

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 874**

51 Int. Cl.:

A61K 31/35 (2006.01)

A61K 31/593 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 36/185 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61K 33/06 (2006.01)

A23L 33/155 (2006.01)

A23L 33/105 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011** **E 11170436 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018** **EP 2397136**

54 Título: **Composición antiinflamatoria**

30 Prioridad:

17.06.2010 FR 1054807

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

04.07.2018

73 Titular/es:

**SP2L (100.0%)
4 avenue Pierre Semard Les Marches du Palais
84000 Avignon, FR**

72 Inventor/es:

MATHEZ, LAETITIA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 674 874 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición antiinflamatoria

5 La presente invención se refiere a una nueva composición nutricional que tiene propiedades antiinflamatorias. Más particularmente, esta composición es útil para la prevención o el tratamiento de la inflamación y, en particular, del dolor inducido por la inflamación. Finalmente, la composición según la invención es particularmente útil para la prevención y el tratamiento de la inflamación de las articulaciones, la osteoartritis y otras enfermedades degenerativas de las articulaciones.

10 La inflamación se caracteriza como un tipo de respuesta inmune no específica llevada a cabo por el cuerpo en respuesta a una infección, irritación o lesión. Los síntomas típicos de la inflamación son enrojecimiento, sensación de calor, hinchazón y dolor. En general, la inflamación es fuertemente regulada por el organismo. Sin embargo, cuando los medios fisiológicos de control de la inflamación son inoperantes o inhibidos, la inflamación se desarrolla y puede convertirse en la causa de ciertas enfermedades como la osteoartritis, la aterosclerosis, las enfermedades inflamatorias del intestino o artritis reumatoide.

15 Millones de personas sufren de dolor inducido por la inflamación del tejido conectivo, incluida la inflamación de las articulaciones. El término artritis se refiere a las condiciones en las que se puede observar la inflamación de las articulaciones. Los síntomas característicos de una inflamación de las articulaciones son: dolor en los tendones inflamados, al realizar esfuerzos (solo al comienzo del esfuerzo, luego desaparecen con el calentamiento en caso de inflamación leve), punzadas incluso en reposo o dolor crónico en casos más severos, posiblemente con: inflamación (enrojecimiento, sensación de calor) e hinchazón de la articulación (bursitis) y finalmente movilidad reducida.

20 La inflamación de las articulaciones también está presente en la osteoartritis, común en los ancianos.

25 En la actualidad, las enfermedades inflamatorias generalmente se tratan con fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos. Los compuestos esteroideos se basan en el uso de sustancias hormonales como la cortisona. Los compuestos no esteroideos son los más comúnmente utilizados, como el paracetamol, la aspirina, el ibuprofeno o el naproxeno. Estos medicamentos causan la mayoría de las veces efectos secundarios indeseables, como acidez estomacal, hemorragia digestiva, úlceras, insuficiencia renal, presión arterial alta o problemas de audición. Además, los fármacos esteroideos han mostrado otros efectos secundarios indeseables tales como trastornos metabólicos (osteoporosis, hipocalcemia, alcalosis metabólica, retraso del crecimiento en los niños, retraso en la cicatrización) o trastornos psíquicos (excitación, confusión, depresión).

30 Además de estos tratamientos paliativos u operaciones quirúrgicas severas (prótesis...), recientemente han aparecido composiciones del tipo fármaco, complementos alimenticios o nutracéuticos, desarrolladas para prevenir y/o tratar la inflamación. De hecho, las composiciones herbales son generalmente bien toleradas por el organismo y no inducen efectos secundarios graves. Las composiciones herbales también tienen la ventaja de ejercer su efecto beneficioso a través de una acción aditiva o sinérgica de diferentes compuestos químicos que actúan en múltiples sitios diana asociados con una respuesta fisiológica.

35 El solicitante ha examinado así el desarrollo de una composición a base de hierbas, que proporciona menos efectos secundarios cuando se administra diariamente en comparación con los tratamientos existentes, para la prevención y/o el tratamiento de la inflamación. En nuestra investigación, el solicitante ha identificado que la combinación específica de Harpagophytum y vitamina D tiene una ventaja para el tratamiento de la inflamación porque estos dos compuestos actúan de forma sinérgica. El término "sinergia" tal como se usa en la presente invención se refiere a un fenómeno en el que la combinación de dos o más agentes que actúan conjuntamente induce una respuesta mayor que la suma de las respuestas de cada agente individualmente.

40 Ya se han descrito composiciones que comprenden Harpagophytum, y el Harpagophytum es conocido por su uso en el tratamiento del dolor. Por ejemplo, la solicitud de patente FR2829692 describe la Formulación n. ° 3 que comprende, entre otros, Harpagophytum con una mezcla de vitaminas (vitaminas B1, B3, B6, B9 y C) para la regulación de los estados dolorosos crónicos.

45 El objeto de la presente invención es, por lo tanto, una composición que comprende Harpagophytum o harpagósido y vitamina D.

50 El Harpagophytum es una planta de la familia Pedaliaceae, cuya especie principal es Harpagophytum procumbens, comúnmente conocida como "garra del diablo" o "raíz de Windhoek". Otra especie conocida de Harpagophytum es Harpagophytum zeyheri. El Harpagophytum es una hierba perenne originaria de las regiones semidesérticas sudafricanas.

55 El Harpagophytum es una planta medicinal cuya raíz está incluida en la Farmacopea Europea para el tratamiento del dolor articular menor. Los dos ingredientes activos de Harpagophytum son los harpagósidos, especialmente el harpagósido y beta-sitosterol. Estas moléculas tienen propiedades antiinflamatorias. Las raíces de Harpagophytum también contienen flavonoides, ácidos fenólicos, quinonas, fitosteroles, azúcares, triterpenos y acetósidos.

En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende Harpagophytum en forma de un polvo o en forma de un extracto.

Las raíces secundarias de Harpagophytum pueden usarse farmacéuticamente y pueden prepararse en forma de té, en forma de polvo o ser extraídas para obtener un extracto seco o líquido.

5 Los extractos de Harpagophytum se pueden preparar mediante cualquier técnica bien conocida por los expertos en la materia, tal como extracción por destilación con vapor (hidrodestilación). Preferiblemente, el extracto de Harpagophytum se obtiene por extracción de la planta Harpagophytum, en particular por hidrodestilación o por extracción hidroalcohólica, preferiblemente etanol o metanol/agua. La ventaja de usar agua como medio de extracción es que el producto puede incorporarse directamente en el producto final sin tener que eliminar el medio de extracción de antemano.

10 Otro proceso para producir extractos de Harpagophytum se describe en la solicitud de patente WO2008/145931 cuyo contenido está incorporado en esta solicitud. Este proceso de preparación comprende una etapa de purificación de un extracto crudo de Harpagophytum en forma líquida en la fase gaseosa, mediante una técnica de extracción líquido-líquido con un disolvente orgánico elegido de ésteres, preferiblemente acetato de alquilo, para obtener una fase acuosa y una fase orgánica concentrada en harpagósido. El disolvente se elimina luego para obtener el extracto concentrado en forma líquida y dicho extracto se convierte opcionalmente para obtener un extracto en forma seca. Los métodos bien conocidos por los expertos en la técnica para convertir un extracto concentrado en forma líquida para extraer en forma seca son la eliminación de agua por flujo de aire caliente, por secado, por nebulización, por evaporación, por sublimación, por deshidratación o por adsorción en un soporte.

20 En general, los extractos de Harpagophytum comprenden 0,5 a 20% de harpagósidos, medidos por HPLC. Estos extractos ofrecen una alternativa satisfactoria al uso de polvo vegetal.

El proceso descrito en WO2008/145931 permite obtener extractos de Harpagophytum en forma líquida o seca, que comprende una concentración de harpagósido mayor o igual al 5%, o incluso mayor o igual al 35%.

25 Los extractos que se pueden usar en la presente invención son, por ejemplo, los extractos comercializados por Naturex con el nombre de Devil's Claw, o los extractos comercializados por Burgundy con el nombre de Botany Harpagophytum (5% de harpagósidos) o Botany Select Harpagophytum (20% de harpagósidos).

En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende de 100 a 3000 mg de Harpagophytum en polvo, preferiblemente de 200 a 2000 mg, más preferiblemente de 400 a 1500 mg, aún más preferiblemente de 600 a 900 mg y aún más preferiblemente 800 mg de polvo de Harpagophytum.

30 En otra realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende 50 a 3000 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 0,5 a 5% de harpagósidos, preferiblemente 100 a 1000 mg, más preferiblemente 150 a 700 mg, incluso más preferiblemente 200 a 500 mg. En un modo de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 400 mg de extracto de Harpagophytum que contiene de 0,5 a 5% de harpagósidos. En otra realización, la composición según la invención comprende 250 mg de extracto de Harpagophytum que contiene de 0,5 a 5% de harpagósidos.

35 En otra realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende 50 a 1500 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 10% de harpagósidos, preferiblemente 100 a 1000 mg, más preferiblemente 125 a 400 mg, aún más preferiblemente de 150 a 300 mg. En un modo de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 200 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 10% de harpagósidos. En otra realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 400 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 10% de harpagósidos.

40 En otra realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende de 25 a 750 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 20% de harpagósidos, preferiblemente de 50 a 500 mg, más preferiblemente de 60 a 200 mg, aun más preferiblemente de 75 a 150 mg. En un modo de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 100 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 20% de harpagósidos. En otra realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 200 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 20% de harpagósidos.

45 En otra realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende de 15 a 500 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 30% de harpagósidos, preferiblemente de 30 a 300 mg, más preferiblemente de 40 a 130 mg, más preferiblemente de 50 a 100 mg. En un modo de realización, la composición según la invención comprende 60 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 30% de harpagósidos. En otra realización, la composición según la invención comprende 120 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 30% de harpagósidos.

50 En otra realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende 12,5 a 375 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 40% de harpagósidos, preferiblemente de 25 a 250 mg, más preferiblemente de 30 a 100 mg, aún más preferiblemente 35 a 75 mg. En un modo de realización, la composición según la invención

comprende 50 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 40% de harpagósidos. En otra realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 100 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 40% de harpagósidos.

- 5 En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende de 1 a 200 mg de harpagósidos, de 1 a 100 mg, preferiblemente de 10 a 50 mg, más preferiblemente de 15 a 30 mg de harpagósidos. En un modo de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 40 mg de harpagósidos. En un modo de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 1,25 mg de harpagósidos.

- 10 En un modo de realización de la invención, la composición según la invención comprende de 0,1 a 100 mg de harpagósido, de 0,25 a 50 mg, preferiblemente de 0,5 a 25 mg, más preferiblemente de 0,6 a 12,5 mg de harpagósido. En un modo de realización, la composición de acuerdo con la invención comprende 20 mg de harpagósido. En un modo de realización, la composición según la invención comprende 0,625 mg de harpagósido.

La vitamina D es una vitamina soluble en grasa sintetizada por el cuerpo humano a partir de un derivado de colesterol bajo la acción de la radiación de luz UVB. Existe en dos formas: vitamina D2 (ergocalciferol) y vitamina D3 (colecalciferol).

- 15 En un modo de realización de la invención, la composición según la invención comprende vitamina D2 o vitamina D3 o una mezcla de ambas.

Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende vitamina D3.

La vitamina D está disponible comercialmente.

- 20 En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende de 0,5 µg a 50 µg de vitamina D, preferiblemente de 1 µg a 25 µg, más preferiblemente de 5 µg a 15 µg e incluso más preferiblemente 5 µg. a 10 µg de vitamina D.

En un modo de realización de la invención, la composición comprende Harpagophytum o harpagósidos y vitamina D, y la cantidad de Harpagophytum es de 50 a 3000 mg, la cantidad de harpagósidos es de 1 a 100 mg y la cantidad de vitamina D es de 0.5 a 50 µg.

- 25 En un modo de realización de la invención, la composición comprende polvo de Harpagophytum, o extracto de Harpagophytum con 20% de harpagósidos, o harpagósidos y vitamina D, y la cantidad de polvo de Harpagophytum es de 2400 mg, la cantidad de extracto de Harpagophytum es de 200 mg, la cantidad de harpagósidos es de 40 mg y la cantidad de vitamina D es de 5 µg.

- 30 En un modo de realización de la invención, la composición comprende polvo de Harpagophytum, o extracto de Harpagophytum con un 0,5% de harpagósidos, o harpagósidos y vitamina D, y la cantidad de polvo de Harpagophytum es 1000 mg, la cantidad de extracto de Harpagophytum es de 250 mg, la cantidad de harpagósidos es de 1,25 mg y la cantidad de vitamina D es de 5 µg.

- 35 En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende una proporción de Harpagophytum (extracto o polvo): vitamina D de 6000000:1 a 1000:1, preferiblemente de 1000000:1 a 10000:1, más preferiblemente 500000:1 a 25000:1, y aún más preferiblemente 100000:1 a 40000:1.

En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende una relación de harpagósidos: vitamina D de 200000:1 a 20:1, preferiblemente 50000:1 a 200:1, preferiblemente 50000:1 a 400:1, preferiblemente de 10 000:1 a 500:1, más preferiblemente de 6000:1 a 1000:1, e incluso más preferiblemente de 4000:1 a 2000:1.

- 40 En un modo de realización de la invención, estas relaciones están en moles de producto. En otra realización, estas relaciones son por peso del producto.

En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención también comprende calcio.

De acuerdo con la invención, el calcio se puede elegir entre los siguientes compuestos:

- 45 carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato malato de calcio, sales de calcio de ácido cítrico, gluconato de calcio, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, sales de calcio del ácido ortofosfórico, hidróxido de calcio, malato de calcio, óxido de calcio, sulfato de calcio, acetato de calcio, L-ascorbato de calcio, bisglicinato de calcio, piruvato de calcio, succinato de calcio, L-lisinato de calcio, L-pidolato de calcio y L-treonato de calcio.

Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende carbonato de calcio.

El calcio está disponible comercialmente de muchos proveedores.

- En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende 100 mg a 2000 mg de calcio, preferiblemente 200 mg a 1000 mg, más preferiblemente 300 mg a 500 mg e incluso más preferiblemente 400 mg de calcio.
- 5 Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende 800 mg de Harpagophytum en polvo y 5 µg de vitamina D, y opcionalmente 400 mg de calcio.
- Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende 400 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 0.5 a 5% de harpagósidos y 5 µg de vitamina D, y opcionalmente 400 mg de calcio.
- Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende 200 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 10% de harpagósidos y 5 µg de vitamina D, y opcionalmente 400 mg de calcio.
- 10 Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende 100 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 20% de harpagósidos y 5 µg de vitamina D, y opcionalmente 400 mg de calcio.
- Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende 60 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 30% de harpagósidos y 5 µg de vitamina D, y opcionalmente 400 mg de calcio.
- 15 Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende 50 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 40% de harpagósidos y 5 µg de vitamina D, y opcionalmente 400 mg de calcio.
- Preferiblemente, la composición de acuerdo con la invención comprende 20 mg de harpagósidos y 5 µg de vitamina D, y opcionalmente 400 mg de calcio.
- En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención puede ser un producto alimenticio, una bebida, un complemento alimenticio, un producto nutracéutico o nutricional, un producto cosmético, un producto alimenticio veterinario o un fármaco.
- 20
- En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención comprende opcionalmente uno o más excipientes o sales o aditivos farmacéutica o nutracéuticamente aceptables.
- En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención está en forma de gránulos, tabletas, comprimidos, cápsulas, solución, suspensión, jarabe, polvo, pasta, gel o crema.
- 25
- En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención se formula en una forma de dosificación sólida, semisólida o líquida mediante la adición de vehículos biológicamente o farmacéuticamente o nutracéuticamente aceptables.
- Los productos de acuerdo con la invención se administran preferentemente por vía enteral o tópica. La administración parenteral también se puede considerar. Se entiende por enteral la vía oral, sublingual, rectal, pulmonar, percutánea y local.
- 30
- En un modo de realización de la invención, las formas de dosificación específicas para la formulación de la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, formulaciones orales tales como gránulos, tabletas, cápsulas blandas o duras, polvos, soluciones para infusión, cremas, geles, emulsiones (emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, anhidras, sólidas o en microemulsión), ungüentos, enemas, suspensiones, jarabes, ampollas, inhaladores, aerosoles para la boca, inyecciones, gotas, supositorios, parches.
- 35
- En un modo de realización de la invención, la forma de dosificación que comprende la composición de la invención es única, es decir, una única cápsula o una única formulación líquida.
- Ejemplos de vehículos aceptables biológica o farmacéutica o nutracéuticamente incluyen, pero no se limitan a, tensioactivos, excipientes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, reguladores, suspensiones y sistemas de administración.
- 40
- Ejemplos de vehículos sólidos, diluyentes o excipientes incluyen, pero no se limitan a, glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa, dextrina amarilla, dextrina blanca, celulosa microcristalina, estearato de calcio, estearato de magnesio, sorbitol, jarabe de glucosa, lactosa, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido láctico, ácido L-ascórbico, alfa-tocoferol, glicerina, propilenglicol, sucroéster, ésteres de poliglicerol de ácidos grasos, sucroglicéridos, carragenanos, goma arábiga, caseína, gelatina, pectina, agar, nicotinamida, aminoácidos, sales de calcio, pigmentos.
- 45
- Ejemplos de vehículos líquidos incluyen agua destilada, solución salina, solución acuosa de glucosa, alcohol, por ejemplo, etanol, propilenglicol y polietilenglicol; y vehículos oleosos como aceites vegetales y animales, parafina o cera.
- Ejemplos de antioxidantes incluyen, pero sin limitación, tocoferol, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), antioxidantes naturales tales como extracto de romero, galato de propilo, etc.

Ejemplos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, metilparabeno, propilparabeno, sorbato de potasio, benzoato de sodio, ácido benzoico, etc. Ejemplos de tensioactivos incluyen, pero sin limitación, tensioactivos aniónicos, catiónico o no iónico, como palmitato de ascorbilo, polisorbatos, polietilenglicoles.

5 Ejemplos de agentes estabilizadores de pH o reguladores incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de sodio, ácido acético, acetato de sodio.

En otra realización de la invención, las composiciones de acuerdo con la invención se administran en forma de tabletas de liberación controlada, usando revestimientos basados en polímeros que permiten la liberación controlada mediante técnicas bien conocidas por los expertos en la técnica, tales como la microencapsulación o los sistemas de vehículos coloidales.

10 Ejemplos de agentes encapsulantes incluyen, pero no se limitan a, almidón, proteínas de origen animal tales como gelatina, proteínas de origen vegetal, caseína, pectina, alginato, agar, maltodextrinas, ligninsulfonatos, derivados de celulosa (etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa), azúcares, sorbitol, gomas.

15 Las composiciones de acuerdo con la invención están destinadas preferiblemente para seres humanos, pero también pueden administrarse a animales, en particular a animales domésticos.

En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención puede incluirse en productos alimenticios o bebidas tales como té, dulces, productos para fines culinarios, suplementos nutricionales, productos lácteos, bebidas, bebidas lácteas, sopas, sustitutos de comidas, barras nutritivas, polvos a base de leche, productos de cereales, galletas, gomas de mascar, chocolate.

20 En otra realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención se puede incluir en productos cosméticos tales como jabón, champú, pasta de dientes, soluciones para de enjuague bucal, barra de labios, cremas.

En un modo de realización de la invención, la composición según la invención permite la prevención y/o el tratamiento de la inflamación.

25 De acuerdo con la invención, el término "prevención" se refiere a la acción de la composición de acuerdo con la invención para prevenir o retrasar o limitar el desarrollo de la inflamación. El término "tratamiento" de acuerdo con la invención se refiere a la acción de la composición de acuerdo con la invención para reducir, suprimir o inhibir los síntomas relacionados con la inflamación, para frenar la progresión de la inflamación, para mejorar la condición de los sujetos a quienes se les administra la composición.

30 En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención permite la prevención y/o el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

La invención también se refiere a un método para tratar la inflamación o enfermedades inflamatorias, que comprende administrar a un sujeto una cantidad terapéutica suficiente de la composición de la invención.

35 Ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, asma, artritis, aterosclerosis, disfunciones endoteliales, osteoartritis, artritis reumatoide, rinitis alérgica, dermatitis, psoriasis, fibrosis quística, enfermedades inflamatorias del intestino, esclerosis múltiple, diabetes, trastornos neurológicos, lupus, restenosis, glomerulonefritis, alergias gastrointestinales, nefritis, conjuntivitis, eczema, bronquitis, fiebre del heno, dolor en las articulaciones, síndrome de Sjögren, esclerodermia, dermatomiositis, polimiositis, polipialgia reumática, gota, espondiloartropatías, vasculitis.

En un modo de realización preferida de la invención, la composición de acuerdo con la invención permite la prevención y/o el tratamiento del dolor inducido por la inflamación.

40 En otra realización preferida de la invención, la composición según la invención permite la prevención y/o el tratamiento de enfermedades degenerativas de las articulaciones, en particular la osteoartritis.

En un modo de realización de la invención, la composición según la invención se administra diariamente al sujeto.

En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención se administra una vez al día al sujeto.

45 En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención se administra dos veces al día al sujeto.

En un modo de realización de la invención, la composición de acuerdo con la invención se administra tres veces al día al sujeto.

Ejemplos

50 Ejemplo 1

Una persona que sufría de reumatismo de rodillas tomó diariamente durante varios meses una cápsula que contenía polvo de *Harpagophytum* (polvo de raíz que contenía un 3% de harpagósidos).

Descubrió que la sensación de rigidez en sus rodillas se atenúa un poco.

- 5 Luego, esta persona tomó simultáneamente cápsulas que contenían *Harpagophytum* en polvo y tabletas de vitamina D en forma de colecalciferol (25 µg) durante varias semanas.

Encontró una mejora significativa en la sensación de rigidez y dolor en las rodillas. Esta mejora notable continuó durante las semanas de tratamiento.

Ejemplo 2

- 10 Tres personas que sufrían de reumatismo tomaron simultáneamente cápsulas que contenían *Harpagophytum* en polvo y tabletas de vitamina D en forma de colecalciferol durante varias semanas: estas tres personas también observaron una mejora notable en el dolor y la sensación de rigidez a nivel de sus articulaciones.

Ejemplo 3

- 15 Una persona que sufría de reumatismo de las caderas tomó al mismo tiempo cápsulas que contenían *Harpagophytum* en polvo y tabletas de vitamina D en forma de colecalciferol (800 UI, es decir, 20 mcg) durante varias semanas: notó una mejora notable de su dolor a nivel de cadera y una disminución en la rigidez de sus articulaciones.

Luego agregó calcio a este tratamiento (1000 mg por día como carbonato de calcio) durante varias semanas y observó una mejora aún mayor en su dolor.

Ejemplo 4

Materiales y métodos

- 20 Cultivo celular

Se siembran células RAW 264.7 en una placa de 48 pocillos y se incuban durante la noche a 37°C, 5% de CO₂. Al día siguiente, las células son pretratadas durante 1 hora con los productos de prueba y sus diversas combinaciones, luego la inflamación es inducida por LPS a 1 Fg/ml. Después de 24 horas de incubación, los sobrenadantes celulares se recuperan y luego se congelan a -20°C.

- 25 Ensayo de IL1-β mediante ELISA

El ensayo de citocina IL1-β se lleva a cabo a partir de sobrenadantes de cultivo mediante la técnica ELISA y con la ayuda de un kit comercial (*IL1β ELISA Mouse Set, 559603, BD Biosciences*) de acuerdo con las instrucciones del proveedor.

Análisis de datos

- 30 Análisis de las dosificaciones de citoquinas: el control positivo de la inflamación está representado por células incubadas solo con LPS. El control de la inflamación negativa del experimento no es estimulado por LPS. Finalmente, la dexametasona se usa como control positivo para la inhibición de la inflamación.

La secreción de citoquinas se presenta como porcentaje de inhibición de la inflamación sobre las células estimuladas con LPS durante 24 horas.

- 35 Productos probados

Se utiliza un extracto de *Harpagophytum* dosificado al 10% de harpagósidos a una concentración de harpagósido de 0,2 µM, 2 µM y 8 µM.

El calcitriol (1α,25 (OH)₂ D3) se usa a una concentración de 1 nM o 10 nM.

Resultados

- 40 Los porcentajes de inhibición de la secreción de IL-1β por harpagósidos, calcitriol o su combinación se muestran en la tabla a continuación.

		Calcitriol		
		-	1 nM	10 nM
harpagósidos	-		32 ± 7	25 ± 9
	0.2 μM	0.1 ± 0.01	49 ± 8	
	2 μM	0.3 ± 0.01		49 ± 6
	8 μM	0.52 ± 0.03	47 ± 3	

Por lo tanto, existe un efecto sinérgico de harpagósidos y vitamina D sobre la inhibición de la secreción de IL-1 β . La citoquina IL-1 β es una citoquina inflamatoria: una inhibición de la secreción de IL-1 β por lo tanto indica un efecto antiinflamatorio.

- 5 El Harpagophytum y la vitamina D tienen acciones antiinflamatorias sinérgicas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende Harpagophytum o harpagósidos y vitamina D, en la que la cantidad de Harpagophytum varía de 50 a 3000 mg, la cantidad de harpagósidos varía de 1 a 100 mg y la cantidad de vitamina D varía de 0,5 a 50 µg.
- 5 2. La composición según la reivindicación 1, en la que el Harpagophytum está en forma de polvo o en forma de extracto.
3. La composición según la reivindicación 1 o 2, que comprende de 100 a 3000 mg de Harpagophytum en polvo.
4. La composición según la reivindicación 1 o 2, que comprende de 50 a 500 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 10 a 40% de harpagósidos.
- 10 5. La composición según la reivindicación 1 o 2, que comprende de 50 a 3000 mg de extracto de Harpagophytum que contiene 0,5 a 5% de harpagósidos.
6. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende polvo de Harpagophytum en una cantidad de 2400 mg, o un extracto de Harpagophytum con harpagósidos al 20% en una cantidad de 200 mg, o harpagósidos en una cantidad de 40 mg y vitamina D en una cantidad de 5 µg.
- 15 7. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende polvo de Harpagophytum en una cantidad de 1000 mg, o un extracto Harpagophytum Harpagósidos al 0,5% en una cantidad de 250 mg, o harpagósidos en una cantidad de 1,25 mg y vitamina D en una cantidad de 5 µg.
8. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que la vitamina D está en forma de ergocalciferol, colecalciferol o una mezcla de ambos.
- 20 9. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende adicionalmente calcio.
10. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en forma de un producto alimenticio, una bebida, un suplemento dietético, un producto nutracéutico o un alimento funcional, un producto cosmético, un producto alimenticio veterinario o un medicamento.
- 25 11. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en forma de gránulos, tabletas, cápsulas duras, cápsulas de gel, solución, suspensión, jarabe, polvo, pasta, gel o crema.
12. La composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en la prevención y/o tratamiento de inflamación o enfermedades inflamatorias.
13. La composición para su uso según la reivindicación 12, para prevenir y/o tratar el dolor inducido por la inflamación.
- 30 14. La composición para su uso según la reivindicación 12, para prevenir y/o tratar enfermedades articulares degenerativas, incluida la osteoartritis.