

“DESENVOLUPAMENT D’AQUILEA ARTICULACIONES FORTE-DOL”

Empresa: Uriach S.L

Departament de: Innovation CHC

MARIONA CASTELLS INGLA

Tutores: Marta Castiñeira Carniago

Begoña Muguerza Marquínez

ÍNDEX

1.	INTRODUCCIÓ.....	2
1.1.	Uriach	2
1.2.	Departament de Innovation CHC	3
2.	OBJECTIU	5
3.	EL PROCÉS DE DESENVOLUPAMENT D'UN PRODUCTE	6
3.1.	<i>Ideation:</i>	6
3.2.	<i>Feasibility</i>	9
3.3.	Development	13
3.3.1.	Desenvolupament galènic i tests.....	13
3.3.3.	<i>Supply chain</i>	14
3.4.	Llançament	14
4.	CONCLUSIÓ.....	15
5.	BIBLIOGRAFIA	16

RESUM

Els dolors osteoarticulars tenen un impacte important en la salut de la població. Representen la quarta major causa d'incapacitat a nivell global i actualment a l'Estat espanyol gairebé la meitat de la persones declaren haver-ne tingut.

La artrosi és una malaltia multifactorial que es dona quan a causa del desgast del cartílag es redueix l'espai articular. Aquest procés desencadena erosió òssia i inflamació crònica de la membrana sinovial, que al seu torn provoca inhibició i apoptosi dels condrocits i una menor producció de cartílag. Com a conseqüència s'afecta la biomecànica de les articulacions, la qual cosa provoca dolor, deformitat i disminució de la mobilitat i per tant, disminució de la qualitat de vida de la persona qui ho pateix.

El factor econòmic està sent clau per a que la indústria farmacèutica busqui estratègies per a disminuir el cost en el desenvolupament de fàrmacs. A més a més, és una tendència cada vegada més estesa cercar la prevenció del problema de salut enfront el tractament; en aquest context apareix un consumidor que busca productes per a cuidar la salut mitjançant l'autoprescripció. Amb aquest objectiu i el de millorar la salut de la població, la indústria farmacèutica aposta cada vegada més per la investigació i innovació en l'àrea de *Consumer Health Care*.

Per desenvolupar un producte de forma innovadora existeixen diverses metodologies, entre les quals es troba el *Design Thinking*, mètode creat per a solucionar problemes d'una forma diferent i centrat en el consumidor, que pot ser utilitzat en la creació de productes per la indústria, entre les quals la farmacèutica.

El treball té per objectiu explicar detalladament cada fase del procés seguit per Uriach per a dissenyar Aquilea Articulaciones Forte-Dol, un complement alimentari que es va crear amb l'objectiu tractar el dolors articulars.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. Uriach

Uriach és una companyia de l'àmbit farmacèutic. És el segon laboratori més antic d'Europa, ja que la seva història va començar fa 177 anys quan Joan Uriach adquireix la drogueria on havia començat a treballar de nen, per més tard dedicar-se a la comercialització de medicaments i finalment també esdevenir un laboratori (1).

Actualment l'empresa té presència a l'Estat Espanyol, Itàlia i Portugal i es troba en plena expansió internacional venent els seus productes a més de 70 països. Les seves àrees de negoci es poden dividir en dos sectors:

- *Consumer Healthcare (CHC)*: És l'àrea dedicada a la comercialització de productes d'autoconsum per a la salut de les persones. Consta de medicaments sense recepta (EFPs), productes naturals (complements alimentaris o *Food Supplements*) i cosmètics (1).
- *Bussines to Bussines (B2B)*: Comprèn tres àrees diferents. L'àrea de desenvolupament de principis actius i dossiers de fàrmacs genèrics per poder atorgar llicències a tercers; en segon lloc, l'àrea de llicència i comercialització de Noves Entitats Químiques desenvolupades per Uriach i en tercer lloc, l'àrea de fabricació de productes sòlids i semisòlids (1).

El mercat de *Consumer Health Care* es troba en creixement per tenir certes avantatges respecte el de nous fàrmacs, comportant un menor temps de desenvolupament, menys risc i una menor inversió necessària per a treure el producte al mercat.

Uriach, s'està adaptant al nou paradigma sorgit per aquest fet, i a més, per l'aparició d'un consumidor que busca productes per a cuidar la salut i dirigits cap a la prevenció o tractament de certes malalties o problemes de salut.

1.2. Departament de Innovation CHC

Innovation CHC té per objectiu que Uriach tingui un portafoli de productes innovadors, així com també impulsar la innovació a tota l'empresa.

Per això, treballa en la creació de nous productes i fórmules dins de totes les categories de *Consumer Health*. Això inclou, des de la ideació del producte, fins els processos regulatoris implicats, el Project Management, la coordinació de estudis clínics, la formació a experts i la gestió del cicle de vida del producte.

El departament es constitueix principalment per tres equips diferents que treballen coordinadament per a aconseguir els objectius:

- *Product Development*
És l'equip encarregat d'idear nous productes, detectant noves tendències o identificant nous ingredients. Per fer-ho utilitzen una metodologia centrada en la detecció de necessitats del consumidor i coordinen els equips encarregats d'analitzar la viabilitat dels nous productes. En el cas que el producte ideat es fabriqui a la planta Uriach de Palau, també realitza el desenvolupament galènic.
- *Regulatory Affairs*
Col·laboren en el desenvolupament de nous productes, assegurant que tot allò que es reivindica i es declara sobre les seves propietats s'adapti a la normativa existent. És a dir, s'encarreguen d'assegurar que la comunicació del producte cap al consumidor sigui correcta, trobant l'equilibri entre el que es vol dir i el que es pot dir. Per altra banda, s'ocupen del registre i del manteniment de les autoritzacions.
- *Project Management*
És l'equip que s'encarrega de coordinar els equips implicats en el projecte per a que s'assoleixin els objectius en cada fase del procés de desenvolupament. Per tant, s'encarreguen de definir les fites claus de cada etapa, establir un calendari, monitoritzar els costos i objectius aconseguits, evitar les desviacions del pla establert o ajudar a la seva reconducció quan hi ha problemes.

El treball del tres equips conjuntament permet obtenir productes eficaços, segurs i de qualitat, adaptant-se a les necessitats del consumidor i a les regles del mercat de CHC

tenint sempre una visió innovadora. És a dir, permetent que els productes siguin percebuts com a nous donant una diferenciació competitiva respecte a la competència.

2. OBJECTIU

Degut al creixement del mercat de *CHC*, moltes empreses de l'àmbit farmacèutic han optat per desenvolupar productes del tipus *Over The Counter (OTC)* o no subjectes a prescripció mèdica. L'objectiu principal d'aquest treball és:

- Explicar el procés de desenvolupament d'un producte OTC, des de la creació de la idea fins al llançament. S'exemplifica amb el cas d'un complement alimentari com és *AQUILEA ARTICULACIONES FORTE-DOL*

Tenint com a objectius secundaris els següents:

- Entendre per a què és important la innovació en el mercat *CHC*
- Entendre com es gestiona la innovació a Uriach
- Explicar com participen els diferents departaments implicats en la creació d'un producte.

3. EL PROCÉS DE DESENVOLUPAMENT D'UN PRODUCTE

El procés de desenvolupament d'un producte a Uriach segueix el model anomenat "Stage and Gate", el qual consta de quatre fases. Per passar d'una fase a l'altra es necessita sempre l'aprovació final del Comitè de Gestió de Portfoli (GCP):

3.1. *Ideation*:

És el procés pel qual es desenvolupa la idea. Aquesta pot ser presentada en qualsevol format, sempre i quan s'indiqui quin és l'interès de la idea – per exemple, per què és interessant, quina demanda hi hauria o quin valor aportaria al mercat – o quina estratègia hi ha al darrera – què aportaria de nou a l'empresa –.

Encara que la idea pot provenir de qualsevol part de l'organització, el procés normalment és liderat per l'equip de *Product Development* conjuntament amb *Marketing* i s'utilitza un mètode basat en el *Design Thinking*.

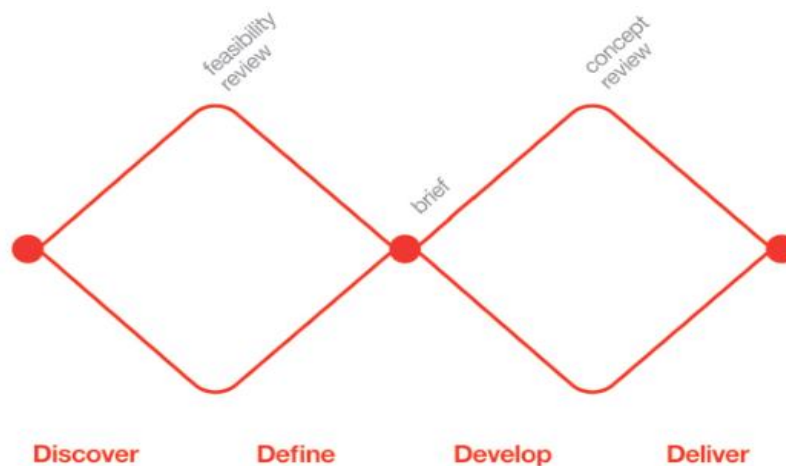


Figura 1. El Model 4 D o 'Double Diamond' design process model, desenvolupat per the Design Council. Es veuen les quatre fases que s'han de seguir en el procés de creació d'un producte o idea segons el mètode Design Thinking. Font: Internet (<http://www.designcouncil.org.uk/designprocess>)

El *Design Thinking* consisteix en posar al centre les necessitats de l'usuari per aportar una solució diferent al seus problemes. És un mètode que té per objectiu buscar solucions innovadores de forma àgil i que té com a principal característica

que és no lineal, és a dir que es pot tornar enrere i endavant des de qualsevol de les fases .

Hi ha dues fases diferenciades durant el procés de disseny del producte o idea (Figura 1):

La primera, anomenada *problem space*— corresponent a la primera part del diamant en el '*Double Diamond*' *design process model* —es troba destinada a recopilar informació i a entendre molt bé les necessitats de la població a la qual es destinarà. Per aproximar-s'hi s'utilitzen els mapes d'empatia, els quals permeten definir molt bé el tipus de segment a qui adreçarem el producte abans de buscar respostes als seus problemes.

La segona part, anomenada *solution space*, és la fase durant la qual s'ofereixen les solucions i es creen els prototips; les solucions es defineixen, primer de forma genèrica i teòrica i després es van afinant i concretant més respecte a la realitat— cost, preu final al consumidor, fórmula, format, entre d'altres— fins a trobar aquella solució definitiva.

En el cas de Aquilea Articulaciones Forte-Dol, es tenia clar que seria un producte englobat dins la categoria d'articulacions de la marca Aquilea, però enfocat al tractament del dolor, ja que per a la prevenció d'aquest ja s'ofereixen diferents productes.

Es sap que el mercat de les articulacions es estratègic i que actualment, el 25% de les compres en aquesta línia es donen en productes contra el dolor (2).

A més a més, en preveu que l'envelliment de la població arribarà al seu màxim pic l'any 2050, per la qual cosa, augmentarà la prevalença de les patologies cròniques (3). Es calcula que els dolors osteoarticulars són la quarta major causa d'incapacitat i que es troben entre les 25 principals causes que tenen més impacte en la salut segons la carga global del morbilitat (4). Actualment el 45% de la població de l'Estat espanyol declara haver tingut dolors articulars i el 54% d'aquests són majors de 54 anys (5).

A la vegada, és una tendència cada vegada més elevada, la preocupació per la salut i per envellir de forma saludable amb la millor qualitat de vida possible.

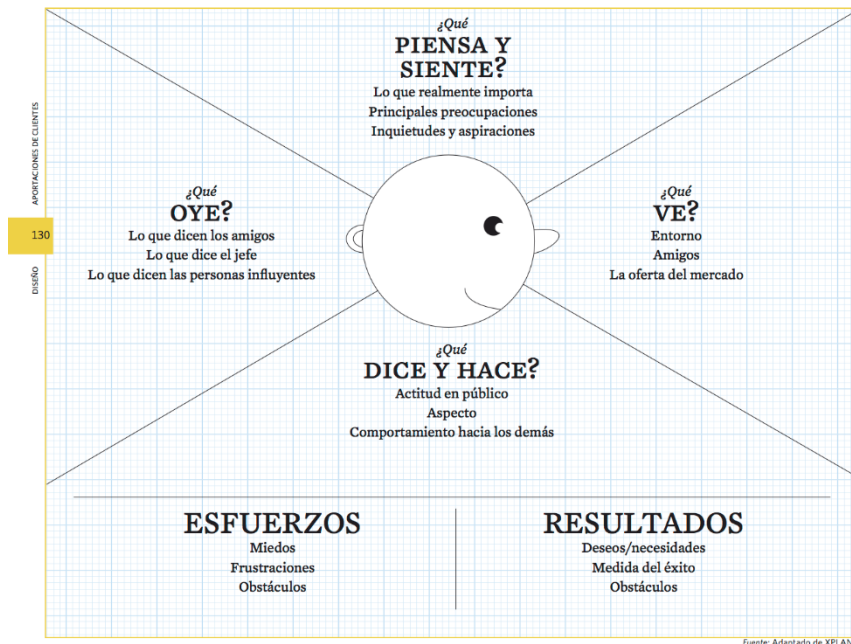


Figura 2. Exemple de Mapa d'empatia. Aquest esquema va ser completat durant la fase d'ideation del producte (informació oculta per motius de confidencialitat). Font: Internet. <https://advenio.es/modelo-de-negocio-y-el-cliente-mapa-de-empatia/>

Per donar solució aquest problema, es va posar al centre d'empatia una persona amb dolors articulars moderats o intensos que comença a notar els efectes del desgast articular en el seu dia a dia i que està preocupada per l'efecte que té sobre el seu envelliment.

Després de la anàlisi es va arribar a les següents conclusions:

- El producte havia de definir-se dins la categoria de *food supplements*
- Havia de tenir una fórmula innovadora i ser efectiva
- La forma d'administració del producte havia de ser simple i còmoda, a poder ser d'una sola dosi
- S'havia de poder comunicar una reducció del dolor donada per acció d'antiinflamatoris naturals.

3.2. *Feasibility*

Aquesta etapa comença quan la fase de *Ideation* és aprovada pel GCP. La lidera, com en el cas anterior, l'equip de *Product Development* ara bé, també hi participen altres departaments, principalment *Project Management* i *Marketing*.

El procés que comporta aquesta fase s'englobaria dins de l'espai de *solution space* (Figura 1) on es pretén aterrar la idea sortida de l'anterior fase i comprovar-ne la seva viabilitat tant a nivell tècnic com econòmic. Per fer-ho es creen diferents prototips teòric i es quantifica el potencial de negoci associat.

En finalitzar l'etapa, el prototip elegit s'ha de tenir el suficientment definit per presentar tota aquella informació necessària al respecte, com la fórmula teòrica proposada, la visió de mercat, el calendari o els riscos associats.

Pel que fa a la fórmula, s'ha de definir quins ingredients finals s'utilitzaran, tenint en compte la normativa. El ingredients que poden ser utilitzats en complements alimentaris no es troben harmonitzats en la seva totalitat a nivell de la Unió Europea (UE).

La *Directiva 2002/46/CE* estableix normes específiques per una part de les vitamines i minerals i indica que fins a l'adopció de normes més específiques podran aplicar-se les normes nacionals relatives als nutrients o altres substàncies amb efecte nutricional o fisiològic utilitzades com a ingredients dels complements alimentaris. El *Real Decret 1487/2009* incorpora al nostre ordenament jurídic aquesta normativa (6).

Pels ingredients diferents a les vitamines i minerals harmonitzades a nivell de la UE o diferents dels autoritzats per la Comissió Europea per a us en complements alimentaris, així com diferents a les recollides al *Real Decret 1487/2009*, és d'aplicació el principi de reconeixement mutu. Per la qual cosa, un complement alimentari comercialitzat en un altre Estat membre podrà ser comercialitzat a l'Estat espanyol, a excepció de que es trobi fonamentat i es justifiqui expressament la seva prohibició (6).

En el cas que mostra el present treball, l'objectiu era frenar els dolors articulars provocats pel desgast del cartílag en l'artrosi. Per això, es necessita ingredients

capaços de promoure la regeneració del cartílag, i per altra banda, ingredients capaços de reduir la inflamació, que provoca dolor i rigidesa.

Pel que fa al desgast del cartílag, els components sobre els que hi ha més evidència científica al respecte són els glicosaminoglicans (GAGs) –l'àcid hialurònic i condroïtina– i la glucosamina com a precursora d'aquests, l'ús dels quals es troba autoritzat segons les normatives anteriors.

La condroïtina és una substància sintetitzada a partir de sulfat de glucosamina que forma part del proteoglicà del cartílag, important per al manteniment de la integritat estructural del teixits i per a la conservació de l'elasticitat i capacitat mecàniques (7)(8)(9).

L'àcid hialurònic al seu torn, forma part del proteoglicà del cartílag i també del líquid sinovial. Les seves accions són potenciar la síntesi de condroïctis, prevenint la degradació del cartílag i reduint la producció de mediadors pro-inflamatoris – interleucina 1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) i factor de necrosis tumoral (TNF- α) – que degraden el col·lagen (10)(11). Es sap també, que l'ambient inflamatori produeix un augment de les espècies reactives d'oxigen que són les responsables de la degradació de l'àcid hialurònic i col·lagen (10). Els fragments resultants de la degradació d'àcid hialurònic actuen incrementant la inflamació i perpetuant el cicle viciós en la destrucció del cartílag(10)(12).

Respecte als ingredients capaços de reduir aquesta inflamació, hi ha literatura sobre diversos ingredients naturals i plantes medicinals. Algunes d'elles s'ha demostrat que tenen efectes beneficiosos sobre la millora de la artrosi en estudis in-vitro, en estudis en diversos models animals i també en assaigs clínics en humans.

Pel que fa a les plantes medicinals, sobre les que hi ha més evidència científica són les següents:

- *Boswellia spp.*, fam. *Burseraceae*: S'ha demostrat en diversos assaigs clínics que té efectes beneficiosos en el tractament de l'artrosi disminuint el dolor i augmentant la funcionalitat de l'articulació (13)(14)(15).

- *Curcuma spp.*, fam. *Zingiberaceae*: S'ha demostrat que redueix el dolor i millora la funcionalitat en la artrosi amb un eficiència equivalent a la del ibuprofè (16). El seu benefici es deu a que la curcumina influeix favorablement sobre diverses vies de senyalització i mediadors pro-inflamatoris i per tant es redueix com a resultat la degradació dels condroïctis (13)(17)(18).
- *Equisetum arvense*, fam. *Equisetaceae*: Com en els casos anteriors mostren efectes beneficiosos, es creu degut a una reducció de TNF- α com a principal mecanisme d'acció (13)(19).
- *Harpagophytum procumbens*, fam. *Pedaliaceae*: Diversos estudis en humans han mostrat que l'administració diària d'extractes de harpagòfit milloraven significativament l'artrosi (20)(21)(22).
- *Panax notoginseng*, fam. *Araliaceae*: En combinació amb altres herbes medicinals (*Rehmannia glutinosa* and *Eleutherococcus senticosus*) té efectes beneficiosos sobre la artrosi al inhibir la síntesis de TNF- α , interleucina 1 (IL1) i òxid nítric sintasa (iNOS) (13)(23)(24).

Per altra banda, s'ha de tenir en compte sempre les dosis en què s'ha demostrat un efecte positiu a l'hora de definir la fórmula del producte i les declaracions de propietats saludables. Després d'analitzar l'evidència científica i valorar les diferents opcions possibles es va decidir que per desenvolupar Aquilea Articulacions Forte-Dol la millor opció seria l'ús de extractes de cúrcuma combinat amb col·lagen, condroïtina, àcid hialurònic i glucosamina i vitamina C.

Una eina útil que s'utilitza durant la fase de *feasibility* és el *benchmark* que serveix per comparar el producte que està desenvolupant amb els de la competència, per veure els punts forts i fluixos i tenir visibilitat de com podries diferenciar-te o què pots oferir al mercat.

Arribats a aquest punt s'ha de revisar les limitacions regulatories a nivell de comunicació. En generals els aliments i *food supplements* no poden comunicar en el seu envàs o publicitat una eficàcia terapèutica o parlar sobre malalties concretes. Sí que poden comunicar propietats saludables o nutricionals sempre i quan estiguin autoritzades per la *European Food Safety Agency* (EFSA) (25).

En el cas dels ingredients i per les dosis d'aquests que conté el prototip desenvolupat els *Health claims* que es poden utilitzar són els següents (26):

- Cúrcuma¹: Ajuda a mantenir la salut de les articulacions i ossos. Té acció antiinflamatòria/ ajuda a controlar la resposta inflamatòria del organisme.
- Vitamina C: És necessària per al manteniment d'un bona salut articular i la formació de col·lagen.
- Proteïna: Contribueix al manteniment de ossos i músculs en condicions normals.

Una vegada tancada la formula comença el procés de cotització, el qual també segueix el mètode de *Design Thinking*. Es valoren els costos de fabricació per diferents fabricants i també el cost de producció utilitzant diferents matèries primes de diferents proveïdors. En aquest punt el procés està obert a diferents possibilitats i es troba en fase de divergència. La convergència s'aconsegueix quan entre els diferents prototips s'arriba a un acord i es selecciona el definitiu.

Finalment, es presenta el resultat al CGP i si és aprovat per aquest es passarà a la fase anomenada *Development*

¹ Claim on hold: Claims presentats i pendents d'avaluació per la EFSA. Es pot utilitzar transitòriament sota responsabilitat de l'empresa mentre que la EFSA no presenti un dictamen al respecte.

3.3. Development

Es tracta de la fase en què tots els diferents departaments de la organització treballen per a convertir el producte ideat en una realitat. En aquesta fase s'assigna normalment un líder del projecte, que és el *Project Manager* que el coordinarà.

És dona la fase per iniciada un cop feta la reunió anomenada *Kick off* convocada pel departament de *Project Management*, i en la qual hi participen totes les persones de cada departament que estaran implicades en el projecte. En aquesta reunió es tracta els temes importants que afectaran al projecte, es presenta la fórmula i els *timings* i es discuteixen els principals riscos que poden afectar al resultat.

Durant el desenvolupament es realitzen diferents tasques que es poden agrupar principalment en tres categories:

3.3.1. Desenvolupament galènic i tests

El desenvolupament galènic es realitza a través de la fórmula aprovada. La fórmula ha de contenir els ingredients decidits en la fase anterior, però a més, s'han de decidir els excipients necessaris per a obtenir el resultat final desitjat.

Normalment es realitza més d'una prova, depenent de l'experiència del fabricant amb aquest tipus de producte i especialment si les característiques organolèptiques són importants pel producte.

Finalment, es fabrica un lot pilot del producte i es realitza, encara que no siguin obligatoris per la regulació del *foods supplements*, una sèrie de tests, per a garantir la qualitat del producte.

3.3.1. Elaboració de les arts finals

Durant aquesta fase, l'equip de *Regulatory affairs* de mutu acord amb *Marketing* redacten i elaboren els textos i finalment es dissenyen les arts finals del producte. L'etiquetat s'ha d'adequar al Reglament 1169/2011 sobre informació alimentària facilitada al consumidor. Per aquest motiu, qualsevol text o imatge que comuniqui al consumidor algun efecte o acció del producte ha de ser revisat per l'equip, així com la també la resta d'informació.

Arribats en aquest punt, és necessari registrar el producte i un cop acceptat i abans de la seva comercialització s'obté el codi nacional (C.N) i finalment també es notifica al Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

Un altra de les tasques realitzades per *Regulatory affairs* és el permís per a publicitat del producte i en el cas de complements alimentaris, es pot realitzar de forma simultània al procés de registre.

3.3.3. *Supply chain*

Finalment, l'equip de *Supply chain* controla la part logística del procés. S'encarreguen de generar les ordres de compra del producte, coordinen les entregues i fan seguiment dels fabricant i dels proveïdors de matèries primes i materials.

3.4. Llançament

Quan el producte es troba llest per a sortir al mercat, es presenta el producte a la xarxa de ventes, la qual és la responsable de la distribució del producte a les farmàcies.

Els llançaments es realitzen a les convencions de ventes, celebrades habitualment tres vegades a l'any. En aquestes es posa en context a la xarxa de ventes sobre el volum de mercat i l'estatus d'aquest; també s'explica el pla d'acció a realitzar a les farmàcies. S'ha arribat al punt final de tot el cicle de creació del producte.

4. CONCLUSIÓ

Aquilea Articulaciones Forte-Dol és un complement alimentari desenvolupat per Uriach seguint el model *Stage and Gate* i el mètode de innovació *Design Thinking*, el qual s'ha mostrat se àgil i efectiu per al desenvolupament de productes dins el sector de CHC.

S'ha vist que passant d'idees més genèriques i obertes en la fase *problem space*, fins a obtenir idees més definides i tangibles, en la fase *solution space* i en últim lloc, aterrar la idea amb prototips que es testaran, s'aconsegueixen productes diferenciadors.

A més a més, s'ha mostrat que és imprescindible la unió de diferents equips que treballen conjuntament i coordinadament per a fer de la idea una realitat. És necessari l'estudi de mercat i ventes de Màrqueting, el coneixements de metabolisme i ingredients de l'equip de *Developers*, que s'uneix amb el coneixement dels reglaments de *Regulatory Affairs*, la persona que coordina tot el procés dins l'equip de Project Management i finalment el control del departament de qualitat i seguretat.

Uns sense els altres no podrien aconseguir la complexa feina de crear un producte, ja que on s'acaba el coneixement d'un equip comença el de l'altre i tots junts formen el departament d'Innovation CHC.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Uriach - Companyia farmacèutica Biodramina, Fisiocrem, Aerored, Aquilea [Internet]. [citad 22 agost 2021]. Disponible a: <https://www.uriach.com/ca/>
2. IQVIA. Evolución del Mercado de la farmacia Española. Actualización datos de enero 2020.
3. Carratalá Munuera C, Orozco Beltrán D. Autocures en el pacient crònic, el paper de l'equip d'atenció primària: presa de decisions compartida. Anu l'Agrupació Borrianea Cult Recer humanística i científica. 2016;27(XXVII):57-65.
4. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet [Internet]. desembre 2012;380(9859):2197-223. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612616894>
5. Blanco FJ, Silva-Díaz M, Quevedo Vila V, Seoane-Mato D, Pérez Ruiz F, Juan-Mas A, et al. Prevalencia de artrosis sintomática en España: Estudio EPISER2016. Reumatol Clínica [Internet]. abril 2020; Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1699258X20300231>
6. AESAN. Pla Nacional de Conotrol Oficial de la Cadena Alimentaria 202-2025. Notificación, etiquetado y composición de complementos alimenticios. 2020;18.
7. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5>
8. Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. Glycoconj J [Internet]. 19 octubre 2016 [citad 10 agost 2021];33(5):693-705. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27194526/>
9. Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. Osteoarthr Cartil. octubre 2008;16(SUPPL. 3).

10. Salwowska NM, Bebenek KA, Za Z Dłó DA_, Dominika &, Wcisło-Dziadecka L. Physiochemical properties and application of hyaluronic acid: a systematic review. Vol. 15, Journal of Cosmetic Dermatology. 2016.
11. Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic Acid: Redefining Its Role. Disponible a: www.mdpi.com/journal/cells
12. Bates EJ, Harper GS, Lowther DA, Preston BN. Effect of oxygen-derived reactive species on cartilage proteoglycan-hyaluronate aggregates. Biochem Int [Internet]. maig 1984;8(5):629-37. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6548142>
13. Dragos D, Gilca M, Gaman L, Vlad A, Iosif L, Stoian I, et al. Phytomedicine in Joint Disorders. Disponible a: www.mdpi.com/journal/nutrients
14. Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 22 maig 2014; Disponible a: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002947.pub2>
15. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP. A Double Blind, Randomized, Placebo Controlled Clinical Study Evaluates the Early Efficacy of Aflapin® in Subjects with Osteoarthritis of Knee. Int J Med Sci [Internet]. 12 octubre 2011 [citat 11 agost 2021];8(7):615. Disponible a: [/pmc/articles/PMC3198257/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3198257/)
16. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. Clin Interv Aging [Internet]. març 2014;451. Disponible a: <http://www.dovepress.com/efficacy-and-safety-of-curcuma-domestica-extracts-compared-with-ibupro-peer-reviewed-article-CIA>
17. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. J Med Food [Internet]. 1 agost 2016 [citat 11 agost 2021];19(8):717. Disponible a: [/pmc/articles/PMC5003001/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5003001/)

18. Zeng L, Yu G, Hao W, Yang K, Chen H. The efficacy and safety of *Curcuma longa* extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep* [Internet]. 25 juny 2021 [citat 11 agost 2021];41(6). Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34017975/>
19. Farinon M, Lora PS, Francescato LN, Bassani VL, Henriques AT, Xavier RM, et al. Effect of Aqueous Extract of Giant Horsetail (*Equisetum giganteum* L.) in Antigen-Induced Arthritis. *Open Rheumatol J* [Internet]. 30 desembre 2013 [citat 11 agost 2021];7(1):129-33. Disponible a: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494034/>
20. Chantre P, Cappelaere A, Leblan D, Guedon D, Vandermander J, Fournie B. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* [Internet]. juny 2000;7(3):177-83. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S094471130080001X>
21. Chrubasik S, Thanner J, Künzel O, Conradt C, Black A, Pollak S. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract Doloteffin® in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine* [Internet]. gener 2002;9(3):181-94. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711304701002>
22. Wegener T, Lüpke N-P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of Devil's Claw (*Harpagophytum procumbens* DC.). *Phyther Res* [Internet]. desembre 2003;17(10):1165-72. Disponible a: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.1322>
23. Chang S-H, Sung H-C, Choi Y, Ko S-Y, Lee B-E, Baek D-H, et al. Suppressive effect of AIF, a water extract from three herbs, on collagen-induced arthritis in mice. *Int Immunopharmacol* [Internet]. agost 2005;5(9):1365-72. Disponible a: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156757690500069X>
24. Park S-H, Kim S-K, Shin I-H, Kim H-G, Choe J-Y. Effects of AIF on Knee Osteoarthritis Patients: Double-blind, Randomized Placebo-controlled Study. *Korean J Physiol Pharmacol* [Internet]. 2009;13(1):33. Disponible a: <https://synapse.koreamed.org/DOIx.php?id=10.4196/kjpp.2009.13.1.33>

25. Evaluation of the Regulation on nutrition and health claims [Internet]. [citat 11 agost 2021]. Disponible a: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling-and-nutrition/nutrition-and-health-claims/evaluation-regulation-nutrition-and_en
26. EU Register of nutrition and health claims made on foods (v.3.6) [Internet]. [citat 12 agost 2021]. Disponible a: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search