido cítrico y/u otro acidulante comestible a de 4 a 6, preferentemente de 4,5 a 5,5.
5. Preparado obtenible según un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, preferentemente siendo el preparado higiénico mediante la cocción y/o preferentemente presentándose la harina de avena como coloide acuoso.
- 35 6. Preparado según la reivindicación 5, en el que la concentración de la avenantramida con relación a la masa seca total del preparado asciende, como mínimo, a 500 ppm, preferentemente, como mínimo, a 1000 ppm, más preferentemente, como mínimo, a 1250 ppm, más preferentemente aún, como mínimo, a 1500 ppm, en particular, como mínimo, a 1750 ppm; preferentemente en el que la avenantramida B tiene un porcentaje en las avenantramidas mencionadas preferentemente, como mínimo, del 5 %, más preferentemente, como mínimo, del 10 %, más preferentemente aún, como mínimo, del 20 %, en particular superior al 50 % o incluso superior al 75 %.
- 40 7. Preparado según la reivindicación 5, en el que la concentración de avenantramida B con relación a la masa seca total de la harina de avena en el preparado asciende, como mínimo, a 1000 ppm, preferentemente, como mínimo, a 1500 ppm, más preferentemente, como mínimo, a 1750 ppm, más preferentemente aún, como mínimo, a 2000 ppm, en particular, como mínimo, a 2250 ppm.
- 45 8. Preparado según una de las reivindicaciones 5 a 7, que comprende, además, concentrado de zumo de limón, conservantes, almidón, aromatizante/s y/o agua, dado el caso, sin otros ingredientes.
9. Preparado según una de las reivindicaciones 5 a 8, **caracterizado porque** el contenido de agua (v/v) del preparado se encuentra entre el 75 % y el 95 %, preferentemente entre el 80 % y el 93 %, en particular entre el 85 % y el 90 %; y/o **caracterizado porque** el valor de pH del preparado se encuentra entre 4 y 6, en particular entre 4,5 y 5,5; y/o **caracterizado porque** la viscosidad del preparado se encuentra entre 3000 y 10000 cP, en particular entre 4000 y 8000 cP.
- 50 10. Preparado según una de las reivindicaciones 5 a 9, incluyendo el preparado de puré de frutos de *Carica papaya*, obtenible según un procedimiento, en el que el procedimiento **se caracteriza** adicionalmente **porque**:

- la cocción se realiza, como mínimo, durante 2 h; y/o
- el enfriamiento se realiza, como mínimo, durante 5 h; y/o
- los frutos se pelan y despepitan antes de la cocción; y/o
- los frutos están de semimaduros a maduros;

5 y/o el preparado de puré de frutos de *Carica papaya* está pasteurizado.

11. Preparado según una de las reivindicaciones 5 a 10 para la aplicación en procedimientos terapéuticos.

12. Preparado para la aplicación según la reivindicación 11 para el tratamiento de estados de irritación y/o inflamatorios de la piel o la mucosa, seleccionados entre:

10 dermatitis, en particular dermatitis atópica, prurito, enrojecimiento, piel o mucosa seca, agrietada, abierta, supurante, engrosada, inflamada, quemadura solar, picaduras de insectos y psoriasis,  
**caracterizado porque** la aplicación se realiza preferentemente sobre piel o mucosa, en particular de manera directa en el sitio de los estados de irritación y/o inflamatorios.

15 13. Preparado para la aplicación según la reivindicación 11 para el tratamiento de trastornos digestivos, preferentemente seleccionados del grupo compuesto de estreñimiento crónico, flatulencia, gastritis, acidez y síndrome de intestino irritable, **caracterizado porque** el preparado se administra por vía oral.

14. Procedimiento cosmético, no terapéutico, que comprende la aplicación del preparado según una de las reivindicaciones 5 a 10, preferentemente sobre la piel, para obtener un aspecto más bello de la piel.

Fig. 1

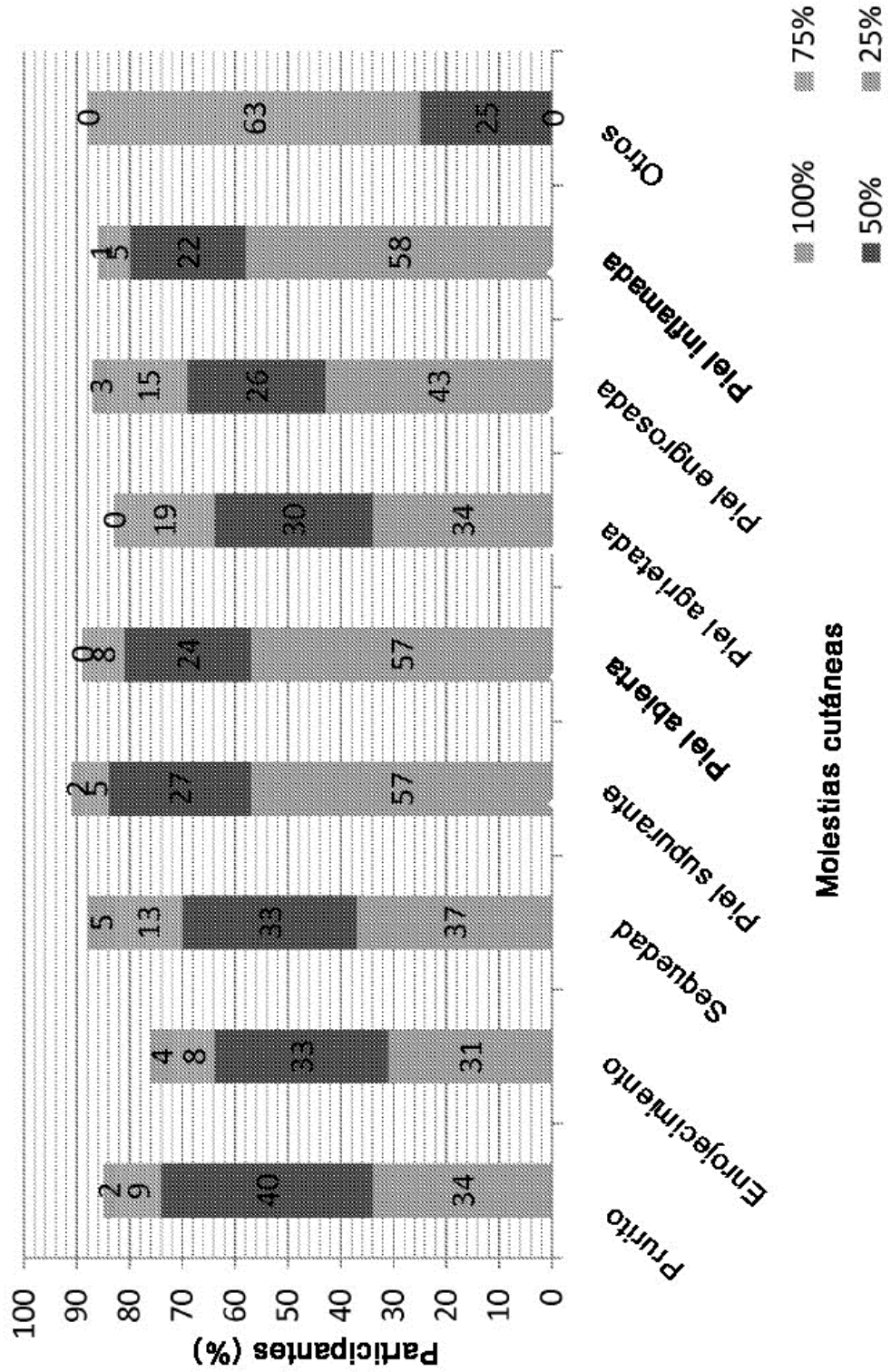


Fig. 2

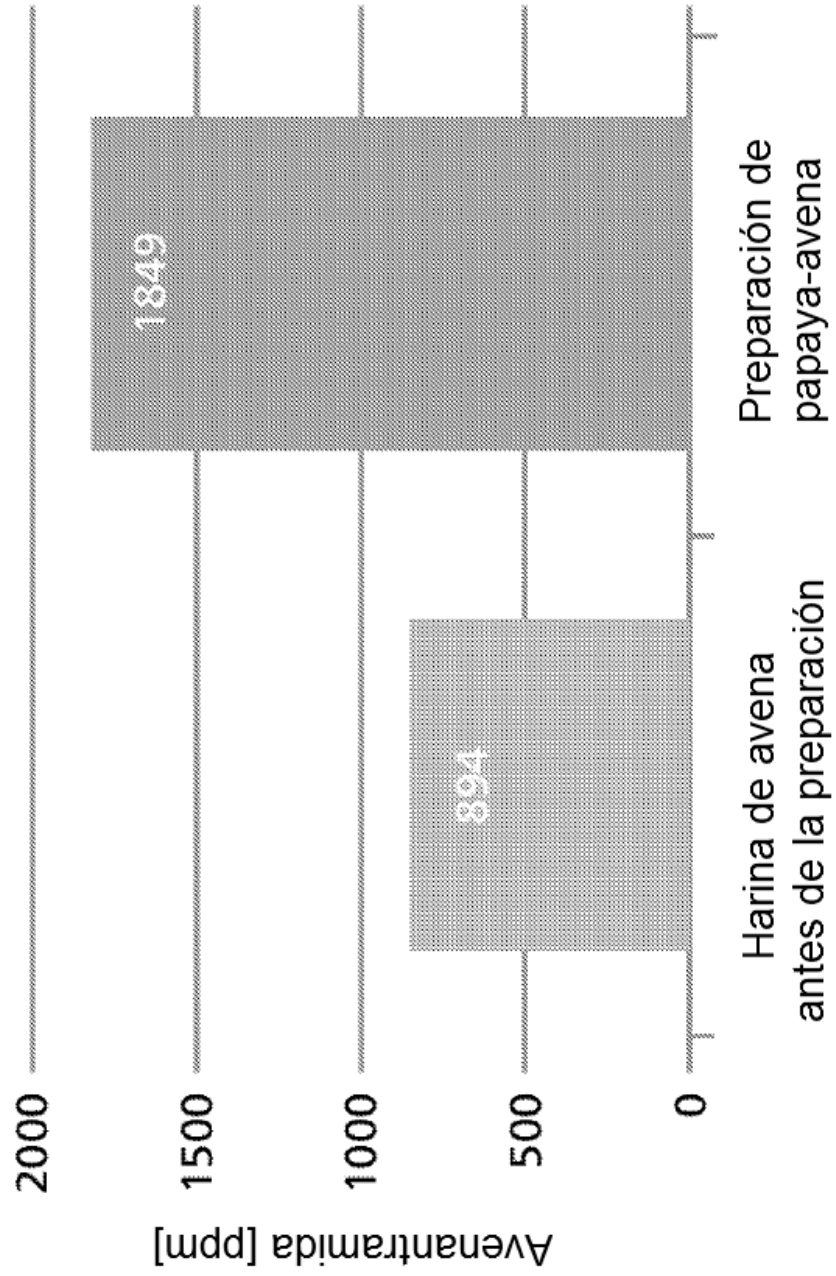
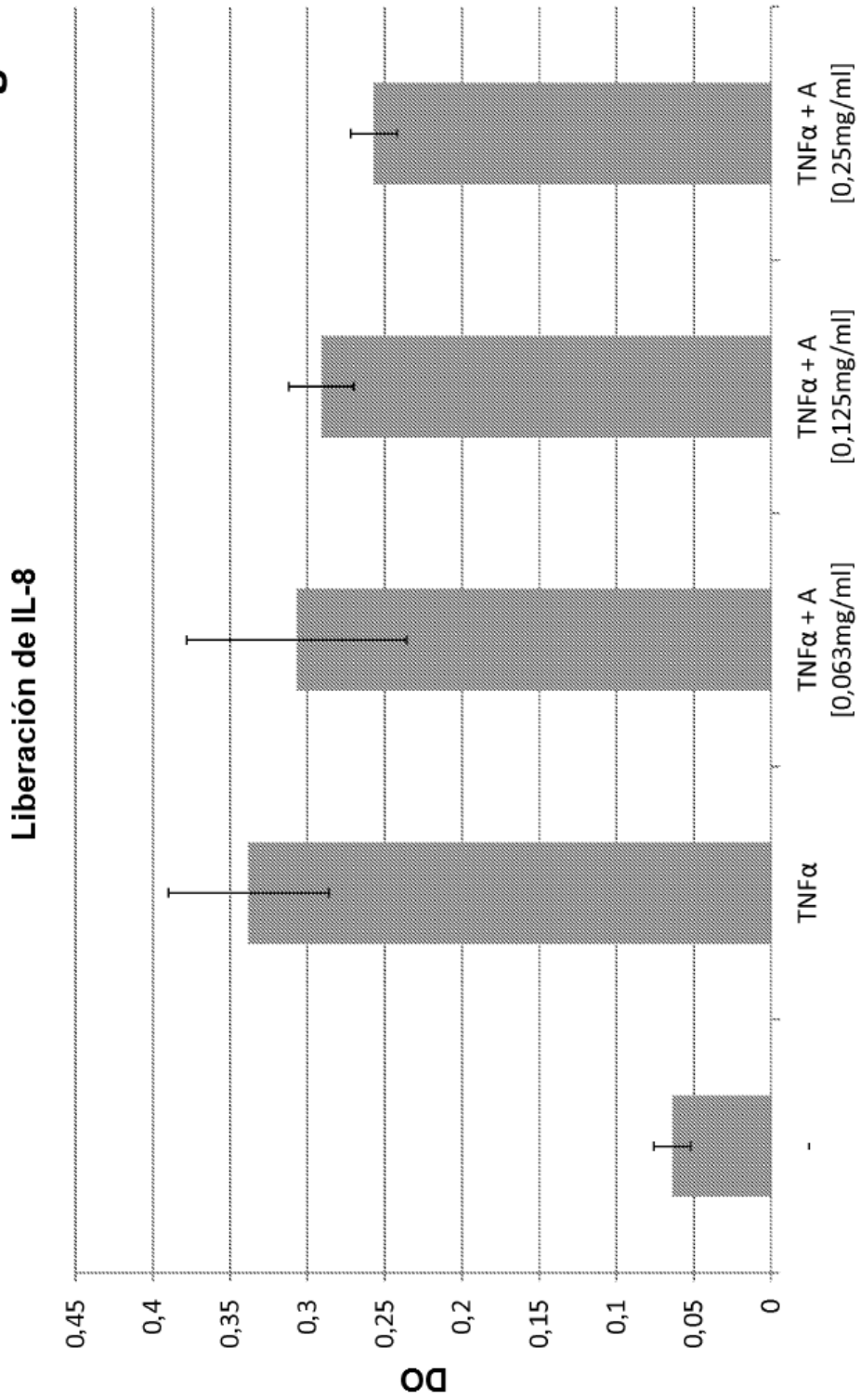


Fig. 3



**Fig. 4**

