(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 579 828**

(51) Int. CI.:

| | | | |
|---|---|---|---|
| ***A61K 31/05*** | (2006.01) | ***A61K 45/06*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/07*** | (2006.01) | ***A61K 38/48*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/198*** | (2006.01) | ***A61K 38/47*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/352*** | (2006.01) | ***A61K 38/46*** | (2006.01) |
| ***A61K 31/355*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 31/59*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 31/702*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 31/715*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 38/43*** | (2006.01) | | |
| ***A61K 38/06*** | (2006.01) | | |

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2012 E 12717735 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2701691**

(54) Título: **Composición para la prevención y el tratamiento de la artritis reumatoide**

(30) Prioridad:

**29.04.2011 EP 11164261**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**17.08.2016**

(73) Titular/es:

**BIOTECHNOBEL SA (100.0%)**
**Rue Berthelot 106-108**
**1190 Bruxelles, BE**

(72) Inventor/es:

**BATHAEI, SEYED SAIED**

(74) Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

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

## DESCRIPCIÓN

Composición para la prevención y el tratamiento de la artritis reumatoide

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica para la prevención y tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y para proporcionar efectos beneficiosos para la salud en relación con la artritis reumatoide.

La artritis es una enfermedad degenerativa que afecta a las articulaciones causando dolor severo y reduciendo en gran medida la movilidad. En los casos más graves y si no se atiende los efectos pueden ser debilitantes.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica y crónica que puede afectar a muchos tejidos y órganos, pero principalmente ataca a las articulaciones sinoviales [(1-4)].

La artritis de las articulaciones conocida como sinovitis es la inflamación de la membrana sinovial que recubre las articulaciones y las vainas tendinosas. Las articulaciones se inflaman, se vuelven sensibles y calientes, y la rigidez limita su movimiento. Con el tiempo la AR casi siempre afecta a varias articulaciones produciendo la denominada poliartritis. Más habitualmente están involucradas las articulaciones pequeñas de las manos, pies y columna cervical, pero también pueden estar implicadas las grandes articulaciones como el hombro y la rodilla. La sinovitis puede dar lugar a la inmovilización del tejido con pérdida de movimiento y la erosión de la superficie articular causando deformidad y pérdida de la función [(5-6)].

La artritis reumatoide generalmente se manifiesta con signos de inflamación, con las articulaciones afectadas que se hinchan, están calientes, doloridas y rígidas, especialmente por la mañana temprano al despertar o después de una inactividad prolongada. El aumento de la rigidez por la mañana temprano a menudo es una característica prominente de la enfermedad y por lo general dura más de una hora. Los movimientos suaves pueden aliviar los síntomas en etapas tempranas de la enfermedad. Estas señales ayudan a distinguir la artritis reumatoide de la artrosis o artritis de "uso y desgaste". En la artritis de causas no inflamatorias, los signos de la inflamación y la rigidez de la mañana son menos prominentes con rigidez generalmente durante menos de 1 hora, y los movimientos inducen dolor causado por artritis mecánica [(7)].

La artrosis a menudo se trata con la administración de glucosarnina como se describe, por ejemplo, en las solicitudes de patente de Estados Unidos US 2003/0143292A1 y US 2004/0253296A1. Esto solo está destinado a reducir el dolor y las molestias en las articulaciones sinoviales. La artritis reumatoide (AR) en contraste es un trastorno inflamatorio sistémico, que no solo afecta a las articulaciones.

La solicitud de patente internacional WO 2009/086614A1 describe una composición de alimento/pienso simbiótica para el bienestar de seres humanos y animales que comprende probióticos, prebióticos, ácidos grasos esenciales, vitaminas, enzimas, minerales, fitoquímicos, componentes nutricionales y componentes nutracéuticos. Sin embargo, no desvela una composición para prevenir o tratar la artritis reumatoide.

No existe cura conocida para la artritis reumatoide, pero muchos tipos diferentes de tratamientos pueden aliviar los síntomas y/o modificar el proceso de la enfermedad. El objetivo del tratamiento es doble: el alivio de los síntomas actuales y prevenir la futura destrucción de las articulaciones con la dificultad resultante si la enfermedad no se controla. Estos dos objetivos no siempre coinciden: si bien los analgésicos pueden conseguir el primer objetivo, no tienen ningún impacto sobre las consecuencias a largo plazo [(8)].

La mayoría de los tratamientos se centran en el alivio del dolor. La analgesia (analgésicos) y los antiinflamatorios como los esteroides, se usan para suprimir los síntomas, mientras que se requieren fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) para inhibir o detener el proceso inmune subyacente y evitar daños a largo plazo [(9-10)]. Hay fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina, y AIE como la cortisona. Los AINE inhiben la ciclooxigenasa, que es la enzima necesaria para la síntesis de la serie 2 de las prostaglandinas, que disminuyen el estado inflamatorio y proinflamatorio. Los AIE hacen lo mismo a un nivel bioquímico superior. Esto elimina funciones de señalización del cuerpo y no es beneficioso a largo plazo. En muchos casos se empeora la salud de la persona.

Como conclusión, los tratamientos existentes en su mayoría no inducen un efecto curativo, sino que solo se enmascaran los síntomas o en el mejor de los casos se ralentiza el progreso de la enfermedad.

La presente invención tiene como objetivo proporcionar una composición farmacéutica o nutracéutica para la prevención y/o tratamiento de la artritis reumatoide. La invención tiene como objetivo reducir y evitar la inflamación crónica, que está en el origen de la artritis reumatoide, y se basa en un efecto sinérgico de ciertas fibras dietéticas en combinación con antioxidantes, enzimas, aminoácidos, minerales y/o vitaminas.

Con este fin, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la artritis reumatoide que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos fibras dietéticas prebióticas,

antioxidantes que comprenden polifenoles, enzimas que comprenden al menos una enzima amilolítica, al menos una vitamina liposoluble, y glutamina como se expone en las reivindicaciones adjuntas.

Según la invención, estos compuestos se pueden ofrecer como suplemento de alimentos, ingredientes alimentarios funcionales o como ingredientes farmacéuticos con el fin de preparar una composición para su administración oral para la prevención y/o tratamiento de la artritis reumatoide.

El núcleo de esta invención es que se reconocen las causas multidimensionales de la artritis con el fin de ofrecer un enfoque múltiple, que compensa paso a paso los diferentes procesos bioquímicos involucrados, y, por lo tanto, mejora las condiciones de tipos específicos de células. Estas células específicas son los enterocitos, colonocitos, hepatocitos, células inmunes, osteoblastos y la flora intestinal. Los diferentes ingredientes de la composición según la invención se centran en equilibrar y optimizar las funciones metabólicas y bioquímicas de estas células. Solo si están presentes suficientes elementos esenciales, aparece sinergia y se inicia el proceso de curación.

La composición según la invención preferentemente contiene al menos cuatro grupos de ingredientes: fibras dietéticas prebióticas, enzimas, antioxidantes y opcionalmente también una mezcla de minerales, vitaminas y aminoácidos. Además, se pueden añadir ingredientes adicionales, que mejoran el efecto de otros ingredientes y pueden consistir en enzimas.

Como tal, la composición según la invención puede contener al menos el 20 % en peso, preferentemente al menos el 60 % en peso, más preferentemente al menos el 80 % en peso de fibra dietética prebiótica, siendo el total de la composición del 100 % en peso. Además, la composición según la invención puede contener al menos el 1 % en peso, preferentemente al menos el 2 % en peso, más preferentemente al menos el 8 % en peso de antioxidantes incluyendo polifenoles, siendo el total de la composición del 100 % en peso. La composición también contiene al menos una enzima amilolítica y al menos una vitamina liposoluble. Preferentemente, la composición contiene al menos el 1 % en peso, preferentemente al menos el 2 % en peso de enzimas y al menos el 1 % en peso, preferentemente al menos el 2 % en peso de una mezcla de vitaminas, oligoelementos y/o aminoácidos, siendo el total de la composición del 100 % en peso.

Un primer elemento importante en la composición según la presente invención es ofrecer fibras dietéticas prebióticas.

Las fibras dietéticas son una parte importante de una alimentación sana y equilibrada y son importantes por su papel en la salud del colon y las células del intestino delgado, es decir los colonocitos y enterocitos. Las fibras dietéticas pueden prevenir que resulten dañadas.

Las fibras dietéticas generalmente se consideran la parte difícil de digerir de las plantas o alimentos vegetales. Son hidratos de carbono, más específicamente poli- y oligosacáridos sin almidón, lignina, y, principalmente proceden de las paredes celulares vegetales que no pueden ser hidrolizadas por las enzimas digestivas humanas. Sin embargo, a menudo pueden ser fermentadas por las bacterias intestinales para producir hidrógeno, metano, dióxido de carbono, agua y ácidos grasos de cadena corta (AGCC).

Su función es diferente en el intestino delgado y grueso. Su función principal en el intestino delgado es mejorar la viscosidad, mientras que en el intestino grueso es servir como sustrato para la flora intestinal con el fin de producir los ácidos grasos de cadena corta.

Los ácidos grasos de cadena corta son muy beneficiosos para el desarrollo de las células intestinales y por lo tanto forman una de las ventajas más importantes de las fibras dietéticas.

Los ácidos grasos de cadena corta son subproductos de la fermentación de las fibras dietéticas solubles en el colon. Los AGCC están involucrados en numerosos procesos fisiológicos que promueven la salud. Entre otras cosas estabilizan los niveles de glucosa en sangre, actuando sobre la liberación de insulina pancreática y el control hepático de glucógeno. Proporcionan el alimento a los colonocitos, en particular butirato. Suprimen la síntesis de colesterol en el hígado y reducen los niveles de colesterol LDL y triglicéridos responsables de la aterosclerosis. Reducen el pH del colon, estimulan la producción de linfocitos T auxiliares, anticuerpos, etc., y mejoran las propiedades de barrera intestinal.

En esta invención las fibras dietéticas solubles, preferentemente, también se usan en forma de grandes cadenas de polisacáridos, es decir, en forma de cadenas cortas, es decir, oligosacáridos. Cuando se consumen fibras solubles, la porción no digerida sirve como sustrato para la flora intestinal. Dependiendo del tipo de fibra soluble, se estimulan diferentes grupos de bacterias. Por tanto, la presente invención propone el uso preferente de al menos dos tipos de fibra con el fin de obtener un resultado óptimo. Varios estudios clínicos han demostrado que la administración de oligosacáridos tales como fructo-oligosacáridos (FOS), galacto-oligosacáridos (GOS o GaOS), gluco-oligosacáridos (GOS o GluOS) o xilo-oligosacáridos (XOS) puede aumentar el número de bacterias beneficiosas mientras se reduce la población de bacterias dañinas.

También se han definido como prebióticos varias fibras dietéticas, tales como los oligosacáridos analizados. Para que un ingrediente alimentario se pueda clasificar como prebiótico debe cumplir los siguientes criterios: (i) no debe ser hidrolizado ni absorbido en el tracto gastrointestinal superior, (ii) debe ser fermentado selectivamente por una o un número limitado de bacterias potencialmente beneficiosas para el colon, y (iii) debe ser capaz de alterar la microflora del colon hacia una composición más saludable, aumentando las bacterias beneficiosas y reduciendo las bacterias dañinas o de putrefacción.

Puesto que las fibras dietéticas proporcionan una amplia gama de beneficios nutricionales y de salud, se añaden a muchos productos alimenticios y se proporcionan como suplementos alimenticios separados o composiciones prebióticas.

El documento WO 2007/050656 A2, por ejemplo, describe un suplemento alimentario a base de fibras dietéticas. El suplemento alimentario es una formulación de fibra que comprende en su forma de realización principal goma guar parcialmente hidrolizada (GGPH) y fructo-oligosacáridos (FOS), en la que la formulación de la fibra dietética presenta un potencial prebiótico superior al potencial prebiótico de la GGPH y los FOS individualmente.

El documento WO 2004/052121 describe composiciones prebióticas que comprenden fibras solubles, en particular fructo-oligosacáridos (FOS) y galacto-oligosacáridos (GOS) y su uso en el tratamiento de la prevención de trastornos del tracto gastrointestinal, tales como enfermedad inflamatoria del intestino (EII), diarrea y estreñimiento.

El documento US 2008/0261919A1 describe composiciones sinérgicas que comprenden componentes prebióticos seleccionados de un grupo grande que comprenden, entre muchos otros almidón modificado o no modificado y sus hidrolizados parciales, fructo-oligosacáridos, trans-galacto-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos (XOS), betaglicano y sus hidrolizados parciales, y, si se desea otros extractos de plantas, componentes minerales, vitaminas y aditivos.

Todas las composiciones descritas anteriormente se refieren a mezclas de prebióticos de fibras dietéticas y proporcionan algún tipo de efecto beneficioso para la salud estimulando los microorganismos presentes predominantemente en el intestino grueso. Sin embargo, ninguna de las composiciones consigue estimular la flora microbiana intestinal de manera óptima.

El documento WO 2004/052121 describe una mezcla de fructo-oligosacáridos (FOS) y galacto-oligosacáridos (GOS) y sus efectos beneficiosos, así como la sinergia entre estas dos fibras prebióticas. En otras formas de realización descritas, también están comprendidos en la composición otros oligosacáridos prebióticos tales como los xilo-oligosacáridos (XOS).

Por tanto, estas dos publicaciones describen composiciones que comprenden más compuestos prebióticos, y así proporcionarán una nutrición más variada a las bacterias microbianas beneficiosas. Una flora microbiana saludable ayuda a restaurar la función de barrera de la pared del colon.

En una posible forma de realización de la presente invención, se pueden añadir ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Los AGCC pueden reemplazar a las fibras en la composición o se pueden añadir a las fibras en la composición.

Preferentemente, en la composición se usa una combinación de fructo-oligosacáridos (FOS), xilo-oligosacáridos (XOS) y gluco-oligosacáridos (GOS). La invención sin embargo no se limita a los tipos mencionados de fibras dietéticas. También se pueden usar en la composición todas las otras fibras dietéticas consideradas adecuadas por el experto en la materia.

Un segundo elemento importante de la composición de acuerdo con esta invención es ofrecer antioxidantes. La inflamación crónica genera estrés oxidativo que a su vez produce la inflamación, que a su vez genera estrés oxidativo. El uso de antioxidantes en la composición según la invención rompe esta espiral.

En condiciones normales, el cuerpo forma las especies de oxígeno reactivas (ROS) que se denominan radicales libres primarios y se protege contra ellas con la producción de antioxidantes primarios como la superóxido dismutasa (SOD), la catalasa, la peroxidasa y otras enzimas especializadas. Por lo tanto, los antioxidantes primarios son antioxidantes para neutralizar los radicales libres primarios tales como el radical hidroxilo ($^{\cdot}OH$) y el radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$).

Sin embargo, si hay presentes demasiados radicales libres primarios, no se eliminarán y formarán radicales libres secundarios en una reacción en cadena. Un ejemplo típico es la peroxidación de los lípidos, causando arteroscleroSis.

La defensa contra estos radicales libres secundarios puede proceder de antioxidantes secundarios, como la vitamina A, la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina E (tocoferoles, tocotrienoles), antioxidantes polifenólicos (resveratrol, flavonoides), carotenoides (licopeno, carotenos, luteína), glutatión, la coenzima Q10 (ubiquinon), selenio, cinc y/o cobre.

Por lo tanto, los antioxidantes secundarios son antioxidantes para neutralizar moléculas orgánicas, tales como proteínas y grasas, que han reaccionado con un superóxido muy reactivo y han recibido un radical libre. Esto evitará que los radicales libres se propaguen y produzcan más daño. Los radicales libres que interactúan con otras moléculas diana adquieren una configuración estable de electrones y convertirán las moléculas diana en radicales, que en este documento se denominan radicales libres secundarios. Así, comienza una reacción en cadena que se propagará hasta que dos radicales se encuentren entre sí y cada uno contribuya con su electrón no apareado para formar un enlace covalente que los una.

Ejemplos de antioxidantes secundarios interesantes que se pueden usar en una composición de acuerdo con la invención son: flavonoides tales como quercetina y epicatequina, que se pueden obtener a partir de *Camellia sinensis* y/o *Citrus aurantium;* polifenoles y antocianinas que se pueden obtener de *Punica granatum, Curcuma longa* y/o *Crocus sativus.*

La administración de solo antioxidantes secundarios no eliminará la fuente de su creación, y por lo tanto puede tener un efecto limitado. Preferentemente, la composición comprende una combinación de antioxidantes primarios y antioxidantes secundarios.

Una clase separada de moléculas, que también se puede usar en una composición de acuerdo con la invención, se identifica en el presente documento como antioxidantes indirectos. Estos antioxidantes indirectos consisten en ácidos grasos poliinsaturados, que ayudan a prevenir la formación de radicales libres. Las investigaciones demuestran que los ácidos grasos omega-3 reducen la inflamación. Una reducción de la inflamación significa menos generación de radicales libres y por lo tanto una protección indirecta contra la oxidación. La evidencia clínica sugiere que el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA), es decir, los dos ácidos grasos omega-3 que se encuentran en el aceite de pescado, o ácido α-linolénico (ALA), obtenido, por ejemplo, a partir semillas de lino, son ácidos grasos que son beneficiosos en esta composición.

Como tal, los antioxidantes en la composición de acuerdo con la invención pueden ser una combinación de al menos un antioxidante primario y/o al menos un antioxidante secundario y/o al menos un antioxidante indirecto.

Preferentemente, la composición según la invención también contiene al menos un tercer elemento clave, es decir, enzimas que ayudan al sistema digestivo.

Las enzimas amilolíticas, lipolíticas y proteolíticas ayudan en la reducción de la sobrecarga en el sistema digestivo. Las enzimas proteolíticas como la bromelina, natoquinasa, proteasa, serapeptidasa o la papaína también pueden ayudar a reducir las lesiones y la inflamación. Las enzimas proteolíticas se pueden añadir para reducir la inflamación y por su acción fibrinolítica.

Un cuarto elemento opcional en la composición de acuerdo con esta invención es una mezcla de minerales, vitaminas y aminoácidos, que proporcionan los cofactores y coenzimas necesarias con el fin de optimizar la acción de los otros ingredientes.

Como tal, preferentemente, las fibras dietéticas prebióticas se complementan con elementos que estimulan la restauración y renovación de los colonocitos. Ejemplos de estos factores estimulantes son aminoácidos como la glutamina, lisina, metionina, cisteína, vitaminas como la vitamina A, C, D, E, B6, B9, B12, y oligoelementos tales como el cinc, selenio y cobre. Las vitaminas liposolubles juegan un papel importante. Ejemplos de vitaminas liposolubles son la vitamina A, vitamina E, vitamina K y vitamina D.

La glutamina, en particular, es un aminoácido muy interesante en la composición según la invención, ya que ayuda en la restauración de los colonocitos.

La sinergia de los diferentes ingredientes de la composición solamente aparece cuando están presentes al mismo tiempo suficientes ingredientes de los diferentes elementos. Por lo tanto, hay una cierta libertad en la elección de los ingredientes. Muchos ingredientes son beneficiosos para más de un tipo de célula. La sinergia de los elementos es esencial para el tratamiento de la inflamación crónica, que es la causa de la artritis reumatoide. Hemos comprobado que la artrosis a menudo es consecuencia de la artritis reumatoide, y, por lo tanto, esta composición también reducirá los síntomas de la artrosis. Este efecto se obtiene sin necesidad de proporcionar aminosacáridos como la glucosamina en la composición según la invención.

Los cuatro elementos para el tratamiento se pueden ofrecer en forma de composiciones separadas o combinadas. Para el tratamiento óptimo de la artritis reumatoide, son necesarios todos los cuatro elementos.

Según la invención, la composición puede contener del 20-90 % en peso de fibras dietéticas, del 1-20 % en peso de antioxidantes, del 1-20 % en peso de enzimas, del 1-20 % de vitaminas y opcionalmente minerales, y opcionalmente del 1-40 % de aminoácidos, en el que el total de la composición es del 100 % en peso. La Tabla 5 proporciona un ejemplo de intervalos preferidos de los componentes de una posible composición de acuerdo con las invenciones.

Las Tablas 6, 7 y 8 son ejemplos de composiciones específicas de acuerdo con las realizaciones de las invenciones. Se debe tener en cuenta que las variaciones de las concentraciones de los diferentes ingredientes en un 10 a 20 % o superior aún darán lugar a composiciones que son suficientemente eficaces y están dentro del alcance de la presente invención. Se recomienda el tratamiento con una dosis diaria de 2,5 g a 7,5 g de estas composiciones. Cabe señalar que se puede considerar que son útiles tanto dosis más altas como dosis más bajas.

En una realización preferida de la presente invención, la composición se proporciona en una formulación sustancialmente seca.

En una formulación seca, la composición se conserva más tiempo y las posibles enzimas comprendidas en la composición no estarán en estado activo. Esto eliminará el riesgo de que las enzimas inicien la digestión y la escisión de las fibras antes de que la composición entre en el tracto gastrointestinal humano.

De este modo la composición se proporciona preferentemente en una formulación tal como un polvo, posiblemente comprimido, por ejemplo en una tableta o píldora, o encapsulada, por ejemplo, en una cápsula de gelatina. Las fibras, antioxidantes, enzimas y vitaminas pueden ser parte de composiciones separadas o combinadas.

Ensayo clínico:

La artritis reumatoide (AR) es una forma de artritis inflamatoria que causa dolor y daños en las articulaciones. La AR ataca el revestimiento de las articulaciones (sinovia), causando hinchazón que puede producir dolor y pinchazos, y, finalmente, la deformidad. Es probable que la AR se produzca como resultado de una compleja combinación de factores, incluyendo los genes de la persona; el estilo de vida, como el tabaquismo y la dieta; y las cosas en el entorno de la persona, incluyendo las bacterias o los virus.

Las complicaciones musculoesqueléticas son manifestaciones frecuentes y bien reconocidas en la enfermedad inflamatoria del intestino (EII), y afectan hasta un 33 % de los pacientes con EII. El fuerte vínculo entre el intestino y el sistema osteo-articular está indicado por muchas observaciones clínicas y experimentales [11-13].

El presente estudio investiga la hipótesis de que el desequilibrio en las bacterias que viven en el tracto intestinal de una persona es responsable, al menos en parte, del desarrollo de la artritis reumatoide.

Se han usado los biomarcadores de la artritis reumatoide (AR), incluyendo el factor reumatoide (FR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), los anticuerpos anti-CCP, la alta sensibilidad a la proteína C reactiva (AS-PCR) y los biomarcadores de recambio de hueso y cartílago. Los biomarcadores se han evaluado antes del tratamiento y a los 3 y 6 meses después del tratamiento, con el fin de determinar si los cambios están relacionados con el tratamiento.

En este estudio, se ha examinado el tratamiento de personas a ensayo con una composición de ensayo de 5 g al día durante al menos 6 meses. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Se ha evaluado el impacto de la ingestión oral de una composición de prueba sobre las variables clínicas asociadas a la inflamación y sobre la salud general de los pacientes con AR.

En un primer grupo de personas a ensayo se ha usado una primera composición de ensayo que contiene solamente un suplemento prebiótico, como se muestra en la Tabla 2.

En un segundo grupo de personas a ensayo se ha usado una segunda composición de ensayo que contiene un suplemento prebiótico con una mezcla de antioxidantes, como se muestra en la Tabla 3.

En un tercer grupo de personas a ensayo se ha usado una tercera composición de ensayo que contiene un suplemento prebiótico con una mezcla de enzimas y antioxidantes, como se muestra en la Tabla 4.

En un cuarto grupo de personas a ensayo se ha usado una cuarta composición de ensayo que contiene un suplemento prebiótico con una mezcla de enzimas, antioxidantes y un complejo de vitaminas, minerales y aminoácidos, como se muestra en la Tabla 5.

Todas las personas del ensayo se asignaron al azar para recibir composiciones de ensayo o placebo durante 6 meses.

Resultados:

El estudio mostró que después de seis meses la primera composición de ensayo produjo una reducción moderada de los niveles de dolor, pero no dio lugar a ninguna mejora clínicamente significativa de la actividad de la enfermedad cuando se evalúa el grupo de estudio en su conjunto.

En el segundo grupo de personas a ensayo, se observó que la suplementación de la dieta con fibras prebióticas y

antioxidantes produjo una reducción significativa de los biomarcadores de la artritis reumatoide (AR).

En el tercer grupo de personas a ensayo, la suplementación de la dieta con fibras prebióticas, una mezcla de enzimas y antioxidantes produjo una reducción significativa de los biomarcadores de la artritis reumatoide (AR), que fue significativamente mayor que en el segundo grupo de personas a ensayo.

Finalmente, en el cuarto grupo de personas a ensayo, la suplementación de la dieta con fibras prebióticas, una mezcla de enzimas, antioxidantes y un complejo de vitaminas, minerales y aminoácidos produjo una reducción significativamente mayor de los biomarcadores de la artritis reumatoide (AR) que en el tercer grupo de personas a ensayo. Todas las personas del grupo también mostraron reducciones significativas en los niveles de dolor.

Por lo tanto, se pueden observar una cascada clara de mejoras de los síntomas y los biomarcadores entre las diferentes composiciones debido a la sinergia de los diferentes ingredientes de la composición, es decir, fibras prebióticas dietéticas, antioxidantes que comprenden polifenoles, enzimas que comprenden una enzima amilolítica, aminoácidos que incluyen glutamina, y elementos adicionales tales como vitaminas, en particular vitaminas liposolubles.

Tabla 1: Resultados de la prueba de un ensayo clínico usando cuatro composiciones de ensayo de las Tablas 2-5.

| Composición del grupo de ensayo | Mejora de los síntomas ** | Mejora de los biomarcadores *** |
|---|---|---|
| Grupo 1 (n* = 25)<br>Primera composición de ensayo de prebióticos (Tabla 2) | + | - |
| Grupo 2 (n = 22)<br>Segunda composición de prebióticos y antioxidantes (Tabla 3) | ++ | + |
| Grupo 3 (n = 23)<br>Tercera composición de ensayo de prebióticos, enzimas y antioxidantes (Tabla 4) | ++ | ++ |
| Grupo 4 (n = 26)<br>Cuarta composición de ensayo de prebióticos, enzimas, antioxidantes, vitaminas, minerales y aminoácidos (Tabla 5) | +++ | +++ |
| Placebo (n = 25) | - | - |
| * n, número de personas a ensayo;<br>** reducciones en los niveles de dolor<br>*** Reducción de los biomarcadores de la artritis reumatoide (AR), incluyendo el factor reumatoide (FR), la velocidad de sedimentación globular (VSG), los anticuerpos anti-CCP, la alta sensibilidad a la proteína C reactiva (AS-PCR) y los biomarcadores de recambio de hueso y cartílago;<br>+ mejora significativa ( "+++" indica una mejora significativa mayor que "++", que a su vez indica una mejora significativa superior a "+");<br>- sin efecto. | | |

Tabla 2: Primera composición de prueba de prebióticos.

| Ingredientes | Porción (+/- 5 g/día) | % en peso |
|---|---|---|
| Fibras dietéticas (FOS, GOS, XOS) | 5,000 g | 100,00 % |
| TOTAL | 5,000 g | 100 % |

Tabla 3: Segunda composición de ensayo de prebióticos y antioxidantes.

| Ingredientes | Porción (+/- 5 g/día) | % en peso | Intervalo preferido (mínimo - máximo) | |
|---|---|---|---|---|
| Fibras dietéticas (FOS, GOS, XOS) | 4,900 g | 98,00 % | 4,00 - 4,95 g | 80,00 - 99,00 % |
| Antioxidantes (polifenoles) | 0,100 g | 2,00 % | 0,05 - 1,00 g | 1,00 - 20,00 % |
| TOTAL | 5,000 g | 100 % | 5,000 g | 100 % |

Tabla 4: Tercera composición de ensayo de prebióticos, antioxidantes y enzimas.

| Ingredientes | Porción (+/- 5 g/día) | % en peso | Intervalo preferido (mínimo - máximo) | |
|---|---|---|---|---|
| Enzimas (xilanasa, pectinasa, lactasa, amilasa, lipasa, proteasas) | 0,100 g | 2,00 % | 0,05 - 1,00 g | 1,00 - 20,00 % |
| Fibras dietéticas (FOS, GOS, XOS) | 4,800 g | 96,00 % | 3,00 - 4,80 g | 60,00 - 96,00 % |
| Antioxidantes (polifenoles) | 0,100 g | 2,00 % | 0,45 - 1,00 g | 1,00 - 20,00 % |
| TOTAL | 5,000 g | 100 % | 5,000 g | 100 % |

Tabla 5: Cuarta composición de ensayo de prebióticos, antioxidantes, enzimas, vitaminas, minerales y aminoácidos.

| Ingredientes | Porción (+/- 5 g/día) | % en peso | Intervalo preferido (mínimo - máximo) | |
|---|---|---|---|---|
| Enzimas (xilanasa, pectinasa, lactasa, amilasa, lipasa, proteasa) | 0,100 g | 2,00 % | 0,05-1,00 g | 1,00 - 20,00 % |
| Fibras dietéticas (FOS, GOS, XOS) | 4,025 g | 80,50 % | 1,00 - 4,50 g | 20,00 - 90,00 % |
| Glutatión | 0,250 g | 5,00 % | 0,10 - 0,40 g | 2,00 - 8,00 % |
| Omega 3 (EPA, DHA) | 0,150 g | 3,00 % | 0,00 - 2,00 g | 0,00 - 40,00 % |
| Vitaminas (A, C, D, E, B6, B9) y minerales (cinc, cobre, selenio) | 0,075 g | 1,50 % | 0,05 - 1,00 g | 1,00 - 20,00 % |
| Antioxidantes (polifenoles) | 0,100 g | 2,00 % | 0,05 - 1,00 g | 1,00 - 20,00 % |
| Calcio y vitamina D3 y K | 0,100 g | 2,00 % | 0,05 - 1,00 g | 1,00 - 20,00 % |
| Aminoácidos (glutamina, lisina, metionina, cisteína) | 0,200 g | 4,00 % | 0,05 - 2,00 g | 2,00 - 40,00 % |
| TOTAL | 5,000 g | 100 % | 5,000 g | 100 % |

Tabla 6: Ejemplo de una composición específica de acuerdo con una realización de la invención.

| Ingredientes | Porción (+/- 5 g/día) | % en peso |
|---|---|---|
| Xilanasa | 2,5 mg | 0,05 |
| Amilasa | 5,0 mg | 0,10 |
| Proteasa | 5,0 mg | 0,10 |
| Omega 3 | 100,0 mg | 2,00 |
| Inulina | 1,075 g | 21,50 |
| Dextrina | 2,123 g | 42,45 |
| Salvado de cebada | 1,075 g | 21,50 |
| Glutamina | 250,0 mg | 5,00 |
| Vitamina D3 y K | 25,0 mg | 0,50 |
| Extracto de granada (polifenoles) | 65,0 mg | 1,30 |
| Extracto de cítricos (polifenoles) | 50,0 mg | 1,00 |
| Cisteína | 200,0 mg | 4,00 |
| Lisina | 25,0 mg | 0,50 |
| TOTAL | 5,0 g | 100 % |

Tabla 7: Ejemplo de una composición específica de acuerdo con otra realización de la invención.

| Ingredientes | Porción (+/- 5 g/día) | % en peso |
|---|---|---|
| Xilanasa | 2,5 mg | 0,05 |
| Amilasa | 5,0 mg | 0,10 |
| Proteasa | 5,0 mg | 0,10 |
| Omega 3 | 100,0 mg | 2,00 |
| Inulina | 1,075 g | 21,50 |
| Dextrina | 2.120 g | 42,40 |
| Salvado de cebada | 1,075 g | 21,50 |
| Glutamina | 250,0 mg | 5,00 |
| Vitamina D3 y K | 25,0 mg | 0,50 |
| Vitamina A | 2,5 mg | 0,05 |
| Extracto de granada (polifenoles) | 65,0 mg | 1,30 |
| Extracto de cítricos (polifenoles) | 50,0 mg | 1,00 |
| Cisteína | 200,0 mg | 4,00 |
| Lisina | 25,0 mg | 0,50 |
| TOTAL | 5,0 g | 100 % |

Tabla 8: Ejemplo de una composición específica de acuerdo con otra realización de la invención.

| Ingredientes | Porción (+/- 5 g/día) | % en peso |
|---|---|---|
| Xilanasa | 2,5 mg | 0,05 |
| Amilasa | 5,0 mg | 0,10 |
| Proteasa | 5,0 mg | 0,10 |
| Omega 3 | 100,0 mg | 2,00 |
| Inulina | 1,075 g | 21,50 |
| Dextrina | 2.120 g | 42,40 |
| Salvado de cebada | 1,075 g | 21,50 |
| Glutamina | 250,0 mg | 5,00 |
| Vitamina D3 y K | 25,0 mg | 0,50 |
| Vitamina A | 2,5 mg | 0,05 |

| Ingredientes | Porción (+/- 5 g/día) | % en peso |
|---|---|---|
| Extracto de granada (polifenoles) | 62,0 mg | 1,24 |
| Extracto de cítricos (polifenoles) | 50,0 mg | 1,00 |
| Catalasa | 1,0 mg | 0,02 |
| Superóxido dismutasa (SOD) | 2,0 mg | 0,04 |
| Cisteína | 200,0 mg | 4,00 |
| Lisina | 25,0 mg | 0,50 |
| TOTAL | 5,0 g | 100 % |

Referencias

1- Furfaro N.New therapeutic options in rheumatoid arthritis: a focus on interleukin-6 blockade. J Infus Nurs. 2011 Mar-Apr; 34(2):107-15.

2- Trieb K, Hofstaetter SG. Treatment strategies in surgery for rheumatoid arthritis. Eur J Radiol. 2009 Aug; 71(2):204-10.

3- Thomson S, Udalova IA. Quantitative measurement of cytokine expression in synoviocytes derived from rheumatoid arthritis patients. Methods Mol Biol. 2009; 512:233-48.

4- Wang Q, Ma Y, Liu D, Zhang L, Wei W. The Roles of B Cells and Their Interactions with Fibroblast-Like Synoviocytes in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. Int Arch Allergy Immunol. 2011 Feb 2; 155(3):205-211.

5- Woolley DE, Crossley MJ, Evanson JM. Collagenase at sites of cartilage erosion in the rheumatoid joint. Arthritis Rheum. 1977 Jul-Aug; 20(6):1231-9.

6- Jalava S, Reunanen K. Healing of erosions in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol 1982; 11(2):92-100.

7- Jijith Krishnan, Document on Rhuematoid arthritis". Pn.lifehugger.com. http://pn.lifehugger.com/doc/459/An_approach_to_Earl_ Arthritis. Retrieved March 3, 2011.

8- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 Jun 15; 59(6):762-84.

9- Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. Am J Med. 2007 Nov; 120(11):936-9.

10- Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. Joint Bone Spine. 2001 Mar; 68(2):130-43.

11- Tatiana Sofia Rodriguez-Reyna, Cynthia Martinez-Reyes, Jesús Kazúo Yamamoto-Furusho. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009 November 28; 15(44): 5517-5524.

12- Severijnen AJ, van Kleef R, Hazenberg MP, van de Merwe JP. Cell wall fragments from major residents of the human intestinal flora induce chronic arthritis in rats. J Rheumatol 1989; 16:1061-8.

13- Zhang X, Rimpilainen M, Hoffmann B, Simelyte E, Aho H, Toivanen P. Experimental chronic arthritis and granulomatous inflammation induced by bifidobacterium cell walls. Scand J Immunol 2001; 54:171-9.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos

(i) fibras dietéticas prebióticas;
(ii) antioxidantes que comprenden polifenoles;
(iii) enzimas que comprenden al menos una enzima amilolítica;
(iv) vitaminas liposolubles que comprenden vitamina D y/o vitamina A; y
(v) aminoácidos que comprenden al menos glutamina.

2. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dichas fibras dietéticas prebióticas contienen al menos xilo-oligosacáridos (XOS) y gluco-oligosacáridos (GuOS).

3. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que las fibras dietéticas prebióticas contienen al menos tres oligosacáridos diferentes seleccionados del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos (FOS), xilo-oligosacáridos (XOS), gluco-oligosacáridos (GuOS) y/o galacto-oligosacárido (GaOS).

4. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, por lo que la fibra dietética prebiótica contiene oligosacáridos y/o polisacáridos seleccionados del grupo que consiste en fructo-oligosacáridos (FOS), xilo-oligosacáridos (XOS), gluco-oligosacáridos (GuOS), galacto-oligosacárido (GaOS), polidextrosa, inulina, dextrina o una de sus combinaciones.

5. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que los antioxidantes son una combinación de

- al menos un antioxidante primario seleccionado del grupo que consiste en superóxido dismutasa, catalasa y/o peroxidasa, o una de sus combinaciones, y
- al menos un antioxidante secundario seleccionado del grupo que consiste en
flavonoides como la quercetina y la epicatequina que se pueden obtener a partir de *Camellia sinensis* y/o *Citrus aurantium*,
polifenoles y antocianinas que se pueden obtener a partir de *Punica granatum*, *Curcuma longa* y/o *Crocus sativus*,
vitamina A, vitamina C, vitamina E, antioxidantes polifenólicos, carotenoides, glutatión, coenzima Q10, selenio, cinc, y/o cobre, o una de sus combinaciones.

6. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con lo que los antioxidantes contienen al menos un ácido graso poliinsaturado.

7. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, con lo que los antioxidantes contienen polifenoles, flavonoides y/o antocianina obtenidos de *Punica granatum*, *Curcuma longa*, *Citrus aurantium*, *Crucus sativum*, arándano, o una de sus combinaciones.

8. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, con lo que las enzimas además contienen enzimas seleccionadas de los grupos de enzimas proteolíticas y/o lipolíticas.

9. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con lo que además contiene

- vitaminas seleccionadas del grupo de la vitamina A, vitamina C, vitamina D, vitamina E, vitamina B6, vitamina B9 y/o vitamina B 12 o una de sus combinaciones;
- oligoelementos seleccionados del grupo del cinc, cobre y/o selenio o una de sus combinaciones; y/o
- aminoácidos seleccionados del grupo de la lisina, metionina y/o cisteína o una de sus combinaciones.

10. Una composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, con lo que contiene

20-90 % en peso de fibras dietéticas,
1-20 % en peso de antioxidantes,
1-20 % en peso de enzimas,
1-20 % en peso de vitaminas y opcionalmente oligoelementos,
1-40 % en peso de aminoácidos,

siendo el total de la composición del 100 % en peso.

11. Una composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, con lo que contiene dichas fibras dietéticas prebióticas en una cantidad del

0-30 % en peso, preferentemente del 5-15 % en peso de fructo-oligosacáridos,
0-30 % en peso, preferentemente del 5-20 % en peso de gluco-oligosacáridos,
0-40 % en peso, preferentemente del 15-30 % en peso de xilo-oligosacáridos,

siendo el total de la composición del 100 % en peso.

12. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con lo que además contiene ácidos grasos de cadena corta en combinación con la fibra dietética prebiótica.

13. Composición para su uso en el tratamiento de la artritis reumatoide de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, con lo que contiene del 2 al 10 % en peso de glutamina, preferentemente de aproximadamente el 4 al 5 % en peso, siendo el total de la composición del 100 % en peso.

14. Suplemento alimentario para su uso en la prevención o tratamiento de la artritis reumatoide que contiene una composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15. Alimento funcional para su uso en la prevención o tratamiento de la artritis reumatoide y la reducción de los síntomas de la artrosis que contiene una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.