

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-084917 - 00000-0000

Fecha: 2007-08-17 17:10:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

4/10/2007

1 SOLICITUD DE:			
<input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención		<input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad	
<input checked="" type="checkbox"/> Capítulo I.		<input type="checkbox"/> Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ABBOTT LABORATORIES Dirección: 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: Abbott Park, Estado de Illinois, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Illinois, Estados Unidos de América. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION	
		C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
		Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/> C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
		Cual _____ Número <u>39.690.713 TP 53.215</u>	
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: RUEDA-CABRERA Ricardo; BARRANCO Alejandro y RAMIREZ Maria. Dirección: CTRA. HUETOR VEGA, N 38, Urb. Villa Argzez Casa 8, E-18008 Granada; C/CHIRIVIL, N 43, Urb. Los Chopos, E-18110 Las Gabias y C/ramon Y Cajal 54, E-2, 4 A Portal. Nacionalidad o Domicilio: España		
5 PCT (86)	Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2006/007787</u> Fecha: <u>06/03/06</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2006/096579 A1</u> Fecha: <u>14/09/06</u>		
6 Título (54)	“PRODUCTOS NUTRICIONALES PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE”		
7 Clasificación Internacional (51)	<u>A61K 36/00</u>		
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	US	04/03/05	60/658,931
9 Comprobante de Pago No.	<u>07 - 64.683</u>		Fecha: <u>13/08/07</u>

10

ANEXOS

- Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- Documento de Representación Legal.
- Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- Declaraciones
- Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- Arte Final 12X12.
- De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- Otros: Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción y opinión escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089- SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-084917- -00000-0000

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 64,683
FECHA : AGOSTO 13 DE 2007

Fecha: 2007-08-17 17:10:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92

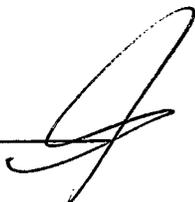
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	47999438	13/08/2007	13,740,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

JC
3

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

u

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-07-29-362
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español, dado y firmado el 12 de julio de 2004.

(firma: ilegible)

Laura J. Schumacher ✓

Vicepresidente, Secretaria y Asesora General Suplente ✓

Certificado Notarial (Sociedad), documento escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello Oficial
Trina Lee Ruiz ✓
Notario Público, Estado de Illinois
Mi Comisión Expira el 6-11-2007 ✓

NOTARIO DEL CIRCULO
DE LOS ANGELES, TEXAS
EL CUAL HA DE CONSTAR QUE LA
COPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
EN TODO SU CONTENIDO
15 AGO 2004
JUAN MANUEL POTERO MEDINA
NOTARIO

5

**Estado de Illinois
Secretario de Estado**

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- Este documento público
- 2. ha sido firmado por Trina Lee Ruiz
- 3. actuando como Notario Público, Condado de Lake
- 4. lleva el sello/estampilla del Estado de Illinois

Certificado

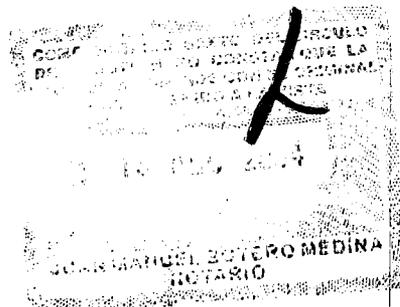
- 5. en Springfield, Illinois
- 6. el 20 de julio de 2004
- 7. por el Secretario de Estado, Estado de Illinois
- 8. No. S04VB11001
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma: ilegible

Jesse White
Secretario de Estado
Estado de Illinois

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 29 de julio de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C. por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



2

5

DA DAMA CH

Los abajo firmados, **ABBOTT LABORATORIES**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Illinois, Estados Unidos de América,

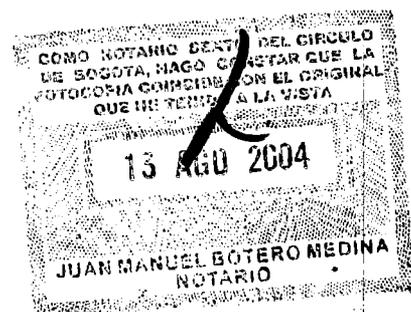
con domicilio en 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 12 de Julio de 2004



8

The undersigned, **ABBOTT LABORATORIES**, a corporation organized and existing under the laws of the State of Illinois, United States of America,

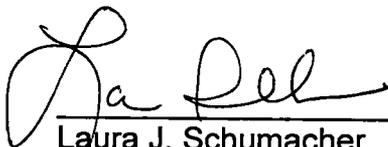
domiciled at 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064 USA

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

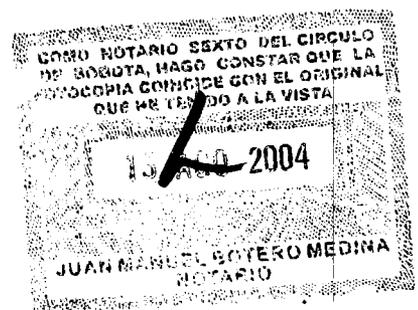
Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of July, 2004



Laura J. Schumacher
Vice President, Secretary and Deputy General
Counsel





SPRINGFIELD, ILLINOIS

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

- 1. Country: United States of America
- This public document
- 2. has been signed by TRINA LEE RUIZ
- 3. acting in the capacity of NOTARY PUBLIC, LAKE COUNTY
- 4. bears the seal/stamp of STATE OF ILLINOIS

Certified

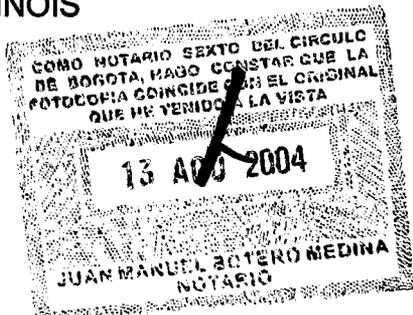
- 5. Springfield, Illinois
- 6. JULY 20, 2004
- 7. by the Secretary of State, State of Illinois
- 8. No. S04VB11001

- 9. Seal/Stamp:
- 10. Signature:



Jesse White

JESSE WHITE
SECRETARY OF STATE
STATE OF ILLINOIS



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de
Hoy 12 de Julio de 2004, compareció
Laura J. Schumacher, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Vice Presidenta, Secretaria y Asesora
de ABBOTT

LABORATORIES, la compañía nombrada en el
documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Illinois, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Abbott Park, Condado de Lake,
Estado de Illinois, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce su
objeto social conforme a las leyes del Estado de
Illinois, Estados Unidos de América;
que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder, que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Chicago,
Estado de Illinois, con fecha Sep. 12, 2003,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

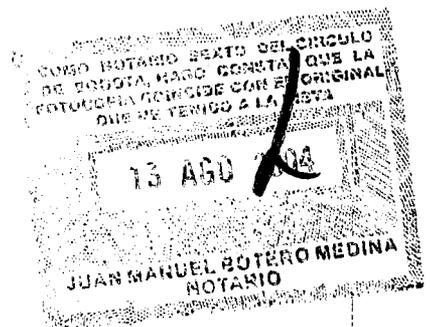
NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of {ss
County of
On this 12th day of July, 2004,
personally
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that she is the Vice President
Secretary and Deputy
General Counsel
of ABBOTT

LABORATORIES, the company named within, a
Corporation organized and existing under the laws of
the State of Illinois, United
States of America, domiciled at the City of Abbott Park,
County of Lake

State of Illinois, United States of America,
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of the State of Illinois,
United States of America; that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney; that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Chicago, State of Illinois, under date of
September 12, 2003, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.





SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl:	A61K 36/00	
(22) Fecha de solicitud:	(71) Solicitante(s)	ABBOTT LABORATORIES	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/658,931	04-03-05	US
	(72) Inventor(es)	RUEDA-CABRERA Ricardo; BARRANCO Alejandro y RAMIREZ Maria	
	(74) Apoderado:	ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional:	(87) Publicación internacional	Fecha: 14-09-06	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	N° publicación:	WO 2006/096579 A1	
Fecha de presentación de la solicitud:	06-03-06		
No. de solicitud PCT/US2006/007787			
(54) Título:	PRODUCTOS NUTRICIONALES PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE		

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Una composición nutricional para tratar enfermedades reumáticas, que comprende:

- (A) una fuente de grasa que comprende al menos uno de:
 - (i) al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga y
 - (ii) al menos un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga;
- (B) una fuente de carbohidrato;
- (C) una fuente de proteína; y
- (D) de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso de al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ___ PCT MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 17-08-07

(51) Clasificación Internacional: A61K 36/00

(71) Solicitante(s)

ABBOTT LABORATORIES

(72) Inventor(es): RUEDA-CABRERA Ricardo; BARRANCO Alejandro y RAMIREZ Maria

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/658,931	04-03-05	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-10-07

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 14-09-06

Fecha de presentación de la solicitud: 06-03-06

No. publicación: **WO 2006/096579 A1**

No. de solicitud **PCT/US2006/007787**

(54) Título:

PRODUCTOS NUTRICIONALES PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

12

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO									
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT <input checked="" type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____									
(21) N° de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: 17-08-07 (51) Clasificación Internacional: A61K 36/00									
(71) Solicitante(s): <p style="text-align: center;">ABBOTT LABORATORIES</p>									
(72) Inventor(es): RUEDA-CABRERA Ricardo; BARRANCO Alejandro y RAMIREZ Maria									
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE									
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">(30) Prioridad</td> <td style="width: 25%;">(31) <i>No. Prioridad</i></td> <td style="width: 25%;">(32) <i>Fecha</i></td> <td style="width: 25%;">(33) <i>País</i></td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">60/658,931</td> <td style="text-align: center;">04-03-05</td> <td style="text-align: center;">US</td> </tr> </table>		(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>		60/658,931	04-03-05	US
(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>						
	60/658,931	04-03-05	US						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"> (85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-10-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06-03-06 No. de solicitud PCT/US2006/007787 </td> <td style="width: 50%;"> (87) Publicación internacional: Fecha: 14-09-06 No. Publicación: WO 2006/096579 A1 </td> </tr> </table>		(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-10-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06-03-06 No. de solicitud PCT/US2006/007787	(87) Publicación internacional: Fecha: 14-09-06 No. Publicación: WO 2006/096579 A1						
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 04-10-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06-03-06 No. de solicitud PCT/US2006/007787	(87) Publicación internacional: Fecha: 14-09-06 No. Publicación: WO 2006/096579 A1								
(54) Título: <p style="text-align: center;">PRODUCTOS NUTRICIONALES PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE</p>									
(57) Resumen : Reivindicación número 1.- Una composición nutricional para tratar enfermedades reumáticas, que comprende: <ul style="list-style-type: none"> (A) una fuente de grasa que comprende al menos uno de: <ul style="list-style-type: none"> (i) al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga y (ii) al menos un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga; (B) una fuente de carbohidrato; (C) una fuente de proteína; y (D) de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso de al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium. 									

12

13

**TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 7830WOO1	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2006/007787	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06/03/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 04/03/2005
Solicitante ABBOTT LABORATORIES		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo sobre la base de:

la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó,

una traducción de la solicitud internacional al _____, el cual es el idioma de la traducción presentada para la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b))

b. Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Recuadro No. I.

2. **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro II).

3. **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Respecto al **título**,

El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al **resumen**,

El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. 1-13

como lo sugirió el solicitante.

como lo seleccionó esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/007787

A. CLASIFICACION DE MATERIA INV. A61K36/00 Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	HOROWITZ S: "Tratando el dolor por la artritis más allá de los AINES" ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPIES, vol. 11, no. 5, 2005, páginas 235-240, XP009067455 Estados Unidos página 236; table 1	1-10, 12-20
Y	MELETIS C D ET AL: "ARTRITIS REUMATOIDE ETIOLOGIA Y TRATAMIENTO NATUROPATICOS" ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPIES, MARY ANN LIEBERT, LARCHMONT, NY, US, vol. 7, no. 6, Diciembre de 2001 (2001-12), páginas 347-354, XP001126222 ISSN: 1076-2809 página 351 - página 352	1-10, 12-20
<input checked="" type="checkbox"/> En el recuadro C se enumeran más documentos. <input checked="" type="checkbox"/> En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
10 de Julio de 2006	17/07/2006	
Nombre y dirección del correo de ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado THALMAIR, M	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/007787

15

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	<p>BASCH E ET AL: "Boswellia: Una revisión sistemática basada en evidencia por la colaboración en investigación natural estándar" JOURNAL OF HERBAL PHARMACOTHERAPY 2004 ESTADOS UNIDOS, VOL. 4, NR. 3, PÁGINA(S) 63-83, XP009067501 ISSN: 1522-8940 página 69, último párrafo página 73</p>	<p>1-10, 12-20</p>
Y	<p>PUNZON CARMEN ET AL.: "Actividad antiinflamatorio in vitro de phlebodium decumanum. Modulación del factor de necrosis tumoral y receptores de TNF solubles" INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, vol. 3, no. 9, 2003, páginas 1293-1299, XP009067478 Madrid, España todo el documento</p>	<p>1-10, 12-20</p>
Y	<p>GB 2 024 622 A (CONRAD LTD) 16 de Enero de 1980 (1980-01-16) página 1, línea 26</p>	<p>1-10, 12-20</p>
Y	<p>PAK CHAN KHO ET AL: "ASPECTOS DIETARIOS DE LA PROFILAXIS DE UROLITIASIS EN PACIENTES CON GOTA Y DIATESIS ACIDO URICO" 1985, VOPROSY PITANIYA, NR. 1, PÁGINA(S) 21-24 XP009067486 ISSN: 0042-8833 página 24</p>	<p>1-10, 12-20</p>
Y	<p>LIU K ET AL: "Nutrición en la población pediátrica, ancianos y pacientes obesos: Parte IV. de nutrición entérica soporte" 1 de Diciembre de 2002 (2002-12-01), DISEASE-A-MONTH 01 DIC 2002 ESTADOS UNIDOS, VOL. 48, NR. 12, PÁGINAS(S) 745-790, XP009067517 ISSN: 0011-5029 páginas 761,762</p>	<p>1-10, 12-20</p>

15

INFORMACION ADICIONAL QUE CONTINUA DE PCT/ISA 210

Continuación de la Casilla II.2

Reivindicaciones Nos.: 11

Los términos “un extracto de Boswellia” y “extracto de Phlebodium” se refiere a los géneros “Boswellia” y “Phlebodium” respectivamente.

Sin embargo, dichos géneros no pueden comprender la familia entera a la cual pertenecen, a saber la familia “Burseraceae” y “Polypodiaceae”.

Se llama la atención al solicitante al hecho que las reivindicaciones que se relacionan con las invenciones con respecto de las cuales no se ha establecido reporte de búsqueda internacional no necesitan ser sometidas a examen preliminar internacional (Regla 66.1(e) PCT). Se le advierte al solicitante que la política de la EPO cuando actúa como una Autoridad de Examen Preliminar Internacional normalmente no es realizar un examen preliminar sobre la materia que no ha sido buscada. Este es el caso sin importar si las reivindicaciones son o no modificadas siguiendo la recepción del reporte de búsqueda o durante cualquier procedimiento del Capítulo II. Si el solicitante procede a la fase regional ante la EPO, se le recuerda al solicitante que se puede realizar una búsqueda durante el examen ante la EPO (ver Guías de la EPO, C-VI, 8.5), los problemas que conducen a la declaración del Artículo 17(2) deben ser superados.

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. Reivindicaciones Nos.:
 porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

 Aunque las reivindicaciones 1-24 y 31-37 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/la composición.
2. Reivindicaciones Nos.: 11
 porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

 ver INFORMACION ADICIONAL hoja PCT /ISA/210
3. Reivindicaciones No.:
 porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
 2. Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
 3. Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
 4. El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:
- Comentario sobre Protesta Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.
- El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

17

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/007787

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
GB 2024622	A	16-01-1980	AR 230188 A1 01-03-1984
			AT 371715 B 25-07-1983
			AT 471479 A 15-12-1982
			AU 4876479 A 10-01-1980
			BE 874483 A1 18-06-1979
			CA 1106285 A1 04-08-1981
			CH 642085 A5 30-03-1984
			CS 215008 B2 25-06-1982
			DD 144719 A5 05-11-1980
			DE 2900887 A1 24-01-1980
			DK 180379 A 08-01-1980
			EG 14496 A 31-03-1984
			ES 471572 A1 16-01-1979
			FI 792128 A 08-01-1980
			FR 2434819 A1 28-03-1980
			GR 65334 A1 14-08-1980
			HU 179689 B 29-11-1982
			IE 48526 B1 20-02-1985
			IL 57721 A 31-07-1983
			JP 1304237 C 28-02-1986
			JP 55011570 A 26-01-1980
			JP 60026376 B 24-06-1985
			LU 81464 A1 21-04-1980
			MA 18512 A1 01-04-1980
			MX 5596 E 04-11-1983
			NL 7905251 A 09-01-1980
			NO 792260 A 08-01-1980
			NZ 190933 A 23-11-1982
			OA 6288 A 30-06-1981
			PH 14338 A 29-05-1981
	PL 216905 A1 21-04-1980		
	PT 69067 A 01-02-1979		
	RO 76833 A1 30-05-1981		
	SE 7903762 A 08-01-1980		
	ZA 7903398 A 29-07-1981		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 7830WO01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2006/007787	International filing date (day/month/year) 06/03/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 04/03/2005
Applicant ABBOTT LABORATORIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- the international application in the language in which it was filed
- a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,

- the text is approved as submitted by the applicant
- the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- the text is approved as submitted by the applicant
- the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1-13
 - as suggested by the applicant
 - as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
 - as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. none of the figures is to be published with the abstract

19

19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/007787

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K36/00</p>		
<p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
<p>B. FIELDS SEARCHED</p>		
<p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P</p>		
<p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</p>		
<p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE</p>		
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HOROWITZ S: "Treating arthritis pain: Beyond NSAIDS" ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPIES, vol. 11, no. 5, 2005, pages 235-240, XP009067455 United States page 236; table 1	1-10, 12-20
Y	MELETIS C D ET AL: "RHEUMATOID ARTHRITIS ETIOLOGY AND NATUROPATHIC TREATMENTS" ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY THERAPIES, MARY ANN LIEBERT, LARCHMONT, NY, US, vol. 7, no. 6, December 2001 (2001-12), pages 347-354, XP001126222 ISSN: 1076-2809 page 351 - page 352	1-10, 12-20
-/-		
<p><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.</p>		
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
<p>Date of the actual completion of the international search</p> <p>10 July 2006</p>		<p>Date of mailing of the international search report</p> <p>17/07/2006</p>
<p>Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016</p>		<p>Authorized officer</p> <p>THALMAIR, M</p>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/007787

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>BASCH E ET AL: "Boswellia: An evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration" 2004, JOURNAL OF HERBAL PHARMACOTHERAPY 2004 UNITED STATES, VOL. 4, NR. 3, PAGE(S) 63-83 , XP009067501 ISSN: 1522-8940 page 69, last paragraph page 73</p>	1-10, 12-20
Y	<p>PUNZON CARMEN ET AL.: "In vitro anti-inflammatory activity of Phlebodium decumanum. Modulation of tumor necrosis factor and soluble TNF receptors." INTERNATIONAL IMMUNOPHARMACOLOGY, vol. 3, no. 9, 2003, pages 1293-1299, XP009067478 Madrid, Spain the whole document</p>	1-10, 12-20
Y	<p>GB 2 024 622 A (CONRAD LTD) 16 January 1980 (1980-01-16) page 1, line 26</p>	1-10, 12-20
Y	<p>PAK CHAN KHO ET AL: "DIETARY ASPECTS OF THE PROPHYLAXIS OF UROLITHIASIS IN PATIENTS WITH GOUT AND URIC-ACID DIATHESIS" 1985, VOPROSY PITANIYA, NR. 1, PAGE(S) 21-24 , XP009067486 ISSN: 0042-8833 page 24</p>	1-10, 12-20
Y	<p>LIU K ET AL: "Nutrition in the pediatric population, older adults, and obese patients: Part IV. Enteral nutrition support" 1 December 2002 (2002-12-01), DISEASE-A-MONTH 01 DEC 2002 UNITED STATES, VOL. 48, NR. 12, PAGE(S) 745-790 , XP009067517 ISSN: 0011-5029 pages 761,762</p>	1-10, 12-20

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 11

The terms "a Boswellia extract" and "a Phlebodium extract" refer to the genera "Boswellia" and "Phlebodium", respectively. The said genera, however, cannot comprise the whole family to which they belong, namely to the family "Burseraceae" and "Polypodiaceae", respectively.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guideline C-VI, 8.5), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/007787

23

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 11
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

II INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/007787

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2024622	A	16-01-1980	AR 230188 A1 01-03-1984
			AT 371715 B 25-07-1983
			AT 471479 A 15-12-1982
			AU 4876479 A 10-01-1980
			BE 874483 A1 18-06-1979
			CA 1106285 A1 04-08-1981
			CH 642085 A5 30-03-1984
			CS 215008 B2 25-06-1982
			DD 144719 A5 05-11-1980
			DE 2900887 A1 24-01-1980
			DK 180379 A 08-01-1980
			EG 14496 A 31-03-1984
			ES 471572 A1 16-01-1979
			FI 792128 A 08-01-1980
			FR 2434819 A1 28-03-1980
			GR 65334 A1 14-08-1980
			HU 179689 B 29-11-1982
			IE 48526 B1 20-02-1985
			IL 57721 A 31-07-1983
			JP 1304237 C 28-02-1986
			JP 55011570 A 26-01-1980
			JP 60026376 B 24-06-1985
			LU 81464 A1 21-04-1980
			MA 18512 A1 01-04-1980
			MX 5596 E 04-11-1983
			NL 7905251 A 09-01-1980
			NO 792260 A 08-01-1980
			NZ 190933 A 23-11-1982
			OA 6288 A 30-06-1981
			PH 14338 A 29-05-1981
			PL 216905 A1 21-04-1980
			PT 69067 A 01-02-1979
			RO 76833 A1 30-05-1981
			SE 7903762 A 08-01-1980
			ZA 7903398 A 29-07-1981

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

14 de Septiembre de 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2006/096579 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
A61K 36/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2006/007787

(22) Fecha de Registro Internacional: 6 de Marzo de 2006
(06.03.2006)

(25) Idioma de registro: INGLÉS

(26) Idioma de Publicación: INGLÉS

(30) Información de Prioridad:
60/658,931 4 de Marzo de 2005 (04.03.2005) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto EU):
ABBOTT LABORADORES [US/US]; Dept. 377/ap6a-1,
Abbott Park, Illinois 60064 (US).

(72) Inventores: e

(75) Inventores/solicitantes (para los EU únicamente): RUEDA-
CABRERA, Ricardo [ES/ES]; CTRA. HUETOR VEGA,
N 38, Urb. Villa Argwez Casa 8, E-18008 Granada (ES).
BARRANCO, Alejandro [ES/ES]; C/CHIRIVIL, N 43,
Urb. Los Chopos, E-18110 Las Gabias (ES). RAMIREZ,
Maria [ES/ES]; C/ramon Y Cajal 54, E-2, 4 A Portal (ES).

(74) Agentes: WINTER, William, J., y sus col.; 108140 DS1,
625 Cleveland Avenue, Columbus, Ohio 43215 (US).

(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

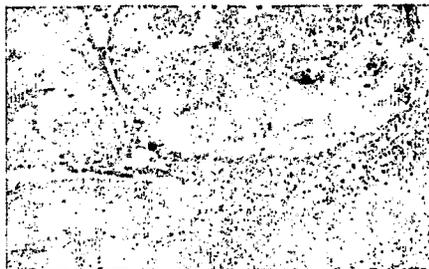
(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional
- Antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: PRODUCTOS NUTRICIONALES PARA MEJORAR LOS SINTOMAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE



Grupo de Oxepa: Codo de la extremidad delantera derecha del ratón no. 4. Inflamación sinovial leve con pocas células inflamatorias, grado 1. H&E. 10x.

(57) Resumen: Se revelan composiciones nutricionales para tratar enfermedades reumáticas. Las composiciones nutricionales contienen una fuente de grasa que contiene al menos uno de: 1) al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga y 2) al menos un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga; una fuente de carbohidrato; una fuente de proteína; y al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium. También se revelan métodos para tratar enfermedades reumáticas y los síntomas de las mismas, que involucran administrar a un sujeto una cantidad efectiva de la composición nutricional mencionada anteriormente.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 September 2006 (14.09.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/096579 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 36/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2006/007787

(22) International Filing Date: 6 March 2006 (06.03.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/658,931

4 March 2005 (04.03.2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ABBOTT
LABORATORIES [US/US]; Dept. 377/ap6a-1, Abbott
Park, Illinois 60064 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): RUEDA-CABRERA, Ricardo [ES/ES]; CTRA. HUETOR VEGA, N 38, Urb. Villa Argzez Casa 8, E-18008 Granada (ES). BARRANCO, Alejandro [ES/ES]; C/CHIRIVIL, N 43, Urb. Los Chopos, E-18110 Las Gabias (ES). RAMIREZ, Maria [ES/ES]; C/ramon Y Cajal 54, E-2, 4 A Portal (ES).

(74) Agents: WINTER, William, J., et al.; 108140 DS1, 625
Cleveland Avenue, Columbus, Ohio 43215 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NUTRITIONAL PRODUCTS FOR AMELIORATING SYMPTOMS OF RHEUMATOID ARTHRITIS

Oxepa group, Elbow from the right fore limb of mouse no. 4. Mild synovial inflammation with few inflammatory cells, degree 1. H&E. 10x.



(57) Abstract: Disclosed are nutritional compositions for treating rheumatic diseases. The nutritional compositions contain a fat source containing at least one of: 1) at least one omega-3 long chain polyunsaturated fatty acid and 2) at least one omega-6 long chain polyunsaturated fatty acid; a carbohydrate source; a protein source; and at least one of a Boswellia extract and a Phlebodium extract. Also disclosed are methods of treating rheumatic diseases and symptoms thereof, involving administering to a subject an effective amount of the aforementioned nutritional composition.

WO 2006/096579 A1

26

26

27

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220	<h1 style="margin: 0;">PCT</h1> <h2 style="margin: 5px 0 0 0;">OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)</h2>	
Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda página)		
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver el párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US2006/007787	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06.03.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 04.03.2005
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. A61K36/00		
Solicitante ABBOTT LABORATORIES		
<p>1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. I Bases del Reporte <input type="checkbox"/> Casilla No. II Prioridad <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. <input type="checkbox"/> Casilla No. IV Falta de unidad de invención <input checked="" type="checkbox"/> Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación. <input type="checkbox"/> Casilla No. VI Ciertos documentos citados <input type="checkbox"/> Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional <input type="checkbox"/> Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional <p>2. ACCIONES FUTURAS</p> <p>Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar.</p> <p>Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.</p> <p>Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220</p> <p>3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220</p>		
Nombre y dirección de correo de ISA: Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+49- 89) 2399- 4465	Fecha de la terminación de esta opinión ver forma PCT/ISA/220	Funcionario Autorizado THALMAIR, M Teléfono No. +49 89 2399-2177

Forma (PCT/ISA/237) (Portada) (Abril de 2005)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión ha sido establecida con base en:

- la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
- una traducción de la solicitud internacional en _____, la cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

- un listado de secuencia
- tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- en formato escrito
- en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- contenido en la solicitud internacional según se registró
- registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
- proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3. Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- toda la solicitud internacional,
- reivindicaciones Nos. 11, 12-20

porque:

- dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 12-20 relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada
- la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos. 11
- no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
 - suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
 - pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13ter.1(a) o (b).
- no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- Ver la hoja separada para más detalles.

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 43bis.1 (a) (i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones	1-10, 12-20
	No: Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-10, 12-20
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-10
	No: Reivindicaciones	12-20

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

31

Sección III

No se da ninguna opinión respecto a la materia objeto de la reivindicación 11, puesto que no se ha hecho ninguna búsqueda por las razones según se especificó en detalle en el Reporte de Búsqueda correspondiente.

Las reivindicaciones 12-20 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Sección V

No se considera que la materia objeto de las reivindicaciones 1-10, 12-20 comprenda méritos inventivos por las siguientes razones:

D1 (S Horowitz) describe sulfato de glucosamina, aguacate-frijol de soya, *Boswellia serrata* y aceites de ácidos grasos omega-3 como terapias alternativas separadas para dolores artríticos crónicos.

D2 (Chris D. Meletis) reporta el uso de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga omega-3 y omega-6 y de extractos de goma oleoresin de *Boswellia serrata* en el tratamiento de RA (artritis reumatoidea) especialmente como soporte anti-inflamatorio y/o antioxidante suplementario.

D3 (Ethan Basch) es una revisión sistemática con base en evidencia en relación con la *Boswellia*: se ha reportado que la *Boswellia* reduce la degradación de la glicosaminoglican en ratas y puede actuar sinérgicamente con agentes que se ha demostrado que son eficaces en el tratamiento de la osteoartritis, tales como glucosalina y condroitina.

D4 (Carmen Punzon) muestra que Exply-37, una fracción soluble en agua estandarizada del helecho *Phlebodium decumanum*, tiene actividades anti-inflamatorias *en vivo* y *en vitro*.

D5 (GB2024622) revela que fracciones extraídas de los rizomas u hojas de varios helechos tales como *Phlebodium decumanum* son útiles para el tratamiento de la soriasis incluyendo artropatía soriática.

D6 (Pak Chan Kho) reporta que los pacientes que sufren de gota y diátesis del ácido úrico recibieron una dieta especializada que contenía 70 g de proteína (85% de proteína de planta incluyendo 20 g de aislato de proteína de frijol de soya), 85 g de grasa y 350 g de carbohidratos.

D7 (Liu K) menciona que la mayoría de las fórmulas nutricionales enterales contienen proteína, carbohidratos y grasa.

En resumen, cada uno de los componentes (A) a (D) de la composición nutricional reivindicada ya ha sido usado ya sea solo o en combinación con uno o dos de los otros ingredientes

32

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (HOJA
SEPARADA)

Solicitud Internacional No.
PCT/US2006/007787

para el tratamiento de las enfermedades reumáticas. Por consiguiente, la composición nutricional reivindicada es considerada como obvia, mientras no se muestre ningún efecto sorprendente/inesperado, es decir, del efecto aditivo de los componentes combinados.

PATENT COOPERATION TREATY

3

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)**

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No. PCT/US2006/007787	International filing date (day/month/year) 06.03.2006	Priority date (day/month/year) 04.03.2005
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K36/00

Applicant
ABBOTT LABORATORIES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- Box No. I Basis of the opinion
- Box No. II Priority
- Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- Box No. IV Lack of unity of invention
- Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- Box No. VI Certain documents cited
- Box No. VII Certain defects in the international application
- Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

<p>Name and mailing address of the ISA:</p>  <p>European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</p>	<p>Date of completion of this opinion</p> <p>see form PCT/ISA/210</p>	<p>Authorized Officer</p> <p>THALMAIR, M</p> <p>Telephone No. +49 89 2399-2177</p> 
---	---	--

33

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/007787

34

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - the international application in the language in which it was filed
 - a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - a sequence listing
 - table(s) related to the sequence listing

 - b. format of material:
 - on paper
 - in electronic form

 - c. time of filing/furnishing:
 - contained in the international application as filed.
 - filed together with the international application in electronic form.
 - furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

34

35

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- the entire international application
- claims Nos. 11,12-20

because:

- the said international application, or the said claims Nos. 12-20 (industrial applicability) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 11
- a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
 - pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).
- a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- See Supplemental Box for further details

35

36

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/007787

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-10,12-20
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-10,12-20
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-10
	No: Claims	12-20

2. Citations and explanations

see separate sheet

Section III

No opinion is given with respect to the subject-matter of claim 11, since no search has been done for this claim for the reasons as specified in detail in the corresponding Search Report.

Claims 12-20 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34 (4) a) (i) PCT).

Section V

The subject-matter of claims 1-10, 12-20 is not considered as involving inventive merits for the following reasons.

D 1 (S. Horowitz) describes glucosamine sulfate, avocado-soybean, *Boswellia serrata* and omega-3 fatty-acid oils as separate alternative therapies for chronic arthritis pain.

D 2 (Chris D. Meletis) reports on the use of omega-3 and omega-6 long chain polyunsaturated fatty acids and of oleoresin gum extracts of *Boswellia serrata* in the treatment of RA (rheumatoid arthritis) especially as anti-inflammatory support and/or supplemental antioxidant.

D 3 (Ethan Basch) is an evidence-based systematic review concerning *Boswellia*: *Boswellia* has been reported to reduce the degradation of glycosaminoglycans in rats and may act synergistically with agents shown to be efficacious in the treatment of osteoarthritis, such as glucosamine and chondroitin.

D 4 (Carmen Punzon) shows that Exply-37, a standardized water soluble fraction of the fern *Phlebodium decumanum*, has anti-inflammatory activities *in vivo* and *in vitro*.

D 5 (GB2024622) discloses that fractions extracted from the rhizomes or leaves of various ferns such as *Phlebodium decumanum* are useful for the treatment of psoriasis including psoriatic arthropathy.

D 6 (Pak Chan Kho) reports that patients suffering from gout and uric acid diathesis received a specialized diet containing 70 g protein (85 % of plant protein including 20 g of soybean protein isolate), 85 g fat and 350 g carbohydrates.

D 7 (Liu K) mentions that most enteral nutritional formulas contain protein, carbohydrate and fat.

In summary, each of the components (A) to (D) of the claimed nutritional composition has already been used either singly or in combination with one or two of the other ingredients

38

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/007787

for the treatment of rheumatic diseases. Hence, the claimed nutritional composition is considered as being obvious, as long as no surprising/unexpected effect, i.e. a more than additive effect of the combined components, will be shown.

38

PRODUCTOS NUTRICIONALES PARA MEJORAR LOS SINTOMAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan composiciones nutricionales para tratar enfermedades reumáticas. Las composiciones nutricionales contienen una fuente de grasa que contiene al menos uno de: 1) al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga y 2) al menos un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga; una fuente de carbohidrato; una fuente de proteína; y al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium. También se revelan métodos para tratar enfermedades reumáticas y los síntomas de las mismas, que involucran administrar a un sujeto una cantidad efectiva de la composición nutricional mencionada anteriormente.

40
T

PRODUCTOS NUTRICIONALES PARA MEJORAR LOS SINTOMAS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. No. 60/658,931 presentada el 4 de Marzo de 2005.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con composiciones nutricionales y los métodos correspondientes para usar estas composiciones para mejorar los síntomas de la artritis u otras enfermedades o condiciones reumáticas en afectados o en riesgo de desarrollar tales enfermedades o condiciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El tejido conectivo es una referencia a los tejidos que albergan un cuerpo junto. La enfermedad del tejido conectivo es el término usado para describir generalmente una larga lista de dolencias que involucran al tejido conectivo. Millones de personas sufren de dolor debido a la inflamación del tejido conectivo, particularmente dolor en las articulaciones. El dolor varía desde dolor muscular leve a dolor debilitante que puede evitar cualquier moción de la parte del cuerpo afectada.

Las enfermedades reumáticas, que son un tipo de enfermedad del tejido conectivo, incluyen una variedad de condiciones diferentes. Una característica común de las enfermedades reumáticas es la implicación de articulaciones y los tejidos circundantes tales como ligamentos, tendones y músculos. Las enfermedades reumáticas usualmente se dividen en aquellas que involucran principalmente articulaciones, conocidas como artritis, y aquellas que involucran otros tejidos, generalmente referidas como enfermedades del tejido conectivo. La artritis está subdividida adicionalmente en artritis inflamatoria y no inflamatoria. La osteoartritis es un tipo no inflamatorio de artritis. Generalmente, se considera que la osteoartritis se debe a la degradación por uso extendido de las articulaciones que conduce al daño de las superficies de las articulaciones, que produce en dolor al movimiento de la articulación. Los síntomas en la osteoartritis tienden a empeorar con la actividad, se forma que se experimenta el mayor dolor al final del día. En contraste, los síntomas de la artritis

40

inflamatoria incluyen la ocurrencia del mayor dolor al movimiento de una articulación después de inactividad durante el sueño de noche.

La artritis inflamatoria significa generalmente aquellas enfermedades de las articulaciones en donde, por ejemplo, el sistema inmune y/o algún(os) otro(s) mecanismo(s) causan inflamación en la articulación. Entre los tipos más comunes de artritis inflamatoria están la artritis reumatoide, gota, artritis sorriática (asociada con la soriasis de condición cutánea), artritis reactiva, viral o artritis post-viral (que ocurre después de una infección), y espondiloartritis, que afectan la columna vertebral así como las articulaciones. Los síntomas característicos de la artritis inflamatoria son el dolor e hinchazón de una o más articulaciones. Las articulaciones afligidas son usualmente más calientes que las otras articulaciones del cuerpo.

Alternativamente o adicionalmente, la rigidez de las articulaciones afligidas usualmente ocurre al caminar en la mañana, o después de permanecer inmóvil por un periodo de tiempo. Al momento, no hay una causa cierta e identificable asociada con el inicio de la artritis inflamatoria.

Aunque usualmente no se refieren como enfermedades formales, existe un número de dolores menores que no están clasificados como artritis pero se deben a lesión, torcedura, y/o inflamación (de tejido conectivo) pero sin embargo son referidas como reumatismo de tejido blando, algunos ejemplos de los cuales se incluyen codo de tenista, hombro congelado, síndrome del túnel carpiano, fascitis plantar, y tendinitis de Aquiles.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a composiciones nutricionales, incluyendo alimentos médicos, que comprenden una fuente de grasa, una fuente de carbohidrato, y una fuente de proteína, en donde las composiciones incluyen al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga, opcionalmente un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga tal como ácido gamma-linolénico (GLA), y al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium.

La presente invención también está dirigida a métodos para mejorar los síntomas de la artritis u otras enfermedades o condiciones reumáticas, mediante la administración a tales individuos afligidos o en riesgo de desarrollar tales enfermedades o condiciones, de una composición nutricional que comprende una fuente de grasa, una fuente de carbohidrato, y fuente de proteína, en donde la composición incluye al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga, opcionalmente un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga tal como ácido gamma-linolénico (GLA), y al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium. Las composiciones nutricionales y los métodos correspondientes de la presente invención son útiles para mejorar los síntomas de la artritis u otras enfermedades o condiciones reumáticas en individuos afligidos o en riesgo de desarrollar tales enfermedades o condiciones. Sin estar limitados por la teoría, se cree que estas composiciones y métodos correspondientes proveen actividad anti-inflamatoria y especialmente disminuyen el contenido de citoquinas pro-inflamatorias en las articulaciones.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra gráficamente, a partir del Experimento 1, la incidencia y el día de aparición de la artritis en ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados con dieta de control, la misma dieta complementada con extractos de Boswellia, Cúrcuma, Crataeva o Polifenol, y ratones inmunizados con Oxepa[®]. El grupo de prednisolona son ratones inmunizados alimentados con dieta de control y tratados intraperitonealmente con prednisolona diaria (* denota significancia estadística con relación al control a $p < 0.05$).

La Figura 2 muestra gráficamente, a partir del Experimento 1, el índice de artritis y la severidad relativa en ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados con dieta de control, la misma dieta complementada con extracto de Boswellia, Curcuma, Crataeva o Polifenol, y ratones inmunizados alimentados con Oxepa[®]. El grupo de prednisolona son ratones inmunizados alimentados con la dieta de control y tratados intraperitonealmente con prednisolona diaria (* denota significancia estadística con relación al control a $p < 0.05$).

La Figura 3 muestra gráficamente, a partir del Experimento 1, concentraciones en suero de IgG2a anti-CII y homogenados de articulación de ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados con dieta de control, la misma dieta complementada con extractos de Boswelvia, Cúrcuma, Crataeva o Polifenol, y ratones inmunizados alimentados con Oxepa®. El grupo de Prednisolona son ratones inmunizados alimentados con dieta de control y tratados intraperitonealmente con prednisolona diariamente (* denota significancia estadística con relación al control a $p < 0.05$).

La Figura 4 muestra gráficamente, a partir del Experimento 1, la concentración de IL-1 β , IL-6, IL-10 y MMP-9 en homogenados de articulación de ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados con dieta de control, la misma dieta complementada con extractos de Boswelvia, Cúrcuma, Crataeva o Polifenol, y ratones inmunizados alimentados con Oxepa®. El grupo de Prednisolona son ratones inmunizados alimentados con dieta de control y tratados intraperitonealmente con prednisolona diariamente (* denota significancia estadística con relación al control a $p < 0.05$).

La Figura 5 muestra gráficamente, a partir del Experimento 2, la incidencia y día de aparición de la artritis en ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados con dieta de control o el mismo complemento de dieta con extracto de Phlebodium. (* denota significancia estadística con relación al control a $p < 0.05$).

La Figura 6 muestra gráficamente, a partir del Experimento 2, el índice de artritis y severidad relativa en ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados con dieta de control o la misma dieta complementada con extracto de Phlebodium.

La Figura 7 muestra gráficamente, a partir del Experimento 3 presente, la inflamación sinovial, formación del pannus, daño de cartílago, destrucción ósea e índice de inflamación morfológica en ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados con dieta de control, la misma dieta complementada con extractos de Boswelvia, Polifenol o Phlebodium decumanum, y ratones inmunizados alimentados con Oxepa®. El grupo de prednisolona (Pred) son ratones inmunizados alimentados con la dieta de control y tratados

5
44

intraperitonealmente con prednisolona diariamente. Los datos son media \pm SEM (^ denota significancia estadística con relación al control a $p < 0.05$).

La Figura 8 muestra una diapositiva histológica a partir del Experimento 3 (Grupo de Control) de una rodilla de la extremidad trasera derecha de un ratón sujeto que muestra inflamación severa (grado 3), formación del pannus leve (grado 1), daño de cartílago severo (grado 3), y destrucción ósea muy leve (grado 1). H&E. 4x.

La Figura 9 muestra una diapositiva histológica del Experimento 3 (grupo de Corticoide) de una rodilla de una extremidad trasera izquierda de un sujeto ratón que muestra una articulación normal. H&E. 4x.

La Figura 10 muestra una diapositiva histológica del Experimento 3 (grupo de Boswellia) de una articulación tarsal de la extremidad trasera izquierda de un ratón sujeto que muestra inflamación leve (grado 1), daño de cartílago leve (grado 1), y estructura ósea normal. H&E. 4x.

La Figura 11 muestra una diapositiva histológica del Experimento 3 (grupo de Polifenol) de una rodilla de la extremidad trasera izquierda de un ratón sujeto que muestra inflamación severa (grado 3), formación del pannus moderada (grado 2), daño de cartílago severo (grado 3), y sin afectación ósea. H&E. 4x.

La Figura 12 muestra una diapositiva histológica del Experimento 3 (grupo de Phlebodium) de un codo de la extremidad delantera derecha de un ratón sujeto que muestra inflamación severa (grado 3), daño de cartílago moderado (grado 2), y afectación ósea leve (grado 1). H&E. 4x.

La Figura 13 muestra una diapositiva histológica del Experimento 3 (grupo de Oxepa) de un codo de la extremidad delantera derecha de un ratón sujeto que muestra inflamación sinovial leve con pocas células inflamatorias (grado 1). H&E. 10x.

35



DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones y métodos correspondientes de la presente invención está dirigidos a composiciones nutricionales que contienen como elementos esenciales una fuente de grasa, una fuente de proteína, y una fuente de carbohidrato, incluyendo un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga y un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga, y al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium. Estos y otros elementos esenciales u opcionales o limitaciones de las composiciones y métodos correspondientes de la presente invención se describen en detalla de aquí en adelante.

Los términos "que mejora" o "mejora" como se usan aquí, a menos que se especifique de otra forma, significan tratar, controlar, prevenir, o reducir de otra forma la ocurrencia, severidad o recaída de un síntoma, condición o enfermedad identificada, en individuos afligidos o propensos a desarrollar tales síntomas, condición o enfermedad.

El término "alimento médico:" como se usa aquí, a menos que se especifique de otra forma, se refiere generalmente a alimento que es formulado para ser consumido o administrado enteralmente bajo la supervisión de un médico y que está destinado para el manejo dietético específico de una enfermedad o condición para la cual se establecen por evaluación médica, requerimientos nutricionales distintivos, con base en principios científicos reconocidos.

Todos los porcentajes, partes y relaciones usadas aquí están en peso de la composición total, a menos que se especifique de otra forma. Todos estos pesos en lo que concierne a ingredientes listados, se basan en el nivel activo y, por lo tanto, no incluyen solventes o subproductos que pueden estar incluidos en materiales disponibles comercialmente, a menos que se especifique de otra forma. Cualquier referencia a características o limitaciones singulares de la presente invención incluirán la característica o limitación plural correspondiente, y vice versa, a menos que se especifique de otra forma o implique claramente lo contrario por el contexto en el cual se hace la referencia.

45

7

Cualquier combinación o método o paso de proceso como se usa aquí puede realizarse en cualquier orden, a menos que se especifique de otra forma o implique claramente lo contrario por el contexto en el cual se hace la combinación referenciada.

Las composiciones y métodos de la presente invención pueden comprender, consistir, o consistir esencialmente de los elementos y limitaciones esenciales de la invención aquí descrita, así como cualquier ingrediente, componente o limitación adicional u opcional descrita aquí o de otra forma útil en una aplicación nutricional o farmacéutica.

Las composiciones y métodos de la presente invención pueden también estar sustancialmente libres de cualquier ingrediente opcional descrito aquí. En este contexto, el término "sustancialmente libre" significa que la composición seleccionada contiene menos de una cantidad funcional del ingrediente opcional, preferiblemente cero por ciento en peso de tal ingrediente opcional.

Forma de Producto

Las composiciones nutricionales de la presente invención están dirigidas a cualquier forma de producto conocido o de otra forma adecuada para administración oral. Cualquier forma sólida, líquida o en polvo, incluyendo combinaciones o variaciones de las mismas, es adecuada para uso en la presente, siempre y cuando tales formas permitan la liberación segura y efectiva de los ingredientes esenciales y otros seleccionados en la forma de producto objetiva.

Ejemplos no limitantes de formas de producto nutricional sólidas adecuadas para uso aquí incluyen refrigerios y productos de reemplazo de comidas, incluyen aquellos formulados como barras, palos, galletas o panes u otros productos horneados, líquidos congelados, dulce, cereales para el desayuno, polvos o sólidos granulados u otros particulados, rodajas de refrigerio o bocados, y así sucesivamente. Las composiciones nutricionales también pueden ser formuladas en otras formas de producto tales como cápsulas, tabletas, comprimidos, y así sucesivamente. Ejemplos no limitantes de formas de producto nutricional líquidas adecuadas para uso en la presente incluyen refrigerios y productos de reemplazo de comidas tales como las

formuladas como jugos u otras bebidas acidificadas, leche o bebidas a base de soja, batidos, cafés, té, bebidas carbonatadas, bebidas no carbonatadas, composiciones alimenticias enterales, etc. Estas composiciones líquidas se formulan más típicamente como suspensiones o emulsiones, pero también pueden ser formuladas en cualquier otra forma adecuada tales como soluciones, geles líquidos, etc.

Otros ejemplos no limitantes de formas de producto adecuadas para uso aquí incluyen composiciones semisólidas o semi-líquidas tales como pudines, geles, etc.

Extractos de Boswelia y Phlebodium

Las composiciones nutricionales de la presente invención comprenden un extracto de Boswelia, un extracto de Phlebodium, o una combinación de los mismos, en una cantidad efectiva para mejorar los síntomas de la artritis u otra enfermedad o condición reumática. La concentración de tales extractos en las composiciones puede variar de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5%, incluyendo de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 3%, y también incluyendo de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 2%, en peso de la composición.

El término "extracto" como se usa aquí, a menos que se especifique de otra forma, significa un concentrado de componentes de planta solubles en agua, y/o solubles en alcohol, y/o solubles en otro solvente adecuado de la porción de una planta extraída. El extracto puede ser en forma de líquido, pasta, aceite o en polvo. El extracto de Boswelia se puede obtener a partir de plantas que pertenecen a al menos uno de los siguientes géneros: Boswelia, Commiphora, y Bursera o especies de plantas leñosas íntimamente relacionadas de la familia Burseraceae. El extracto de Boswelia contiene generalmente uno o más ácidos boswélicos.

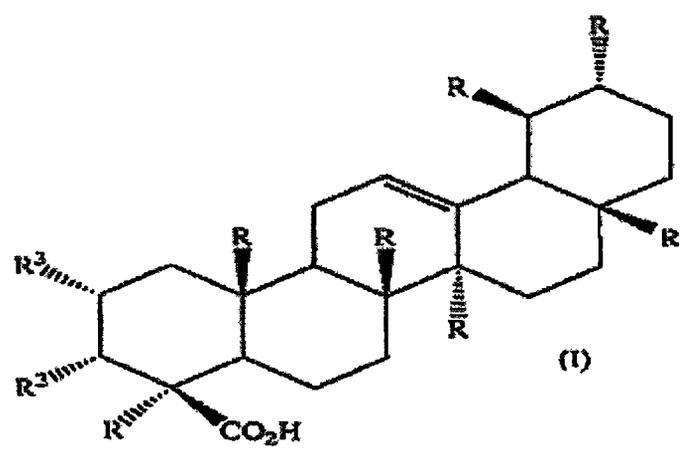
El extracto de Boswelia se obtiene preferiblemente de gomas exudadas, resinas de gomas, o extractos de goma estandarizados obtenidos de una especie de planta leñosa de la familia Burseraceae. También se pueden obtener hojas, raíces, y/o tallos para obtener el extracto. Ver, por ejemplo, Sen

et al, Carbohydrate Res. 223, 321 (1992) y Ammon et al, Planta Med. 57, 203 (1991), que están incorporadas aquí para referencia en este aspecto.

Los árboles de los géneros *Boswellia*, *Commiphora*, *Bursera*, o especie de planta leñosa íntimamente relacionada de la familia Burseraceae crecen típicamente silvestres en los trópicos áridos y semi-áridos y zonas de temperatura templada del mundo y contienen altas concentraciones de ácidos boswélicos y otros compuestos íntimamente relacionados. Ejemplos de fuentes botánicas de plantas específicas para proveer el extracto de *Boswellia* incluyen *Boswellia serrata*, *Boswellia bhau-dajiana*, *Boswellia frereana*, *Boswellia papyrifera*, *Sudanese Boswellia sacra*, *Boswellia carteri*, *Commiphora incisa*, *Commiphora myrrha*, *Commiphora abyssinica*, *Commiphora erthraea*, *Commiphora molmol*, y *Bursera microphylla*.

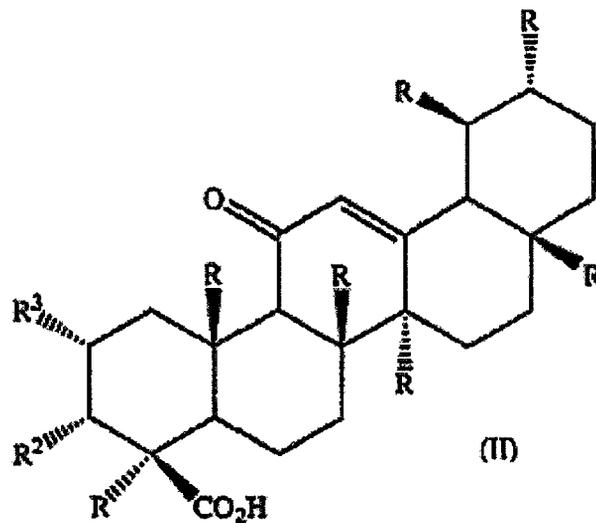
Las composiciones nutricionales de la presente invención incluyen aquellas realizaciones que comprenden de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1800 mg, preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 800 mg, de extracto de goma de *Boswellia*, por dosis, para proveer de este modo, a partir del extracto, una cantidad efectiva de ácido boswélico.

En una realización de la presente invención, el extracto de *Boswellia* contiene al menos un ácido boswélico que tiene la estructura química representada por la siguiente Formula I:



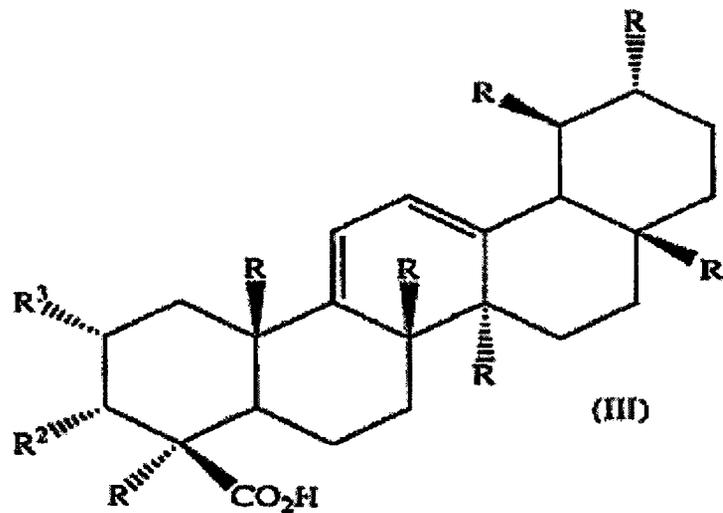
en donde cada R es independientemente alquilo, alquenilo, arilo, alcoxi, o hidroxialquilo; R² es hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, o alcóxicarbonilo; y R³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, o hidroxialquilo (en cada instancia cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, arilo, alcoxi, hidroxialquilo, y alcóxicarbonilo contienen independientemente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono).

En otra realización, el extracto de Boswellia contiene al menos un ácido boswélico que tiene la estructura química representada por la siguiente Formula II:



en donde cada R es independientemente alquilo, alquenilo, arilo, alcoxi, o hidroxialquilo; R² es hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, o alcóxicarbonilo; y R³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, o hidroxialquilo (en cada instancia cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, arilo, alcoxi, hidroxialquilo, y alcóxicarbonilo contiene independientemente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono).

En otra realización, el extracto de Boswellia contiene al menos un ácido boswélico que tienen la estructura química representada por la siguiente Formula III:



en donde cada R es independientemente alquilo, alquenilo, arilo, alcoxi, o hidroxialquilo; R² es hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, o alcoxycarbonilo; y R³ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, o hidroxialquilo (en cada instancia cada uno de los grupos alquilo, alquenilo, arilo, alcoxi, hidroxialquilo, y alcoxycarbonilo contienen independientemente de 1 a aproximadamente 10 átomos de carbono).

En aún otra realización de la presente invención, en la estructura química representada por las Formulas I, II, o III, cada R es independientemente alquilo que contiene 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono; R² es hidroxilo, alcoxi que contiene 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, hidroxialquilo que contiene 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono, o alcoxycarbonilo que contiene 1 a aproximadamente 4 átomos de carbono; y R³ es hidrógeno o hidroxilo. Los ácidos boswélicos pueden estar en forma de ácido libre, en forma de sal de ácido, o en forma de éster. Ejemplos comunes de grupos alquilo, alquenilo, arilo, alcoxi, hidroxialquilo, y alcoxycarbonilo incluyen metilo, etilo, propilo, butilo, ciclohexilo, propenilo, fenilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, y acetilo.

Los ácidos boswélicos incluyen ácidos triterpenóicos. Ejemplos específicos de ácidos boswélicos incluyen ácido B-Boswélico (ácido 3 α -hidroxilo urs-12-en-24-óico) (Formula I en donde cada R es metilo, R² es hidroxilo, y R³ es hidrógeno); ácido acetil B-boswélico (ácido 3 α -acetoxi urs-12-en-24-óico) (Formula I en donde cada R es metilo, R² es acetilo, y R³ es hidrógeno); ácido 11-ceto-B-boswélico (ácido 3 α -hidroxilo urs-12-en-11-ceto-24-óico) (Formula II

en donde cada R es metilo, R² es hidroxilo, y R³ es hidrógeno); ácido acetil 11-ceto-B-boswélico (ácido 3 α -acetoxi urs-12-en-11-ceto-B-boswélico) (Formula I en donde cada R es metilo, R² es acetilo, y R³ es hidrógeno), ácido 3 α -hidroxilo urs-9,12-dien-24-óico (Formula III en donde cada R es metilo, R² es hidroxilo, y R³ es hidrógeno), y ácido 2 α ,3 α dihidroxilo urs-12-en-24-óico (Formula I en donde cada R es metilo, R² es hidroxilo, y R³ es hidroxilo).

El extracto de *Boswellia* puede adicionalmente o alternativamente contener uno o más isómeros de ácido boswélico o sus derivados. Ejemplos de isómeros incluyen ácido alfa, beta, y 11-ceto- beta boswélico. Derivados incluyen sales de ácido, ésteres de ácido, y el acetilo y otros derivados éster.

El extracto de *Boswellia* contiene al menos aproximadamente 10%, incluyendo de aproximadamente 25% a 100%, y también incluyendo de aproximadamente 40% a 80%, en peso de uno o más ácidos boswélicos, uno o más isómeros de ácido boswélico, y/o uno o más derivados de ácido boswélico.

El extracto de *Phlebodium* contiene un extracto de planta obtenido de una planta dentro de la Familia Polypodiaceae. La familia Polypodiaceae incluye generalmente helechos, especialmente aquellos nativos de las regiones tropicales del mundo. Por ejemplo, muchas de las familias Polypodiaceae son autóctonas de América Latina, especialmente aquellas de la selva tropical Hondureña, de Sur América especialmente las de la selva tropical Brasileña, México, y de las islas Caribeñas. El extracto de *Phlebodium* se obtiene típicamente del rizoma o sistema de raíz, y/o las hojas. El extracto de *Phlebodium* es una mezcla de uno o más de varios flavonoides, alcaloides, y/o lípidos.

Dentro de la Familia Polypodiaceae, los extractos de *Phlebodium* se pueden obtener de plantas dentro del Género *Polypodium*, el género *Chrysopteris*, el subgénero *Phlebodium*, y otras plantas del tipo helecho estrechamente relacionadas. Ejemplos específicos de extracto de *Phlebodium* incluyen extractos de *Polypodium decumanum*, *Phlebodium decumanum*, *Polypodium multiseriale*, *Phlebodium multiseriale*, *Chrysopteris decmnana*, *Polypodium leucotomos*, *Phlebodium leucotomos*, *Polypodium aureum*, *Phlebodium aureum*, *Polypodium vulgare*, *Polypodium triseriale*, *Pteridiwn*

aquilinum, *Cyathea taiwamiana*, *Polypodium crassifolium*, *Polypodium lanceolatum*, *Polypodium per cussum*, y similares.

Los extractos de *Boswelvia* y/o *Phlebodium* se pueden obtener usando técnicas convencionales o de otra forma conocidas, cuyos ejemplos no limitantes se describen en las Patentes U.S. 6,264,995; 5,932,101; 5,908,628; 5,891,440; 5,874,084 y 5,120,558, cuyas descripciones están incorporadas aquí para referencia. Los extractos de *Boswelvia* están disponibles comercialmente bajo la marca comercial *Boswelya Plus* de Ayush Herbs, Inc., Bellevue, Washington, USA. Los extractos de *Phlebodium* están disponibles comercialmente bajo la marca commercial *EXPLY-37*[®] de HELSINT S.A.L., España.

Los extractos de *Boswelvia* y/o *Phlebodium* se pueden preparar, por ejemplo, mediante lavado individual, secado y molienda del material de planta en polvo fino, y luego, si se desea, extraer el material de planta molido. Una preparación ejemplar del extracto de *Boswelvia* incluye: triturar conjuntos de una resina de una planta o triturar una porción de la planta y extraer con un solvente polar; remover el material insoluble por métodos conocidos; concentrar los extractos bajo presión reducida removiendo el solvente orgánico para obtener una masa de jarabe; basificar la masa de jarabe con una solución acuosa de un álcali para conseguir un pH por encima de 8; extraer la solución con solventes adecuados y acidificar la capa acuosa con ácido mineral hasta pH por debajo de 5; separar el precipitado que contiene ácido boswélico; lavar con agua hasta neutro a tornasol; secar la fracción resultante; y opcionalmente separar los ácidos boswélicos individuales por métodos conocidos.

Ejemplos no limitantes de solventes polares adecuados usados en las extracciones incluyen alcoholes (p.e., metanol, etanol, butanol), cetonas (p.e., acetona), ésteres (p.e., acetato de etilo), y combinaciones de los mismos. La solución de álcali acuosa usada para basificar puede ser un compuesto hidróxido tal como hidróxido de sodio, hidróxido de bario o hidróxido de potasio. Los solventes del tratamiento post-álcali son típicamente solventes clorados o no polares tales como diclorometano, cloroformo, hexano, éter de petróleo, benceno, mezclas de los mismos, y similares. El ácido mineral es típicamente uno o más de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

37

La separación opcional se puede efectuar a través de filtración o mediante centrifugado. Métodos ejemplares para aislamiento de los ácidos individuales incluyen cromatografía de columna, MPLC, LC, HPLC, cromatografía instantánea, técnicas químicas, y similares.

Ácidos Grasos Poliinsaturados de Cadena Larga

Las composiciones nutricionales de la presente invención comprenden un ácido graso omega-3 (n-3) poliinsaturado de cadena larga, y opcionalmente un ácido graso omega-6 (n-6) poliinsaturado de cadena larga tal como GLA. Se cree que estos ácidos grasos interactúan o mejoran la acción de los extractos de Boswellia y Phlebodium como también se describe aquí.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga son aquellos ácidos grasos con 18 o más carbonos en una cadena de acilo y que también tienen 2 o más enlaces dobles carbono carbono en ellos.

Los ácidos grasos omega-3 y omega-6 varían dependiendo de la posición del enlace doble más cercano al extremo metilo del ácido graso. Los ácidos grasos omega-3 tienen un primer doble enlace en el tercer carbono y los ácidos grasos omega-6 tienen un primer doble enlace en el sexto carbono.

Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga seleccionados para uso en las composiciones de la presente invención pueden ser en cualquier forma adecuada para liberación *in-vivo* o *in-vitro* o presentación del compuesto de ácido graso designado. Ejemplos no limitantes de tales formas adecuadas pueden incluir ácidos grasos libres, ésteres de ácido graso (p.e., esterificado con un alcohol tal como metanol), fosfolípidos, mono-, di-, o triglicéridos, o combinaciones de los mismos.

Ejemplos no limitantes de ácidos grasos omega-3 poliinsaturados de cadena larga para uso en la presente incluyen ácido docosahexaenóico (DHA; 22:6n-3); eicosapentaenóico (EPA; 20:5n-3); ácido estearidónico (18:4n-3); ácido alfa-linolénico (18:3n-3); ácido eicosatetraenóico; y ácido n-3-

docosapentaenóico. Se prefieren las combinaciones de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 de cadena larga con GLA.

La cantidad de tales ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en las composiciones nutricionales de la presente invención varía, por porción o dosis, hasta aproximadamente 6000 mg, incluyendo de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500mg, y también incluyendo de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 250mg, del ácido graso omega-3 y el GLA opcional. La concentración correspondiente de tales ácidos grasos varía más típicamente de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 10%, incluyendo de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 7%, y también incluyendo de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5%, en peso de la composición nutricional.

Ejemplos no limitantes de fuentes de ácidos grasos omega-3 de cadena larga adecuados para uso en las composiciones nutricionales incluyen aceite de linaza, aceite de canola, aceites transgénicos, y aceite de pescado. Ejemplos no limitantes de fuentes de aceite de pescado incluyen agua salada o peces de agua dulce fría, cuyos ejemplos no limitantes incluyen albacora, perca negra, pez azul, carpa, aceite de sábalo, aceite de anchoa, aceite de sardina, bagre de canal, arenque, arenque de lago, sardinas, trucha de lago, caballa, pámpano, salmón, atún, y corégano.

Ejemplos no limitantes de Fuentes de GLA u otro ácido graso omega-6 long poliinsaturados de cadena larga adecuado para uso en las composiciones nutricionales incluyen aceite de primavera (típicamente 8-14% de GLA), aceite de borraja (típicamente 17-25% de GLA), aceite de semilla de grosella negra (14-20% de GLA), fuentes de GLA transgénico, GLA purificado (típicamente 26-99% de GLA), aceites fúngicos (p.e., *Mucor javanicus*), y así sucesivamente.

Otros Macronutrientes

Las composiciones nutricionales de la presente invención comprenden otros macronutrientes incluyendo una fuente de grasa, una fuente de carbohidrato, y una fuente de proteína, todos en adición a o que proveen de

otra forma los extractos de Boswellia y Phlebodium y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga descritos previamente.

Los macronutrientes en combinación con los otros ingredientes esenciales o agregados puede proveer hasta aproximadamente 1000 kcal de energía por porción o dosis, incluyendo de aproximadamente 25 kcal a aproximadamente 900 kcal, incluyendo también de aproximadamente 75 kcal a aproximadamente 700 kcal, incluyendo también de aproximadamente 100 kcal a aproximadamente 500 kcal, incluyendo también de aproximadamente 150 kcal a aproximadamente 400 kcal, y también incluyendo de aproximadamente 200 kcal a aproximadamente 300 kcal, por porción o dosis, preferiblemente como una sola porción o dosis no dividida.

Muchas Fuentes diferentes y tipos de proteínas, lípidos y carbohidratos son conocidas y se pueden usar en los diferentes productos nutricionales descritos aquí, siempre y cuando que los nutrientes seleccionados sean seguros y efectivos para administración oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros agregados.

Los carbohidratos adecuados para uso en los productos nutricionales pueden ser simples, complejos o variaciones o combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de carbohidratos adecuados incluyen almidón o almidón de maíz hidrolizado o modificado, maltodextrina, polímeros de glucosa, sacarosa, jarabe de maíz, sólidos de jarabe de maíz, carbohidratos derivados de arroz, glucosa, fructosa, lactosa, jarabe de maíz alto en fructosa, oligosacáridos indigeribles (p.e., fructooligosacáridos), miel, alcoholes de azúcar (p.e., maltitol, eritritol, sorbitol), y combinaciones de los mismos.

Los carbohidratos adecuados para uso aquí también incluyen fibra dietética soluble, cuyos ejemplos no limitantes incluyen goma arábica, carboximetil celulosa de sodio, goma guar, pectina cítrica, metoxi pectina baja y alta, glucanos de avena y cebada, carraginata, psilio y combinaciones de los mismos. La fibra dietética soluble también es adecuada como una fuente de carbohidrato aquí, cuyos ejemplos no limitantes incluyen fibra de vaina de avena, fibra de vaina de arveja, fibra de vaina de soja, fibra de cotiledón de soja, fibra de remolacha, celulosa, salvado de maíz, y combinaciones de los mismos.

Proteínas adecuadas para uso en los productos nutricionales incluyen proteínas o fuentes de proteínas hidrolizadas, parcialmente hidrolizadas o no hidrolizadas, y pueden derivarse de cualquier fuente conocida y de otra forma adecuada tal como leche (p.e., caseína, suero), animal (p.e., carne, pez), cereal (p.e., arroz, maíz), vegetal (p.e., soja), o combinaciones de las mismas. Las proteínas para uso aquí también pueden incluir, o ser totalmente o parcialmente reemplazadas por amino ácidos libres conocidos para uso en productos nutricionales, cuyos ejemplos no limitantes incluyen triptofano, glutamina, tirosina, metionina, cisteína, arginina, y combinaciones de los mismos.

Las grasas adecuadas para uso en los productos nutricionales incluyen aceite de coco, aceite de coco fraccionado, aceite de soja, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de cártamo de oleico alto, aceite de MCT (triglicéridos de cadena media), aceite de girasol, aceite de girasol de oleico alto, aceites de palma y almendras, oleína de palma, aceite de canola, aceites marinos, aceites de semilla de algodón, y combinaciones de los mismos.

La concentración o cantidad de carbohidrato, proteína, y carbohidrato en las composiciones nutricionales de la presente invención puede variar considerablemente dependiendo de la forma de producto particular y las otras diferentes formulaciones y las necesidades dietéticas objetivo. Estos macronutrientes son formulados más típicamente dentro de cualquiera de los rangos calóricos (realizaciones A, B, o C) descritos en la siguiente tabla.

Tabla 1: Macronutrientes

Nutrientes	Realizaciones Nutricionales*		
	A	B	C
% de calorías totales de carbohidrato	1-98	10-75	30-50
% de calorías totales de lípido	1-98	20-85	35-55

% de calorías totales de proteína	1-98	5-70	15-35
--	-------------	-------------	--------------

* Cada valor numérico está precedido por el término "aproximadamente"

Ingredientes Opcionales

Las composiciones nutricionales de la presente invención pueden comprender además otros componentes opcionales que pueden modificar las características físicas, químicas o estéticas de procesamiento de los productos o sirven como componentes farmacéuticos o nutricionales adicionales cuando se usan en la población objetivo. Muchos de estos ingredientes opcionales son conocidos o adecuados de otra forma para uso en alimento médico u otros productos nutricionales o formas de dosis farmacéuticas, y también se pueden usar en las composiciones presentes, siempre y cuando tales ingredientes opcionales sean seguros para administración oral y sean compatibles con los ingredientes esenciales y otros en la forma de producto seleccionada.

Ejemplos no limitantes de tales ingredientes opcionales incluyen preservantes, antioxidantes, agentes emulsificantes, amortiguadores, activos farmacéuticos adicionales, nutrientes adicionales como se describen aquí, endulzantes incluyendo endulzantes artificiales (p.e., sacharina, aspartame, acesulfame K, sucralosa) colorantes, sabores, agentes espesantes y estabilizantes, agentes emulsificantes, lubricantes, etc.

Las composiciones nutricionales de la presente invención pueden además comprende cualquiera de una variedad de otras vitaminas o nutrientes relacionados, cuyos ejemplos no limitantes incluyen vitamina A, vitamina D, vitamina E, vitamina K, tiamina, riboflavina, piridoxina, vitamina B, carotenoides (p.e., beta-caroteno, zeaxantina, luteína, licopeno), niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, biotina, vitamina C, colina, inositol, sales y derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.

Las composiciones nutricionales pueden comprender además cualquiera de una variedad de otros minerales adicionales, cuyos ejemplos no limitantes incluyen calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, manganeso, cobre, sodio, potasio, molibdeno, cromo, cloro, y combinaciones de los mismos.

Método de Uso

Los métodos de la presente invención comprenden la administración oral de las composiciones nutricionales de la presente invención, a individuos afligidos o en riesgo de desarrollar artritis u otras enfermedades o condiciones reumáticas, para mejorar los síntomas asociadas con tales enfermedades o condiciones.

El método de la presente invención puede ser aplicado a individuos que pueden o no sufrir actualmente de artritis u otras enfermedades o condiciones inflamatorias reumáticas u otras similares. Como las composiciones nutricionales de la presente invención no tienen los efectos secundarios desventajosos de algunos tratamientos disponibles actualmente para tales enfermedades o condiciones, sujetos de otra forma saludables pueden ser administrados con las composiciones con poco o sin cambio de los efectos secundarios nocivos. Se cree que la administración a tales individuos antes de desarrollar tales enfermedades o condiciones, especialmente cuando tales individuos están en riesgo particular, que la aparición de la enfermedad o condición puede ser retrasada y posiblemente la severidad y progresión eventual ser minimizada.

Los métodos de la presente invención se usan para mejorar los síntomas de la artritis u otras enfermedades o condiciones reumáticas. En este contexto, el término "mejorar" se usa para definir los métodos de la presente invención para incluir tratar, controlar, prevenir, y/o reducir de otra forma la ocurrencia, severidad o recaída de un síntoma, condición o enfermedad identificada asociada con la artritis u otra enfermedad o trastorno reumático.

El método de la presente invención puede por lo tanto usarse para mejorar enfermedades artríticas u otras reumáticas que puede involucrar la disminución de la concentración de citoquinas inflamatorias en la(s) articulación(es) afectadas en un individuo mediante la administración de las composiciones nutricionales descritas aquí. El mejoramiento de enfermedades reumáticas incluye, pero no está limitado a, retrasar la aparición de síntomas artríticos u otros reumáticos, retrasar o prevenir la progresión de la artritis u otra enfermedad reumática, y/o mitigar la severidad de los síntomas de la artritis u

otra enfermedad reumática. Así, la presente invención incluye métodos para tratar o prevenir los síntomas de la artritis u otras enfermedades reumáticas, o retrasar de otra forma la aparición de tales enfermedades o condiciones.

Ejemplos de métodos relacionados o usos asociados con la administración de las composiciones nutricionales incluyen uno o más de aliviar o mitigar el dolor asociado con la artritis u otras enfermedades reumáticas, reducir el número de articulaciones hinchadas y/o sensibles, aumentar la movilidad/flexibilidad de las articulaciones, disminuir la velocidad a la cual progresa la artritis u otras enfermedades reumáticas, y aliviar o mitigar la fatiga asociada con tales enfermedades o condiciones.

Los métodos de la presente invención también incluyen un método para reducir la inflamación, que involucra la administración oral de una cantidad efectiva de la composición nutricional a un sujeto en necesidad de reducción de inflamación, o que probablemente puede requerir la necesidad de reducir la inflamación en el futuro (mantenimiento preventivo). La cantidad efectiva por individuo depende de un número de factores incluyendo la severidad de los síntomas y, a la respuesta del sujeto, de la composición nutricional. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente las dosis óptimas, las metodologías de dosificación, y las tasas de repetición.

Ejemplos específicos no limitantes de las enfermedades o condiciones que se pueden tratar mediante los métodos de la presente invención incluyen artritis inflamatoria, artritis reumatoide, gota, artritis sorriática, artritis reactiva, artritis viral o post-viral, espondiloartritis, reumatismo, y combinaciones de los mismos. El reumatismo incluye uno o más de codo de tenista, hombro congelado, síndrome del túnel carpiano, fascitis plantar, tendinitis de Aquiles, y similares. Los síntomas de la artritis y el reumatismo incluyen uno o más de inflamación, hinchazón, rango de moción restringido, rigidez, dolor, y dolor muscular.

El término "enfermedad reumática" como se usa aquí, incluye artritis u otras enfermedades o condiciones reumáticas, o síntomas de las mismas, tratables mediante la administración oral de las composiciones nutricionales de la presente invención.

El método de la presente invención incluye tratar enfermedades reumáticas mediante la administración de la composición nutricional de la presente invención, y administrar adicionalmente al sujeto una cantidad efectiva de un tratamiento farmacológico en enfermedad reumática, tal como un inhibidor de TNF- α . Igualmente, la invención sujeto puede involucrar el tratamiento de enfermedades reumáticas mediante la administración de la composición nutricional y administrar al sujeto una cantidad disminuida de un tratamiento farmacológico de enfermedad reumática comparada con la mayor cantidad de tratamiento farmacológico que el sujeto requeriría sin la administración de la composición nutricional. En algunas instancias, especialmente cuando los tratamientos farmacológicos de enfermedad reumática son costosos, tienen efectos secundarios no queridos/indeseados, o son simplemente difíciles de obtener, la administración de cantidades reducidas (dosis reducidas) de tratamientos farmacológicos de enfermedad reumática es ventajosa.

Ejemplos no limitantes de tratamientos farmacológicos de enfermedad reumática se describen en las Patentes U.S. 6,740,647; 6,207,642; y 6,171,787; cuyas descripciones están incorporadas aquí para referencia.

Los métodos de la presente invención involucran más típicamente la administración diaria de las composiciones nutricionales de la presente invención. La administración diaria puede realizarse en dosis o porciones únicas o divididas. El tratamiento es mantenido preferiblemente durante períodos prolongados, más típicamente al menos aproximadamente un mes, incluyendo al menos aproximadamente 3 meses, y también incluyendo períodos que exceden aproximadamente 6 - 12 meses.

Los métodos de la presente invención son más típicamente usados en humanos, pero incluyen el uso en otros mamíferos tales como gatos, perros, caballos, ganado, etc.

Fabricación

Las composiciones nutricionales de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier técnica de fabricación conocida o de otra forma efectiva para preparar la forma de producto seleccionada. Muchas de tales

técnicas son conocidas para una forma de producto dada tales como líquidos nutricionales, sólidos nutricionales o barras, o formas de dosis farmacéuticas (p.e., tabletas, cápsulas, comprimidos, etc.) y pueden ser fácilmente aplicadas por el experto en a técnica a los productos nutricionales descritos aquí.

Las realizaciones líquidas de la presente invención, por ejemplo, pueden ser preparadas primero formando una mezcla de aceite que contiene todos los aceites de la formulación, incluyendo grasas poliinsaturadas de cadena larga, y cualquier emulsificante, fibra o vitaminas solubles en grasa. Una mezcla de carbohidrato y una mezcla de proteína separada son entonces preparadas individualmente mezclando el carbohidrato y cualquier mineral juntos, y entonces mezclando la proteína con agua en una base acuosa separada. Las mezclas de carbohidrato y proteína son entonces mezcladas junto con la mezcla de aceite. La mezcla resultante puede ser homogenizada, procesada al calor, estandarizada con cualquier vitamina soluble en agua, saborizada y el líquido finalmente esterilizado o llenado asépticamente o secado para producir un polvo. Los extractos de Boswellia y Phlebodium pueden ser agregados a cualquiera de las mezclas notadas anteriormente en cualquier momento durante el procesamiento, aunque usualmente es deseable seleccionar la mezcla en la cual los extractos son más solubles, y también seleccionar el momento durante el procesamiento que producirá procesamiento al calor de los extractos reducido o mínimo.

Otras formas de producto tales como barras nutricionales también pueden ser fabricadas, por ejemplo, usando tecnología de extrusión en frío como se conoce y se describe comúnmente en la técnica de fabricación de barras. Para preparar tales composiciones, típicamente todos los componentes en polvo son mezclados en seco juntos, que incluyen típicamente cualquier proteína, premezclas de vitamina, ciertos carbohidratos, etc. Los componentes solubles en grasa, incluyendo ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, son entonces mezclados juntos y mezclados con cualquier premezcla en polvo. Los extractos de Boswellia y Phlebodium pueden ser agregados en cualquier punto durante la formulación y procesamiento, aunque también es usualmente deseable seleccionar el momento durante el procesamiento que producirá procesamiento al calor de los extractos reducido o mínimo. Finalmente, cualquier componente líquido es entonces mezclado en la composición, formando una composición tipo plástico o masa. La masa plástica resultante

puede entonces dársele forma, sin que ocurran cambios físicos o químicos adicionales, por formado o extrusión en frío, en donde la masa plástica es forzada a presión relativamente baja a través de un dado, que le confiere la forma deseada. El exudado resultante es entonces cortado a una posición apropiada para dar los productos del peso deseado. Si se desea, el producto sólido es entonces recubierto, para mejorar la palatabilidad, y es empacado para distribución.

Las realizaciones nutricionales sólidas de la presente invención también pueden ser manufacturadas a través de una aplicación horneada o extrusión al calor para producir las formas de producto sólidas tales como cereales, galletas, bizcochos, y otras formas de producto similares. El concededor de las técnicas de fabricación nutricional es capaz de seleccionar uno de los procesos de fabricación conocidos o de otra forma disponibles para producir el producto final deseado.

Al preparar composiciones nutricionales sólidas administradas oralmente tales como cápsulas o tabletas, los ingredientes pueden ser mezclados con un vehículo farmacéutico (por ejemplo, ingredientes de tableteado convencionales tales como celulosa, almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas) y otros diluyentes farmacéuticos para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla sustancialmente homogénea de la composición nutricional. Cuando es administrada como una cápsula de gel blanda o tableta, es preferiblemente tragada con agua.

Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden ser presentadas como un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes de uso. Tales preparaciones líquidas pueden ser preparadas por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metil celulosa, o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico); preservantes (por ejemplo, metil o propil p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico); y colores naturales y/o artificiales y/o endulzantes.

Cuando las composiciones nutricionales de la presente invención están en forma de polvo, los diferentes ingredientes secos en polvo pueden ser mezclados juntos hasta que se obtiene una mezcla relativamente homogénea. El polvo es generalmente administrado mezclando con un líquido, tal como agua o jugo de fruta, y luego bebiendo la suspensión resultante. En forma líquida, el polvo es mezclado con un vehículo líquido apropiado, tal como agua, y la suspensión resultante es empacada en recipientes apropiados. En forma de tableta, los ingredientes son mezclados juntos y luego las tabletas se preparan de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Tales métodos incluyen el método de granulación en húmedo, el método de granulación en seco, o compresión directa.

Las composiciones nutricionales de la presente invención formuladas o de otra forma usadas como una sola fuente nutricional, fuente nutricional parcial, o como un complemento nutricional. Las realizaciones nutricionales de única fuente de la presente invención comprenden típicamente grasa, proteína, carbohidrato, vitaminas, y minerales en cantidades suficientes para mantener la salud de un individuo (tal como para evitar desnutrición). Tales cantidades son conocidas por los expertos en la técnica y pueden ser calculadas fácilmente al preparar tales formulaciones. Por ejemplo, las composiciones nutricionales tales como Oxepa[®], Ensure[®], Promote[®], y ProSure[®], disponibles en la División de Productos Ross de Abbott Laboratories, y las composiciones descritas en las Patentes U.S. 6,200,624; 6,077,828; 6,066,344; 5,908,647; 5,554,589; 5,416,077; 5,223,285; 5,221,545, que están incorporadas en la presente para referencia de sus enseñanzas de composiciones nutricionales (y preparación y uso de las composiciones nutricionales), pueden ser combinadas con el extracto de Boswellia y/o extracto de Phlebodium como se describe aquí.

Como se usa aquí, el término "Oxepa" se refiere a la formula de nutrición enteral disponible comercialmente en la División de Productos Ross, Abbott Laboratories, Columbus, Ohio, USA. Esta formula es un producto de nutrición enteral calóricamente denso, bajo en carbohidratos diseñado para el manejo dietético de pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica. Contiene ácido eicosapentaenóico (EPA) (de aceite de sardinas), ácido gamma-linolénico (GLA) (de aceite de borraja), y antioxidantes. OXEPA se puede usar como una fuente única de nutrición para la alimentación por tubo.

La formula enteral Oxepa como se describe aquí, tiene la siguiente distribución calórica:

	Por 8 onzas	Por litro	% de Calorías
Calorías	355	1500	--
Proteína, g	14.8	62.5	16.7
Grasa, g	22.2	93.7	55.2
Carbohidrato, g	25.0	105.5	28.1
GLA	1.02	4.29	
EPA	1.08	4.55	

La formula Oxepa comprende agua, caseinatos de sodio y calcio, azúcar (sacarosa), maltodextrina (maíz), aceite de canola, triglicéridos de cadena media (aceite de coco fraccionado), aceite de sardina desodorizado refinado, aceite borraja, citrato de potasio, cloruro de magnesio, fosfato de calcio tribásico, lecitina de soja, citrato de sodio, fosfato de potasio dibásico, ácido ascórbico, sabor natural y artificial, cloruro de colina, taurina, d-alfa-tocoferil acetato, L-carnitina, sal (cloruro de sodio), sulfato de zinc, sulfato ferroso, niacinamida, carragininina, pantotenato de calcio, sulfato de magnesio, sulfato cúprico, clorhidrato de cloruro de tiamina, clorhidrato de piridoxina, riboflavina, beta-caroteno, palmitato de vitamina A, ácido fólico, biotina, cloruro de cromo, molibdato de sodio, yoduro de potasio, selenato de sodio, filoquinona, cianocobalamina y vitamina D3.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención. A menos que se indique de otra forma en los siguientes ejemplos y en alguna otra parte de la descripción y las reivindicaciones, todas las partes y porcentajes están en peso, todas las temperaturas están en grados Centígrados, y la presión está en o cerca de la presión atmosférica.

Experimento 1

Las pruebas se conducen bajo un modelo de artritis reumatoide en ratones (artritis inducida por colágeno o CIA) que comparte algunas similitudes con la enfermedad humana. Las pruebas evalúan el efecto de los extractos de

planta y Oxepa[®], en la severidad de la CIA y la concentración de mediadores inflamatorios.

Ratones macho DBA/1J (n=105) de siete semanas de edad (H-2^q) son comprados en Harlan (Barcelona, España) y albergados en jaulas plásticas (5 animales en cada una) con acceso libre a alimento y agua. Después de 4 días de período de adaptación, los ratones son emparejados por peso corporal, y divididos en los siguientes grupos:

- 1) Control: ratones inmunizados como se explica más adelante y alimentados con dieta AIN-93G (n=15).
- 2) Grupos tratados con corticoide: ratones inmunizados alimentados con dieta de conteol y tratados con inyecciones intraperitoneales de prednisolona (5mg/kg de peso corporal) diarias (n=15).
- 3) Grupo de Boswelía: ratones inmunizados alimentados con la dieta de control complementada con 0.5% de extracto de *Boswelía serrata* (23.47% de ácidos beta-boswélicos) (n=15).
- 4) Grupo de Cúrcuma: ratones inmunizados alimentados con la dieta de control complementada con 0.5% de extracto de *Curcuma longa* (96.12% de Curcuminoides) (n=15).
- 5) Grupo de Crataeva: ratones inmunizados alimentados con la dieta de control complementada con 0.5% de extracto de *Crataeva nurvala* (80% de Lupeol) (n=15).
- 6) Grupo de mezcla de polifenoles: ratones inmunizados alimentados con la dieta de control complementada con 0.9% de una mezcla de te verde, cáscara de uva, y extractos de resveratrol (2:3:1) (n=15).
- 7) Grupo de Oxepa[®]: ratones inmunizados alimentados con Oxepa[®] (n=15).

El procedimiento seguido para la inmunización del animal se realiza inyectando 100 µl de emulsión de colágeno II bovino (colágeno tipo II en adyuvante de Freund completo) intradérmicamente en la base de la cola. El colágeno es suministrado por Chondrex (MDBiosciences, Suiza) y la emulsión se prepara de la siguiente forma: se disuelve colágeno en ácido acético 0.05M (2mg/ml) durante la noche a 4 °C con agitación constante pero cuidadosa, y es emulsificado con adyuvante de Freund (1:1). El adyuvante de Freund es

agregado gota a gota mientras se mezcla en un homogenizador de alta velocidad (ultraturax) a 27,000 rpm. Solamente se requiere de una inmunización.

Los ratones son evaluados diariamente para síntomas clínicos de inflamación, y se miden sus pesos. La severidad de la artritis clínica es clasificada en una escala nominal. Los ratones son sacrificados 10 días después de la aparición de la artritis.

Se toman muestras de sangre del seno retroorbital bajo anestesia leve y los animales son inmediatamente sacrificados por dislocación cervical. Las extremidades delanteras y traseras son disecadas y congeladas a -80 °C. Las muestras de sangre se dejan coagular por 1 hora a temperatura ambiente y el suero es separado de las células de sangre mediante centrifugación a 6,500g por 10 min.

Se miden los siguientes parámetros en homogenados de articulación: anticuerpos contra colágeno tipo II (IgG2a); citoquinas proinflamatorias: IL- β y IL-6; citoquinas contrarreguladoras: IL-10; y metaloproteinasas de matriz: MMP-9. Los anticuerpos contra colágeno tipo II (IgG2a) también se miden en suero.

El anti-CII-IgG2a específico en articulaciones y suero de los ratones se determina mediante ELISA. Brevemente, placas microtituladoras de 96 pozos son recubiertas durante la noche con CII a 4 °C, lavadas con 0.05% de Tween-PBS, bloqueadas con 1% de albúmina de suero bovino-PBS por 2 h a temperatura ambiente y luego lavadas de nuevo. Las muestras son diluidas con PBS antes del ensayo: 1:16000 para suero y 1:50 para articulación homogenizada. Cincuenta (50) μ L de estándares (Ab-2 de colágeno tipo II, clon 2BI.5, NeoMarkers) de 0 a 500 ng/ml y las muestras son adicionadas a cada pozo en duplicado, e incubadas 2 h a 37 °C. Los pozos son lavados completamente, se agrega el anticuerpo monoclonal IgG2a anti-ratón conjugado a biotina (Pharmigen International), y se incuba 1 h a temperatura ambiente. Después de la incubación, el anticuerpo no enlazado es lavado, se agrega avidina peroxidasa, y se incuba 30 min a temperatura ambiente. La placa es lavada de nuevo, se agrega solución de sustrato (ABTS), y se incuba 12 min en la oscuridad. Finalmente se mide la absorbancia en un lector de microplaca a 405 nm.

Las citoquinas y MMP-9 en articulaciones homogenizadas se miden mediante ELISA usando los kits comerciales de BIOTRAK (Amersham Pharmacia Biotech) siguiendo las instrucciones del proveedor y usando los homogenados de articulación sin ninguna dilución adicional.

Para el análisis estadístico, se remueven los falsos si difieren de la media más de tres desviaciones estándar. La homogeneidad de las varianzas es analizada mediante la prueba de Levene. Como no se cumple el supuesto de igualdad de varianzas entre grupos, las comparaciones con el grupo de control se hacen mediante la prueba t no pareada con corrección de Welch y valores p penalizados mediante el procedimiento de Bonferroni y la prueba de Kruskal-Wallis cuando es apropiado. La clasificación del índice artrítico en categorías es analizado por Chi cuadrado.

El curso de tiempo de la incidencia de artritis, así como el día promedio de aparición de artritis se muestran en la Figura 1. La incidencia es del 100% en los grupos de control, Boswelina y Polifenol, y 95% en los grupos de Oxepa y cúrcuma. Los ratones tratados con prednisolona no desarrollan artritis. La aparición artrítica es retrasada significativamente en los grupos de Boswelina y Oxepa, mientras que solamente se encuentra una tendencia para el grupo de Polifenol ($p=0.111$).

La severidad de la artritis - índice artritis y la severidad relativa - se muestra en la Figura 2. No se encuentran diferencias significativas entre los grupos que reciben las dietas complementadas con extractos y el grupo de control (ANOVA $p=0.2651$). Sin embargo, cuando el índice artrítico (Figura 2) está clasificado en categorías: 0, 1-2, 3-5 y >5, existen diferencias significativas entre el grupo de control y los grupos de Boswelina, Cúrcuma y Crataeva. El grupo de Boswelina tiene más animales con índice de artritis de 1-2 que el control, mientras que los grupos de Cúrcuma y Crataeva tienen más animales con el índice de artritis más alto.

La concentración de anticuerpos contra colágeno tipo II (IgG2a) en suero y homogenados de articulación se muestran en la Figura 3. Se encuentra una gran variabilidad en todos los grupos, excepto en los grupos de Prednisolona y Boswelina. Los niveles de IgG2a tanto en suero como en homogenados de

articulación son significativamente menores en los grupos de prednisolona y Boswellia con respecto al grupo de control. Adicionalmente, el contenido de anticuerpos contra colágeno tipo II (IgG2a) en homogenados de articulación es más bajo en el grupo de Crataeva que en el grupo de control.

Las concentraciones de IL-1 β , IL-10, y MMP-9 en homogenados de articulación de los grupos de estudio se muestran en la Figura 4. El contenido de mediadores inflamatorios (IL-1 β , IL-6), y de MMP-9 es menor en el grupo de ratones tratados con corticoides que en los controles. El contenido de IL-1 β es menor en el grupo de Boswellia que en el grupo de control. Los grupos alimentados con dietas complementadas con Crataeva y Polifenol tendieron a tener mayor concentración de IL-6 en homogenados de articulación que en controles. El contenido de IL-10 es menor en los grupos de extracto de Polifenol y Oxepa[®] que en el grupo de control.

Conclusiones

- no se observan efectos adversos en ratones alimentados con dietas complementadas con 0.5% de extracto de *Boswellia serrata*, 0.5% de extracto de *Crataeva nurvala*, 0.5% de extracto de *Curcuma longa*, o 0.9% de mezcla en polifenol de té verde, cascara de uva y resveratrol (2:3:1). No se observan efectos adversos en ratones alimentados con Oxepa[®].
- El complemento de dieta con extracto de *Crataeva nurvala* y *Curcuma longa* no muestran ningún efecto en la artritis inducida por colágeno en ratones.
- El complemento de la dieta con 0.5% de *Boswellia serrata* tiene efectos benéficos en el desarrollo de la artritis inducida por colágeno en ratones, mostrando un patrón de enfermedad menos severa que los animales de control. La adición de este extracto a la dieta: 1) retrasa significativamente el día de aparición de la artritis, 2) disminuye el contenido de IgG2a both tanto en homogenados como en suero, 3) disminuye el contenido de citoquina IL-1 β pro-inflamatoria en homogenados de articulación, y 4) reduce el número de animales con alto puntaje de índice artrítico.

- La alimentación con Oxepa® no reduce los síntomas clínicos de inflamación o mediadores inflamatorios. Sin embargo, retrasa el día de la aparición de la artritis.

EXPERIMENTO 2

Se realiza una segunda prueba para probar un extracto de *Phlebodium decumanum* en ratones con CIA. Los ratones son tratados de acuerdo con el modelo del Experimento 1. Se estudian los siguientes dos grupos:

- 1) Control: ratones inmunizados alimentados con dieta AIN-93G (n=15).
- 2) Grupo de Phlebodium: ratones inmunizados alimentados con dieta de control complementada con 0.5% de extracto de *Phlebodium decumanum* (n=15).

Los datos clínicos se obtienen de todos los animales, mientras que los datos bioquímicos son de solamente 5 animales por grupo. Los parámetros clínicos incluyen: incidencia, día de aparición de artritis, índice artrítico y severidad relativa. Los parámetros bioquímicos en el suero incluyen: anticuerpos contra colágeno tipo II (IgG2a). Los parámetros bioquímicos en articulaciones incluyen: anticuerpos para colágeno tipo II (IgG2a), IL- 1 β , IL-6, e IL-10.

El curso de tiempo de la incidencia de artritis, así como el día promedio de aparición de artritis se muestran en la Figura 5. La incidencia es la misma en el grupo de control y de Phlebodium (100%) aunque la aparición artrítica es retrasada significativamente en el último. No hay diferencias significativas en la severidad total (índice artrítico) o la severidad relativa de la. Sin embargo, el índice de artritis promedio es menor en el grupo de Phlebodium debido al menos porcentaje de animales con el mayor puntaje (Figura 6).

La tabla 2 muestra concentraciones características de anticuerpos al colágeno tipo II (IgG2a) en suero y homogenados de articulación. También muestra las concentraciones de mediadores de inflamación (IL- 1 β , IL-6 e IL-10) en homogenados de articulación. Los niveles de anticuerpos al colágeno tipo II (IgG2a), IL-1 β , IL-6 están dentro dle rango de experimentos previos,

mientras que los de IL-10 son menores que los reportados previamente. No se encuentran diferencias significativas entre el grupo de control y el de *Phlebodium* (p.e., entre los ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados, aquellos alimentados con una dieta de control o la misma dieta complementadas con extracto de *Phlebodium*).

Tabla 2: Datos del Experimento 2

Componente	Control ¹	<i>Phlebodium</i> ¹
IgG2a (suero, µg/ml)	393.1 ± 260.3	444.4 ± 181.5
IgG2a (articulaciones, ng/mg de proteína)	1082.5 ± 1376.0	1234.5 ± 948.2
IL-1β (articulaciones, pg/mg de proteína)	44.1 ± 14.7	57.2 ± 30.6
IL-6 (articulaciones, pg/mg de proteína)	226.5 ± 95.4	304.8 ± 100.4
IL-10 (articulaciones, pg/mg de proteína)	337.1 ± 83.32	347.8 ± 70.68

1. Datos expresados como media ± SD.

En conclusión, no se observan efectos adversos en ratones alimentados con una dieta complementada con 0.5% de extracto de *Phlebodium decumanum*. La adición de un extracto de *Phlebodium decumanum* a la dieta retrasó significativamente el día de aparición de la artritis, sin afectar la severidad de la enfermedad. Este efecto no se explica por ninguna alteración sobre los niveles de los parámetros inflamatorios medidos.

Experimento 3

El experimento 1 es repetido y los animales de prueba son evaluados para varios cambios histológicos asociados con cada grupo de control o de tratamiento. El propósito de este experimento es mostrar el efecto de los extractos de *Boswellia serrata* y *Phlebodium decumanum* y Oxepa® en la estructura histológica del cartílago y el hueso en el mismo modelo experimental descrito anteriormente.

Después de completar de Nuevo el modelo descrito anteriormente, los ratones son sacrificados 10 días después de la aparición de la artritis mediante dislocación cervical bajo anestesia leve. Las extremidades delanteras y traseras son disecadas y la piel removida. Cada una es entonces inmersa en 4% de formaldehído amortiguado por 2-3 días. Posteriormente, cada una es tratada con solución descalcificante por 2 horas y tratada de nuevo por 60-90 minutos más. Las muestras son deshidratadas con soluciones de alcohol de concentraciones en aumento, incorporadas en parafina, cortadas en tajadas de 4 μ m y manchadas con hematoxilina y eosina (H&E).

Las siguientes articulaciones son posteriormente estudiadas: codo, radio-cubito-carpo (muñeca), carpo- metacarpo y metacarpo-falange en extremidades delanteras, y rodilla, tibio-tarso (anca), tarso-metatarso, metatarso-falange en extremidades traseras. Las alteraciones típicas de las articulaciones artríticas son consideradas, tales como inflamación sinovial, formación del pannus, daño de cartílago y destrucción ósea, y son calificadas en una escala nominal de 0 a 3. La escala está definida para cada parámetro de la siguiente forma:

Inflamación Sinovial: 0=Ausencia: tejido sinovial-periarticular normal; 1= leve: infiltración de células inflamatorias en el tejido periarticular; 2 = moderada: infiltración celular y edema moderado; 3 = severa: infiltración celular marcada y edema.

Formación del Pannus: Ninguna (0), proliferación leve (1), moderada (2) o severa (3) de tejido sinovial en la unión sinovio-cartílago.

Daño de cartílago: 0 = Ausencia: cartílago normal; 1 = leve: daño de la Zona I (externa) con ligera pérdida de condrocitos y/o alteración del colágeno; 2 = moderado: daño de la Zona II (interna) con pérdida moderada de condorcitos y/o alteración de colágeno; 3 = severo: daño severo de todas las Zonas con pérdidas multifocales de condrocitos y/p alteración del colágeno.

Destrucción ósea Subcondral: 0 = Ausencia: hueso normal; 1 = leve: algunas áreas de degradación cortical, pocos osteoclastos; 2 = moderada: clara degradación ósea con daño medular moderado, más osteoclastos; 3 = severa: destrucción ósea cortical y medular intensa, numerosos osteoclastos.

Los puntajes de todas las articulaciones son sumados para obtener un puntaje general para cada parámetro histológico y animal. El histopatólogo no está enterado de los grupos de estudio durante la evaluación de las muestras.

Análisis Estadístico

Se prueba la homogeneidad de las varianzas mediante la prueba de Bartlett. Si se cumple la homogeneidad de varianzas, los datos son analizados mediante ANOVA de una vía. Si las varianzas no son homogéneas, se usan procedimientos no paramétricos. El análisis se hace mediante el Software Graph Pad Prism versión 4.

Resultados

Dos ratones murieron durante el procedimiento de inmunización, uno del grupo de corticoide y uno del grupo de Oxepa[®]. En consecuencia se evalúan 28 animales. Los ratones tratados con prednisolona no desarrollan artritis, aunque la incidencia de artritis en el tiempo en los grupos de Control, Polifenol, y *Phlebodium* es del 100%. Un ratón en el grupo de *Boswellia* y uno en el grupo de Oxepa no desarrollan la enfermedad.

Los datos del índice de artritis, aparición de artritis, y los puntajes totales para inflamación, formación del pannus, daño de cartílago y destrucción ósea se muestran en la Tabla 3. Los valores promedio para cada puntaje se muestran en la Figura 7, así como un índice de inflamación morfológica, que fue obtenido sumando los puntajes de los 4 parámetros histológicos.

Como se muestra a continuación, la Tabla 3 indica los datos dirigidos al índice de artritis, día de aparición de la artritis y puntajes histológicos en ratones inmunizados con colágeno tipo II alimentados con dieta de control, la misma dieta complementada con *Boswellia serrata* al 0.5%, mezcla en polyfenol de té verde, cáscara de uva, y resveratrol (2:3:1) al 0.9%, *Phlebodium decumanum* al 0.5% y Oxepa. El grupo corticoide son ratones inmunizados alimentados con dieta de control y tratados intraperitonealmente con prednisolona diaria. Las diapositivas histológicas de los animales del estudio se ilustran en las Figuras 8-13.

Tabla 3: Datos del Exerimento 3

Grupo	No. Ratón	Índice de artritis	Aparición de arthritis (días)	Puntaje de inflamación	Puntaje de pannus	Puntaje de cartílago	Puntaje óseo
Control	1	8	28	30	2	25	25
	2	3	17	6	3	4	1
	3	7	20	18	2	17	13
	4	1	33	2	1	2	0
	5	7	22	27	12	21	12
Corticoide	1	0	-	0	0	0	0
	2*	-	-	-	-	-	-
	3	0	-	0	0	0	0
	4	0	-	0	0	0	0
	5	0	-	0	0	0	0
Boswelvia	1	2	37	4	0	3	1
	2	2	17	0	0	0	0
	3	0		0	0	0	0
	4	12	30	36	2	27	23
	5	4	18	5	0	3	3
Polifenoles	1	5	31	27	1	21	12
	2	5	34	15	8	14	12
	3	7	18	25	4	17	9
	4	8	17	23	4	22	12
	5	1	27	0	0	0	0
Phlebodium	1	3	17	12	2	10	8
	2	4	33	16	5	17	10
	3	7	40	26	3	19	8
	4	1	21	0	0	0	0
	5	4	31	15	0	13	7
Oxepa	1*	-	-	-	-	-	-
	2	0		2	0	0	0
	3	1	19	0	0	0	0
	4	5	45	21	2	16	12
	5	6	13	29	4	24	17

* ratones que murieron durante el procedimiento de inmunización.

Aunque el día de aparición de la artritis es similar entre los grupos, el desarrollo de la enfermedad es de alguna forma retrasado, especialmente en el grupo de Oxepa[®], asemejando los resultados de los experimentos anteriores descritos aquí. No se encuentran diferencias significativas debido a la alta variabilidad y el bajo número de individuos en cada grupo. En el grupo de Boswelina, el animal número 4 muestra un comportamiento diferente a los otros animales dentro de este grupo, siendo la fuente de mayor variabilidad en este grupo y no permitiendo la detección de diferencias significativas con respecto al grupo de control. Sin embargo, en promedio, los menores puntajes se encuentran para el grupo de Boswelina, seguido por el grupo de Oxepa[®] y el grupo de Phlebodium.

La Boswelina y Oxepa son más efectivas para inhibir el desarrollo del pannus. De hecho, la adición del extracto de Boswelina a la dieta produce casi una inhibición completa de la formación del pannus en este grupo incluso para el animal que tiene el índice artrítico más alto (índice artrítico 12, formación del pannus 2).

Conclusiones

La alta variabilidad intra-grupo y el tamaño de muestra pequeño no permite la detección de diferencias de grupo significativas en el Experimento 3. Sin embargo, teniendo en consideración cada parámetro histológico individualmente o una suma de puntajes para cada animal, el orden de los grupos de acuerdo con el grado de daño histológico es Boswelina < Oxepa[®] < Phlebodium < Control < Polifenol. Estos resultados están de acuerdo con nuestro reporte previo mostrando un efecto benéfico del Oxepa y una dieta de roedor en polvo complementada con *Boswelina serrata* o *Phlebodium decumanum* al 0.5% sobre el desarrollo de la artritis reumatoide en ratones con artritis inducida con colágeno.

Aunque la invención ha sido explicada con relación a ciertas realizaciones, se entenderá que varias modificaciones de la misma serán obvias a los expertos en la técnica al leer la descripción. Por lo tanto, se

REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Una composición nutricional para tratar enfermedades reumáticas, que comprende:
 - (A) una fuente de grasa que comprende al menos uno de:
 - (i) al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga y
 - (ii) al menos un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga;
 - (B) una fuente de carbohidrato;
 - (C) una fuente de proteína; y
 - (D) de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso de al menos uno de un extracto de *Boswellia* y un extracto de *Phlebodium*.
2. La composición nutricional de la reivindicación 1 que comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso del extracto de *Boswellia* y el extracto de *Phlebodium*.
3. La composición nutricional de la reivindicación 1, en donde el extracto de *Phlebodium* comprende un extracto de *Phlebodium decumanum*.
4. La composición nutricional de la reivindicación 1, en donde el extracto de *Boswellia* comprende un extracto de *Boswellia serrata*.
5. La composición nutricional de la reivindicación 1 que comprende de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 3% en peso de al menos uno de un extracto de *Boswellia* y un extracto de *Phlebodium*.
6. La composición nutricional de la reivindicación 1 en una forma de una de una barra y un polvo.
7. La composición nutricional de la reivindicación 1 en una forma líquida.
8. La composición nutricional de la reivindicación 1, en donde la fuente de

grasa comprende al menos uno de ácido eicosapentaenóico, ácido estearidónico, ácido docosahexanóico, y ácido alfa-linolénico.

9. La composición nutricional de la reivindicación 1, en donde la fuente de grasa comprende ácido gamma-linolénico.

10. La composición nutricional de la reivindicación 1 que comprende extracto de Boswellia, el extracto de Boswellia comprende al menos 25% en peso de uno o más ácidos boswélicos.

11. La composición nutricional de la reivindicación 1, en donde el al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium comprende al menos una de una planta leñosa de la familia Burseraceae y una planta de helecho de la familia Polypodiaceae.

12. Un método para tratar enfermedades reumáticas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de una composición que comprende una fuente de grasa, que comprende al menos un ácido graso omega-3 poliinsaturado de cadena larga o al menos un ácido graso omega-6 poliinsaturado de cadena larga, una fuente de carbohidrato, una fuente de proteína, y de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso de al menos uno de un extracto de Boswellia y un extracto de Phlebodium.

13. El método de la reivindicación 12, en donde el tratamiento de enfermedades reumáticas involucra disminuir una concentración de citoquinas proinflamatorias en homogenados de articulación en el sujeto.

14. El método de la reivindicación 12, en donde las enfermedades reumáticas comprenden al menos una seleccionada del grupo que consiste de artritis inflamatoria, artritis reumatoide, gota, artritis sorriática, artritis reactiva, artritis viral o post-viral, espondiloartritis, osteoartritis, y reumatismo.

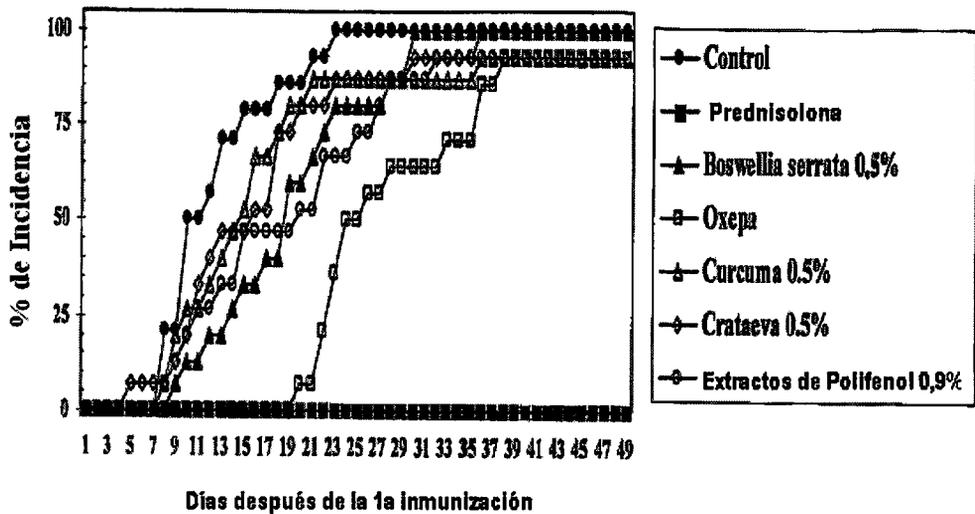
15. El método de la reivindicación 12 que además comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un inhibidor de TNF- α .

16. El método de la reivindicación 12, en donde el tratamiento de enfermedades reumáticas involucra retrasar una aparición de los síntomas de la artritis.
17. El método de la reivindicación 12, en donde la composición comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso del extracto de *Boswellia* y el extracto de *Phlebodium*.
18. El método de la reivindicación 12, en donde el extracto de *Phlebodium* comprende un extracto de *Phlebodium decumanum*.
19. El método de la reivindicación 12, en donde el extracto de *Boswellia* comprende un extracto de *Boswellia serrata*.
20. El método de la reivindicación 12, en donde la composición es administrada al sujeto oralmente.

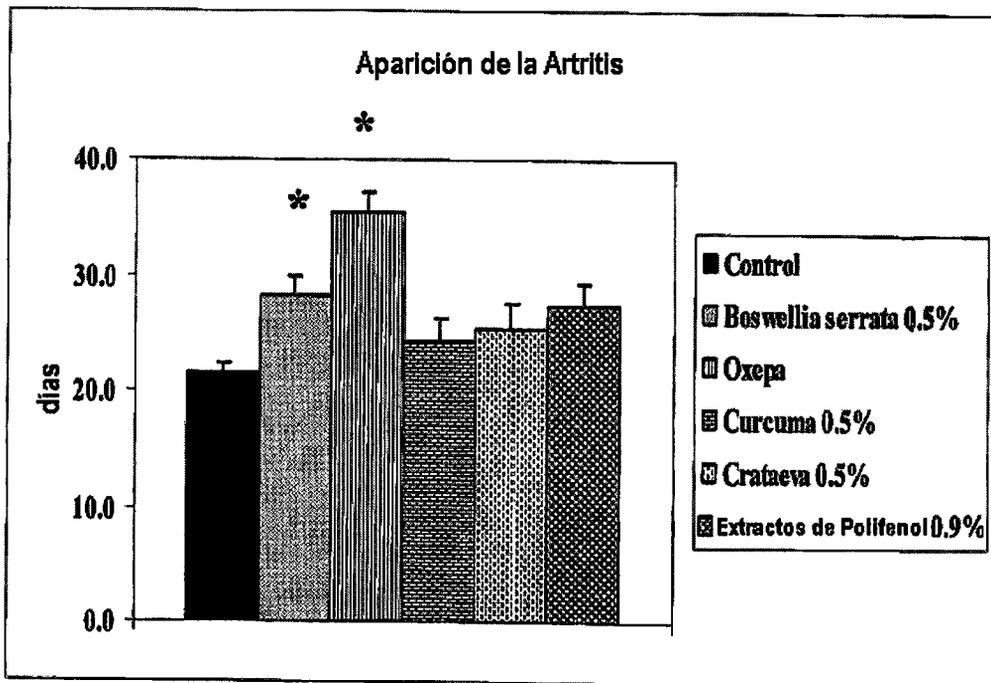


Figura 1

Incidencia de CIA en el tiempo



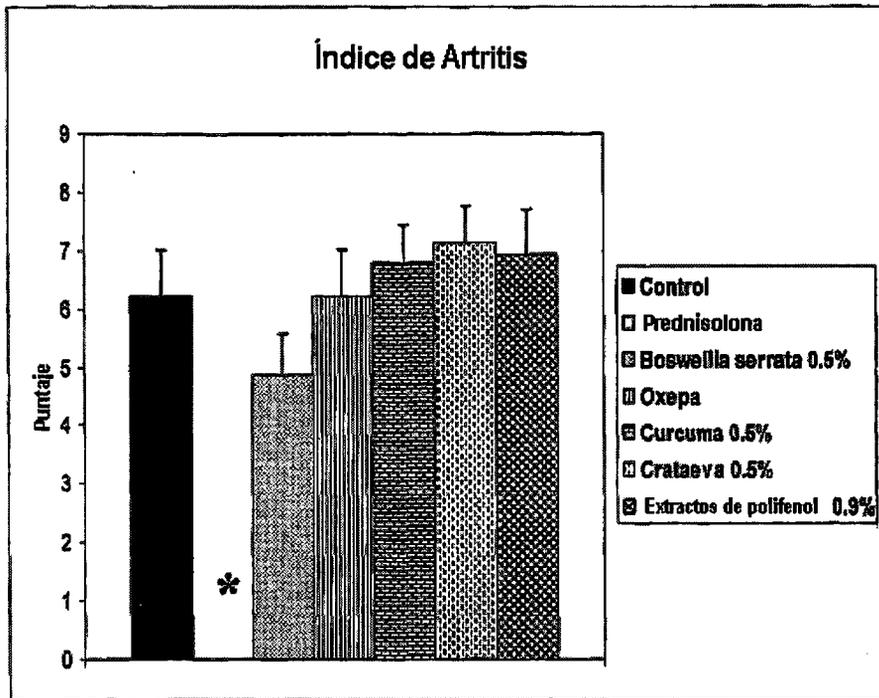
Días después de la 1a inmunización



Media ± SEM * p<0.05

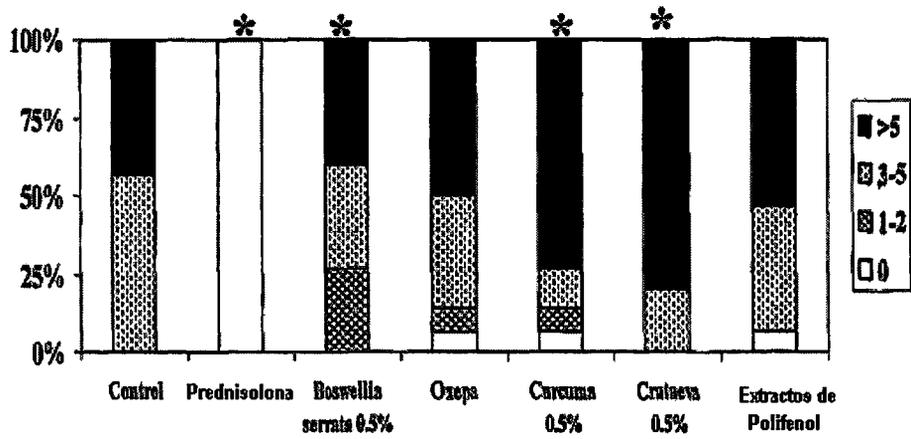
80

Figura 2



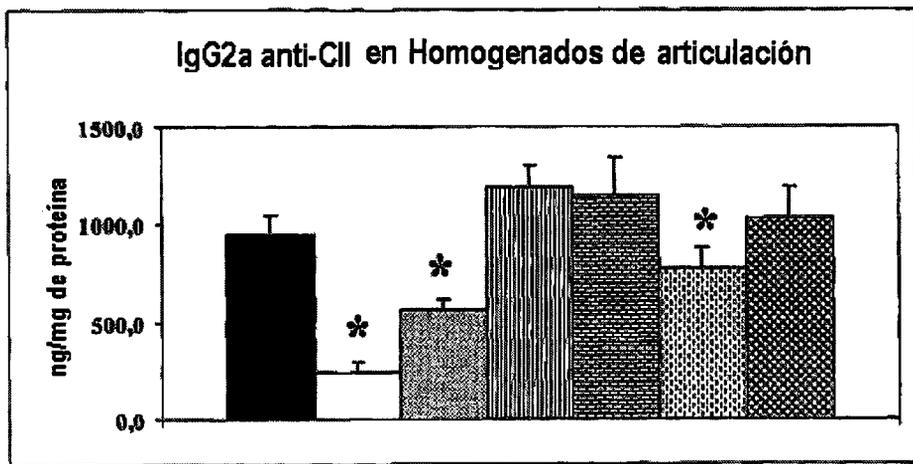
Media ± SEM * p<0.05

Severidad Relativa

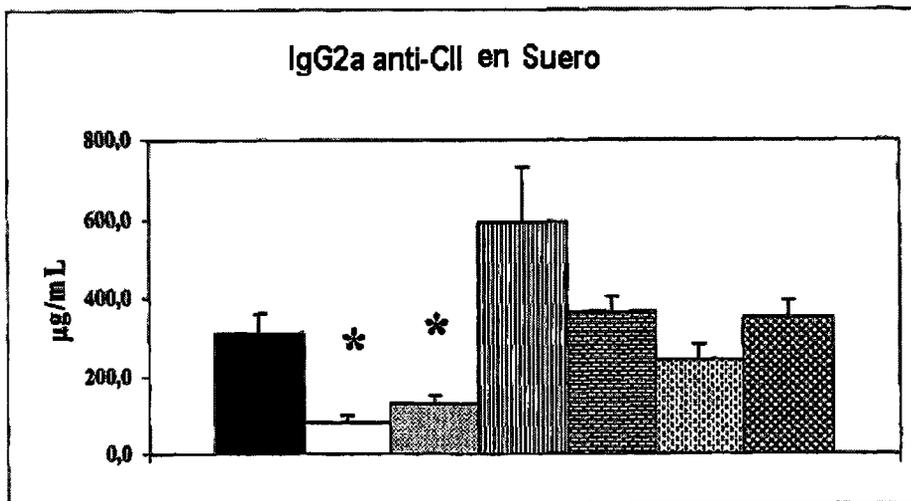


* p<0.05

Figura 3



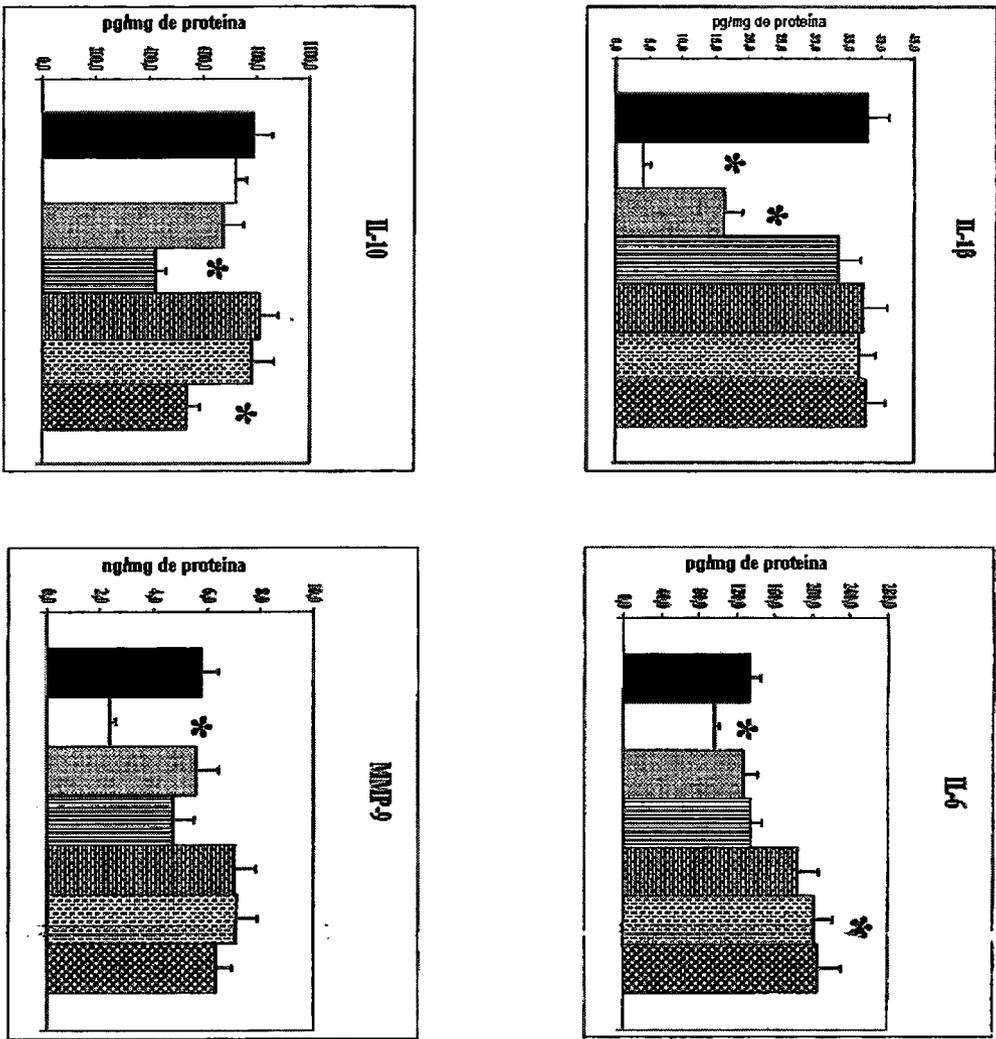
- Control
- Prednisolona
- ▨ Boswellia serrata 0.5%
- ▤ Oxepa
- ▥ Curcuma 0.5%
- ▧ Crataeva 0.5%
- ▩ Extractos polifenólicos



Media ± SEM * p<0.05

AA


Figura 4



Media ± SEM * p<0.05

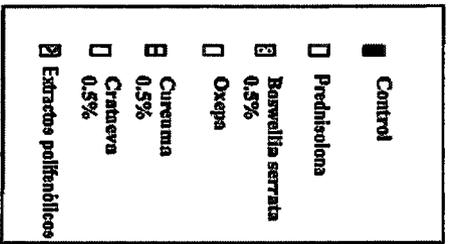
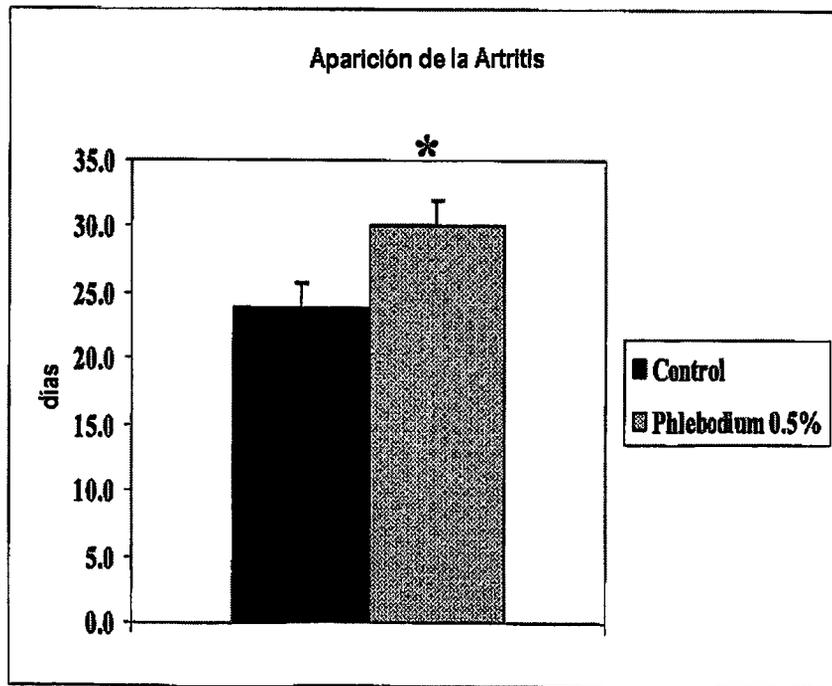
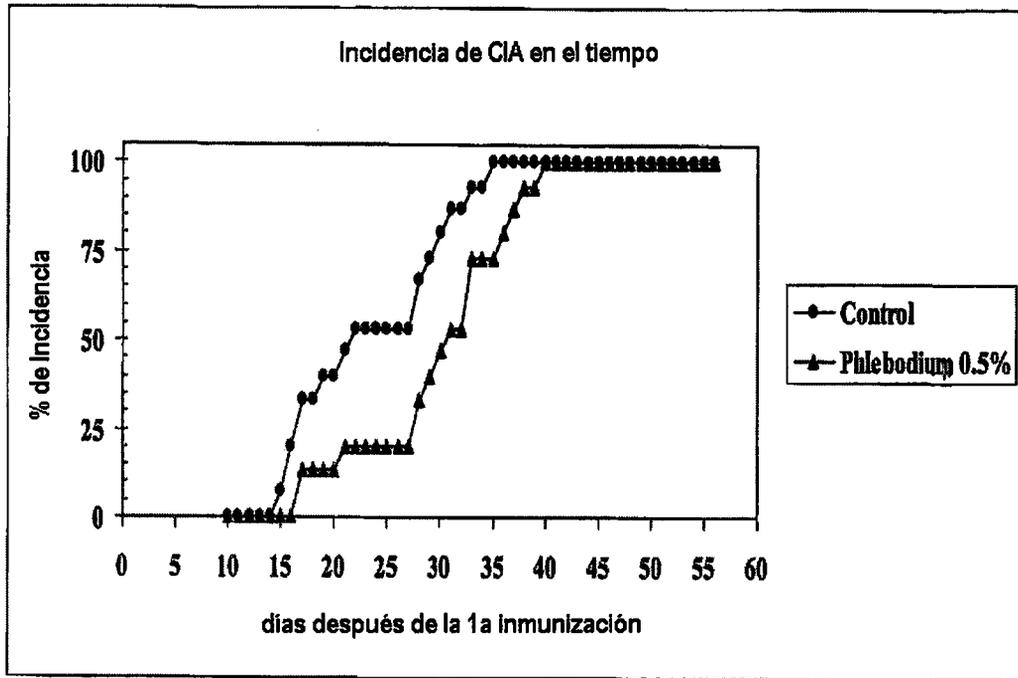
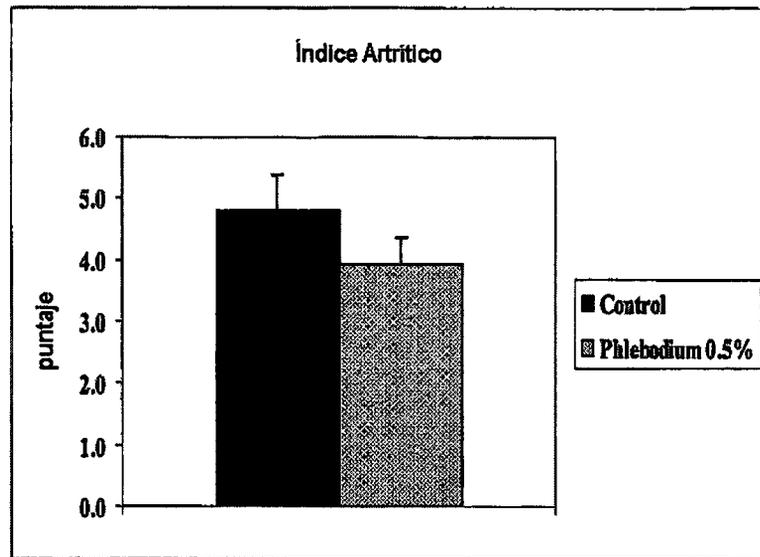


Figura 5

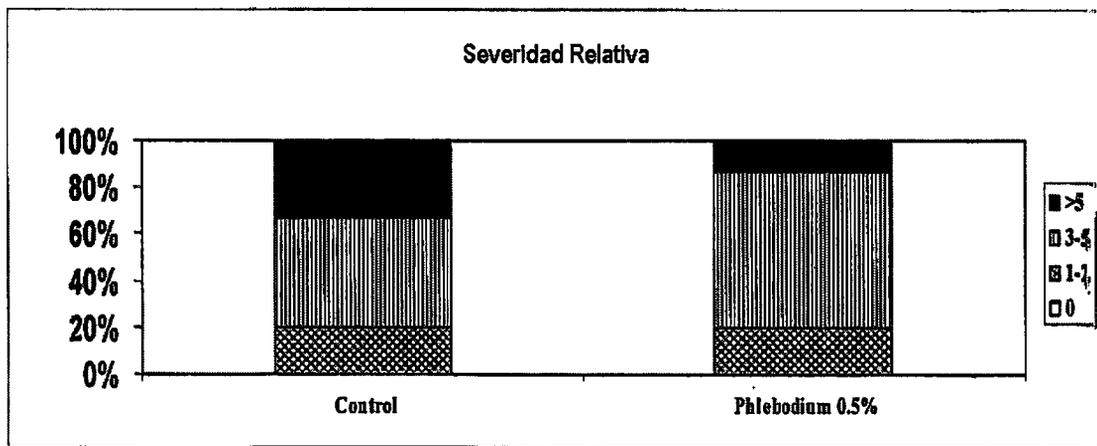


Media \pm SEM * p<0.05

Figura 6



Media \pm SEM * p<0.05



* p<0.05

Figura 7

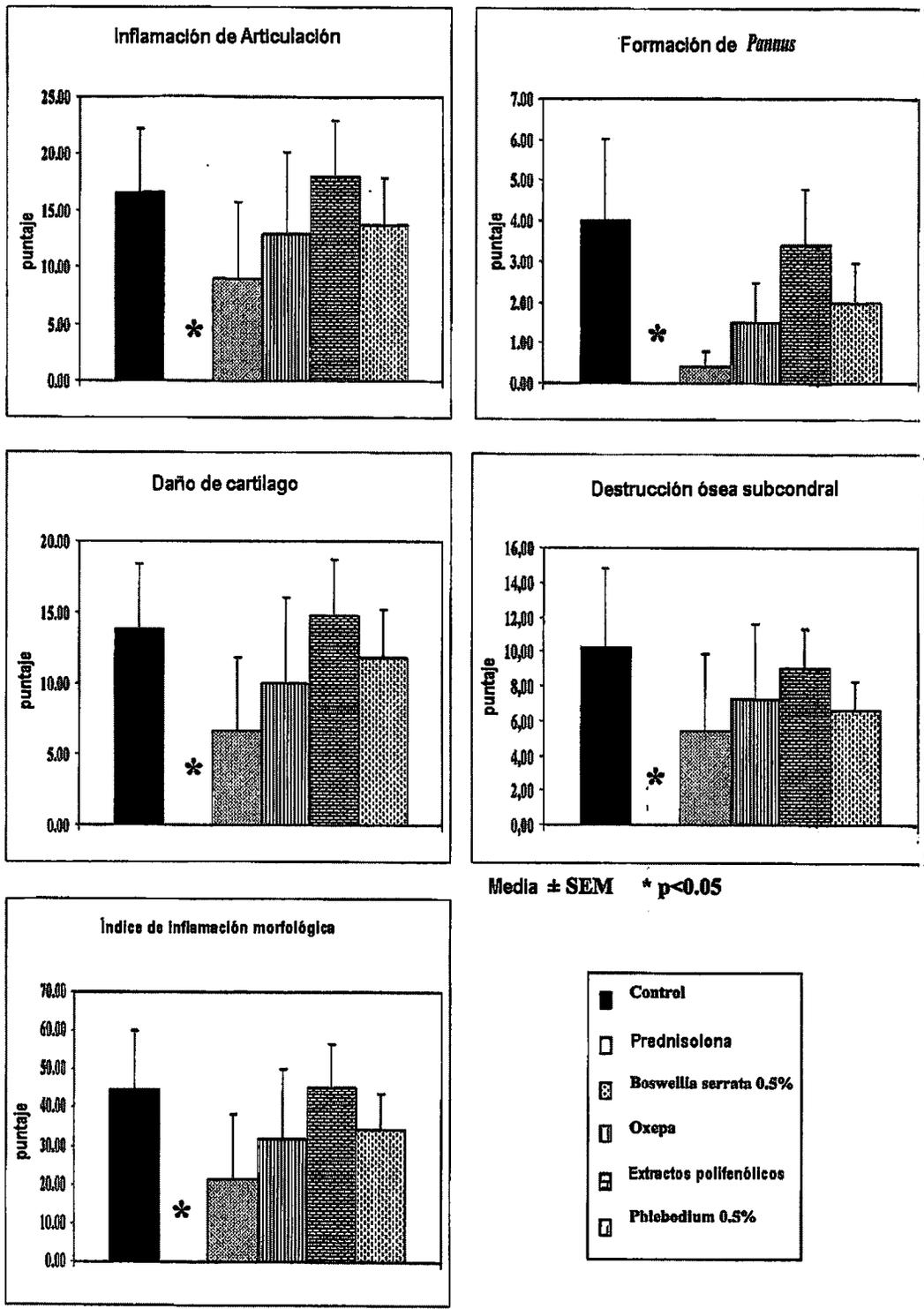


Figura 8



Grupo de control. Rodilla de la extremidad trasera derecha del ratón no. 2. Inflamación severa, grado 3, formación del Pannus leve, grado 1. Daño de cartílago severo, grado 3. Destrucción ósea muy leve, grado 1. H&E. 4x.

88

Figura 9



Grupo de corticoide: A: Rodilla de la extremidad trasera izquierda del ratón no. 1. Articulación normal. H&E. 4x.

88

Figura 11



Grupo de Polifenol. Rodilla de la extremidad trasera izquierda del ratón no. 2. Inflamación severa, grado 3. Formación del Pannus moderada, grado 2. Daño de cartilago severo, grado 3. Sin afectación ósea. H&E. 4x.



No. 07-084917- -00000-0000

Fecha: 2007-08-17 17:10:57 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 92



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Handwritten initials

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado I []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Claudia M. Novoa C.

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

9409

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ABBOT LABORATORIES

REFERENCIA	Radicación No.	7 84917
	Solicitud internacional	PCT/US2006/007787
	Fecha inicio fase nacional	04/10/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13775

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del Título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 10 de Abril 2007
adpall