

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 796**

51 Int. Cl.:

A61K 36/9066 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 36/324 (2006.01)
A61K 36/185 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 19/04 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.02.2015** **PCT/IN2015/000065**
87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015** **WO15118557**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.02.2015** **E 15747008 (9)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3102220**

54 Título: **Composiciones de complemento alimenticio sinérgico para la prevención, el tratamiento o el control de trastornos inflamatorios**

30 Prioridad:
05.02.2014 IN 531CH2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2024

73 Titular/es:
LAILA NUTRACEUTICALS (100.0%)
40-15-14 Brindavan Colony Labbipet
Vijayawada, Andhra Pradesh 520010, IN

72 Inventor/es:
GOKARAJU, GANGA RAJU;
GOKARAJU, RAMA RAJU;
GOKARAJU, VENKATA KANAKA RANGA RAJU;
GOLAKOTI, TRIMURTULU;
BHUPATHIRAJU, KIRAN;
ALLURI, VENKATA KRISHNA RAJU y
SENGUPTA, KRISHANU

74 Agente/Representante:
PONTI & PARTNERS, S.L.P.

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 978 796 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de complemento alimenticio sinérgico para la prevención, el tratamiento o el control de trastornos inflamatorios

CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION:

La presente invención se refiere a composiciones sinérgicas para el tratamiento de la inflamación y la artritis. La composición comprende una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones derivadas de hierbas medicinales, tales como *Terminalia chebula*, *Curcuma longa* en combinación con extractos de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) derivados de *Boswellia serrata*. Las composiciones sinérgicas pueden contener además activos, excipientes, portadores o diluyentes farmacéutica o nutracéuticamente aceptables. La presente invención se refiere además a los procedimientos de uso de la composición para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la inflamación, que incluyen artritis, osteoartritis y dolor en las articulaciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION:

Terminalia chebula es un purgante suave, astringente (los frutos inmaduros son más purgantes, los maduros son más astringentes), estomacal, antibilioso, ulcerativo. Se utiliza en prescripciones para el tratamiento de flatulencias, estreñimiento, diarrea, disentería, quistes, trastornos digestivos, vómitos, agrandamiento del hígado y del bazo, tos y asma bronquial, y para la armonía metabólica. La corteza se utiliza como diurético. La *Farmacopea Ayurvédica de la India*, junto con otras aplicaciones terapéuticas, indicaba el uso del polvo de frutos maduros en fiebres intermitentes, fiebres crónicas, anemia y poliuria. Los frutos de *T. chebula* se utilizan en combinación con *Emblica officinalis* y *T. bellerica* (bajo el nombre *Triphalaa*) en el tratamiento de disfunciones hepáticas y renales. El principal ingrediente purgante de *Triphalaa* es *T. chebula*. Ácidos shikímico, gálico, triacontanoico y palmítico, beta-sitosterol, daucosterol, éster trietilico del ácido chebúlico y éster etílico del ácido gálico; un nuevo elagitanino, la terchebulina, junto con punicalagina y teaflavina A se han aislado de los frutos de *T. chebula*. También se aislaron del fruto un nuevo triterpeno, chebupentol y arjungenina, ácido terminoico y ácido arjunólico.

La publicación PCT WO2010119294 proporciona una composición para administración oral que comprende como principio activo una combinación de material derivado de las plantas *Andrographis paniculata*, *Tinospora cordifolia*, *Eclipta alba*, *Tephrosia purpurea*, *Vitex negundo*, *Zinziber officinale*, *Terminalia chebula* y *Withania somnifera*. También se proporcionan procedimientos para preparar dicha composición y el uso de dicha composición en terapia con animales. La composición se utiliza para tratar, por ejemplo, artritis e infecciones respiratorias en animales.

Las patentes de Estados Unidos concedidas US7658957 y US7338674 y la Publicación PCT nº WO06061675 proporcionan una nueva composición herbaria para el tratamiento de la artritis y la inflamación. La composición herbaria comprende una combinación terapéuticamente eficaz de extractos obtenidos de las plantas *Terminalia chebula*, *Pluchea lanceolata*, *Desmodium gangeticum*, *Vitex negundo* y *Zingiber officinale*, opcionalmente junto con aditivos farmacéuticamente aceptables. La presente invención comprende además procedimientos para fabricar la composición herbaria y procedimientos de uso para el tratamiento de la artritis y la inflamación.

La publicación de Estados Unidos No. US20080166432 se refiere a extractos de especies de plantas *Terminalia* que son capaces de usarse en procedimientos para el tratamiento de enfermedades, tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades neurológicas degenerativas, cáncer, enfermedades relacionadas con la edad como amiloidosis, pancreatitis aguda, artritis, aterosclerosis, cáncer, enfermedades cardíacas, enfermedad inflamatoria del intestino, infarto de miocardio, demencia senil, degeneración de la retina y cataratas seniles; debido al potencial antioxidante del extracto. El documento US'432 también se refiere a extractos de especies de plantas *Terminalia* que pueden usarse en procedimientos para el tratamiento de diversas enfermedades infecciosas.

La cúrcuma, el rizoma en polvo de la hierba *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae), se ha utilizado ampliamente en la cocina india y asiática y también se utiliza como agente colorante y aromatizante. La cúrcuma en polvo, o su extracto, se encuentra en numerosos complementos botánicos disponibles comercialmente. En la medicina ayurvédica, la cúrcuma se ha utilizado tradicionalmente para tratar inflamaciones, heridas de la piel y tumores (Ammon y Wahl, 1991, Plant Med., 57:1-7). Se ha descrito que los extractos de cúrcuma tienen efectos antimicrobianos, antiinflamatorios, antioxidantes y anticancerígenos. En estudios preclínicos con animales, la cúrcuma ha demostrado propiedades antiinflamatorias, quimiopreventivas del cáncer y antineoplásicas (Kelloff et al., 1996, J. Cell. Biochem. Supplement 26:54-71). Los compuestos mejor caracterizados que se encuentran en la cúrcuma son los curcuminoides, que se ha demostrado que reducen la inflamación.

La publicación de Estados Unidos No. US20040086581 se refiere a una fórmula para el dolor de las articulaciones y la artritis y más particularmente a una composición para promover la curación y aliviar los síntomas de la artritis. La composición comprende una combinación terapéuticamente eficaz de CMO-miristoleato de cetilo; MSM-Azufre Orgánico; colágeno; glucosamina; proantocianidinas OPC; bromelina boswellia; Cúrcuma; matricaria; Jengibre; Extracto de sauce blanco; quelato de manganeso; edulcorante; maltodextrina; Vitamina C tamponada.

La Publicación PCT WO2011125070 se refiere a la suplementación oral de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina para la profilaxis, el tratamiento, la terapia de mantenimiento y como terapia complementaria para enfermedades, tales como cáncer, enfermedades cardíacas, diabetes, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, enfermedades inflamatorias del intestino.

La resina de goma de la planta *Boswellia serrata* (Burseraceae) se ha utilizado durante mucho tiempo para el tratamiento de la artritis reumatoide y la gota por parte de los practicantes de medicinas ayurvédicas en el sistema de medicina indio. Varios extractos de resina de goma han demostrado una potente actividad antiinflamatoria y antiaterogénica en animales de laboratorio [Cuaz-Pérolin et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol Febrero de 2008]. Se demostró que el acetato de incensol, un compuesto de *Boswellia* aislado, es un inhibidor de NF-kappa B y útil como compuesto antiinflamatorio [Moussaieff et al., Mol Pharmacol 72,1657-1664, 2007]. El extracto etanólico de resina de goma de *B. serrata* inhibe la formación de leucotrienos B4 en neutrófilos peritoneales de rata. El leucotrieno B4 es uno de los mediadores importantes de las reacciones inflamatorias [Ammon, H. P. T. et al., Planta Medica, 57, 203 (1991)]. Se descubrió que el extracto de *Boswellia* es un potente agente antiartrítico [Kimmatkar et al; Phytomedicine. Enero de 2003; 10(1): 3-7], y agente inmunomodulador [Pungle et al.; Indian J Exp Biol. Diciembre de 2003; 41(12):1460-1462]. También se demostró la acción reductora del colesterol de *la Boswellia serrata* [Zutshi U et al., Indian J Pharmac. 18, 182-183,]. De hecho, un ensayo clínico cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo con extracto de *Boswellia* en un grupo de pacientes con osteoartritis de rodilla mostró mejoras medias estadísticamente significativas con respecto a la reducción del dolor, la disminución de la hinchazón y el aumento de la flexión de la rodilla. [Kimmatkar N, et. al., Phytomedicine 2003; 10: 3-7]. La eficacia de los extractos de *Boswellia* contra la colitis crónica [Gupta I, et. al., Planta Med. 2001; 67: 391-395], enfermedad de Crohn [Gerhardt H, et. al., Z Gastroenterol 2001; 39: 11-17] y asma bronquial [Gupta I, et. al., Eur J Med Res 1998; 3: 511-51] también fue descrita.

Se han preparado muchos extractos diferentes de resina de goma de *Boswellia* y los más destacados son el extracto ácido de *Boswellia serrata*, el extracto no ácido de *Boswellia serrata* y el extracto soluble en agua que contiene polisacáridos.

La Patente de Estados Unidos n.º 5629351 se refiere a una nueva fracción que comprende una mezcla de ácidos boswélicos, en donde la fracción exhibe actividades antiinflamatorias y antiulcerógenas y a un proceso para aislar una fracción de ácido boswélico y ácidos boswélicos individuales de la misma.

La publicación de patente PCT WO08036932 proporciona un procedimiento para preparar composiciones derivadas de especies de *Boswellia* (*frankincense* u *olibanum*) que tienen aceite volátil excepcionalmente elevado, ácidos boswélicos y compuestos polisacáridos, en particular, formulaciones de administración oral en seres humanos, y procedimientos para el uso de dichas composiciones, por ejemplo, para tratar/prevenir la artritis, trastornos inflamatorios, osteoartritis, enfermedades reumatoides y lumbalgia.

La patente de Estados Unidos n.º US5888514 se refiere a una composición para tratar un mamífero que tiene una afección caracterizada por inflamación de huesos o articulaciones donde se usa extracto de *Boswellia serrata* como uno de los ingredientes.

La publicación de Estados Unidos n.º US2012301432 proporciona un extracto de resina de goma de baja polaridad de *Boswellia* (BLPRE) que comprende una nueva composición fitoquímica por sí sola y sus composiciones para la prevención, control y tratamiento de trastornos, tales como diabetes, obesidad, síndrome metabólico, exceso de peso corporal, inflamación, asma, Alzheimer, trastornos cognitivos, trastornos neurológicos, degradación del cartílago, envejecimiento, trastornos de la piel, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, trastornos del colesterol, hipertensión, presión arterial alta, trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedad coronaria, enfermedades infecciosas, osteoporosis, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor en las articulaciones, malestar en las articulaciones y varias otras afecciones asociadas al mismo.

La Publicación PCT n.º WO201029578 describe composiciones antiinflamatorias nutraceuticas sinérgicas que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de un extracto enriquecido selectivamente en ácido 3-O-acetil-11-ceto-β-boswélico (AKBA) derivado de *Boswellia serrata* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE). Las composiciones se pueden usar para prevenir, controlar y tratar la inflamación y varias enfermedades relacionadas con la inflamación que incluyen asma, osteoartritis, artritis reumatoide, disfunción endotelial y similares. La invención describe además la mejora de proteínas o moléculas biomarcadoras proinflamatorias, cuya expresión/producción se altera durante enfermedades inflamatorias.

La inflamación es un proceso fisiopatológico complejo mediado por una variedad de moléculas de señalización producidas por leucocitos, macrófagos y mastocitos, así como por la activación de factores del complemento que provocan la formación de edema como resultado de extravasaciones de líquido y proteínas y acumulación de leucocitos en el sitio inflamatorio. La artritis es una enfermedad que afecta al sistema musculoesquelético, especialmente a las articulaciones. La inflamación es una afección clínica común y la artritis reumatoide (AR) es un trastorno autoinmune debilitante crónico que afecta a alrededor de 3 millones de indios y 50 millones de americanos, etc. La osteoartritis es el trastorno degenerativo de las articulaciones más común que se produce como resultado del envejecimiento, el desgaste y desgarramiento de las articulaciones.

Por consiguiente, existe una necesidad real y continua en la técnica de medicamentos seguros y rentables para tratar la inflamación y la artritis. Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es desarrollar composiciones sinérgicas, específicamente aquellas que contienen extractos de hierbas y/o fracciones bioactivas para tratar la inflamación y la artritis sin los efectos secundarios no deseados. En particular, la presente invención da a conocer composiciones que comprenden extractos o fracciones derivadas de *Terminalia chebula*, *Curcuma longa* y *Boswellia serrata*.

Sin embargo, hasta donde saben los inventores, no existe ninguna técnica anterior relacionada con las composiciones que comprenden extractos derivados de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa* en combinación con extractos de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) para la prevención, el control y el tratamiento de afecciones inflamatorias y trastornos articulares.

Por lo tanto, el objetivo principal de la presente invención es dar a conocer composiciones nutraceuticas o de complemento dietético sinérgicas que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones de *Terminalia chebula*, *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), que contiene opcionalmente otros ingredientes naturales.

DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION:

La materia de la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones 1 a 11.

De acuerdo con el objeto anterior, la presente invención da a conocer composiciones sinérgicas para la prevención, control o tratamiento de la inflamación y/o enfermedades asociadas o relacionadas con la inflamación, incluyendo asma, aterosclerosis, disfunción endotelial, osteoartritis, artritis reumatoide y similares.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer composiciones sinérgicas que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones de *Terminalia chebula*, *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) para la prevención, control y tratamiento de uno o más componentes de otras enfermedades inflamatorias, incluyendo artritis o artritis reumatoide. Los ejemplos no limitantes de artritis incluyen reumatoide (tal como reumatismo de tejidos blandos y reumatismo no articular, fibromialgia, fibrositis, reumatismo muscular, dolor miofascial, epicondilitis humeral, hombro congelado, síndrome de Tietze, fascitis, tendinitis, tenosinovitis, bursitis), juvenil crónicas, trastornos articulares, espondiloartropatías (espondilitis anquilosante), osteoartritis, hiperuricemia y artritis asociada a gota aguda, gota crónica y lupus eritematoso sistémico y artritis degenerativa.

Aún en un aspecto adicional, la presente invención da a conocer composiciones sinérgicas para mejorar la expresión y/o producción de biomoléculas o biomarcadores asociados con inflamación y/o enfermedades asociadas con inflamación, osteoartritis, artritis reumatoide, degradación del cartílago, que incluyen, pero sin limitación, 5-lipoxigenasa (5-LOX), proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), proteína 2 de unión a ácidos grasos de macrófagos/adipocitos (aP2/FABP), interferón gamma (IFN- γ), interleucina-4 (IL-4), molécula de adhesión celular intercelular (ICAM) -1, molécula de adhesión celular vascular (VCAM) -1, metaloproteína de matriz (MMP)-3, TNF- α e IL-1 β en mamíferos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION:

La presente invención se describirá a continuación en detalle en relación con ciertas realizaciones preferidas y opcionales, de modo que diversos aspectos de la misma puedan entenderse y comprenderse de manera más completa.

Fuente del material vegetal:

Las hierbas *Terminalia chebula*, *Curcuma longa* y *Boswellia serrata* utilizadas en la presente invención se recolectan del este de la India, Andhra Pradesh y Madhya Pradesh, respectivamente.

La inflamación es una respuesta de los tejidos vasculares a estímulos, tales como patógenos, células dañadas o agentes alérgicos, que entran en el cuerpo. Es un mecanismo protector del organismo para eliminar patógenos o agentes dañinos y proteger los tejidos. Las citoquinas proinflamatorias, tales como TNF α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF y CD4+, las linfocinas IL-4, IL-5 e IL-13 derivadas del subconjunto Th2, se consideran factores clave en la patogénesis inmune de las enfermedades inflamatorias [Knight D A, et. al., J. Allergy Clin. Immunol. 2001; 108: 797-803]. La 5-lipoxigenasa es una enzima crítica para la síntesis de leucotrienos a partir del ácido araquidónico, una etapa clave en el proceso inflamatorio. Los leucotrienos son mediadores clave de las enfermedades inflamatorias.

Los inventores han preparado varios extractos de plantas y los han probado para determinar su actividad antioxidante utilizando un ensayo de eliminación de especies reactivas de oxígeno (ROS, *Reactive Oxygen Species*); y actividades antiinflamatorias (inhibición de 5-lipoxigenasa e inhibición de citoquinas en modelos celulares) para identificar extractos activos. Varios extractos de plantas, incluido el extracto de fruto de *Terminalia chebula*, el extracto de raíz de

Curcuma longa, el extracto de resina de goma no ácida de *Boswellia serrata* y el extracto de resina ácida de goma de *Boswellia serrata* mostraron una actividad prometedora durante la selección. Los inventores han preparado y probado de manera aleatoria varias composiciones que comprenden los extractos del fruto de *Terminalia chebula* en combinación con varios extractos de plantas en un esfuerzo por encontrar una composición que pueda mostrar una mayor eficacia en la mejora de los procesos inflamatorios y en la expresión o producción de moléculas biomarcadoras clave asociadas con trastornos inflamatorios, e identificar un mejor agente para controlar, tratar y prevenir enfermedades inflamatorias. Se realizaron varios estudios antiinflamatorios *in vitro* basados en enzimas y células en una amplia gama de composiciones que contenían *Terminalia chebula* en combinación con varios extractos de plantas. Se encontró sorprendentemente que las composiciones que comprenden el extracto o extractos o fracciones o fracción o fracciones enriquecidas o compuesto o compuestos derivados de *Terminalia chebula* en combinación con extractos o fracciones enriquecidas o compuestos derivados de *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) inhibían potentemente la actividad de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX). El extracto acuoso del fruto de *Terminalia chebula*, el extracto metanólico de *Curcuma longa* y el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), un extracto de resina de goma no ácida obtenido después de eliminar/separar los compuestos ácidos y los compuestos volátiles del extracto en disolvente orgánico inmiscible en agua de resina de goma de *Boswellia serrata*, tal como metil isobutil cetona, se utilizaron para demostrar la presente invención. Sin embargo, los extractos obtenidos utilizando otros disolventes, tales como diclorometano, dicloroetano, etanol, metanol; agua y mezclas de los mismos; acetato de etilo; hidrocarburos C1 a C7; hidroalcohol y mezclas también se pueden utilizar para inhibir la actividad de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX).

Se analizó la eficacia de los extractos individuales y las composiciones para inhibir la actividad de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX) en un ensayo basado en enzimas. También se probó la eficacia de los extractos individuales y composiciones para inhibir la producción de algunas citocinas/quimiocinas proinflamatorias clave, tales como IL-1 β , TNF- α y MMP-3 en modelos celulares *in vitro*. Se descubrió muy sorprendentemente que las composiciones que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) mostraban una inhibición sinérgica de la actividad de 5-LOX.

Los extractos individuales y las composiciones que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa*, extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y extracto de *Boswellia serrata* estandarizado a 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contienen al menos un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) se probaron para determinar su eficacia para inhibir la actividad de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX) y la producción de citocinas/quimiocinas proinflamatorias clave, tales como IL-1 β , TNF- α y MMP-3. Se encontró muy sorprendentemente que las composiciones que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa*, extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y extracto de *Boswellia serrata* estandarizado a 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contienen al menos un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) mostraron una inhibición sinérgica de la actividad de 5-LOX y la producción de citocinas/quimiocinas.

En una realización preferida, la presente invención da a conocer composiciones antiinflamatorias sinérgicas que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones derivados de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa*, y extracto de resina no ácida (BNRE) derivado de *Boswellia serrata*.

En otra realización importante, las composiciones que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones derivadas de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa*, y extracto de resina no ácida (BNRE) derivado de *Boswellia serrata* se pueden usar para prevenir o curar o tratar la inflamación y/o una o más enfermedades relacionadas o asociadas con la inflamación.

En otro aspecto, la presente invención da a conocer composiciones antiinflamatorias sinérgicas obtenidas combinando extractos o fracciones derivados de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) en cierta proporción específica para obtener un efecto mejor que el obtenido cuando los extractos o fracciones se administraron de manera individual, es decir, una mejora sinérgica de procesos inflamatorios y/o expresión o producción de biomoléculas/marcadores de proteínas proinflamatorias.

En otra realización preferida, las composiciones antiinflamatorias sinérgicas que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de extractos o fracciones derivadas de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa*, y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) contienen opcionalmente extracto ácido de *Boswellia serrata* estandarizado a uno o más compuestos de ácido boswélico.

En aún otra realización preferida, la presente invención da a conocer una composición sinérgica que consiste en extracto o fracción de *Terminalia chebula* en el intervalo del 20 % al 75 % en peso, extracto o fracción de *Curcuma longa* en el intervalo del 10 % al 40 % en peso y extractos de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) en el intervalo del 10 % al 40 % en peso.

En un aspecto adicional, la presente invención da a conocer composiciones sinérgicas que contienen extractos o

fracciones derivadas de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) para mejorar la expresión o producción de las biomoléculas/biomarcadores/ciertos genes proinflamatorios sensibles a redox relacionados o asociados con la inflamación que incluyen, pero sin limitación, 5-lipoxigenasa (5-LOX), proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP), proteína de unión a ácidos grasos de macrófagos/adipocitos (aP2/FABP), IFN- γ , IL-4, ICAM-1, VCAM-1, metaloproteinasas de matriz (MMP), tales como MMP-13, MMP-3 y MMP-1, NF κ B, TNF- α e IL-1 β , IL-13, IL-6, IL-2, en mamíferos que lo necesiten.

En aún otro aspecto, la presente invención da a conocer composiciones sinérgicas que contienen extractos o fracciones derivadas de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) para la prevención, control y tratamiento de una o más enfermedades relacionadas con o asociadas con inflamación que incluye, pero sin limitación a las mismas, asma, artritis, osteoartritis, artritis reumatoide, aterosclerosis, disfunción endotelial, rinitis alérgica, dermatitis, psoriasis, fibrosis quística, enfermedades inflamatorias del intestino, cistitis intersticial, migrañas, angina, prostatitis crónica, quemaduras solares, enfermedad periodontal, esclerosis múltiple, uveítis, reestenosis post-angioplastia, glomerulonefritis, alergias gastrointestinales, nefritis, conjuntivitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma ocupacional, eccema, bronquitis, fiebre del heno, urticaria, trastornos alérgicos y para afecciones, tales como sibilancias, disnea, tos no productiva, opresión en el pecho, opresión en los músculos del cuello, frecuencia cardíaca rápida, dolor en el pecho, dolor en las articulaciones, trastornos de las articulaciones, degradación del colágeno por irradiación UV, arrugas y envejecimiento de la piel y varias otras afecciones asociadas a las mismas en mamíferos.

Los ejemplos no limitantes de artritis incluyen reumatoide (tal como reumatismo de tejidos blandos y reumatismo no articular, fibromialgia, fibrositis, reumatismo muscular, dolor miofascial, epicondilitis humeral, hombro congelado, síndrome de Tietze, fascitis, tendinitis, tenosinovitis, bursitis), crónica juvenil, trastornos articulares, espondiloartropatías (espondilitis anquilosante), osteoartritis, hiperuricemia y artritis asociadas a gota aguda, gota crónica y lupus eritematoso sistémico y artritis degenerativa.

En una realización adicional, la presente invención da a conocer el proceso para producir extractos o fracciones y sus composiciones a partir de partes de plantas de *Terminalia chebula*, *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) que incluyen, pero sin limitarse a las mismas, corteza, raíz, tallo, hojas, frutos, gomorresina, rizoma y mezclas de los mismos.

En otra realización, los disolventes que se pueden usar para preparar los extractos o fracciones de las hierbas se pueden seleccionar entre disolventes clorados, tales como diclorometano y dicloroetano, alcoholes C1 - C5, tales como etanol, metanol; agua y mezclas de los mismos; ésteres, tales como acetato de etilo; hidrocarburos C1 a C7; hidroalcohol y mezclas de los mismos.

En aún otra realización de la presente invención, las composiciones sinérgicas que contienen extractos o fracciones derivadas de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) contienen opcionalmente uno o más de excipiente o excipientes o diluyentes o sal o sales o aditivo o aditivos farmacéuticamente o nutracéutica o dietéticamente aceptables.

En aún otra realización de la presente invención, las composiciones sinérgicas derivadas de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) se producen a partir de extractos acuosos, alcohólicos o hidroalcohólicos.

En aún otra realización de la presente invención, las composiciones sinérgicas derivadas de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y extracto de *Boswellia serrata* estandarizado a 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contiene al menos un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA).

En aún otra realización de la presente invención, las composiciones sinérgicas comprenden 25-45 % de *Terminalia chebula*, 15-25 % de *Curcuma longa* y 15-25 % de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y 15-25 % de extracto de *Boswellia serrata* estandarizado a 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contiene al menos un 5 % de ácido 3-O-acetil-1-1-ceto- β -boswélico (AKBA) y 5-15% de excipientes.

En aún otra realización de la presente invención, las composiciones sinérgicas comprenden 36 % de extracto de *Terminalia chebula*, 18 % de extracto de *Curcuma longa*, 18 % de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y 18 % de extracto de *Boswellia serrata* estandarizado a 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contiene al menos un 5 % de ácido 3-O-acetil-1-1-ceto- β -boswélico (AKBA) y un 10 % de excipientes.

Las otras realizaciones de la presente invención dan a conocer además el uso de dichas composiciones sinérgicas tal cual o en forma triturada y/o en forma no modificada como gránulos o polvo o pasta o los principios activos se formulan en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida añadiendo una sal o sales o aditivo o aditivos o excipiente o excipientes convencionales biológica o farmacéuticamente aceptables.

En una realización adicional, la presente invención da a conocer una cantidad terapéuticamente eficaz de las nuevas

composiciones de la presente invención que se pueden administrar en una forma de dosificación específica, tal como por vía oral, tópica, transdérmica, parenteral o en forma de un kit a un sujeto o paciente que lo necesite. La forma de dosificación específica para la formulación de las composiciones de la presente invención incluye, pero sin limitarse a las mismas, agentes orales, tales como comprimidos, cápsulas blandas, cápsulas duras, píldoras, gránulos, polvos, solución para infusión, solución para inyección, crema, gel, emulsiones, pomadas, enemas, envases medicinales, complementos alimenticios, emulsiones, suspensiones, jarabes, gránulos, inhaladores, pulverizadores bucales y similares; y agentes parenterales, tales como inyecciones, gotas, supositorios y similares.

En otra realización preferida, la presente invención da a conocer un procedimiento para la prevención, control y tratamiento de una o más enfermedades relacionadas o asociadas con la inflamación que incluyen, pero sin limitación a las mismas, asma, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide refractaria, artritis crónica no reumatoide, aterosclerosis, disfunción endotelial, rinitis alérgica, dermatitis, psoriasis, fibrosis quística, enfermedades inflamatorias del intestino, cistitis intersticial, migrañas, angina, prostatitis crónica, quemaduras solares, enfermedad periodontal, esclerosis múltiple, uveítis, reestenosis post-angioplastia, glomerulonefritis, alergias gastrointestinales, nefritis, conjuntivitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma ocupacional, eccema, bronquitis, fiebre del heno, urticaria, trastornos alérgicos y para afecciones tales como sibilancias, disnea, tos no productiva, opresión en el pecho, opresión en los músculos del cuello, frecuencia cardíaca rápida, dolor en el pecho, dolor en las articulaciones, degradación del colágeno por irradiación UV, arrugas y envejecimiento de la piel y varias otras afecciones asociadas a las mismas en mamíferos, en donde el procedimiento comprende suplementar dicho mamífero con una cantidad efectiva de composición sinérgica que contiene extractos o fracciones derivadas del fruto de *Terminalia chebula* y raíz de *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida derivada de *Boswellia serrata*.

En una realización adicional de la presente invención, las composiciones pueden comprender además una cantidad o cantidades eficaces de uno o más agentes farmacéuticos o nutracéuticos o dietéticamente aceptables que incluyen, pero sin limitación a los mismos, un antioxidante o antioxidantes, un adaptógeno o adaptógenos, un agente o agentes antiinflamatorios, un agente o agentes antidiabéticos, un agente o agentes antiobesos, un agente o agentes antiateroscleróticos, bioprotectores y/o un potenciador o potenciadores de la biodisponibilidad y trazas de metales o un excipiente o excipientes o sal o sales o aditivo o aditivos farmacéuticamente aceptables y las composiciones o mezclas de los mismos para formar una formulación o formulaciones que se pueden administrar usando cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente.

Los ejemplos de agentes antiinflamatorios farmacéuticamente aceptables empleados en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a los mismos, prednisolona, hidrocortisona, metotrexato, sulfasalazina, naproxeno, diclofenaco e ibuprofeno.

Los ejemplos de portadores biológica o farmacéuticamente aceptables empleados en la presente invención incluyen, pero sin limitarse a los mismos, tensioactivos, excipientes, aglutinantes, diluyentes, disgregantes, lubricantes, conservantes, estabilizadores, tampones, suspensiones y sistemas de administración de fármacos.

Los ejemplos preferidos de portadores, diluyentes o excipientes sólidos incluyen, pero sin limitarse a los mismos, glucosa, fructosa, sacarosa, maltosa, dextrina amarilla, dextrina blanca, aerosol, celulosa microcristalina, siloide, estearato de calcio, estearato de magnesio, sorbitol, esteviósido, jarabe de maíz, lactosa, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido succínico, ácido láctico, ácido L-ascórbico, dl-alfa-tocoferol, glicerina, propilenglicol, éster graso de glicerina, éster graso de poliglicerina, éster graso de sacarosa, éster graso de sorbitán, éster graso de propilenglicol, acacia, carragenano, caseína, gelatina, pectina, agar, vitamina del grupo B, nicotinamida, pantotenato cálcico, aminoácidos, sales de calcio, pigmentos, aromas y conservantes.

Los ejemplos preferidos de portadores líquidos (diluyentes) incluyen agua destilada, solución salina, solución acuosa de glucosa, alcohol (por ejemplo, etanol), propilenglicol y polietilenglicol; y portadores oleosos, tales como diversos aceites animales y vegetales, parafina blanda blanca, parafina y cera.

En un aspecto alternativo de la presente invención, las composiciones inventivas de la presente invención se administran en forma de comprimidos de liberación controlada, utilizando recubrimientos basados en polímeros de liberación controlada mediante técnicas que incluyen nanotecnología, microencapsulación, sistemas portadores coloidales y otros sistemas de administración de fármacos conocido en la técnica. Dichas composiciones pueden diseñarse para una administración diaria o para múltiples administraciones al día.

Según la presente invención, las composiciones de la presente invención también se pueden formular o añadir a forma o formas de alimentos y bebidas existentes o nuevas, tales como alimentos sólidos como cereales, alimento o alimentos para bebés, chocolate o barras nutricionales, alimentos semisólidos, tales como crema o mermelada, o gel, bebidas refrescantes, café, té, bebidas que contienen leche, productos lácteos, bebidas con bacterias del ácido láctico, sopas, gotas, caramelos, chicles, chocolate, gomitas, yogur, helados, pudín, gelatina blanda de judías adzuki, gelatina, galletas, productos de panadería y similares. Estas diversas composiciones o preparaciones o alimentos y bebidas son útiles como alimento saludable para el tratamiento y/o prevención de la inflamación y/o una o más de enfermedades asociadas o relacionadas con la inflamación que incluyen, pero sin limitación a las mismas, asma,

artritis, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide refractaria, artritis crónica no reumatoide, osteoporosis/resorción ósea, enfermedad coronaria, aterosclerosis, vasculitis, colitis ulcerosa, psoriasis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, diabetes, trastornos metabólicos, hipersensibilidad de tipo retardado en trastornos de la piel y enfermedad de Alzheimer.

Diversas realizaciones de ejemplo de la presente invención dan a conocer que la cantidad de las presentes composiciones sinérgicas a administrar o suplementar a humanos o mamíferos puede no ser uniforme y varía dependiendo de la naturaleza de la formulación y la dosis sugerida para humanos o animales del extracto o de las fracciones, pero preferiblemente, dentro de un intervalo de 0,1 a 750 mg/kg de peso corporal por día, más preferiblemente, de aproximadamente 0,5 a 500 mg/kg de peso corporal.

Otra realización de la presente invención da a conocer que la cantidad de las presentes composiciones de la invención en las diversas formulaciones, composiciones de alimentos y bebidas mencionadas anteriormente también puede no ser uniforme y varía dependiendo de la naturaleza de la formulación y la dosis sugerida para humanos o animales de las composiciones, por ejemplo, de aproximadamente el 0,001 % al 99 %, más preferiblemente, de aproximadamente el 0,1 al 90 % en peso.

En una de las realizaciones preferidas, la concentración de extracto de *Terminalia chebula* varía en el intervalo del 20 % al 75 % en peso.

En otra realización preferida, la concentración de extracto de *Curcuma longa* varía en el intervalo del 10 % al 40 % en peso.

En aún otra realización preferida, la concentración de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) varía en el intervalo del 10 % al 40 % en peso.

En aún otra realización, la composición sinérgica comprende *Terminalia chebula* en peso que varía entre el 20 % y el 75 %, *Curcuma longa* en peso que varía entre el 10 % y el 40 % y extractos de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) en peso que varían del 10 % al 40 %.

En aún otra realización, la composición sinérgica comprende *Terminalia chebula* en peso que varía entre el 25 % y el 65 %, *Curcuma longa* en peso que varía entre el 12 % y el 30 % y extractos de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) en peso que varían del 12 % al 30 %.

Una realización adicional de la presente invención da a conocer que la cantidad de la presente o presentes composiciones sinérgicas varía en el intervalo del 1 % al 100 % en peso basado en el peso total de la composición.

En otra realización, la presente invención comprende además; mezclar las composiciones de la presente invención con diversos componentes usados en la alimentación animal con el fin de curar, prevenir o tratar la inflamación y varias enfermedades asociadas o relacionadas con la inflamación, incluyendo asma, aterosclerosis y artritis y similares.

La forma de la composición o formulación que se añadirá al alimento para animales no está específicamente limitada y se puede añadir tal cual, o como una composición o composiciones, a diversos productos alimenticios cocidos y procesados. La cantidad podrá ser la misma que la utilizada en el caso de productos alimenticios. De manera similar, los ingredientes también pueden añadirse durante o después de la preparación de los alimentos para animales.

Según la presente invención, las composiciones de la presente invención también se pueden formular en cualquier forma de complemento dietético, alimento y bebida para aplicaciones humanas y animales.

En otra realización preferida, la presente invención da a conocer una composición para usar en el tratamiento de una inflamación, artritis y enfermedad de las articulaciones en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de una nueva composición sinérgica que comprende una combinación de extracto de *Terminalia chebula*, extracto de *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), que comprende opcionalmente al menos un ingrediente seleccionado entre agentes antiinflamatorios derivados de plantas, portadores/excipientes farmacéutica o nutracéutica o dietéticamente aceptables.

La inflamación, la artritis y la enfermedad articular se seleccionan entre artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide refractaria, artritis crónica no reumatoide, osteoporosis/resorción ósea, degradación del colágeno, artritis gotosa, lupus o artritis juvenil y dolor en las articulaciones.

La composición para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria que incluye, pero sin limitación a las mismas, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide refractaria, artritis crónica no reumatoide, osteoporosis/resorción ósea, degradación del colágeno, artritis gotosa, lupus o artritis juvenil y dolor en las articulaciones en un mamífero, donde el procedimiento comprende suplementar al mamífero que lo necesita con composiciones sinérgicas que comprenden 25-45 % de *Terminalia chebula*, 15-25 % de *Curcuma longa* y 15-25 % de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y 15 - 25 % de extracto de *Boswellia serrata* estandarizado a

75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contiene al menos un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) y 5-15 % de excipientes.

En otra realización preferida, la presente invención da a conocer el uso de nueva o nuevas composiciones sinérgicas que comprenden combinaciones de extracto de *Terminalia chebula*, extracto de *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) que opcionalmente comprenden al menos un ingrediente seleccionado entre agentes antiinflamatorios derivados de plantas, portadores/excipientes farmacéutica o nutracéutica o dietéticamente aceptables, para tratar una inflamación, artritis y enfermedades de las articulaciones.

Los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, servirán para ilustrar la práctica de la presente invención, entendiéndose que los detalles mostrados son a modo de ejemplo y con fines de discusión ilustrativa de realizaciones preferidas de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación de extracto acuoso de *Terminalia chebula*

Se pulverizaron frutos secos de la planta *Terminalia chebula* (1 kg) hasta obtener un polvo grueso y se extrajeron con agua (5 litros) a 80 °C durante 1,5 horas. El proceso de extracción se repitió tres veces utilizando agua (5, 3,5 y 3,5 litros) en una proporción 1:3-1:5 p/v con respecto al material vegetal. Se combinaron todos los extractos, los extractos acuosos combinados se filtraron para partículas finas y el extracto transparente se evaporó hasta sequedad en un evaporador de película trepadora a 50-60 °C para obtener 300 g de extracto de *Terminalia chebula*.

Ejemplo 2: Preparación de extracto alcohólico de *Terminalia chebula*

Se pulverizaron frutos secos de la planta *Terminalia chebula* (0,1 kg) hasta obtener un polvo grueso, se extrajeron con alcohol durante 1 hora a temperatura ambiente/temperatura de reflujo. El proceso de extracción repetido tres veces con alcohol tiene una proporción de 1:12-1:17 p/v con respecto al material vegetal. Se combinaron todos los extractos, los extractos alcohólicos combinados se filtraron para partículas finas y el extracto transparente se evaporó a 40 °C al vacío para dar un polvo seco (290 g).

Ejemplo 3: Preparación de extracto alcohólico de *Curcuma longa*

Se pulverizaron rizomas secos de la planta *Curcuma longa* (1 kg) hasta obtener un polvo grueso, se extrajeron con 5 litros de alcohol, tal como etanol, metanol o mezclas de los mismos en un intervalo de temperatura de 60-65 °C durante 2-3 horas. El proceso de extracción se repitió tres veces utilizando alcohol en proporción 1:4-1:5 p/v con respecto al material vegetal. Las tres extracciones se combinaron y se filtraron para partículas finas. El filtrado se evaporó hasta sequedad bajo presión reducida a 40-50 °C para obtener 70 g de extracto de *Curcuma longa* cuando el medio de extracción es metanol.

Ejemplo 4: Preparación de extracto de resina no ácida (BNRE) de *Boswellia serrata*

Se dispersó la resina de goma de *Boswellia serrata* (100 g) en 600 ml de disolvente de isobutil metil cetona (MIBK) y se agitó a temperatura ambiente durante 6,0 min. Los materiales de goma insolubles se separaron mediante filtración. La solución de MIBK se extrajo repetidamente con una solución de KOH al 2 % (3 x 200 ml) para eliminar los compuestos ácidos. A continuación, se lavó sucesivamente la capa de MIBK con agua (400 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml). La capa de MIBK se evaporó a presión reducida a 60-70 °C y los componentes volátiles se eliminaron del residuo oleoso al vacío a 120-150 °C para obtener un extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* o BNRE como un aceite viscoso (12 g).

La solución alcalina acuosa que contenía los compuestos ácidos se acidificó usando una solución de HCl concentrado. El precipitado obtenido se filtró y el sólido se secó al vacío para obtener extracto ácido de *Boswellia serrata*, que mostró el 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico.

El procedimiento anterior también se puede realizar usando acetato de etilo en lugar de MIBK para obtener extractos de resina no ácidos y extractos de resina ácidos.

Alternativamente, la resina de goma (250 g) recogida de *Boswellia serrata* se extrajo con metanol (300 ml x 3) y el extracto metanólico combinado se concentró. El residuo (50 g) se disolvió en acetato de etilo (400 ml) y se extrajo tres veces con KOH 2 N (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml) y se evaporó para obtener aceite de Boswellia. Los compuestos volátiles se evaporaron del aceite al vacío a 120 – 150 °C para obtener 22 g de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE).

Ejemplo 5: Preparación de extracto ácido de *Boswellia serrata*

Se extrajeron 0,1 kg de materia prima con 800 ml de acetato de etilo (EtOAc) a reflujo durante 3 horas. El proceso de extracción se repitió dos veces usando EtOAc en proporciones 1:6 p/v con respecto al material vegetal. Los extractos solubles en EtOAc se trataron con KOH acuoso al 2,8 % (3X1:1 v/v con respecto al extracto en EtOAc). La mezcla se

agitó durante 30 minutos y se dejó reposar durante 2 horas. Se separa la capa superior de EtOAc y se lava sucesivamente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico 1:4 v/v y 1:2 v/v con respecto al extracto de EtOAc, respectivamente. La capa superior (acetato de etilo) se concentró a 70-75 °C durante 3-4 horas y se concentró adicionalmente a 140 °C en vacío elevado durante 2 horas (HPR5:1).

La capa inferior (capa base) se concentró a 70-75 °C al vacío durante 3 horas y se diluyó con agua. Se ajustó el pH a 1,45 con HCl al 10 % y el precipitado se filtró y se lavó con agua hasta pH neutro. La torta húmeda se secó al vacío durante 20 horas para obtener un extracto ácido de resina de goma (130 g).

Ejemplo 6: Composición-1

La composición 1 se preparó combinando el extracto acuoso de *Terminalia chebula*, el extracto metanólico de *Curcuma longa* y el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) en una proporción de 2:1:1 (50 %: 25 %: 25 %).

Ejemplo 7: Composición-2

La composición 2 se preparó combinando el extracto acuoso de *Terminalia chebula*, el extracto metanólico de *Curcuma longa* y el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) en una proporción de 7,5:1,5:1,0 (75 %: 15 %: 10 %).

Ejemplo 8: Composición – 3

La composición 3 se preparó combinando el extracto acuoso de *Terminalia chebula*, el extracto metanólico de *Curcuma longa* y el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) en una proporción de 7,5:1,0:1,5 (75 %: 10 %: 15 %).

Ejemplo 9: Composición – 4

La composición 4 se preparó combinando el extracto acuoso de *Terminalia chebula*, el extracto metanólico de *Curcuma longa* y el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) en una proporción de 1:2:2 (20 %: 40 %: 40 %).

Ejemplo 10: Composición - 5

La composición 5 se preparó combinando el extracto acuoso de *Terminalia chebula*, el extracto metanólico de *Curcuma longa*, el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y el extracto de *Boswellia serrata* estandarizado al 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contiene un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto-β-boswélico (AKBA) en una proporción de 2:1:1:1 (40 %:20 %:20 %:20 %).

Ejemplo 11: Composición – 6

La composición 6 se preparó combinando el extracto acuoso de *Terminalia chebula*, el extracto metanólico de *Curcuma longa*, el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y excipientes [celulosa microcristalina (MCC) y Syloid] en una proporción de 2:1:1:2 (34 %:17 %:17 %:32 %).

Ejemplo 12: Composición - 7

La composición 7 se preparó combinando el extracto acuoso de 36 g de *Terminalia chebula*, 18 g de extracto metanólico de *Curcuma longa*, 18 g de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), 18 g de extracto de *Boswellia serrata* estandarizado a 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contiene un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto-β-boswélico (AKBA) y 10 g de excipientes [celulosa microcristalina (MCC) y Syloid], de modo que sus porcentajes en la composición son 36 %, 18 %, 18 %, 18 % y 10 %, respectivamente.

Ejemplo 13: Actividad inhibidora de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX)

La actividad inhibidora de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX) se midió usando el procedimiento de Lip Yong Chung et al., (Pharmaceutical Biology, Vol. 47 (12), 1142-1148, 2009). La mezcla de ensayo contenía ácido linoleico 80 μM y una cantidad suficiente de 5-lipoxigenasa de patata en tampón TrisHCl 50 mM (pH 7,4). Se añadieron 5 μl de enzima 5-LOX a 175 μl de tampón TrisHCl 50 mM. La reacción se inició mediante la adición de 5 μl de ácido linoleico (conc. final 140 μM) en tampón TrisHCl 50 mM, seguido de una incubación a 25 °C en oscuridad durante 20 min. El volumen total de la mezcla de reacción es de 185 μl. El ensayo se terminó añadiendo 65 μl de reactivo de Fox recién preparado. Después de la incubación durante 20 minutos, se leyó la absorbancia usando un espectrofotómetro de microplacas Xmark (BIO-RAD) a 595 nm. La reacción se monitorizó durante 120 segundos y el potencial inhibidor de las sustancias de ensayo, es decir, extractos y composiciones, se midió incubando varias concentraciones de sustancias de ensayo dos minutos antes de la adición del ácido linoleico. Todos los ensayos se realizaron tres veces. El porcentaje de

inhibición de la actividad 5-lipoxigenasa se calculó comparando la pendiente de la curva obtenida para las sustancias de ensayo con la del control. Las concentraciones inhibitoras medias máximas (IC₅₀) de extracto de *Terminalia chebula*, extracto de *Curcuma longa*, extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), extractos ácidos de *Boswellia serrata* estandarizados a 75-85 % de ácidos totales y alrededor de 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto-β-boswélico (AKBA) y las composiciones se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Actividad inhibitora de la enzima 5-lipoxigenasa (5-LOX)

No. de muestra	Sustancia probada	IC ₅₀ (μg/ml)
1	Extracto de <i>Terminalia chebula</i>	26,41
2	Extracto <i>Curcuma longa</i>	19,53
3	Extracto de resina no ácida de <i>Boswellia serrata</i> (BNRE)	16,43
4	Extracto de <i>Boswellia serrata</i> 5% AKBA	>100
5	Composición 1	14,84
6	Composición 2	12,89
7	Composición 3	23,43
8	Composición 4	14,45
9	Composición 7	12,35

Las actividades inhibitoras de la 5-lipoxigenasa anteriores en la Tabla 1 muestran claramente la eficacia sinérgica de las composiciones que comprenden extracto de *Terminalia chebula*, extracto de *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), y aquellas opcionalmente extracto ácido de *Boswellia serrata* estandarizado a 75-85 % de ácidos totales y/o 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto-β-boswélico (AKBA) para inhibir la actividad de la enzima 5-lipoxigenasa. Esta observación sugiere que la composición de los extractos mostró una mayor actividad inhibitora de la 5-lipoxigenasa que los extractos individuales. Por ejemplo, los valores de IC₅₀ del extracto de *T. chebula*, el extracto de *C. longa*, el BNRE y el extracto ácido de *Boswellia serrata* son 25,41 μg/ml, 19,53 μg/ml, 16,40 μg/ml y >100 μg/ml, respectivamente, mientras que la composición-1, la composición-2 y la composición-3, la composición 4 y la composición 7 exhibieron actividad inhibitora de la 5-lipoxigenasa con un valor de IC₅₀ de 14,84 μg/ml, 12,89 μg/ml, 23,43 μg/ml, 14,45 μg/ml y 12,35 μg/ml, respectivamente. La actividad inhibitora de la 5-lipoxigenasa con las composiciones es mayor que la de los extractos individuales.

Ejemplo 14: Actividad inhibitora de interleucina 1 (IL-1β)

La inhibición de la producción de IL-1β inducida por lipopolisacárido (LPS) por los extractos y composiciones se evaluó en monocitos humanos THP-1 diferenciados con forbol 12-miristato 13-acetato (PMA). De manera resumida, las células THP-1 se diferenciaron con 20 nM de PMA y se incubaron adicionalmente durante 48 horas a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO₂. Las células se lavaron con DMEM fresco que contenía suero de ternera fetal (FCS) al 10 % y se trataron previamente con diferentes concentraciones de extractos o composiciones. Posteriormente, las células se trataron con lipopolisacáridos (LPS) (10 ng/ml) y se incubaron adicionalmente durante 4 horas a 37 °C en una incubadora con 5 % de CO₂. Se recogió el sobrenadante y se midió la concentración de IL-1β secretada en los sobrenadantes del cultivo libre de células usando un kit ELISA de IL-1β humana (R&D System, Minneapolis, Minnesota, Estados Unidos). El porcentaje de inhibición de IL-1β de extractos o composiciones se calculó a partir de la fórmula: $\{(\text{Conc. de IL-1}\beta \text{ en la concentración inducida de IL-1}\beta \text{ en los extractos o composiciones probados}) \times 100\} \div \text{Conc. de IL-1}\beta \text{ en monocitos humanos THP-1 inducidos por LPS}$. Los datos para la inhibición de la producción de IL-1β por extractos o composiciones se representan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Actividad inhibitora de interleucina 1 (IL-1β)

No. de muestra	Sustancia probada (50 μg/ml)	Inhibición de la producción de IL-1β (%)
1	Extracto de <i>Terminalia chebula</i>	3,36
2	Extracto <i>Curcuma longa</i>	23,65
3	Extracto de resina no ácida de <i>Boswellia serrata</i> (BNRE)	5,16
4	Extracto de <i>Boswellia serrata</i> 5% AKBA	4,45
5	Composición 1	22,88
6	Composición 2	19,54
7	Composición 4	20,23
8	Composición 7	30,20

La eficacia sinérgica se confirmó mediante la evaluación del biomarcador Interleucina-1beta (IL-1β). Los grupos de tratamiento suplementados con la composición 1, composición 2, composición 4 y composición 7 mostraron una actividad significativamente mejor en la reducción del biomarcador sérico, IL-1β, en comparación con el efecto aditivo aportado por los ingredientes individuales extracto de *T. chebula*, extracto de *C. longa*, BNRE y extracto ácido de *Boswellia serrata*, tal como se muestra en la **Tabla 2**. Este resultado inesperado indica claramente la actividad sinérgica

de las composiciones que comprenden extracto de *Terminalia chebula*, extracto de *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) y ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) en la inhibición del biomarcador Interleucina-1beta (IL-1 β) y sugiere que las composiciones son útiles para la prevención, tratamiento, inhibición o control de la inflamación y/o enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico mediadas a través de citocinas/quimiocinas proinflamatorias en comparación con los extractos individuales.

Ejemplo 15: Inhibición del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) *in vitro*

Las actividades antiinflamatorias de extractos y composiciones se evaluaron en un ensayo *in vitro* basado en células. De manera resumida, las células de monocitos humanos THP-1 se lavaron y resuspendieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) libre de rojo fenol suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 1%. Se añadió un número igual de células a cada pocillo de una placa de cultivo celular de 96 pocillos y las células se pretrataron durante 2 horas con diversas concentraciones de sustancias de ensayo (que variaban entre 0,5 y 50 μ g/ml; soluciones preparadas en medio de cultivo a partir de una solución madre que contenía 50 mg/l mL en DMSO de cada muestra de ensayo) de extractos o composiciones. La respuesta inflamatoria se indujo mediante tratamiento con 100 ng/ml de LPS durante 4 horas a 37 °C en presencia de 5 % de CO₂. Los pocillos de cultivo de control de vehículo recibieron DMSO al 0,1 % en medio de cultivo. Los sobrenadantes del cultivo libre de células se recogieron y evaluaron para determinar citocina proinflamatoria secretora, TNF α . La concentración de TNF- α se midió cuantitativamente mediante un kit de inmunoensayo enzimático (EIA, *Enzyme Immuno Assay*) altamente específico y sensible suministrado por R&D Systems, EE. UU. El inmunoensayo enzimático se realizó según el protocolo proporcionado por el proveedor. La concentración inhibidora para una inhibición del 50 % (IC₅₀) de TNF- α se determinó a partir de un gráfico dibujado para la concentración de ingrediente frente al nivel de TNF- α .

La **Tabla 3** muestra concentraciones de composiciones para una inhibición del 50 % de TNF- α (IC₅₀) en un modelo *in vitro* basado en células.

Tabla 3: Actividad de TNF α

No. de muestra	Sustancia analizada (20 μ g/ml)	Actividad de TNF α (% de inhibición)
1	Composición 1	51,16
2	Composición 2	72,78
3	Composición 3	28,7
4	Composición 4	91,3
5	Composición 5	84,87
6	Composición 6	56,01
7	Composición 7	79,55

Ejemplo 16: Inhibición de la actividad de la metaloproteinasas de matriz-3 (MMP-3)

Se evaluó la inhibición de la producción de MMP-3 por extractos y composiciones en células sinoviales humanas SW982 inducidas por TNF α . Brevemente, las células SW982 se cultivaron en DMEM con glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml, estreptomicina 100 mg/ml y suero bovino fetal al 10 % (Hyclone, Logan, Utah). Se sembraron cinco mil células por pocillo en una placa de cultivo celular de 96 pocillos (Corning, EE. UU.) un día antes del experimento. El medio de cultivo se reemplazó con DMEM nuevo que contenía suero bovino fetal al 1 %. Los extractos o composiciones se diluyeron en serie en un medio, que variaba de 5 a 100 ng/ml y se preincubaron con células durante 2 horas al 5 % de CO₂ a 37 °C, y a continuación se estimularon con 10 ng/ml de TNF α humano recombinante (R&D System, Minneapolis, Minnesota) durante 24 horas. Los sobrenadantes del cultivo libre de células se recogieron y se usaron para medir la producción de MMP-3 mediante el kit de desarrollo ELISA (R&D System, Minneapolis, Minnesota, EE. UU.). La concentración de MMP-3 en el sobrenadante del cultivo libre de células se estimó cuantitativamente interpolando las densidades ópticas en la curva estándar generada a partir de concentraciones conocidas de MMP-3. La concentración inhibidora para una inhibición del 50 % (IC₅₀) de MMP-3 se calculó a partir del gráfico construido representando el porcentaje de inhibición frente a la concentración (Tabla 4).

Tabla 4: Actividad de MMP-3

No. de muestra	Sustancia probada (20 μ g/ml)	Actividad de MMP-3 (% de inhibición)
1	Extracto de <i>Terminalia chebula</i>	35,53
2	Extracto <i>Curcuma longa</i>	44,4
3	Extracto de resina no ácida de <i>Boswellia serrata</i> (BNRE)	45,22
4	Extracto de <i>Boswellia serrata</i> 5% AKBA	12,98
5	Composición 7	66,92

Ejemplo 17: La actividad antiinflamatoria *in vivo* de la Composición 1

La actividad antiinflamatoria *in vivo* de la composición 1, que comprende el extracto acuoso de 50 g de *Terminalia*

chebula, 25 g de extracto metanólico de *Curcuma longa*, 25 g de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), de modo que sus porcentajes en la composición sean 50 %, 25 % y 25 %, respectivamente, fue evaluada mediante un estudio *in vivo* en el modelo de artritis inducida por Adyuvante Completo de Freund en ratas Sprague Dawley (SD).

Se utilizó prednisolona como control positivo. Se seleccionaron ratas SD macho sanas y se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos de seis animales por grupo. Las ratas del grupo de tratamiento recibieron un complemento diario con 200 mg/kg de peso corporal de la Composición 1 durante 35 días. El grupo de control positivo recibió un complemento diario de prednisolona a 10 mg/kg de peso corporal. Todos los complementos se diluyeron en 10 ml de CMC al 1 % para su administración. Los animales del grupo de control recibieron el mismo volumen de CMC al 1 %. Al séptimo día, se inyectó subcutáneamente adyuvante completo de Freund (FCA) en la región subplantar de la pata trasera izquierda de cada animal. Los volúmenes de las patas y la capacidad de carga de peso se midieron respectivamente utilizando un equipo de pletismografía y un medidor de incapacitación el día de la inyección de FCA y el día 35 de tratamiento. La diferencia en el volumen del edema de la pata se considera respuesta inflamatoria. La respuesta antiinflamatoria *in vivo* de la Composición 1 se estimó calculando el porcentaje de inhibición del edema de la pata en comparación con el control suplementado con CMC.

Los grupos de tratamiento suplementados con 200 mg/kg de peso corporal de la Composición 1 mostraron una reducción del 40,35 % en el edema de la pata en la **Tabla 5**.

Tabla 5:

No. de muestra	Compuesto de ensayo	% de inhibición de edema de la pata
1	Composición 1	40,35 %
2	Prednisolona	72,73 %

La mejora en el porcentaje de carga de peso se considera una mejora en la eficacia y los resultados se presentaron en la **Tabla 6**.

Tabla 6:

No. de muestra	Compuesto de ensayo	Porcentaje de carga de peso en la pata trasera izquierda
1	Animales normales	49,30 %
2	Control de la enfermedad	22,47 %
3	Composición 1	30,35 %

Los valores de actividad antiinflamatoria *in vivo* anteriores en la **Tabla 5** y la **Tabla 6**, la suplementación de la composición 1 (300 *mpk*) durante 35 días, mostraron una inhibición estadísticamente significativa ($p < 0,05$) del edema de la pata con un 40,35 % al final del día 35 en comparación con el control AIA.

La suplementación con la composición 1 (300 *mpk*) mostró una mejora moderada en el porcentaje de capacidad de carga de peso en ratas con artritis inducida por adyuvante.

Estos resultados juntos sugieren que la administración oral de la composición 1 reduce el edema de la pata y mejora la capacidad de carga de peso en la artritis inducida por adyuvante en ratas Sprague Dawley.

Ejemplo 18: La actividad antiinflamatoria *in vivo* de la Composición 7

La actividad antiinflamatoria *in vivo* de la composición 7, que comprende el extracto acuoso de 36 g de *Terminalia chebula*, 18 g de extracto metanólico de *Curcuma longa*, 18 g de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), 18 g de extracto de *Boswellia serrata* estandarizado al 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contiene un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) y 10 g de excipientes [Celulosa microcristalina (MCC) y Syloid], de modo que sus porcentajes en la composición son 36 %, 18 %, 18 %, 18 % y 10 %, respectivamente, fue evaluada mediante un estudio *in vivo* en el modelo de artritis inducida por adyuvante completo de Freund en ratas Sprague Dawley.

Se utilizó prednisolona como control positivo. Se seleccionaron ratas SD macho sanas y se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos de seis animales por grupo. Las ratas del grupo de tratamiento recibieron un complemento diario con 200 mg/kg de peso corporal de la Composición 7 durante 35 días. El grupo de control positivo recibió un complemento diario de prednisolona a 10 mg/kg de peso corporal. Todos los complementos se diluyeron en 10 ml de CMC al 1 % para su administración. Los animales del grupo de control recibieron el mismo volumen de CMC al 1 %. Al séptimo día, se inyectó subcutáneamente adyuvante completo de Freund (FCA) en la región subplantar de la pata trasera izquierda de cada animal. Los volúmenes de las patas y la capacidad de carga de peso se midieron respectivamente utilizando un equipo de pletismografía y un medidor de incapacitación el día de la inyección de FCA y el día 35 de tratamiento. La diferencia en el volumen del edema de la pata se considera respuesta inflamatoria. La respuesta

antiinflamatoria *in vivo* de la Composición 7 se estimó calculando el porcentaje de inhibición del edema de la pata en comparación con el control suplementado con CMC.

5 Los grupos de tratamiento suplementados con 200 mg/kg de peso corporal de la Composición 7 mostraron una reducción del 44,34 % en el edema de la pata en la **Tabla 7**.

Tabla 7:

No. de muestra	Compuesto de ensayo	% de inhibición de edema de la pata
1	Composición 7	44,34 %
2	Prednisolona	68,67 %

10 La mejora en el porcentaje de carga de peso se considera una mejora en la eficacia y los resultados se presentaron en la **Tabla 8**.

Tabla 8:

No. de muestra	Compuesto de ensayo	Porcentaje de carga de peso en la pata trasera izquierda
1	Animales normales	50,85 %
2	Control de la enfermedad	25,73 %
3	Composición 7	45,33 %

15 Los valores de actividad antiinflamatoria *in vivo* anteriores en la **Tabla 7** y la **Tabla 8** indican que los animales a los que se administró la composición 7 (200 mpk por vía oral) mostraron una reducción del 44,34 % en el edema de la pata, esta reducción en el edema de la pata es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en comparación con el control AIA. La administración de la composición 7 (200 mpk por vía oral) también produjo una mejora del 45,33 % en la capacidad de carga de peso y esta mejora en la capacidad de carga de peso es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en comparación con el control de AIA. Estos resultados en conjunto sugieren que la administración oral de la

20 composición 7 reduce el edema de la pata y mejora la capacidad de cargar peso en la artritis inducida por adyuvante en ratas Sprague Dawley.

25 Los expertos en la técnica entenderán que se podrían realizar cambios en las realizaciones descritas anteriormente sin apartarse del amplio concepto inventivo de las mismas. Se entiende, por lo tanto, que la presente invención no se limita a las realizaciones o ejemplos particulares divulgados, sino que pretende cubrir modificaciones dentro de los objetivos y alcance de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Nueva composición o composiciones sinérgicas que comprenden una combinación terapéuticamente eficaz de los extractos o fracciones derivadas de *Terminalia chebula* y *Curcuma longa*, y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), útiles para el tratamiento de la inflamación, artritis, dolor en las articulaciones, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide refractaria, artritis crónica no reumatoide, osteoporosis/resorción ósea, degradación del colágeno;
 5 en la que o las que los extractos están presentes en la composición en una cantidad que varía de (a) 20 % a 75 % del extracto de *Terminalia chebula*; (b) del 10 % a 40 % de extracto de *Curcuma longa*; y (c) del 10 % al 40 % del extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata*; y
 10 en la que o las que el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) es un extracto de resina de goma no ácida obtenido después de la eliminación/separación de compuestos ácidos y compuestos volátiles del extracto de resina de goma de *Boswellia serrata* con un disolvente orgánico inmiscible en agua.
- 15 2. Nueva composición o composiciones sinérgicas, según la reivindicación 1, en la que o las que la composición o composiciones comprenden opcionalmente al menos un ingrediente seleccionado entre agentes antiinflamatorios derivados de plantas, portadores/excipientes farmacéutica o nutricional o dietéticamente aceptables.
- 20 3. Nueva composición o composiciones sinérgicas, según la reivindicación 1, en la que o las que dicho extracto de *Terminalia chebula* se prepara a partir de frutos secos de *Terminalia chebula*, dicho extracto de *Curcuma longa* se prepara a partir de rizomas secos de *Curcuma longa* y dicho extracto no ácido de *Boswellia serrata* se prepara a partir de resinas de goma de *Boswellia serrata*.
- 25 4. Nueva composición o composiciones sinérgicas, según la reivindicación 2, en la que o las que los portadores/excipientes farmacéutica o nutricional o dietéticamente aceptables se seleccionan entre tensioactivos, excipientes, aglutinantes, diluyentes, agentes disgregantes, lubricantes, conservantes, estabilizadores, tampones, suspensiones o sistemas de administración de fármacos.
- 30 5. Nueva composición o composiciones sinérgicas, según la reivindicación 1, en la que o las que los extractos están presentes en la composición en una cantidad que varía de (a) 25 % a 65 % del extracto de *Terminalia chebula*, (b) del 12 % al 30 % de extracto de *Curcuma longa*; y (c) del 12 % al 30 % de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata*.
- 35 6. Nueva composición o composiciones sinérgicas, según la reivindicación 1, en la que o las que la composición comprende del 25 % al 45 % de extracto de *Terminalia chebula*, del 15 % al 25 % de extracto de *Curcuma longa*, del 15 % al 25 % de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), del 15 % al 25 % de extracto de *Boswellia serrata* estandarizado al 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contienen al menos un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) y de un 5 % a un 15 % de excipientes.
- 40 7. Nueva composición o composiciones sinérgicas, según la reivindicación 1, en la que o las que la composición comprende el 36 % de extracto de *Terminalia chebula*, el 18 % de extracto de *Curcuma longa*, el 18 % de extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), el 18 % de extracto de *Boswellia serrata* estandarizado al 75 %-85 % de ácidos totales mediante ensayo volumétrico que contiene al menos un 5 % de ácido 3-O-acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) y un 10 % de excipientes.
- 45 8. Nueva composición o composiciones sinérgicas, según la reivindicación 1, en la que o las que los extractos de *Terminalia chebula*, *Curcuma longa* y *Boswellia serrata* son extractos acuosos, alcohólicos o hidroalcohólicos.
- 50 9. Nueva composición o composiciones sinérgicas, según la reivindicación 1, en la que o las que la composición está formulada para ser administrada por vía oral, tópica, transdérmica o parenteral.
- 55 10. Composición para usar en el tratamiento de una inflamación, artritis y enfermedad de las articulaciones de un paciente que lo requiera, que comprende una combinación de extracto de *Terminalia chebula*, extracto de *Curcuma longa* y extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE), que comprende opcionalmente al menos un ingrediente seleccionado entre agentes antiinflamatorios derivados de plantas, portadores/excipientes farmacéutica, nutricional o dietéticamente aceptables,
 en la que el extracto de resina no ácida de *Boswellia serrata* (BNRE) es un extracto de resina de goma no ácida obtenido después de la eliminación/separación de compuestos ácidos y compuestos volátiles del extracto de resina de goma de *Boswellia serrata* con un disolvente orgánico inmiscible en agua.
- 60 11. Composición para usar, según la reivindicación 10, en la que las enfermedades son artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, artritis reumatoide refractaria, artritis crónica no reumatoide, osteoporosis/resorción ósea, degradación del colágeno, artritis gotosa, lupus o artritis juvenil y dolor en las articulaciones.