



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 301 565**

51 Int. Cl.:  
**A61K 36/738** (2006.01)  
**A61K 35/60** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01978231 .7**  
86 Fecha de presentación : **22.10.2001**  
87 Número de publicación de la solicitud: **1337263**  
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2003**

54 Título: **Composición de escaramujo y aceite de pescado para aliviar el dolor y la rigidez de las articulaciones.**

30 Prioridad: **23.10.2000 US 694764**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.07.2008**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.07.2008**

73 Titular/es: **Otto Torbjorn Hansen**  
**Klavsebollevej 2, Tullebolle**  
**5953 Tranekaer, DK**  
**Marianne Hansen**

72 Inventor/es: **Rein, Eydbjorg**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 301 565 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).

# ES 2 301 565 T3

## DESCRIPCIÓN

Composición de escaramujo y aceite de pescado para aliviar el dolor y la rigidez de las articulaciones.

### 5 **Campo técnico**

Esta invención se refiere al uso de una composición que contiene un extracto de escaramujo y aceite de pescado para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de dolor y rigidez en las articulaciones, tales como los relacionados con la osteoartritis.

10

### **Antecedentes**

Se conocen diversas formulaciones de escaramujo. Por ejemplo, en la patente de Estados Unidos n° 6.024.960, transferida, así como la presente solicitud, se describe una formulación de escaramujo para usar como una medicina antiinflamatoria natural.

El aceite de pescado también es un material conocido que tiene algunos efectos beneficiosos. En particular, los ácidos grasos poliinsaturados n-3 (PUFA n-3) del aceite de pescado alimentario son conocidos por reducir el nivel de triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad. Se ha usado el suplemento dietético con, por ejemplo, cápsulas de 1,0 ml de aceite de pescado que contienen aproximadamente 0,3 g de los PUFA n-3 primarios, ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexanoico (DHA), aunque están disponibles otras concentraciones de PUFA en los suplementos, que varían por ejemplo entre el 20% y el 50% en peso.

La osteoartritis se caracteriza por una erosión del cartílago articulado que se vuelve blando, deshilachado y fino con la condensación y endurecimiento del hueso subcondral y produciendo como consecuencia osteofitos marginales. Tiene lugar el dolor y la pérdida de función. Esto es más común en personas mayores y se considera una enfermedad degenerativa de las articulaciones que afecta principalmente a las articulaciones que soportan peso tales como las caderas y las rodillas.

30

Aunque la inflamación es un síntoma de la artritis, el dolor y rigidez de las articulaciones debilitan particularmente ya que ésta inhibe físicamente la actividad y reduce la motivación para las actividades diarias, así como que provoca insomnio, y da como resultado un impacto global negativo sobre el bienestar general de un individuo, ya que una persona susceptible de tal dolor y rigidez de las articulaciones debe, por lo general, abstenerse de las actividades normales diarias tales como caminar, entrar en un vehículo, etc.

35

### **Sumario de la invención**

Un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación para el tratamiento de síntomas relacionados con la enfermedad de las articulaciones.

40

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación para la profilaxis de la enfermedad de las articulaciones.

45

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una formulación basada en productos naturales para evitar sustancialmente los efectos secundarios relacionados con fármacos tradicionales usados para tratar el dolor y rigidez de las articulaciones.

Es todavía otro objeto proporcionar un procedimiento para tratar y aliviar los síntomas de dolor y rigidez de las articulaciones asociados a la enfermedad de las articulaciones.

50

Estos y otros objetos de la presente invención se consiguen por medio de una combinación de un concentrado de escaramujo y aceite de pescado, preferiblemente en un vehículo fisiológicamente aceptable. Usando la combinación, se consigue una mejora sorprendente en el alivio del dolor y reducción de la rigidez de las articulaciones con una mejora consecuente del bienestar general.

55

### **Descripción detallada de la invención**

60

La presente invención está dirigida a una formulación que usa ingredientes naturales en el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad de las articulaciones, en particular dolor de las articulaciones y rigidez de las articulaciones. La formulación incluye dos ingredientes primarios, un extracto de escaramujo y aceite de pescado que contiene PUFA n-3.

65

Como éstos son sustancias naturales, su composición exacta puede variar un poco. El componente de escaramujo puede ser un extracto (también denominado en la presente memoria descriptiva "concentrado") que generalmente tiene un contenido en vitamina C elevado, que varía entre aproximadamente 0,6 y 1,5 mg por g, así como otras vitaminas y

## ES 2 301 565 T3

minerales. Preferiblemente, se usa un extracto de escaramujo producido de acuerdo con la patente de Estados Unidos n° 6.024.960, ya que ese extracto se obtiene por medio de un procedimiento que conserva sustancialmente el contenido en vitaminas.

5 Por supuesto, las cantidades de las vitaminas y minerales específicos pueden variar según las especies o a través del uso de diferentes procedimientos de extracción/concentración. En la Tabla I se muestra un extracto de escaramujo ilustrativo en forma de polvo, aunque la invención no se limita a lo mostrado.

10

TABLA 1

15

<b>Análisis (por 400 g)</b>	<b>Resultado</b>
Vitamina A	<10 Fg/100 g
Vitamina B1	<0,2 mg/100 g
Vitamina B2	0,99 mg/100 g
Vitamina B6	0,20 mg/100 g
Vitamina B12	<0,5 Fg/100 g
Vitamina C	560 mg/100 g
Vitamina K1	G3 Fg/100 g
Vitamina E	4,6 mg/100 g
Niacina	0,96 mg/100 g
Calcio	630 mg/100 g
Fósforo	160 mg/100 g
Magnesio	170 mg/100 g
Hierro	1,9 mg/100 g
Potasio	0,97%
Sodio	0,018%

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

## ES 2 301 565 T3

5	Azufre	1.000 mg/kg
	Zinc	1,0 mg/100 g
	Cobre	10.900 F100 g
10	Manganeso	3.900 Fg/100 g
	Silicio	85 mg/kg
15	Yodo	93 Fg/100 g
	Selenio total	<0,020 mg/kg
20	Cromo	<0,020 mg/kg
	Molibdeno	0,21 mg/kg
25	Cobalto	<0,050 mg/kg
	Níquel	0,79 mg/kg
30	Aluminio	8,7 mg(kg
	Boro	15 mg/kg
35	Flúor	2 mg/kg
	Cloro	0,5 g/kg
40	Litio	0,041 mg/kg
45		

Preferiblemente, el extracto de escaramujo está en forma de polvo y se puede granular o colocar en cápsulas con un vehículo fisiológicamente aceptable para formulación en dosificaciones unitarias. Una dosificación unitaria comprende una cantidad diaria terapéuticamente efectiva del escaramujo que se puede tomar en forma de una sola administración diaria o por medio de múltiples dosis pequeñas tomadas en el transcurso del día. En cualquier caso, la formulación se puede fabricar en comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, elixires, formulaciones enterales o se pueden incorporar en vehículos de liberación lenta. Ejemplos de vehículos fisiológicamente aceptables pueden incluir agua, emulsiones de aceite, alcohol, etc.

Una dosificación unitaria puede variar en base a muchos factores tales como la edad, condición y estado de la enfermedad del individuo y número de veces que se toman las unidades en un solo día. En cualquier caso, la dosificación diaria completa será aquella que es fisiológicamente aceptable y tolerable para un individuo y que se puede administrar diariamente durante un largo periodo de tiempo, ya que la enfermedad de las articulaciones es una dolencia crónica.

Una dosificación unitaria preferida del ingrediente de escaramujo será desde aproximadamente 0,02 hasta aproximadamente 0,3 g/kg por día o aproximadamente de 1,5 a 30 g por día. Se prefiere de aproximadamente 2,5 a 15 g por día, y lo más preferido es de aproximadamente 2,5 a 6,0 g.

El ingrediente de aceite de pescado, también como una sustancia natural, puede variar en su concentración de PUFA n-3. Así pues, la cantidad que constituye una dosis unitaria puede variar con relación a la concentración de los ácidos grasos. Por ejemplo, el aceite de pescado puede contener del 1% al 50% en peso de PUFA n-3, particularmente ácido eicosapentaenoico y ácido docosahexaenoico típicamente medidos como triglicéridos. Cuanto más baja es la

## ES 2 301 565 T3

concentración de PUFA n-3, mayor es la dosificación unitaria diaria que se debe administrar, esto es, cinco cápsulas al 10% equivaldrían a una cápsula al 50%.

5 Por supuesto, esto puede variar con el tipo de pescado usado para obtener el aceite de pescado y el procesamiento usado para producir el componente de aceite de pescado, cuyas técnicas son convencionales en la técnica. Por ejemplo, el aceite de pescado de bacalao puede tener aproximadamente el 20% de los PUFA n-3, mientras que otras especies pueden tener más o menos y esta cantidad se puede concentrar adicionalmente usando etapas de procesamiento convencionales apropiadas. El suplemento de aceite de pescado más común está en forma de cápsulas de 1,0 ml, que contienen aproximadamente 0,3 g de PUFA por cápsula, aunque las cápsulas que contienen hasta el 50% de PUFA  
10 están disponibles en el mercado.

El aceite de pescado se puede obtener en forma de polvo seco. Por ejemplo, está disponible en el mercado un polvo seco que contiene el 25% en peso de aceite de pescado, conteniendo un polvo como tal aceite de pescado n-3 18:22 al 25,7%, teniendo desde aproximadamente 41,0 hasta 42,2 mg/g de EPA como triglicéridos y desde aproximadamente  
15 27,0 hasta 28,8 mg/g de DHA calculado como triglicéridos. Un material como tal es muy adecuado para usar de acuerdo con la presente invención.

Una dosis unitaria diaria de aceite de pescado de acuerdo con la presente invención debería estar en el intervalo entre aproximadamente 500 y 3.600, más preferiblemente entre 1.300 y 2.600 mg de los PUFA n-3 que contienen  
20 aceite de pescado por día en una sola dosis o en dosis múltiples más pequeñas, de tal forma que se proporcione desde aproximadamente 0,1 hasta 1,8 g de PUFA por día, más preferiblemente desde aproximadamente 0,1 hasta 0,8 g de PUFA por día.

Por supuesto, los ingredientes se pueden combinar y formular preferiblemente juntos, aunque es posible la administración por separado de tal forma que se distribuye el consumo de estos ingredientes en el transcurso del día.  
25

Otra forma de caracterizar la formulación inventiva es por relación. La relación de concentrado de escaramujo a aceite de pescado puede variar desde aproximadamente 20 a 1 hasta aproximadamente 1,3 a 1, siendo una relación preferida desde aproximadamente 5 a 1 hasta 1,6 a 1, g de escaramujo por g de aceite de pescado. Por ejemplo, se  
30 pueden preparar las cápsulas múltiples que tienen la relación ilustrativa de los ingredientes, de tal forma que se permite tomar la dosificación diaria proporcionalmente durante el transcurso del día.

Los siguientes ejemplos describen la presente invención en más detalle, aunque la invención no se limita a los detalles específicos citados en ésta.  
35

### *Aceite de pescado comparado con aceite de pescado y escaramujo*

A cincuenta y cuatro pacientes que padecían de osteoartritis verificada por rayos X y todos ellos en lista de espera para intervención quirúrgica de rodilla o cadera y que habían estado tomando 2 - 4 cápsulas (1,3 - 2,6 g) de aceite  
40 de pescado (PUFA n-3) diariamente durante al menos el año anterior se les adjudicaron aleatoriamente cápsulas de escaramujo, 5 g diarios (n = 29) o cápsulas idénticas de placebo (n = 25) durante un periodo de tratamiento de cuatro meses. Durante todo el periodo de tratamiento de cuatro meses la ingesta de aceite de pescado se mantuvo intacta. Los dos grupos eran comparables en cuanto a edad, sexo, clase social, grado de osteoartritis y consumo de pescado a través de su dieta diaria. Los siguientes datos se evaluaron en su totalidad usando el test de Wilcoxon para las parejas  
45 coincidentes.

Al comienzo y después de cuatro meses de tratamiento, se evaluó la rigidez de la cadera y/o rodilla usando un baremo visual análogo.

50 Durante el tratamiento con la combinación de aceite de pescado y escaramujo, la rigidez se redujo de 11,48 +/- 4,56 hasta 8,21 +/- 5,07 (p<0,001).

Para aquellos que tomaron aceite de pescado y placebo, la rigidez se redujo de 11,00 +/- 5,57 hasta 9,36 +/- 5,46 (p<0,124, no significativo).  
55

Al comienzo y después de cuatro meses de terapia, las dificultades para realizar las actividades diarias tales como subir escaleras, levantarse de una silla, caminar por la calle, entrar en el coche o en el autobús, ir de compras, subirse las medias, realizar las tareas diarias del hogar, etc. se evaluaron usando baremos visuales análogos. Al final, todos los baremos se añadieron juntos.  
60

En el grupo que recibió aceite de pescado y escaramujo la puntuación se redujo de 74,21 +/- 29,23 hasta 59,62 +/- 38,79 (p<0,015). Para aquellos que tomaban aceite de pescado y placebo, la puntuación se redujo una cantidad menos significativa, de 72,00 +/- 25,52 a 63,28 +/- 33,38 (p<0,228).

65 Se pidió a los voluntarios que evaluaran la gravedad de su artrosis al comienzo y después de cuatro semanas de terapia. Durante la terapia de combinación, tuvo lugar una reducción en la puntuación de 5,79 +/- 2,06 hasta 4,86 +/- 2,61 (p<0,043). La combinación de aceite de pescado y placebo dio como resultado una reducción mucho más pequeña e insignificante como se muestra por el descenso de 6,00 +/- 2,58 hasta 5,68 +/- 2,84 (p).

## ES 2 301 565 T3

La flexión de la cadera y la rodilla (la capacidad de doblar la cadera y la rodilla), antes y después de cuatro meses de terapia, dio como resultado una mejora significativa para aquellos que tomaban la combinación. Los del escaramujo y aceite de pescado observaron que el grado de flexión aumentaba de 126,21 +/- 15,10 grados hasta 129,31 +/- 15,28, una mejora de más de 3 grados ( $p < 0,002$ ). En el grupo que recibió aceite de pescado y placebo, no tuvo lugar un cambio significativo de 123,80 +/- 16,35 hasta 124,80 +/- 16,30 ( $p < 0,304$ ).

Se midió el dolor, la energía, el bienestar general, la motivación para las actividades diarias y el sueño usando un cuestionario simple preguntando Sí o No para detectar la mejora. Esta prueba se realizó después de uno, dos y cuatro meses de tratamiento. Todas las respuestas Sí de cada uno de los dos grupos, aceite de pescado + escaramujo y aceite de pescado + placebo se registraron y se usó el test de Chi-cuadrado para la evaluación estadística.

El grupo que recibió aceite de pescado y escaramujo redujo de forma significativa el dolor después de sólo un mes de tratamiento en comparación con los de aceite de pescado y placebo ( $p < 0,019$ ). El impacto sobre el dolor permaneció constante durante el periodo completo del estudio. La puntuación de energía también mejoró después de un mes tras la terapia de combinación ( $p < 0,01$ ) y permaneció significativa durante el resto de la prueba.

Del mismo modo, la sensación de bienestar general aumentó significativamente tras la terapia de combinación ( $p < 0,03$ ). La mejora fue significativa después de un mes de tratamiento y permaneció estable durante el resto del periodo de tratamiento de cuatro meses.

La motivación para las actividades diarias también mejoró después de un mes de tratamiento en los de aceite de pescado combinado con escaramujo en comparación con los de aceite de pescado y placebo ( $p < 0,03$ ). Después de cuatro meses de tratamiento el nivel  $p$  todavía era  $< 0,03$ .

De acuerdo con los resultados presentados anteriormente, el sueño mejoró como resultado de la terapia de combinación ( $p < 0,017$ ). Esta mejora fue todavía significativa después de cuatro meses de terapia ( $p < 0,035$ ). El grupo placebo y el aceite de pescado no dio como resultado un valor significativo o casi significativo en ningún caso individual.

### *Escaramujo comparado con aceite de pescado y escaramujo*

A cuarenta y ocho pacientes que padecían de osteoartritis verificada por rayos X y todos ellos en lista de espera para intervención quirúrgica de rodilla o cadera recibieron 5 gramos de escaramujo diariamente durante un periodo de cuatro meses. De éstos, 29 además recibieron 2 - 4 cápsulas (1,3 - 2,6 g) de aceite de pescado (PUFA n-3) diariamente durante todo el periodo de cuatro meses. Los otros 29 no recibieron ningún tipo de suplemento de aceite de pescado. Los dos grupos eran comparables en cuanto a edad, sexo, clase social, grado de osteoartritis y consumo de pescado a través de su dieta diaria.

Cuando se evaluó el dolor en un baremo de 0 (sin efecto) a 4 (alivio total del dolor), la puntuación de dolor se redujo significativamente en el grupo que recibió escaramujo y aceite de pescado en comparación con el grupo que recibió escaramujo solo ( $p < 0,005$ ) Mann-Whitney.

De acuerdo con la reducción de la puntuación de dolor, la rigidez de las articulaciones se redujo significativamente cuando se evaluó en un baremo visual análogo en el grupo que recibió la combinación de escaramujo y aceite de pescado. El valor inicial fue 11,48 +/- 3,56 que descendió a 8,21 +/- 5,07 ( $p < 0,0012$ ) Wilcoxon. En el grupo que recibió escaramujo solo, el valor inicial fue 10,68 +/- 5,35. Después de cuatro meses de terapia, el valor fue 10,26 +/- 5,34 (no significativo).

Un índice que muestra la capacidad de realizar las actividades diarias tales como ir de compras, entrar en el coche, o en el autobús, subir las escaleras, limpiar la casa, jardinería, etc. evaluado sobre un baremo visual análogo mostró una mejora muy significativa en el grupo que recibió la combinación de aceite de pescado y escaramujo. El valor medio se redujo de 74,21 +/- 29,23 a 59,62 +/- 38,79, ( $p < 0,015$ ) Wilcoxon. En el grupo que recibió escaramujo solo, tuvo lugar solamente un descenso de 77,95 +/- 36,65 hasta 70,58 +/- 43,52 (no significativo).

De acuerdo con estos resultados, se produjo una evaluación global del impacto total del tratamiento sobre la enfermedad evaluada en un baremo visual análogo a favor del tratamiento de combinación, que dio como resultado un descenso de 5,79 +/- 2,06 hasta 4,86 +/- 2,61 ( $p < 0,043$ ). El escaramujo solo no cambió la evaluación global como se muestra por el descenso de 5,79 +/- 2,66 hasta 5,42 +/- 2,43 (no significativo).

La energía, el bienestar general, la motivación para las actividades diarias y la calidad del sueño se evaluaron en un cuestionario simple preguntando sí o no para detectar la mejora. Esta prueba se realizó después de un mes y cuatro meses de la terapia.

En el grupo que recibió la combinación de escaramujo y aceite de pescado, la energía mejoró significativamente después de un mes ( $p < 0,01$ ) y cuatro meses ( $p < 0,047$ ) CHI-cuadrado. En el grupo que recibió escaramujo solo, tuvo lugar una tendencia similar pero no una mejora significativa.

El bienestar general mejoró de forma significativa después de un mes ( $p < 0,03$ ) y cuatro meses ( $p < 0,03$ ) tras la combinación. El escaramujo solo presentó una tendencia similar pero no en una cantidad significativa.

## ES 2 301 565 T3

De igual modo, la motivación para las actividades diarias mejoró de forma significativa como se muestra por medio de un valor  $p < 0,036$  después de un mes y un valor  $p < 0,022$  después de cuatro meses. Una vez más, con el escaramujo solo, aunque hubo motivación mejorada, no tuvo lugar un cambio significativo.

5 Por último, la calidad del sueño mejoró de forma significativa después de un mes ( $p < 0,017$ ) y después de cuatro meses ( $p < 0,035$ ), tras la administración de escaramujo solo, no se observó ninguna mejora significativa.

Esta prueba mostró que la combinación de escaramujo y aceite de pescado es superior a la de escaramujo solo, en aliviar el dolor y la rigidez de la cadera y rodilla. Además, la energía, el bienestar general, la motivación para las actividades diarias y el sueño mejoraron durante la combinación.

Aunque se reconoció que el aceite de pescado reducía en cierto grado el dolor y la rigidez en pacientes con enfermedad en las articulaciones, el resultado notable es que el escaramujo combinado con aceite de pescado resulta aliviar el dolor y la rigidez de la cadera y rodillas, mucho mejor que el aceite de pescado combinado con placebo o escaramujo solo. El escaramujo se añade de forma significativa al efecto beneficioso del aceite de pescado sobre la rigidez y dolor de la cadera y rodillas. Este efecto aditivo es nuevo y nunca se ha descrito anteriormente. Además, la combinación de aceite de pescado y escaramujo mejora la energía, bienestar general, motivación para las actividades diarias y sueño cuando se compara con el aceite de pescado y placebo y finalmente la combinación también reduce de forma significativa el dolor. Este también es un resultado nuevo inesperado que nunca se ha descrito con anterioridad.

Los presentes datos indican que la combinación de escaramujo y aceite de pescado es superior al aceite de pescado solo en lo que se refiere al alivio del dolor y la rigidez de la cadera y rodillas. Además, la energía, el bienestar general, la motivación para las actividades diarias y el sueño mejoraron tras la combinación.

A pesar de que no está completamente claro por qué la combinación consigue tales resultados superiores a tales dosis relativamente bajas, se piensa que el ácido araquidónico en las membranas de tipos de células diferentes puede ser clave en la producción de eicosanoides tales como prostaglandina, tromboxano y leucotrieno que son todos esenciales en el desarrollo de la lesión celular y dolor en enfermedades entre las que se incluye la artritis reumatoide y osteoartritis.

Se piensa que la ingesta de aceite de pescado rico en PUFA n-3 da como resultado un descenso en el nivel de ácido araquidónico de la membrana celular y un descenso concomitante en la síntesis de eicosanoides (prostaglandina, tromboxano y leucotrieno) a partir del ácido araquidónico.

Uno de los mecanismos que están detrás del dolor y rigidez osteoartétrica y reumatoide, es una liberación de agentes citotóxicos de los neutrófilos, que resulta en la destrucción de tejido y la formulación de edema, dando como resultado dolor. El número de neutrófilos presentes influye en la cantidad de componentes destructores de tejido liberados. La migración (quimiotaxis) de neutrófilos así como la capacidad de estos leucocitos para liberar agentes citotóxicos son por lo tanto esenciales para la formación de dolor y también para el grado de destrucción de tejido localmente.

Los eicosanoides de interés para la función neutrófila son los leucotrienos. La ingesta de aceite de pescado puede matar la producción de leucotrienos e inhibir la función neutrófila. De esa forma, el aceite de pescado puede actuar en forma de agente antiinflamatorio.

Además, el aceite de pescado puede inhibir la proliferación de otro grupo de glóbulos blancos, los linfocitos, ya que se ha reseñado que la actividad citotóxica de linfocitos disminuye de forma significativa después de la ingesta de aceite de pescado.

Los mecanismos que están detrás del impacto del aceite de pescado sobre el dolor y la rigidez en la artritis reumatoide y osteoartritis puede ser, por lo tanto:

1) La inhibición de la producción de eicosanoides, por ejemplo, leucotrienos, que modifican la función neutrófila, y

2) La inhibición de la lesión celular por medio de la inhibición de la actividad citotóxica de neutrófilos y linfocitos.

Se analizó el polvo de escaramujo *in vitro* usando una cámara de Boyden modificada. Después de la adición de incluso dosis bajas de escaramujo, se redujo notablemente la quimiotaxis neutrófila hacia el péptido quimiotéctico f-Met-Leu-Phe y Zymosan. Además, el impulso oxidante de los neutrófilos, cuando se usó quimioluminiscencia, se suprimió indicando las propiedades antioxidantes. Cuando se analizaron la respuesta del impulso oxidante y la quimiotaxis en seres humanos que tomaron polvo de escaramujo, la respuesta del impulso oxidante y la quimiotaxis de neutrófilos se redujeron de forma significativa incluso usando concentraciones bajas de escaramujo. También se mostró que en un grupo pequeño de pacientes que padecían osteoartritis, el dolor se redujo de forma significativa después de cuatro semanas de tratamiento con escaramujo. Este estudio se siguió recientemente por un estudio de doble ciego controlado con placebo más amplio en 100 pacientes con osteoartritis verificada por rayos X en la que se observó un descenso significativo en el dolor y la rigidez de las articulaciones de la cadera después de cuatro meses de terapia con escaramujo.

## ES 2 301 565 T3

Los mecanismos básicos que están detrás de esta reducción del dolor y la rigidez podrían ser bien la reducción en la migración de neutrófilos (dando como resultado una disminución de la cantidad de citotoxicidad liberada) y la reducción en la respuesta del impulso oxidante de neutrófilos, dando como resultado una menor destrucción de células. También se mostró una célula que conserva la capacidad del escaramujo en un estudio sobre glóbulos rojos que mantienen más tensión antes de que se desintegre la membrana, en voluntarios humanos tratados con escaramujo durante cuatro semanas.

Ya que el aceite de pescado inhibe la producción de eicosanoides tales como prostaglandinas, tromboxano y leucotrienos, probablemente también inhiba la agregación de plaquetas. La agregación de plaquetas no se inhibió cuando se proporcionó escaramujo a voluntarios sanos, sugiriendo que la ruta del ácido araquidónico no se inhibió por parte del escaramujo. Por lo tanto se piensa que el efecto inhibitorio de la quimiotaxis neutrófila observado usando aceite de pescado y escaramujo tienen rutas diferentes (el aceite de pescado usa la ruta araquidónica y el escaramujo usa una ruta alternativa que todavía no se ha elucidado completamente). El impacto sobre la migración de neutrófilos podría ser, por lo tanto, aditivo.

Además, el aceite de pescado afecta la citotoxicidad mediada por neutrófilos y linfocitos. No se ha reseñado que el escaramujo interfiera en la función de los linfocitos. Sin embargo, el escaramujo ejerce fuertes propiedades antioxidantes y se ha reseñado que el escaramujo preserva las membranas celulares de la desintegración.

Así pues, el escaramujo y el aceite de pescado en combinación son complementarios el uno con el otro y así pues superior al aceite de pescado solo o el escaramujo solo en lo que se refiere a la reducción del dolor y rigidez en pacientes que padecen osteoartritis, como se establece en los ejemplos anteriores, y además pueden tener efectos profilácticos para prevenir la progresión adicional de la enfermedad.

Estos resultados son bastante sorprendentes, en particular en vista de las concentraciones usadas. Para tratar la inflamación como se describe en la Patente 6.024.960, se usaron aproximadamente 45 g sobre una base diaria en contraposición a los 5 g por día utilizados en la presente combinación. El aceite de pescado se consume típicamente en aproximadamente 1 a 4 g por día y esto es superior a las dosificaciones que se pueden usar de acuerdo con la presente invención de aproximadamente 0,1 a 0,8 g. A pesar de las concentraciones significativamente inferiores, se obtuvo un resultado beneficioso significativamente mayor, que reduce el dolor de las articulaciones y la rigidez de las articulaciones, y se piensa que estos resultados no sólo tratan los síntomas de las articulaciones, sino que en vista de las rutas probables de acción, también se pueden utilizar como profilaxis para prevenir o limitar la progresión de la enfermedad de las articulaciones.

## ES 2 301 565 T3

### REIVINDICACIONES

1. Una formulación que comprende un concentrado de escaramujo y aceite de pescado.

5

2. La formulación de la Reivindicación 1 que además comprende un vehículo fisiológicamente aceptable.

3. La formulación de la Reivindicación 1 en la que la formulación está en una forma de dosificación unitaria.

10

4. La formulación de la Reivindicación 1 en la que el concentrado de escaramujo está presente en una cantidad de 1,5 a 30 g.

5. La formulación de la Reivindicación 1 en la que el aceite de pescado tiene de 0,1 a 1,8 g de ácidos grasos poliinsaturados.

15

6. La formulación de la Reivindicación 1 en la que el concentrado de escaramujo y aceite de pescado están presentes en una relación de 20 a 1 hasta 1,3 a 1, respectivamente.

20

7. La formulación de la Reivindicación 1 en la que el concentrado de escaramujo y aceite de pescado están presentes en una relación de 5 a 1 hasta 1,6 a 1, respectivamente.

8. La formulación de la Reivindicación 1 en la que el aceite de pescado está en forma de polvo conteniendo de 41 a 42,2 mg/g de EPA como triglicéridos y de 27 a 28,8 mg/g de DHA como triglicéridos.

25

9. La formulación de la Reivindicación 1 en la que el aceite de pescado está presente de 0,5 a 3,6 g.

10. La formulación de la Reivindicación 1 en la que la formulación tiene de 1.300 a 2.600 mg de aceite e pescado y 5 g de escaramujo.

30

35

40

45

50

55

60

65