

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 117236 00

Indicaciones: 02117236 01000000
Fecha: 07/01/2002 12:30 15:53:43
Trámite: 011 PCT-PATENTE 279 FASE NCT 411 PRESENTY
Legislación: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 2

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Pkwa Giralda Farms

Nacionalidad o domicilio: Madison, Estado de New Jersey, E.U.A.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono: Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 7460 Fax: 285 9267

E-mail: info@gercastillo.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual

Número 17017.871 TP 2.878

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Edward Leano, Risa N. Schulman

Dirección: 80 Gilroy Street, 235 West 102nd Street

Nacionalidad o Domicilio: Staten Island, Estado de New York, E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/0980

Fecha: Junio 13, 2001

Publicación Internacional No. W/O 01/95727

Fecha: Diciembre 20, 2001

6

Título (54)

FORMULA DE FITONUTRIENTES PARA EL ALIVIO DE DOLOR CRONICO
RESULTANTE DE INFLAMACION

7

Clasificación Internacional (81)

A01N 65/00, 81/00, A61K 36/78, 39/385

8

Prioridad

SI



No



(33) País de origen

E.U.A.

(32) Fecha

Junio 13, 2000

(31) Número de Solicitud

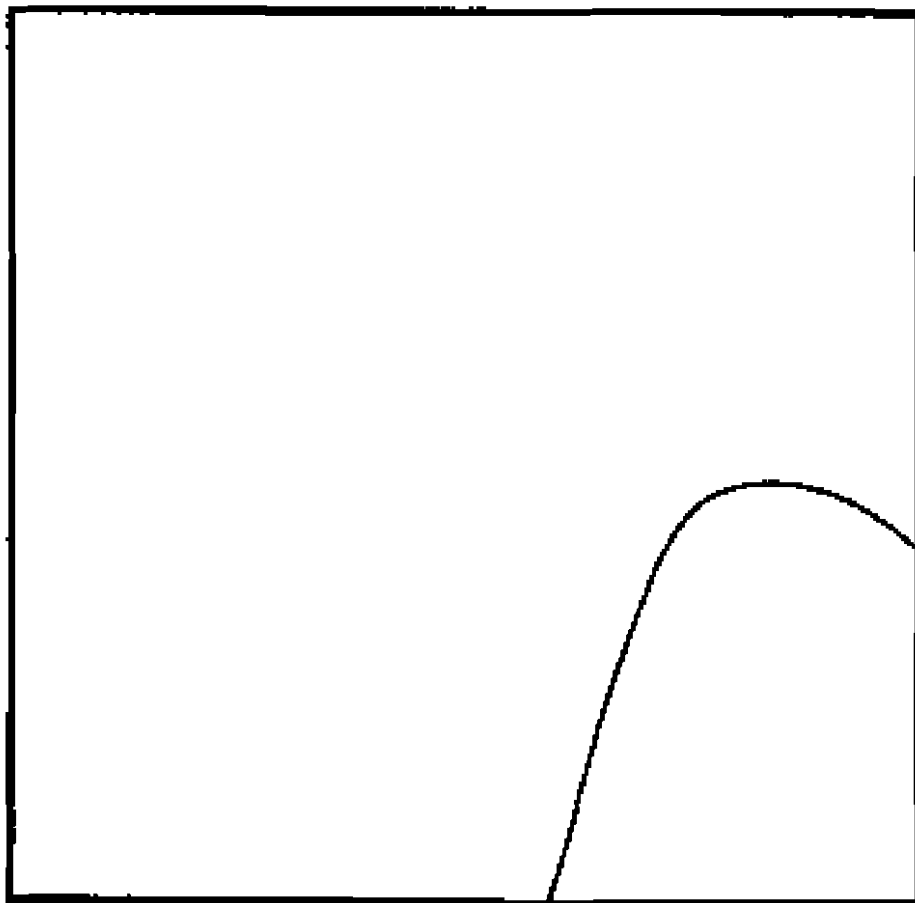
60211.297

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuera el caso copia auténtica
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del
- ☐ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar 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.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ 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.
- ☒ Otros forma PCT/IB308 cambio de nombre del titular

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicitud de concesión de patente.

NOMBRE: GERMAN CASTILLO GRAU

FIRMA:

C.C. 17012521

T. 1 No. 2878

del C.S.I.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DEL COMERCIO

Radicación : 02117236 (5000000) Folios: 24 C I A
Fecha (REC): 2002-12-30 15:53:41
Trámite : 011 PCT-PONENTE 379 FINIZADO 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE BUENAS CREACIONES

RECIBO DE PAGO DE LA PENA : 02 - 07-2002
FECHA : 02/07/2002

DECLARACION DE PAGO

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	VALOR	DEBITO	NO. REC	FECHA PAGO	VALOR PAGO
CASTILLO BEAL Y ASOCIADOS	02/07/2002	02-07-2002	02-07-2002	02-07-2002	02-07-2002	02-07-2002

DECLARACION DE PAGO

CONCEPTO	VALOR
1. TRAMITES DE PAGO DE LA PENA DE 12	02-07-2002
TOTAL :	02-07-2002

SE PAGA POR LA PENA DE LA PENA

AL SEÑOR : _____

FECHA DE PAGO : _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RECIBO OFICIAL DE DATA : 02 - 07,128
 FECHA : 2002-12-30 15:02:41

CONTABILIZACIÓN

CONCEPTO	TIPO PAJE	ESPEC	CUENTA	Nº. PAGOS	FECHA PAG	V. PAGOS
CASILLAS DE ALMACENAMIENTO	ALMACENAMIENTO	ALMACENAMIENTO	951-00110-5	9770000	2002-12-30	2,582,460.00

COMPORTE

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. SERVICIOS DE COLECTIVIDADES	02. EMISIÓN DE CHEQUES DE PAGO	202,000.00
	TOTAL	202,000.00

RECIBO CIENTO SEIS MIL SETECIENTOS

RESPONSABLE: 

RECIBO DE DATA APLICADO A FAVOR DE LA...

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
 Computador 382 0840
 Fax 350 5220
 E-mail: info@sic.gov.co
 www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia

4

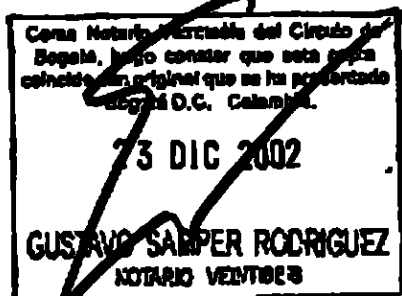
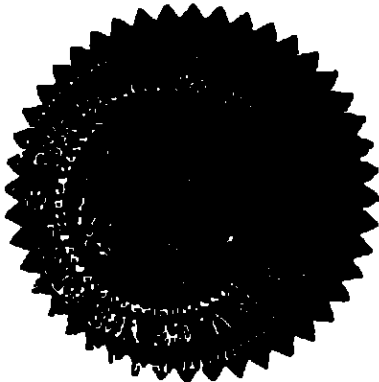
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. **COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA**
2. **THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL**
3. **ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY**
4. **BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY**

CERTIFIED

5. **AT TRENTON, NEW JERSEY**
6. **THE 1ST DAY OF OCTOBER 2002**
7. **BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER**
8. **NO. A159032**
9. **SEAL/STAMP:**
10. **SIGNATURE**



FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN

COLOMBIA

P O W E R A T T O R N E Y

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) Wyeth

(1) Wyeth

domiciled in (2) Five Giraldia Farms, ...
Madison, New Jersey, Estados Unidos
de América

domiciled in (2) Five Giraldia Farms, ...
Madison, NJ. 07940-0874, U.S.A.

nombrar al Dr. (3) German Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibsons y/o Luis Felipe Castillo Gibsons. ...

hereby appoint Dr. (3) German Castillo Grau and/or
Adriana Castillo Gibsons and/or Luis Felipe Castillo
Gibsons:

... con oficinas en la
Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en Bogotá,
Colombia como sus representantes con poder
especial amplio y suficiente, para recabar de
las oficinas y autoridades Colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en
primera o segunda instancia, la obtención de
Patentes de Invención, Registro de Marcas, de
Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres
Comerciales y Enseñas, lo mismo que
traspasos, extensiones, renovaciones, cambios
de nombre, registro de licencias de explotación
y registro de licencias de uso referentes a tales
situaciones, a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar
solicitudes, formular descripciones, enunciados,
protestas, declaraciones, apelaciones y
reclamos, solicitar la aplicación de medidas
cautelares, exceptar en nuestro nombre y
representación la cesión de derechos de
invención y de patente de invención que se nos
haga por cualquier persona, abonar todos los
impuestos, cuotas y pagos determinados por la
ley, recibir todos los documentos y valores
dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar
en fin todas las medidas que creyeren
conducientes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados, con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistir, transigir, comprometer, sustituir,
revocar sustituciones, recibir notificaciones y
nombrar apoderados judiciales o extra-
judiciales.

... With
offices at Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en
Bogotá, Colombia as our representatives with
special, ample and sufficient power to obtain
from the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of trade Marks, of Models and
Industrial Drawings, of Commercial Names and
signs, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said matters who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any
person, to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt, to fulfill any other requisites to desist
and take in fact any other measures that may
be deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are
presented to intervene as complainant and
defendant, with all necessary legal faculties.
This power of attorney includes the faculties to
receive, desist, compromise, transact,
substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint extra-judicial or judicial attorneys.

Dado y firmado en (4)

Given and signed in (4) Florham Park, New Jersey, USA
the 25th day of September 2002

Colegio Notarial del Estado de
Bogotá, tras haber que sus copias
dadas en original que se le presento
Según D.C. ...
25 DIC 2002
GUSTAVO RAMÍREZ RODRIGUEZ
NOTARIO VENEZOLANO

Wyeth
William H. Calnan
William H. Calnan
Assistant Secretary

6

(Sociedades)

El Infrascrito Notario Certifica: que la firma
que antecede y dice.....

.....William H. Calnan.....

es auténtica; que el signatario desempeña
actualmente el cargo de Secretario...

Asistente
de WYETH.....

que tiene facultad para otorgar este poder; y
que dicha compañía está domiciliada en...

Five Giralda Farms, Madison, New Jersey,
Estados Unidos de América

y actualmente existe y está organizada de
acuerdo a las leyes de Delaware, Estados
Unidos de América.....

Todos los hechos anteriores le constan por
haber examinado los documentos respectivos
y de todo ello da fe.

Dado y firmado en Florham Park, -NJ-, E.U.A.
a 25 de Septiembre del 2002

El Notario Público

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies, if
the preceding signature reading

... William H. Calnan

is authentic; that the signor at present fills the
post of Assistant Secretary

of Wyeth

and that he is empowered to grant this power
and that said company is domiciled in

Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940-0874, U.S.A.

and actually exists and is organized in acco-
dance with the laws of the State of Delaware
United States of America

all the foregoing facts are known to the No-
tary due to his having examined the respectiv
documents to which he, the Notary attests

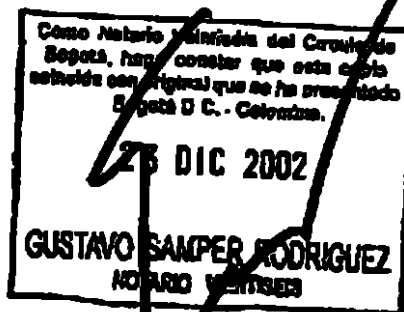
Granted and signed in Florham Park, NJ, USA
the 25th day of September, 2002

Marilyn L. Mitchell
Notary Public

MARILYN L MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)



FÓRMULA DE FITONUTRIENTES PARA EL ALIVIO DEL DOLOR CRÓNICO RESULTANTE DE INFLAMACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención guarda relación en general con las composiciones de suplementos alimenticios y más de modo más particular con una composición que comprende resveratrol y extracto de cúrcuma. El suplemento alimenticio reivindicado posee propiedades antiinflamatorias, analgésicas, protectoras del cartilago y antioxidantes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La inflamación y diversos trastornos inflamatorios son altamente prevalentes, y afligen a un elevado porcentaje de la población mundial. La inflamación es una respuesta necesaria del organismo para contrarrestar la amenaza que suponen los agentes infecciosos y otros cuerpos extraños y se caracteriza por síntomas como dolor, calor, rubor, tumor y pérdida o disminución de la función. Estos síntomas tienen su origen en diversos mediadores inflamatorios que actúan en concierto como prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. La expresión excesiva de estos factores ha sido implicada en diversas afecciones, en especial la artritis reumatoidea, una enfermedad autoinmune que se caracteriza por inflamación crónica y destrucción del cartilago.

Se han usado dos tipos de fármacos para combatir el dolor y la inflamación. El ácido salicílico y los compuestos relacionados con él inhiben las prostaglandinas al actuar sobre la vía de la ciclooxigenasa. Los glucocorticoides se han empleado para inhibir tanto la vía de la ciclooxigenasa como la de la lipooxigenasa en virtud de una interferencia con la reacción de la fosfolipasa A2. Si bien el uso de estos fármacos antiinflamatorios es frecuente, su administración por tiempo prolongado tiene efectos secundarios bien conocidos. En consecuencia, la necesidad de explorar estrategias antiinflamatorias alternativas con el uso de productos no tóxicos está más que justificada. Aunque en la actualidad se conoce y se comercializa un gran número de suplementos alimenticios, ninguno de ellos incluye una novedosa mezcla de fitonutrientes que brinda un efecto analgésico y antiinflamatorio seguro y no tóxico.

Es, por tanto, objeto de la presente invención proveer un suplemento no tóxico que exhibe efecto analgésico y antiinflamatorio sin los efectos nocivos conocidos que se asocian con los compuestos pertenecientes al estado de la técnica.

También es objeto de la presente invención proveer una composición la cual, además de su efecto antiinflamatorio, sea útil como analgésico, protector del cartilago o antioxidante.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a una composición suplementaria que comprende resveratrol y extracto de cúrcuma. El suplemento alimenticio reivindicado es útil como complemento nutricional, antiinflamatorio, analgésico, protector del cartilago o antioxidante.

La presente invención además provee un método para tratar, aminorar o prevenir la inflamación, el dolor, el deterioro del cartilago o la degradación oxidativa a través de la administración de un suplemento alimenticio que comprende resveratrol y extracto de cúrcuma.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición de suplemento alimenticio que comprende resveratrol y extracto de cúrcuma. El suplemento alimenticio reivindicado es útil como complemento nutricional, antiinflamatorio, analgésico, protector del cartilago o antioxidante.

La presente invención además provee un método para tratar, aminorar o prevenir la inflamación, el dolor, el deterioro del cartilago o la degradación oxidativa a través de la administración de un suplemento alimenticio que comprende resveratrol y extracto de cúrcuma.

De preferencia, el suplemento alimenticio reivindicado además comprende ortiga urticante o *Boswellia serrata*.

El resveratrol y extracto de cúrcuma, así como los ingredientes opcionales de ortiga urticante o *Boswellia serrata* inhiben las enzimas ciclooxigenasa y 5-lipooxigenasa o la síntesis de sus productos prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT) y tromboxanos (TX). A través de dicha inhibición despliegan sus efectos antiinflamatorios y analgésicos. También se bloquea la producción de otras moléculas que median la síntesis de estos productos enzimáticos, como las interleucinas (IL) y el factor de necrosis tumoral (TNF). La cúrcuma también actúa como antioxidante, complementando estos efectos antiinflamatorios y analgésicos. Tanto la *Boswellia serrata* como la cúrcuma además tienen propiedades protectoras del cartilago, gracias a lo cual actúan en las áreas de las articulaciones, un sitio fundamental para que surjan el dolor y la inflamación.

La composición reivindicada comprende cerca de 1 a 4000 mg de resveratrol y cerca de 1 a 4000 mg de extracto de cúrcuma. De preferencia, la composición reivindicada comprende cerca de 10 a 400 mg de resveratrol y cerca de 50 a 450 mg de extracto de cúrcuma. De manera aún más preferente, dicha composición comprende cerca de 15 a 45 mg de resveratrol. Más preferible aún, la composición reivindicada comprende cerca de 30 mg de resveratrol y cerca de 50 mg de extracto de cúrcuma.

En una versión preferida de la invención, la composición reivindicada comprende cerca de 1 a 4000 mg de resveratrol, cerca de 1 a 4000 mg de extracto de cúrcuma, cerca de 1 a 4000 mg de ortiga urticante y cerca de 1 a 4000 mg de *Boswellia serrata*. Preferiblemente la composición reivindicada comprende cerca de 10 a 40 mg de resveratrol (más preferible aún cerca de 15 a 45 mg), cerca de 50 a 450 mg de extracto de cúrcuma, cerca de 50 a 400

10

mg de ortiga urticante y cerca de 100 a 400 mg de *Boswellia serrata*. Más preferiblemente la composición comprende 30 mg de resveratrol, cerca de 50 mg de extracto de cúrcuma, cerca de 50 mg de ortiga urticante y cerca de 200 mg de *Boswellia serrata*.

Con el fin de administrar cantidades coherentes de compuestos de orígenes biológicos, muchos compuestos derivados biológicamente hoy en día se "estandarizan". Este proceso implica en primer lugar analizar los componentes químicos seleccionados de un material biológico y evaluar cuantitativamente sus componentes. Entonces se elige un componente específico como "compuesto marcador". Una vez que se conocen las proporciones entre los diversos componentes y el compuesto marcador, analizar una muestra propuesta para el compuesto marcador permite determinar las cantidades relativas de los otros componentes de la muestra. El compuesto marcador es aquel contra el cual se dice que un material dado se "estandariza". Por ejemplo, la composición aquí reivindicada emplea ortiga urticante como uno de sus componentes. Más preferiblemente, el tipo de este componente empleado en la práctica de la invención es aquel que está estandarizado a "1% de ácido silícico". Esto significa que de preferencia se usa un extracto de ortiga urticante concentrado hasta que contenga 1% de ácido silícico.

COMPONENTE RESVERATROL

El resveratrol (3,5,4'-trihidroxi-trans-estilbeno) es una fitoalexina ubicua que es sintetizada por numerosas especies de plantas. Dado que se encuentra en cantidades relativamente altas en la piel de la uva (*Vitis vinifera*) y en los vinos rojos, el resveratrol habitualmente se incorpora en la alimentación promedio. Se ha propuesto que el resveratrol altera la producción de eicosanoides, una familia de moléculas implicadas en la inflamación, la percepción del dolor y la respuesta inmunológica, que incluye a las prostaglandinas (PG), tromboxanos (TX) y leucotrienos (LT).

La vía del ácido araquidónico es responsable de la síntesis de los eicosanoides. El ácido araquidónico es el compuesto inicial de dos vías diferentes, una mediada por las enzimas de la ciclooxigenasa (es decir, COX-2), y la otra por las enzimas de la lipooxigenasa (es decir, 5-LOX). La vía del ácido araquidónico también está mediada por un grupo de moléculas llamadas citoquinas, que incluyen a las interleucinas (IL) y al factor α de necrosis tumoral (TNF- α).

El resveratrol es un potente inhibidor tanto de la vía de la ciclooxigenasa (COX) como de la lipooxigenasa (LOX). Hay dos isoformas de la COX denominadas COX-1 y COX-2, las cuales son enzimas claves que catalizan la biosíntesis de los eicosanoides como las prostaglandinas. Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) actúan inhibiendo tanto la COX-1 como la COX-2. La inhibición de la COX-1 es la base de los efectos secundarios adversos que se asocian con el uso prolongado de los AINE. El resveratrol inhibe únicamente la COX-2, y por tanto no causa estos efectos secundarios, pero conserva las acciones antiinflamatorias y analgésicas.

En estudios se ha demostrado que el resveratrol no sólo inhibe directamente la enzima COX-2, sino que también bloquea por completo su síntesis según se detecta por la

disminución de los niveles de la proteína COX-2, el ARNm y la actividad del gen promotor. Se ha determinado la región implicada del promotor de la COX-2. El resveratrol también inhibió completamente las moléculas de señales proteína quinasa C, c-Jun, ERK1 y AP-1, bloqueando eficazmente la vía de transducción de señales necesaria para la inducción del gen de la COX-2. La producción de muchos de los eicosanoides mayores queda por tanto inhibida, incluidos los productos de la COX-2 PGE₂ (prostaglandina E₂), PGF₂ (prostaglandina F₂), PGD₂ (prostaglandina D₂), TXB₂ (tromboxano B₂) y HHT (ácido 12-hidroxi-5,8,10-heptadecatrienoico) y los productos de la 5-LOX 5-HETE (ácido 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico), 5-12-diHETE (ácido 5,12-dihidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico), y LTC₄ (leucotrieno C₄).

Hace poco se informó que el resveratrol también tiene un efecto sobre las citoquinas. La incubación de macrófagos de ratón con resveratrol inhibió la producción de IL-6 en 34%.

Otro efecto adicional del resveratrol es su capacidad de inhibir la inducción de la sintetasa del óxido nítrico inducible (iNOS). La iNOS media la síntesis del óxido nítrico, el cual modula una variedad de respuestas fisiológicas, incluida la inflamación.

Los leucotrienos, productos de la vía de la LOX, están implicados en la inmunorregulación y en diversas enfermedades, incluidas el asma, la inflamación y varias afecciones alérgicas. En presencia de la 5-lipooxigenasa, el ácido araquidónico libre se convierte en ácido 5-hidroperoxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HPETE) el cual se reduce a ácido 5-hidroxi-6,8,11,14-eicosatetraenoico (5-HETE) o se deshidrata al intermediario inestable leucotrieno A₄ (LTA₄), el cual se puede convertir enzimáticamente en LTB₄, LTC₄ y LTD₄. El resveratrol inhibe fuertemente la formación del 5-HETE. En leucocitos polimorfonucleares de rata, el 5-HETE fue inhibido en más de 70%. Además, los productos del LOX 5,12-diHETE, 5-HETE y LTC₄ también se inhibieron. El resveratrol también estimula los niveles de AMPc de forma dependiente de la dosis. Se acepta ampliamente que el AMPc desempeña un importante papel en los sucesos de la inflamación. Se piensa que el AMPc está involucrado en el control de varios procesos inflamatorios e inmunológicos, como la liberación de histamina, leucotrienos y enzimas lisosomales.

La capacidad del resveratrol de inhibir la producción de eicosanoides catalizada por la COX-2 y la 5-LOX provee el fundamento mecánico para la acción antiinflamatoria y analgésica de este compuesto.

El resveratrol se consigue comercialmente. Por ejemplo, lo vende InterHealth Nutraceuticals Inc., de Benicia, CA, bajo el nombre comercial de Protykin®.

COMPONENTE DE CÚRCUMA

Experimentalmente, se ha informado que la cúrcuma (*Curcuma longa*) posee propiedades antiinflamatorias, anticarcinogénicas y barreras de radicales libres en animales.

El componente activo aislado de la cúrcuma es la curcumina (diferuloiol-metano), la cual es responsable de su color y sabor. En estudios se ha demostrado que la cúrcuma tiene un potente efecto sobre la respuesta inflamatoria. La curcumina bloquea directamente la actividad de la COX-2 y la 5-LOX en líneas celulares de ratas y de seres humanos. La curcumina también inhibe la síntesis de la nueva proteína de la COX-2 y su ARNm.

También se ha demostrado que los productos de estas vías biosintéticas están reducidos, incluidos PGE_2 , LTB_4 , y LTC_4 . Estos resultados también se observaron *in vivo* en ratas en las cuales la PGE_2 se redujo en 38% y el 5-HETE en 80% al adicionar curcuminina a la dieta. Las citoquinas IL-1 β , IL-8 y TNF- α también se inhibieron en al menos 50% en líneas celulares humanas.

El mecanismo por el cual la curcuminina afecta estas moléculas recientemente se ha esclarecido. Las citoquinas TNF- α o IL-1 β activan al NF- κ B, un factor de transcripción que activa numerosos genes implicados en la inflamación. En estudios se ha demostrado que la curcuminina bloquea factores que remueven la molécula inhibitoria I- κ B de la molécula del NF- κ B, lo que mantiene eficazmente a éste en estado de latencia. Como resultado, los genes que codifican moléculas proinflamatorias no se activan. Se ha demostrado que la producción de IL-8 se bloquea de esta forma.

La potencia de la cúrcuma se ha evaluado en comparación con otros fármacos antiinflamatorios. En un estudio en humanos realizado por Deodhar et al. (19809, las acciones antiinflamatorias de la curcuminina se compararon con las de la fenilbutazona en pacientes con artritis reumatoidea. La curcuminina ocasionó una mejora significativa de la duración de la rigidez matutina, el tiempo de marcha y la tumefacción de las articulaciones comparada con la fenilbutazona. Además, la curcuminina tiene un índice ulcerogénico más bajo (0,6) que una dosis activa similar de fenilbutazona (1,7) con base en estudios en animales.

El componente de la cúrcuma útil en la práctica de la presente invención está disponible en el comercio. Por ejemplo, una forma estandarizada preferida del componente de cúrcuma, es decir, extracto de cúrcuma (95% curcuminoides) está disponible comercialmente en Sabinsa Corporation de Piscataway, NJ, bajo el nombre comercial de Curcumin C³ Complex.

COMPONENTE DE ORTIGA URTICANTE

La ortiga urticante (*Urtica dioica* L.) recibe su nombre por las finas vellosidades altas en sílice que cubren su tallo y hojas y que se rompen al tocarlas. La ortiga se ha empleado durante siglos como remedio herbolario para numerosas afecciones. Se ha demostrado que los extractos de ortiga urticante inhiben la expresión de varias citoquinas así como la formación de eicosenoides en las células sanguíneas. Las citoquinas, en especial el TNF- α , están elevadas en el líquido sinovial de las articulaciones en los problemas artríticos y se supone que participan en el proceso de enfermedad porque regulan hacia arriba múltiples mediadores inflamatorios. Una de las sustancias que actúan precozmente en la cascada inflamatoria es el factor de transcripción NF- κ B, el cual causa la liberación de moléculas proinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- α . En muchos trastornos inflamatorios la activación del NF- κ B está aumentada, lo que conlleva la expresión excesiva de productos de los genes proinflamatorios. El NF- κ B se encuentra de forma ubíqua como complejo inactivo en el citoplasma ligado a su subunidad inhibitoria I κ B. El extracto de la ortiga urticante es conocido por inhibir marcadamente la producción de NF- κ B en líneas celulares humanas. La investigación sugiere que los extractos estabilizan al inhibidor I κ B impidiendo

su degradación proteolítica. La ortiga urticante también inhibe directamente la producción de $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL-1}\beta$. Otro factor de transcripción que ha sido implicado en la patogénesis de la artritis reumatoidea es el la proteína activadora 1 (PA-1). Se ha sugerido que el aumento de la activación de la PA-1 puede ser responsable de la hiperplasia sinovial de la artritis reumatoidea. Los genes diana de la PA-1 incluyen las metaloproteasas de la matriz, las cuales están involucradas en la degradación de los tejidos conectivos. La PA-1 puede interactuar físicamente con el $\text{NF-}\kappa\text{B}$ e inducir de forma cooperativa la expresión de los genes de las citoquinas. Se ha demostrado que el extracto de hojas de ortiga urticante inhibe poderosamente la PA-1.

La ortiga urticante se consigue comercialmente. Por ejemplo, la forma estandarizada preferida del componente, es decir, la ortiga urticante (1% de ácido silícico) la vende Pharmachem Laboratories Inc., de Kearny, NJ, bajo el nombre comercial PE Stinging Nettle 1%.

COMPONENTE DE *BOSWELLIA SERRATA*

La gomasresina de la *Boswellia serrata* (65% de ácido boswélico), o incienso (olíbano), está compuesta en su mayor parte por triterpenos pentacíclicos llamados ácidos boswélicos (AB). Se ha demostrado que los AB afectan la actividad de la 5-lipooxigenasa y los leucocitos, ambos implicados en grado significativo en la respuesta inflamatoria. En estudios *in vitro* en leucocitos humanos y neutrófilos de rata se ha demostrado que los AB inhiben específicamente la síntesis de los productos de la 5-lipooxigenasa (LTB_4 , LTC_4 , 5,12-diHETE y 5-HETE) en más de 80%. Este efecto se debe a la unión de los AB a la 5-lipooxigenasa de forma que impide la unión de su sustrato natural, el ácido araquidónico. En otros estudios se ha demostrado que los AB disminuyeron drásticamente la migración y el recuento total de los leucocitos en la artritis.

También se ha demostrado que los AB tienen un efecto positivo sobre los síntomas de la artritis. En un estudio hecho en 1996 en ratas, los AB impidieron la inflamación y la actividad artrítica en la artritis en desarrollo y en la ya establecida. Los agentes antiinflamatorios suelen disminuir el contenido y la síntesis de los glucosaminoglucanos, importantes componentes del cartilago degradado en la artritis. Los AB reducen la síntesis, pero no el contenido total de los glucosaminoglucanos, lo que sugiere que los AB inhiben la destrucción del cartilago. En respaldo de esta posibilidad se ha encontrado que los AB inhiben varias enzimas destructoras de cartilago, incluidas la elastasa de los leucocitos y la beta-glucuronidasa. Los triterpenos pentacíclicos provenientes de fuentes diferentes de la *Boswellia serrata* inhiben la 5-lipooxigenasa pero no inhiben adicionalmente las enzimas destructoras de cartilago.

Los AB son bien tolerados. En estudios de toxicidad aguda, subaguda y crónica en ratones, ratas y monos no se registraron eventos adversos ni muertes. Incluso en dosis de 1000 mg/kg, los AB no tuvieron efectos ulcerogénicos, como los de la aspirina.

El componente de la *Boswellia serrata* útil en la práctica de la presente invención está disponible comercialmente. Por ejemplo, la forma estandarizada preferida de la *Boswellia*

serrata, es decir, *Boswellia serrata* (65% de ácido boswélico) está disponible comercialmente en Sabinsa Corporation bajo el nombre comercial de Boswellin®.

La composición reivindicada se puede administrar en la forma de presentaciones farmacéuticamente aceptables en tabletas, cápsulas, polvo, pasta, soluciones, suspensiones o gel. De preferencia se usan tabletas o cápsulas. Preferiblemente, la ruta de administración es el tracto alimentario.

La composición reivindicada se puede administrar siempre que se experimenten inflamación o dolor (agudo o crónico). La composición además se puede tomar para prevenir o aminorar la inflamación, el dolor, el deterioro del cartilago o la degradación oxidativa.

Dado que la composición parece no ser tóxica, no hay límite superior para la ingestión de la composición reivindicada. Puesto que los componentes de la composición reivindicada se derivan biológicamente, la dosificación de los mismos variará aún más con la concentración de los componentes individuales allí presentes.

Para quienes son diestros en el estado de la técnicas pueden hacerse aparentes modificaciones y mejoras adicionales de la presente invención. De esta suerte, la combinación específica de las partes aquí descritas e ilustradas tiene la intención de representar únicamente una incorporación de la invención y su objetivo no es servir como limitación de dispositivos alternativos dentro del espíritu y el alcance de la invención.

Reivindicaciones

1. Un compuesto que comprende:
Alrededor de 1 a 4000 mg de resveratrol; y
Alrededor de 1 a 4000 mg de extracto de cúrcuma
2. La composición de la reivindicación 1 que comprende entre cerca de 10 a 400 mg de resveratrol.
3. La composición de la reivindicación 1 que comprende entre cerca de 15 a 45 mg de resveratrol.
4. La composición de la reivindicación 1 que comprende cerca de 30 mg de resveratrol
5. La composición de la reivindicación 1 que comprende entre cerca de 1 a 4000 mg de extracto de cúrcuma.
6. La composición de la reivindicación 1 que comprende entre cerca de 50 a 450 mg de extracto de cúrcuma.
7. La composición de la reivindicación 1 que comprende cerca de 50 mg de extracto de cúrcuma.
8. La composición de la reivindicación 5 en la cual el extracto de cúrcuma está estandarizado a curcuminoides.
9. La composición de la reivindicación 1 que comprende cerca de 50 mg de extracto estandarizado de cúrcuma (95% curcuminoides).
10. La composición de la reivindicación 1 que además comprende cerca de 1 a 4000 mg de ortiga urticante.
11. La composición de la reivindicación 10 que comprende cerca de 50 a 400 mg de ortiga urticante.
12. La composición de la reivindicación 10 que comprende cerca de 50 mg de ortiga urticante.
13. La composición de la reivindicación 10 en la cual la ortiga urticante está estandarizada a ácido silícico.

14. La composición de la reivindicación 12 que comprende cerca de 50 mg de ortiga urticante estandarizada (1% de ácido silícico)
15. La composición de la reivindicación 1 que comprende cerca de 1 a 4000 mg de *Boswellia serrata*.
16. La composición de la reivindicación 15 que comprende cerca de 100 a 400 mg de *Boswellia serrata*.
17. La composición de la reivindicación 15 que comprende cerca de 200 mg de *Boswellia serrata*.
18. La composición de la reivindicación 15 en la cual la *Boswellia serrata* está estandarizada contra ácido boswélico.
19. La composición de la reivindicación 18 que comprende cerca de 200 mg de *Boswellia serrata* estandarizada (65% de ácido boswélico).
20. La composición de la reivindicación 1 que además comprende un aminoácido, carbohidrato, extracto de lípidos, aceite, vitamina, mineral, botánico, extracto botánico, nutracéutico o fitonutriente.
21. Una composición que comprende
cerca de 1 a 4000 mg de resveratrol;
cerca de 1 a 4000 mg de extracto de cúrcuma;
cerca de 1 a 4000 mg de ortiga urticante, y
cerca de 1 a 4000 mg de *Boswellia serrata*
22. Una composición que comprende
cerca de 10 a 400 mg de resveratrol;
cerca de 50 a 400 mg de extracto de cúrcuma;
cerca de 50 a 4000 mg de ortiga urticante, y
cerca de 100 a 400 mg de *Boswellia serrata*
23. Una composición que comprende
cerca de 15 a 45 mg de resveratrol;
cerca de 50 a 400 mg de extracto de cúrcuma;
cerca de 50 a 4000 mg de ortiga urticante, y
cerca de 100 a 400 mg de *Boswellia serrata*
24. Una composición que comprende
cerca de 30 mg de resveratrol;

cerca de 50 mg de ortiga urticante estandarizada (1% de ácido silícico); cerca de 50 mg de extracto estandarizado de cúrcuma (95% curcuminoides)
cerca de 200 mg de *Boswellia serrata* estandarizada (65% de ácido boswélico)

25. Un método para tratar, aminorar o prevenir la inflamación, el dolor, el deterioro del cartilago o la degradación oxidativa que comprende administrarle a un paciente una composición que contiene:
cerca de 1 a 4000 mg de resveratrol; y
cerca de 1 a 4000 mg de extracto de cúrcuma
26. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición comprende entre cerca de 10 a 400 mg de resveratrol.
27. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición comprende entre cerca de 15 a 45 mg de resveratrol.
28. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición comprende cerca de 30 mg de resveratrol.
29. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición comprende entre cerca de 1 a 4000 mg de extracto de cúrcuma.
30. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición comprende entre cerca de 50 a 450 mg de extracto de cúrcuma.
31. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición comprende cerca de 50 mg de extracto de cúrcuma.
32. El método de la reivindicación 25 en la cual el extracto de cúrcuma está estandarizado a curcuminoides.
33. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición comprende cerca de 50 mg de extracto estandarizado de cúrcuma (95% curcuminoides).
34. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición además comprende cerca de 1 a 4000 mg de ortiga urticante
35. El método de la reivindicación 34 en el cual la composición comprende cerca de 50 a 400 mg de ortiga urticante.
36. El método de la reivindicación 34 en el cual la composición comprende cerca de 50 mg de ortiga urticante.

37. El método de la reivindicación 34 en la cual la ortiga urticante está estandarizada a ácido silícico.
38. El método de la reivindicación 34 en el cual la composición comprende cerca de 50 mg de ortiga urticante estandarizada (1% de ácido silícico)
39. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición comprende además cerca de 1 a 4000 mg de *Boswellia serrata*.
40. El método de la reivindicación 39 en el cual la composición comprende cerca de 100 a 400 mg de *Boswellia serrata*.
41. El método de la reivindicación 39 en el cual la composición comprende cerca de 200 mg de *Boswellia serrata*.
42. El método de la reivindicación 39 en la cual la *Boswellia serrata* está estandarizada contra ácido boswélico.
43. El método de la reivindicación 39 en el cual la composición comprende cerca de 200 mg de *Boswellia serrata* estandarizada (65% de ácido boswélico).
44. El método de la reivindicación 25 en el cual la composición además comprende un aminoácido, carbohidrato, extracto de lípidos, aceite, vitamina, mineral, botánico, extracto botánico, nutracéutico o fitonutriente.
45. Un método para tratar, aminorar o prevenir la inflamación, el dolor, el deterioro del cartilago o la degradación oxidativa que comprende administrarle a un paciente una composición que comprende:
cerca de 1 a 4000 mg de resveratrol;
cerca de 1 a 4000 mg de extracto de cúrcuma;
cerca de 1 a 4000 mg de ortiga urticante, y
cerca de 1 a 4000 mg de *Boswellia serrata*
46. El método de la reivindicación 45 en el cual la composición comprende:
cerca de 10 a 400 mg de resveratrol;
cerca de 50 a 400 mg de extracto de cúrcuma;
cerca de 50 a 4000 mg de ortiga urticante, y
cerca de 100 a 400 mg de *Boswellia serrata*
47. El método de la reivindicación 45 en el cual la composición comprende:
cerca de 15 a 45 mg de resveratrol;

cerca de 50 a 400 mg de extracto de cúrcuma;
cerca de 50 a 4000 mg de ortiga urticante, y
cerca de 100 a 400 mg de *Boswellia serrata*

48. El método de la reivindicación 45 en el cual la composición comprende:

cerca de 30 mg de resveratrol;
cerca de 50 mg de ortiga urticante estandarizada (1% de ácido silícico); cerca de 50 mg
de extracto estandarizado de cúrcuma (95% curcuminoides)
cerca de 200 mg de *Boswellia serrata* estandarizada (65% de ácido boswélico)

WO 01/95727

PCT/IS01/18981

PHYTONUTRIENT FORMULA FOR THE RELIEF OF CHRONIC PAIN RESULTING FROM INFLAMMATION

5 FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates generally to dietary supplement compositions, and more particularly to a composition comprising resveratrol andumeric extract. The claimed dietary supplement possesses anti-inflammatory, analgesic, cartilage protectant and antioxidant properties.

10

BACKGROUND OF THE INVENTION

Inflammation and various inflammatory disorders are highly prevalent, afflicting large percentages of the world's population. Inflammation is a necessary response of the body to counteract the threat of infectious agents and other foreign
15 bodies, and is characterized by symptoms such as pain, redness, heat, swelling and decreased function. These symptoms are caused by a variety of inflammatory mediators acting in concert, such as prostaglandins, thromboxane, and leukotrienes. Overexpression of these factors is implicated in a variety of conditions, particularly rheumatoid arthritis, an autoimmune disease characterized by chronic inflammation
20 and cartilage destruction.

Two classes of drugs have been used to combat pain and inflammation. Salicylic acid and related compounds inhibit prostaglandins by acting on the cyclooxygenase pathway. Glucocorticosteroids have been used to inhibit both the
25 cyclooxygenase pathway and the lipoxygenase pathways by interfering with the phospholipase A2-reaction. Although usage of these anti-inflammatory drugs is common, their administration over a long period of time has well known side effects. Therefore, the need to explore alternative anti-inflammatory strategies using non-toxic natural products is warranted. Though a large number of dietary supplements are currently known and marketed, no such supplements include a novel mixture of
30 phytonutrients that provides a safe, non-toxic, anti-inflammatory and analgesic effect.

WO 01/95727

PCT/IN2011/00489

It is therefore an object of the present invention to provide a non-toxic supplement which exhibits an anti-inflammatory and analgesic effect without the known deleterious side effects associated with compositions within the prior art.

It is also an object of the present invention to provide a composition, which in addition to its anti-inflammatory effect, is useful as an analgesic, a cartilage protectant and/or an antioxidant.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a dietary supplement composition comprising resveratrol and turmeric extract. The claimed dietary supplement is useful as a nutritional supplement, anti-inflammatory, analgesic, cartilage protectant and/or antioxidant.

The present invention further provides a method for treating, ameliorating or preventing inflammation, pain, cartilage deterioration or oxidative degradation through the administration of a dietary supplement composition comprising resveratrol and turmeric extract.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a dietary supplement composition comprising resveratrol and turmeric extract. The claimed dietary supplement is useful as a nutritional supplement, anti-inflammatory, analgesic, cartilage protectant and/or antioxidant.

The present invention further provides a method for treating, ameliorating or preventing inflammation, pain, cartilage deterioration or oxidative degradation through the administration of a dietary supplement composition comprising resveratrol and turmeric extract.

Preferably, the claimed dietary supplement composition further comprises stinging nettle and/or *Boswellia serrata*.

The resveratrol and turmeric extract, as well as the optional stinging nettle and *Boswellia serrata* ingredients, inhibit the enzymes cyclooxygenase and 5-lipoxygenase and/or the production of their products, prostaglandins (PG), leukotrienes (LT), and thromboxanes (TX). Through such inhibition, they exhibit

WO 01/95727

PCT/IS01/18989

anti-inflammatory and analgesic effects. The body's production of other molecules mediating the production of these enzyme products is also blocked, such as interleukins (IL) and tumor necrosis factor (TNF). Turmeric further acts as an antioxidant, complementing these anti-inflammatory and analgesic effects. Both
5 *Boswellia serrata* and turmeric further exert cartilage protectant properties, thereby acting in the areas of the joints, a prime site for pain and/or inflammation to arise.

The claimed composition comprises about 1 to about 4000 mg of resveratrol and about 1 mg to about 4000 mg of turmeric extract. Preferably, the claimed composition comprises from about 10 mg to about 400 mg of resveratrol and about 50
10 mg to about 450 mg of turmeric extract. Still more preferably, such composition comprises from about 15 mg to about 45 mg of resveratrol. Most preferably, the claimed composition comprises about 30 mg of resveratrol, and about 50 mg of turmeric extract.

In a preferred embodiment of the invention, the claimed composition
15 comprises about 1 to about 4000 mg of resveratrol, about 1 mg to about 4000 mg of turmeric extract, about 1 mg to about 4000 mg of stinging nettle and about 1 mg to about 4000 mg of *Boswellia serrata*. Preferably, such composition comprises about 10 to about 400 mg of resveratrol (more preferably about 15 to about 45 mg), about 50 mg to about 450 mg of turmeric extract, about 50 mg to about 400 mg of stinging
20 nettle and about 100 mg to about 400 mg of *Boswellia serrata*. Most preferably, such composition comprises about 30 mg of resveratrol, about 50 mg of turmeric extract, about 50 mg of stinging nettle and about 200 mg of *Boswellia serrata*.

In order to administer consistent quantities of compounds of biological origin, many biologically-derived compounds are now "standardized". This process
25 involves first analyzing the select chemical components of a biological material and quantitatively evaluating its components. A specific component is then selected as the "marker compound". Once the ratios between various components and the marker compound are known, analyzing a proposed sample for the marker compound allows one to determine the relative quantities of the sample's other components. The
30 marker compound is the compound against which a given material is said to be "standardized". For example, the composition claimed herein utilizes stinging nettles as a component. Most preferably, the type of this component employed in the

WO 01/95727

PCT/US01/18989

practice of the invention is one that is standardized to "1% of silicic acid". This means that an extract of stinging nettles concentrated to contain 1% of silicic acid is preferably used.

5 RESVERATROL COMPONENT

Resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) is a ubiquitous phytoalexin synthesized by numerous plant species. Since relatively high quantities are found in grape skin (*Vitis vinifera*) and red wines, resveratrol is routinely incorporated into the average diet. Resveratrol has been proposed to alter the production of eicosanoids, a family of
10 molecules involved in inflammation, pain perception and immune response, including prostaglandins (PGs), thromboxanes (TXs) and leukotrienes (LTs).

The arachidonic acid pathway is responsible for the production of eicosanoids. Arachidonic acid is the starting compound for two different pathways, one mediated by cyclooxygenase enzymes (i.e. COX-2) and one by lipoxygenase enzymes (i.e. 5-
15 LOX). The arachidonic acid pathway is also mediated by a group of molecules called cytokines, which include interleukins (ILs) and tumor necrosis factor (TNF- α).

Resveratrol is a potent inhibitor of both the cyclooxygenase (COX) and lipoxygenase (LOX) pathways. There are two isoforms of COX, referred to as COX-1 and COX-2, which are key enzymes that catalyze the biosynthesis of eicosanoids such
20 as prostaglandins. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) act by inhibiting both COX-1 and COX-2. Inhibition of COX-1 is the basis for the adverse side effects associated with prolonged use of NSAIDs. Resveratrol inhibits COX-2 only, and therefore does not cause these side effects, but retains the anti-inflammatory and analgesic actions.

25 Studies have shown that resveratrol not only inhibits the COX-2 enzyme directly, but also completely blocks its synthesis as represented by decreased levels of COX-2 protein, mRNA and gene promoter activity. The involved region of the COX-2 promoter has been determined. Resveratrol also completely inhibited signaling molecules protein kinase C, c-Jun, ERK1 and AP-1, effectively blocking the signal
30 transduction pathway necessary for the induction of the COX-2 gene. Production of many of the major eicosanoids is thereby inhibited, including COX-2 products PGE₂ (prostaglandin E₂), PGF₂ (prostaglandin F₂), PGD₂ (prostaglandin D₂), TXB₂

WO 01/95727

PCT/US01/18989

(thromboxane B₂) and HHT (12-hydroxy-5,8,10-hexadecatrienoic acid), and 5-LOX products 5-HETE (5-hydroxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid), 5,12-diHETE (5, 12-hydroxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid) and LTC₄ (leukotriene C₄).

It was recently reported that resveratrol also has an effect on cytokines.

5 Incubation of mouse macrophages with resveratrol inhibited the production of the IL-6 by 34%.

An additional effect of resveratrol is its ability to inhibit the induction of inducible nitric oxide synthase (iNOS). iNOS mediates the synthesis of nitric oxide, which modulates a range of physiological responses including inflammation.

10 Leukotrienes, products of the LOX pathway, are involved in immunoregulation and in a variety of diseases, including asthma, inflammation and various allergic conditions. In the presence of 5-lipoxygenase, free arachidonic acid is converted into 5-hydroperoxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid (5-HPETE) which is then reduced to 5-hydroxy-6,8,11,14-eicosatetraenoic acid (5-HETE) or dehydrated to
15 the unstable intermediate leukotriene A₄ (LTA₄) which can be converted enzymatically to LTB₄, LTC₄ and LTD₄. Resveratrol strongly inhibits the formation of 5-HETE. In rat polymorphonuclear leukocytes, 5-HETE was inhibited by greater than 70%. Furthermore, LOX products 5,12-diHETE, 5-HETE and LTC₄ were also inhibited. Resveratrol also stimulates cAMP levels, dose dependently. It is well
20 accepted that cAMP plays an important role in inflammatory events. It is thought that cAMP is involved in the control of a variety of inflammatory and immunologic processes, such as the release of histamine, leukotrienes and lysosomal enzymes.

The ability of resveratrol to inhibit eicosanoid production catalyzed by COX-2 and 5-LOX provides a mechanistic rationale for the anti-inflammatory and analgesic
25 action of this compound.

Resveratrol is commercially available. For example, it is sold by InterHealth Nutraceuticals, Inc. of Benicia, CA, under the tradename Protykin®.

30 TURMERIC COMPONENT

Experimentally, turmeric (*Curcuma longa*) has been reported to possess anti-inflammatory, anticarcinogenic and free radical scavenging properties in animals.

WO 01/95727

PC/US01/18989

The active component isolated from turmeric is curcumin (diferuloyl methane), which is responsible for its color and flavor. Studies show curcumin has a potent effect on the inflammatory response. Curcumin directly blocks the activity of COX-2 and 5-LOX in rat and human cell lines. Curcumin also inhibits the synthesis of new COX-2 protein and mRNA. It has further been demonstrated that products of these pathways are also reduced, including PGE₂, LTB₄ and LTC₄. These results were also seen *in vivo* in rats where PGE₂ was reduced by 38% and 5-HETE by 80% with addition of curcumin to the diet. The cytokines IL-1B, IL-8 and TNF- α were also inhibited by at least 50% in human cell lines.

10 The mechanism by which curcumin affects these molecules is recently coming to light. The cytokines TNF- α and IL-1B activate NF- κ B, a transcription factor that turns on multiple genes involved in inflammation. Studies have shown that curcumin blocks factors that remove the inhibitory molecule I- κ B α from the NF- κ B molecule, effectively keeping NF- κ B in a dormant stage. As a result, genes encoding pro-inflammatory molecules are not turned on. It has been shown that production of IL-8 is blocked in this way.

The potency of turmeric has been evaluated in comparison to other anti-inflammatory drugs. In one human trial by Doodhar et al. (1980), the anti-inflammatory actions of curcumin were compared to phenylbutazone in patients with rheumatoid arthritis. Curcumin provided significant improvement in the duration of morning stiffness, walking time and joint swelling compared to phenylbutazone. Furthermore, curcumin has a lower ulcerogen index (0.6) than a similar active dose of phenylbutazone (1.7) based on an animal study.

25 The turmeric component useful in the practice of the present invention is commercially available. For example, a preferred standardized form of the turmeric component, namely turmeric extract (95% curcuminoids), is commercially available from Sabinsa Corporation of Piscataway, NJ under the tradename Curcumin C₃ Complex.

30 STINGING NETTLE COMPONENT

Stinging Nettle (*Urtica dioica* L.) is named for the fine silica-rich hairs that cover its stem and leaves and break off when touched. Nettle has been used for centuries as an

WO 01/55727

PCT/US01/18509

herbal remedy for a variety of conditions. It has been shown that stinging nettle extracts inhibit the expression of several cytokines as well as eicosanoid formation in blood cells. Cytokines, in particular tumor necrosis factor (TNF), are elevated in the synovial fluid in arthritic conditions and are presumably involved in the disease process by up-regulating multiple inflammatory mediators. One of the substances acting early in the inflammatory cascade is transcription factor NF- κ B, which causes the release of pro-inflammatory molecules IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 and TNF- α . In many inflammatory diseases NF- κ B activation is increased, leading to the over-expression of pro-inflammatory gene products. NF- κ B is ubiquitously found as an inactive complex in the cytoplasm bound to its inhibitory sub-unit I κ B. The extract of stinging nettle is known to markedly inhibit production of NF- κ B in human cell lines. Research suggests that the extract stabilizes the inhibitor I κ B- α by preventing its proteolytic degradation. Stinging nettle also directly inhibits the production of TNF- α and IL-1 β . Another transcription factor that has been implicated in the pathogenesis of rheumatoid arthritis is activator protein-1 (AP-1). It has been suggested that increased AP-1 activation may be responsible for synovial hyperplasia in rheumatoid arthritis. Target genes of AP-1 include matrix metalloproteinases, which are involved in degrading connective tissues. AP-1 can physically interact with NF- κ B and cooperatively induce cytokine gene expression. It has been demonstrated that leaf extract from stinging nettle potently inhibited AP-1.

Stinging nettle is commercially available. For example, the preferred standardized form of the component, namely stinging nettle (1% silicic acid), is sold by Pharmachem Laboratories, Inc. of Kearny, NJ, under the tradename PE Stinging Nettle 1%.

BOSWELLIA SERRATA COMPONENT

The gum resin of *Boswellia serrata* (65% boswellic acid), or frankincense, is largely composed of pentacyclic triterpenes called boswellic acids (BAs). BAs have been shown to affect the activity of 5-lipoxygenase and leukocytes, both significantly involved in the inflammatory response. *In vitro* studies in human leukocytes and rat neutrophils have demonstrated that BAs specifically inhibit the synthesis of products

WO 01/95727

PCT/US01/18989

of 5-lipoxygenase (LTB₄, LTC₄, 5,12-diHETE and 5-HETE) by greater than 80%. This effect is due to the binding of BAs to 5-lipoxygenase in a way that prevents the binding of its natural substrate, arachidonate. Additional studies showed that BAs dramatically decreased the migration and total count of leukocytes to arthritis.

5 BAs have also been shown to have a positive effect on arthritic symptoms. In a 1996 study in rats, BAs prevented inflammation and arthritic activity in developing and established arthritis. Anti-inflammatory agents often decrease the content and synthesis of glycosaminoglycans, important components of cartilage degraded in arthritis. BAs reduce the synthesis, but not the total content of glycosaminoglycans, suggesting that BAs inhibit the destruction of cartilage. In support of this possibility, 10 it has been found that BAs inhibit several cartilage-destructive enzymes, including leukocyte elastase and beta-glucuronidase. Pentacyclic triterpenes from sources other than *Boswellia* inhibit 5-lipoxygenase but do not additionally inhibit cartilage-destructive enzymes.

15 BAs are well tolerated. In acute, sub-acute and chronic toxicity studies with mice, rats and monkeys, no adverse effects or deaths were recorded. Even at doses of 1000 mg/kg, BAs had no ulcerogenic effects, as does aspirin.

The *Boswellia serrata* component useful in the practice of the current invention is commercially available. For example, the preferred standardized form of 20 the *Boswellia serrata*, namely *Boswellia serrata* (65% boswellic acid), is commercially available from Sabinsa Corporation under the trademark Boswellin®.

The claimed composition may be administered in the form of pharmaceutically acceptable tablets, capsules, powder, paste, solutions, suspension or gel dosage forms. Preferably, tablets or capsules are used. Preferably, the route of 25 administration is via the alimentary tract.

The claimed composition may be administered whenever inflammation or pain (acute or chronic) is experienced. The composition may further be taken to prevent or ameliorate inflammation, pain, cartilage deterioration or oxidative degradation.

Because the composition appears to be non-toxic, there is no known upper 30 limit on the intake of the claimed composition. Because the components of the claimed composition are biologically derived, the dosages thereof will further vary with the concentration of the individual components therein.

FROM :

PHONE NO. : 7634194777

Dec 02 2002 10:22:00

WO 01/95727

PCT/T/S01/13989

Additional modifications and improvements of the present invention may also be apparent to those skilled in the art. Thus, the particular combination of parts described and illustrated herein is intended to represent only one embodiment of the invention, and is not intended to serve as limitations of alternative devices within the spirit and scope of the invention.

WO #195727

PCT/US01/18989

Claims

1. A composition comprising:
about 1 mg to about 4000 mg of resveratrol; and
about 1 mg to about 4000 mg of turmeric extract.
2. The composition of claim 1 comprising from about 10 to about 400 mg of resveratrol.
3. The composition of claim 1 comprising from about 15 to about 45 mg of resveratrol.
4. The composition of claim 1 comprising about 30 mg of resveratrol.
5. The composition of claim 1 comprising from about 1 to about 400 mg of turmeric extract.
6. The composition of claim 1 comprising from about 50 to about 450 mg of turmeric extract.
7. The composition of claim 1 comprising about 50 mg of turmeric extract.
8. The composition of claim 5 wherein the turmeric extract is standardized to curcuminoids.
9. The composition of claim 1 comprising about 50 mg of standardized turmeric extract (95% curcuminoids).
10. The composition of claim 1 further comprising from about 1 to about 4000 mg of stinging nettle.
11. The composition of claim 10 comprising from about 50 to about 400 mg of stinging nettle.

WO 01/5727

PCT/US01/18989

12. The composition of claim 10 comprising about 50 mg of stinging nettle.
13. The composition of claim 10 wherein the stinging nettle is standardized to
5 silicic acid.
14. The composition of claim 12 comprising about 50 mg of standardized stinging
nettle (1% silicic acid).
- 10 15. The composition of claim 1 further comprising from about 1 to about 4000 mg
of *Boswellia serrata*.
16. The composition of claim 15 comprising from about 100 to about 400 mg of
Boswellia serrata.
- 15 17. The composition of claim 15 comprising about 200 mg of *Boswellia serrata*.
18. The composition of claim 15 wherein the *Boswellia serrata* is standardized
against boswellic acid.
- 20 19. The composition of claim 18 comprising about 200 mg of standardized
Boswellia serrata (65% boswellic acid).
20. The composition of claim 1 further comprising an amino acid, carbohydrate,
25 lipid extract, oil, vitamin, mineral, botanical, botanical extract, nutraceutical,
or phytonutrient.
21. A composition comprising:
about 1 mg to about 4000 mg of resveratrol;
30 about 1 mg to about 4000 mg of turmeric extract;
about 1 to about 4000 mg of stinging nettle; and
about 1 to about 4000 mg of *Boswellia serrata*

WO 01/95727

PCT/US01/18989

22. A composition comprising:
about 10 mg to about 400 mg of resveratrol;
about 50 mg to about 400 mg of turmeric extract;
5 about 50 to about 4000 mg of stinging nettle; and
about 100 to about 400 mg of *Borwellia serrata*.
23. A composition comprising:
about 15 mg to about 45 mg of resveratrol;
10 about 50 mg to about 400 mg of turmeric extract;
about 50 to about 4000 mg of stinging nettle; and
about 100 to about 400 mg of *Borwellia serrata*.
24. A composition comprising:
15 about 30 mg of resveratrol;
about 50 mg of standardized stinging nettle (1% silicic acid);
about 50 mg of standardized turmeric extract (95% curcuminoids);
about 200 mg of standardized *Borwellia serrata* (65% boswellic acid).
- 20 25. A method of treating, ameliorating or preventing inflammation, pain, cartilage
deterioration or oxidative degradation comprising administering to a patient a
composition comprising:
about 1 mg to 4000 mg of resveratrol; and
about 1 mg to 4000 mg of standardized turmeric extract.
- 25 26. The method of claim 25 wherein the composition comprises from about 10 to
about 400 mg of resveratrol.
27. The method of claim 25 wherein the composition comprises from about 15 to
30 about 45 mg of resveratrol.

WO 81/95727

PCT/US01/18969

28. The method of claim 25 wherein the composition comprises about 30 mg of resveratrol.
29. The method of claim 25 wherein the composition comprises from about 1 to about 4000 mg of turmeric extract.
30. The method of claim 25 wherein the composition comprises from about 50 to about 150 mg of turmeric extract.
31. The method of claim 25 wherein the composition comprises about 50 mg of turmeric extract.
32. The method of claim 25 wherein the turmeric extract is standardized to curcuminoids.
33. The method of claim 25 wherein the composition comprises about 50 mg of standardized turmeric extract (95% curcuminoids).
34. The method of claim 25 wherein the composition further comprises from about 1 to about 4000 mg of stinging nettle.
35. The method of claim 34 wherein the composition comprises from about 50 to about 400 mg of stinging nettle.
36. The method of claim 34 wherein the composition comprises about 50 mg of stinging nettle.
37. The method of claim 34 wherein the stinging nettle is standardized to silicic acid.
38. The method of claim 34 wherein the composition comprises about 50 mg of standardized stinging nettle (1% silicic acid).

WO 01/93727

PCT/US01/18989

39. The method of claim 25 wherein the composition further comprises from about 1 to about 4000 mg of *Boswellia serrata*.
- 5 40. The method of claim 39 wherein the composition comprises from about 100 to about 400 mg of *Boswellia serrata*.
41. The method of claim 39 wherein the composition comprises about 200 mg of *Boswellia serrata*.
- 10 42. The method of claim 39 wherein the *Boswellia serrata* is standardized against boswellic acid.
43. The method of claim 39 wherein the composition comprises about 200 mg of
15 standardized *Boswellia serrata* (65% boswellic acid).
44. The method of claim 25 wherein the composition further comprises an amino acid, carbohydrate, lipid extract, oil, vitamin, mineral, botanical, botanical extract, nutraceutical, or phytonutrient.
- 20 45. A method of treating, ameliorating or preventing inflammation, pain, cartilage deterioration or oxidative degradation comprising administering to a patient a composition comprising:
about 1 mg to about 4000 mg of resveratrol;
25 about 1 mg to about 4000 mg of turmeric extract;
about 1 to about 4000 mg of stinging nettle; and
about 1 to about 4000 mg of *Boswellia serrata*
46. The method of claim 45 wherein the composition comprises:
30 about 10 mg to about 400 mg of resveratrol;
about 50 mg to about 400 mg of turmeric extract;
about 50 to about 4000 mg of stinging nettle; and

WO 01/95727

PCT/US01/18989

about 100 to about 400 mg of *Boswellia serrata*.

47. The method of claim 45 wherein the composition comprises
about 15 mg to about 45 mg of resveratrol;
5 about 50 mg to about 400 mg of turmeric extract;
about 50 to about 4000 mg of stinging nettle; and
about 100 to about 400 mg of *Boswellia serrata*.

48. The method of claim 45 wherein the composition comprises:
10 about 30 mg of resveratrol;
about 50 mg of standardized stinging nettle (1% silicic acid);
about 50 mg of standardized turmeric extract (95% curcuminoids);
about 200 mg of standardized *Boswellia serrata* (65% boswellic acid).

15

PATENT COOPERATION TREATY

LC LMD

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

- (PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

ROBINSON, Joseph, R.
Darby & Darby P.C.
805 Third Avenue
New York, NY 10022-7513
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 04 July 2002 (04.07.02)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 0630/2J475WO	
International application No. PCT/US01/18989	International filing date (day/month/year) 13 June 2001 (13.06.01)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address WYETH Five Giralda Farms Madison, NJ 07940 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer Philippe Bécamel Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	--

Form PCT/IB/306 (March 1984)

004856803

35

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

		USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente. - Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud. - Descripción de la invención. - Dibujos de ser estos pertinentes. - Comprobante de Pago de las tasas establecidas.			() () () () ()
COMPLETA ()	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 solicita el registro de un Esquema de trazado. - Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. - Representación gráfica del esquema de trazado - Comprobante de pago de las tasas establecidas.		() () () ()	() () () ()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()		

Firma Responsable: ANDEGA PASSEU

Fecha:

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

**(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau**



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

(43) International Publication Date
20 December 2001 (20.12.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/95727 A1

(51) International Patent Classification²: A01N 65/00, (74) Agents: ROBINSON, Joseph, R. et al.; Darby & Darby P.C., 205 Third Avenue, New York, NY 10022-7513 (US)

(21) International Application Number: PCT/US01/19299

(23) International Filing Date: 13 June 2001 (11.05.2001)

(29) Filling Language: English

(24) Publication Language:	English
-----------------------------------	----------------

(30) Priority Date: 60211297 13 June 2000 (13.06.2000) 135

(71) Applicant (for all designated States except US): AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION (USUS); Five Clarks Ferry, Madison, NJ 07940 (US).

(B1) Designated States (national): AR, AO, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GR, HU, HR, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TM, TR, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regions): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Brazilian patent (AM, AZ, BY, KO, KZ, MD, RU, T, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, NG, SN, TD, TG).

Published:
— with international search reports

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.

(75) Inventors/Applicants (for US only): LEMMO, Edward, A. (US/US); 60 Olney Street, Staten Island, NY 10309 (US). SCHULMAN, Risa, N. (US/US); 235 West 102nd Street, Staten Island, NY 10309 (US).

(50) THE PHYTONUTRIENT FORMULA FOR THE RELIEF OF CHRONIC PAIN RESULTING FROM INFLAMMATION

(37) Abstract: The present invention is a dietary supplement composition comprising resveratrol and immortelle extract. The composition may further contain other components including vitagins, and *Boerhaavia serrata*. The composition is useful due to its synergistic action as an anti-inflammatory, antidiabetic, antihypertensive and antioxidant agent.



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
German Castillo Grau
Apoderado
Wyeth

Oficio N° 06597

ASUNTO:	Radicación N°	02-117238
	Solicitud internacional	PCT/US01/18989
	Fecha inicio fase nacional	13/01/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	Folios	001

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:

- 0 La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- 0 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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMEN CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 / 02 / 2003.