

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 885**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/19** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2010** E 10178222 (5)

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017** EP 2433629

54 Título: **Uso de ácidos boswélicos para la profilaxis y/o tratamiento de daños y/o inflamación de los islotes de Langerhans**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.02.2018**

73 Titular/es:

**FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN  
FORSCHUNG E.V. (100.0%)  
Hansastraße 27C  
80686 München, DE**

72 Inventor/es:

**AMMON, HERMANN P.T.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 655 885 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

Uso de ácidos boswélicos para la profilaxis y/o tratamiento de daños y/o inflamación de los islotes de Langerhans

La presente invención se refiere a ácidos boswélicos así como a preparaciones que contienen ácidos boswélicos para su uso en profilaxis médica humana o veterinaria y/o el tratamiento de daños y/o inflamación de los islotes de Langerhans y/o daño de los linfocitos B de los islotes de Langerhans. En particular, la invención se refiere a ácidos boswélicos así como a preparaciones que contienen ácido(s) boswélico(s) para su uso en la profilaxis médica humana o veterinaria y/o el tratamiento de daños y/o inflamación de los islotes de Langerhans y/o daño de linfocitos B de los islotes de Langerhans, en el que el daño está acompañado por una inflamación (insulinitis). Preferentemente, el daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans y/o de los linfocitos B de los islotes de Langerhans está(n) asociado(s) con la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o pancreatitis.

Básicamente, existen dos tipos de diabetes. La diabetes tipo 1 o diabetes juvenil está causada por una deficiencia de insulina absoluta como resultado de linfocitos B dañados o muerte de linfocitos B que se asocia frecuentemente con la insulinitis. La diabetes tipo 2 o de comienzo adulto está causada principalmente por una resistencia a la insulina del tejido. La resistencia a la insulina está acompañada por una deficiencia de insulina relativa y una producción de glucosa aumentada en el hígado. En muchos casos, la diabetes tipo 2 también está acompañada por insulinitis. El daño celular o inflamación de los islotes de Langerhans del páncreas puede afectar el funcionamiento de los linfocitos B productores de insulina o conducir a una pérdida completa de la función debido a la muerte de linfocitos B. Esto resulta en una deficiencia de insulina absoluta, lo que causa una diabetes mellitus insulino dependiente (= DMID). La DMID aparece principalmente en niños, jóvenes o adolescentes. Sin embargo, también puede manifestar su aparición en una edad avanzada. En este caso, se denomina "diabetes autoinmune latente en adultos" (DALA).

El aspecto más importante de una inflamación de los islotes de Langerhans es una infiltración por macrófagos y linfocitos T. Durante la activación de los linfocitos TH1, los linfocitos B pueden destruirse debido a una apoptosis que resulta en la progresión de la enfermedad. La apoptosis no afecta las células A o células (el glucagón de las células A aumenta el nivel de glucosa en sangre, la somatostatina de las células D inhibe la secreción de insulina).

Sin sustitución de insulina, esta afección a la larga conduce a la muerte debido a un coma diabético. Anteriores intentos en suprimir el transcurso de la enfermedad diabética, por ejemplo, mediante la administración de agentes antiinflamatorios tales como agentes antiflogísticos no esteroideos, glucocorticoides (el último incluso tiene un efecto diabético), inmunosupresores o mediante intervención inmune y prevención inmune, por ejemplo, mediante la administración de ciclosporina A, no han hallado una solución satisfactoria hasta el momento. De hecho, estos intentos terapéuticos tienen unos efectos secundarios bastante considerables. Otros enfoques terapéuticos tales como el tratamiento con metotrexato, nicotinamida, anticuerpos monoclonales, azatioprina, etc. tampoco han probado ser adecuados para influir en el daño de linfocitos D de un modo que sea eficaz para la persona diabética con pocos efectos secundarios. Tampoco ha resultado exitoso el uso de agentes antiinflamatorios que actúan de forma selectiva como los inhibidores de COX2 (documento US 2003/0017148).

El documento WO 03/077860 desvela una composición terapéutica que comprende una mezcla de ácidos boswélicos que tienen KBA en una cantidad inferior al aproximadamente 15 % del total de ácidos boswélicos en peso y que tiene AKBA en una cantidad superior al aproximadamente 20 % en peso y un portador fisiológicamente compatible.

El documento DE 100 35 591 desvela una resina de *Boswellia serrata* que contiene un 1,58 % de ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico (AKBA), 1,58 % de ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico (KBA) y 4,11 % de ácido acetil- $\beta$ -boswélico (Ac-BA).

Por tanto, en el estado de la técnica existe la necesidad de un tratamiento causal para el daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans encaminado al tratamiento causal o cura de una afección diabética. Además, existe la necesidad de una profilaxis eficaz frente al daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans así como frente a daños de los linfocitos B de los islotes de Langerhans con el fin de prevenir la causa de una afección diabética. El concepto terapéutico de acuerdo con la invención está destinado a ser bien tolerado sin efectos secundarios significantes. Además, según la invención, el tratamiento se supone que es posible antes de la aparición de la diabetes o en caso de la diabetes que ya haya aparecido, el tratamiento se supone que previene la deterioración asociada con la destrucción adicional de linfocitos B.

Sorprendentemente, se ha encontrado que una mezcla de ácidos boswélicos o ácidos boswélicos de una preparación que contiene ácidos boswélicos, así como ácidos boswélicos individuales, puede prevenir el daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans (insulinitis) o puede detener el mismo, y puede prevenir o curar el daño, en particular el daño asociado con la inflamación de linfocitos B de los islotes de Langerhans. El efecto de los ácidos boswélicos muestra pocos efectos secundarios. El efecto de los ácidos boswélicos no solo los hace adecuados para el tratamiento, sino que también para la profilaxis del daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans así como de los linfocitos B de los islotes de Langerhans.

La invención se refiere al uso de ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido

acetil-lupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para la preparación de un fármaco farmacéutico para un tratamiento médico humano o veterinario y/o profilaxis de a) daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans y/o b) daño de los linfocitos B de los islotes de Langerhans.

La invención se refiere a ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetil-lupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso en la profilaxis médica humana o veterinaria y/o tratamiento de

- a) daño a y/o inflamación de los islotes de Langerhans y/o
- b) daño a los linfocitos B de los islotes de Langerhans.

Se describe un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis médico humano o veterinario de a) daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans y/o daño de linfocitos B de los islotes de Langerhans mediante el uso de los compuestos mencionados anteriormente.

Preferentemente, el uso de acuerdo con la invención se refiere al tratamiento y/o profilaxis tal como se ha indicado anteriormente, en el que el daño de los islotes de Langerhans y sus linfocitos B pueden estar acompañados por una inflamación (insulinitis). Frecuentemente, el daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans y/o de los linfocitos B de los islotes de Langerhans está asociado en pacientes con diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, diabetes tipo DALA o pancreatitis.

El daño a los islotes de Langerhans y/o linfocitos B comprende preferentemente el daño a la estructura morfológica así como a la funciones fisiológica. A este respecto, la magnitud del daño puede comprender todos las clases y tipos de daños, es decir, desde un daño mínimo un daño muy grave. Tal daño se diagnostica generalmente por un mal funcionamiento de los islotes de Langerhans, es decir, una secreción alterada de las hormonas producidas por los islotes de Langerhans, es decir, insulina, glucagón o somatostatina. El daño también puede detectarse mediante una biopsia del páncreas.

Los ácidos boswélicos son triterpenos pentacíclicos y forman los componentes principales de la resina del árbol indio *Bowellia* (*Boswellia serrata*) y otras especies de *Boswellia* (Ammon, HPT, Planta Med, 2006; 77: 1100-1116).

Se ha investigado en el estado de la técnica el efecto de preparaciones administradas de forma oral fabricadas con la resina de distintas especies de *Boswellia* sobre el nivel de glucosa en sangre en diabetes inducida por aloxano. En el artículo de Helal, Mostafa, Ashour y Kawash (2005) ("Effect of *Boswellia Carterii* Birdw. on Carbohydrate Metabolism in Diabetic Male Albino Rats", The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 2005, Vol. 20: 38-45) se llevaron a cabo experimentos con ratas diabéticas por aloxano. El aloxano conduce directamente a la destrucción de los linfocitos B productores de insulina mediante la formación de especies de oxígeno reactivas (EOR). En este estudio, solo se examinaron adicionalmente los animales con un nivel de glucosa en sangre (GS) de al menos 180 - 250 mg/dl. Debido a la destrucción de los linfocitos B, los animales fueron diabéticos y se trataron a partir de este punto en adelante. Recibieron una dosis oral de un extracto acuoso (que no contenía ácidos boswélicos porque no son solubles en agua) a partir de la resina de *Boswellia carterii* durante 30 días. Además de una reducción del nivel de glucosa en sangre (GS), una normalización de la hipoinsulinemia y un aumento en el glicógeno en los animales tratados con aloxano, al realizar una examinación histopatológica (tinción hematoxilina-eosina) los autores encontraron una estructural normal de islotes de Langerhans después del tratamiento con extracto de *Boswellia* acuoso. Estos autores afirman que tuvo lugar una regeneración de linfocitos B.

En un estudio por Helal y Abbas de 2006 ("Effect of some herbal medicine on some biochemical parameters in diabetic rats", The Egyptian Journal of Hospital Medicine, 2006, Vol. 22: 98-110) las ratas recibieron una única dosis de aloxano. Después de 48 horas se midió el nivel de glucosa en sangre. De nuevo, solo aquellas ratas con un nivel de glucosa en sangre superior a 250 mg/dl, es decir, que eran claramente diabéticas, se examinaron adicionalmente. Estos animales se trataron oralmente con un extracto acuoso de *Boswellia carterii* durante 30 días. En este estudio, los niveles de glucosa en sangre disminuyeron desde 266,8 mg/dl hasta los valores de referencia. Se observó el mismo efecto que con el extracto acuoso de *Boswellia carterii* con el tratamiento con extractos acuosos de *Nigella sativa*, *Aloe vera*, *Ferula asa foetida* y *Commiphora myrrha*. Con todas estas sustancias el nivel de insulina en sangre disminuyó.

En cuanto a lo que se refiere a los resultados obtenidos con *Boswellia* en este modelo, los autores de los estudios anteriormente mencionados atribuyen la disminución del nivel de glucosa en sangre con la secreción de insulina aumentada, la resistencia de insulina reducida y la síntesis de glicógeno aumentada debido al extracto acuoso, todo como consecuencia de una estimulación de la secreción de insulina.

En un estudio por Kavitha y col. (2007) ("Hypoglycemic and other related effects of *Boswellia glabra* in Alloxan-induced diabetes rats", Indian J Physiol Pharmacol 2007; 51 (1): 29-39) también se indujo a la diabetes mediante la

administración de 200 mg/kg de aloxano. Solo se estudiaron adicionalmente los animales con un nivel de glucosa en sangre por encima de los 300 mg/dl 2 días después del tratamiento con aloxano. En este caso, se analizó la administración oral de extractos acuosos de hojas y raíces de *Boswellia glabra* respecto a su efecto sobre la glucosa en sangre, colesterol, triglicéridos, urea, creatinina en la sangre y enzimas de suero durante un período de 28 días. Los parámetros sanguíneos mejoraron. Los autores de este estudio atribuyen este efecto a una reparación de los linfocitos B.

Ninguno de los estudios mencionados anteriormente, sin embargo, demuestra el efecto específico de los ácidos boswélicos como tal para un uso y/o tratamiento y para la profilaxis de daño o insulinitis o daño inducido por la inflamación de los linfocitos B de los islotes de Langerhans. Además, estos estudios no contienen ninguna afirmación que mediante el uso de ácidos boswélicos puede prevenirse o detenerse la patogénesis de la diabetes.

Mediante el uso del procedimiento de diabetes "de baja dosis múltiple de estreptozotocina" (BDM-STZ), el cual es un modelo animal reconocido para inducir diabetes que está asociada con insulinitis, ha demostrado que mediante el uso de un extracto de la resina de *Boswellia serrata* que contiene una mezcla de ácidos boswélicos tanto el daño/inflamación y apoptosis así como el encogimiento de las células de los islotes de Langerhans puede prevenirse o curarse. Además, mediante el uso de este modelo ha demostrado que tanto el extracto que contiene ácido boswélicos y el ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico así como el ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico que están contenidos en este extracto *per se* pueden prevenir el aumento de las citocinas proinflamatorias y por tanto, el daño/insulinitis de los islotes de Langerhans.

De acuerdo con la invención, pueden usarse ácidos boswélicos solos o en combinación entre sí, así como preparaciones que contienen ácidos boswélicos. Preferentemente, se usan los siguientes ácidos boswélicos: ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico así como ácido lupeólico, ácido acetil-lupeólico así como 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol. Además, pueden usarse derivados de estos ácidos boswélicos así como sales de los mismos fisiológicamente tolerables (farmacéuticamente aceptables), en los que los derivados de ácidos boswélicos se seleccionan a partir de ésteres, por ejemplo, ésteres de metilo, etilo, butilo, alilo así como ésteres con otros alcoholes fisiológicamente tolerables. Ejemplos de sales fisiológicamente tolerables de ácidos boswélicos son Na, K, Mg o sales de amonio.

Ejemplos de preparaciones que contienen ácido boswélico son preferentemente preparaciones vegetales, tales como extractos de partes de plantas, preferentemente de resinas, de la familia de plantas de Burseraceae tal como, por ejemplo, *Boswellia carterii*, *Boswellia sacra*, *Boswellia frereana*, *Boswellia bhau-dajiana*, *Boswellia papyfera*, *Boswellia neglecta*, *Boswellia odorata*, *Boswellia dalzielli*, *Boswellia serrata* entre otros. Sin embargo, pueden usarse otras preparaciones que contienen ácido boswélico que son farmacológicamente y fisiológicamente tolerables y que están preparadas usando un procedimiento que se conoce como tal.

Preferentemente, se usa un extracto de *Boswellia serrata*. El extracto puede prepararse a partir de cualquier parte de plantas que contienen ácido boswélico. Preferentemente, el extracto se prepara a partir de cualquier la resina de plantas que contienen ácido boswélico. Preferentemente, se usa el extracto de la resina de *Boswellia serrata*. El extracto puede prepararse a partir de las partes de plantas a extraer en un modo conocido *per se*. Preferentemente, el extracto se prepara mediante extracción usando un disolvente orgánico. El disolvente orgánico se selecciona preferentemente a partir de metanol, etanol, cloroformo, tetracloruro de carbono, acetato de etilo, toluol, xilol, acetona, acetilacetona o dimetilformamida o mezclas de estos disolventes. Es particularmente preferente preparar el extracto mediante extracción metanólica, por ejemplo, preparado según Singh y col. (G.B. Singh, *Boswellic acids, Drugs of the Future*, 1993, 18: 307-309).

De acuerdo con un estudio por Büchele y Simmet (2003, *J. Chromatogr. B*; 791: 21-30) en extracto de incienso se encontraron los siguientes triterpenos pentacíclicos en los siguientes porcentajes:

ácido $\alpha$ -boswélico	13,78 %
ácido acetil- $\alpha$ -boswélico	3,37 %
ácido lupeólico	2,61 %
ácido acetil-lupeólico	1,10 %
ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico	0,18 %
ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico	0,06 %
ácido $\beta$ -boswélico	19,20 %
ácido acetil- $\beta$ -boswélico	10,04 %
ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico	6,66 %
ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico	3,81 %
ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico	0,83 %
ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico	0,52 %

De acuerdo con la invención, se usa preferentemente un procedimiento de extracción de tal modo que los compuestos enumerados anteriormente se extraen a partir de la planta que contiene ácido boswélico a extraer.

De acuerdo con la invención, ácidos boswélicos así como preparaciones que contengan los mismos, preferentemente preparaciones vegetales, pueden usarse *per se* o en combinación con una o más sustancias farmacéuticas adicionales. Ejemplos de sustancias farmacéuticas que pueden combinarse con ácidos boswélicos o con preparaciones que contienen los mismos son: extractos acuosos de partes de planta de especies de *Boswellia* y otras especies de *Burseraceae*, antiflogísticos, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, diflunisal, indometacina, acemetacina, diclofenac, lonazolac, ibuprofeno, dexibuprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, dexacetoprofeno, naproxeno, ácido tiaprofénico, piroxicam, meloxicam, lornoxicam, paracetamol, fenazona, propifenazona, metamizol, insulina, antidiabéticos orales tales como, por ejemplo, sulfonilureas, glinidas, metformina, imidazolidinona, glitazona, inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbosa), inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DPP IV), ciclosporina A, antioxidantes, pentoxifilina, isoxazoles, interferones, gangliósidos, agonistas de la alfa-adrenoceptorante, nicotinamida, dimetilurea. Además, los ácidos boswélicos o preparaciones que contienen ácidos boswélicos también pueden combinarse con preparaciones adicionales fabricadas a partir de plantas que tienen un efecto hipoglucémico o hipolipidémico, así como con estatinas, fibratos, derivados de ácido nicotínico, intercambiadores iónicos, etc. Ejemplos preferentes de plantas hipoglucémicamente activas son *Pterocarpus marsurpium*, *Stevia rebaudiana*, *Momordica charantia*.

El uso de acuerdo con la invención puede realizarse mediante administración oral, bucal, rectal, subcutánea, intravenosa o intraperitoneal. A tal fin, los ácidos boswélicos o preparaciones que contienen los mismos se formulan mediante un procedimiento conocido que es adecuado para la forma de administración correspondiente. Ejemplos de formas de dosificación farmacéutica correspondiente son comprimidos, polvos, granulados, comprimidos recubiertos de azúcar (grageas), cápsulas, soluciones, emulsiones o supositorios.

La dosificación de las sustancias de acuerdo con la invención o las preparaciones con relación a estas sustancias depende respectivamente de la preparación de extractos seleccionada, los ácidos boswélicos seleccionados, la gravedad de la afección así como de la relación de la superficie corporal con respecto al peso corporal del individuo a tratar. La dosis exacta puede determinarse por un médico de modo adecuado. Una dosificación estándar adecuada, por ejemplo, es la administración de 400 a 500 mg de extracto tres veces al día (por ejemplo el producto H15 de la compañía Gufic Ltd. Mumbai). Una dosificación adecuada de ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico para humanos varía de 0,2 mg/kg a 4,0 mg/kg, preferentemente de 0,4 mg/kg a 8,0 mg/kg, tres veces al día. Una dosificación adecuada de ácido acetyl-11-ceto- $\beta$ -boswélico para humanos varía de 0,2 mg/kg a 4,0 mg/kg, preferentemente de 0,5 mg/kg a 10,0 mg/kg, tres veces al día. Una dosificación particularmente preferente es 1 mg/kg por peso corporal de ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico y 2 mg/kg por peso corporal de ácido acetyl-11-ceto- $\beta$ -boswélico. Estas dosificaciones se refieren a una administración oral. En una terapia durante un periodo de tiempo más prolongado debe tenerse en cuenta que debido a la larga semivida de los ácidos boswélicos debe esperarse una acumulación de ácido boswélico en la sangre durante el tiempo. Debido a esto, solo después de un período de tiempo más largo se acumulan concentraciones eficaces en la sangre. Preferentemente, los ácidos boswélicos o preparaciones que contienen ácido boswélico se administran junto con las comidas, puesto que se reabsorben mejor.

El uso de acuerdo con la invención es particularmente adecuado para el tratamiento y/o profilaxis de daño a los islotes de Langerhans y/o daño a los linfocitos B de los islotes de Langerhans. Frecuentemente, el daño a los islotes de Langerhans y/o a sus linfocitos B puede estar acompañado por una inflamación (insulinitis). Las inflamaciones o el daño inducido por inflamación puede producirse sin diabetes o puede asociarse con la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o pancreatitis. Ejemplos de diabetes tipo 1 son la diabetes tipo 1A, diabetes DALA y diabetes tipo 1B.

Preferentemente, el uso de acuerdo con la invención es adecuado para los siguientes grupos de personas:

- i) personas con una predisposición genética por una diabetes de tipo 1, con enfermedades que inducen a la diabetes anteriores, por ejemplo, enfermedades causadas por virus, tales como virus de las paperas, virus COX, virus de la rubelosis, virus del sarampión, citomegalovirus o virus de la influenza y/o
- 45 ii) personas, entre las que cuyos parientes de primer grado, por ejemplo padres o hermanos, han tenido diabetes tipo 1 o
- iii) persona que tienen marcadores de diagnóstico aumentado para el desarrollo de diabetes. Tales marcadores de diagnósticos incluyen glutamato decarboxilasa (GAD), tirosina fosfatasa IA2 y anticuerpos antiislotes (ICA).

Frecuentemente, una enfermedad de diabetes, en particular diabetes tipo 1, se asocia con una insulinitis.

50 En la diabetes DALA y en una cantidad de personas diabéticas de tipo 2 la aparición de la insulinitis se produce posteriormente. Como consecuencia de un daño, frecuentemente acompañado/seguido por inflamación, los linfocitos B se dañan y/o destruyen, lo que resulta en un aumento del nivel de glucosa en sangre.

El uso de acuerdo con la invención en general tiene pocos efectos secundarios. Los efectos secundarios que pueden surgir incluyen dolor epigástrico, hiperacidez y náuseas.

55 Se describe el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del daño de los islotes de Langerhans y/o daño de los linfocitos B de los islotes de Langerhans, en el que el daño de los islotes de Langerhans y/o sus linfocitos B está preferentemente acompañado por una inflamación (insulinitis). Las anteriores afirmaciones respecto al uso de acuerdo

con la invención se aplican en consecuencia.

La invención se explica con más detalle por medio de las siguientes figuras. Se muestra mediante

- Figura 1 5 Influencia de una administración intraperitoneal de 10 días de 150 mg/kg de una mezcla de distintos ácidos boswélicos obtenido mediante un extracto alcohólico de la resina de oleogoma de *Boswellia serrata* (EB) sobre la imagen histológica de los islotes de Langerhans en ratones tratados con STZ. Examinación el 10º día de tratamiento con BE.  
BK +/-: cepa de ratón usada  
n = 3-5  
Tinción: H&E, Anti-CD3, caspasa 3 anti-activada
- Figura 2 10 Influencia de una administración intraperitoneal de 10 días de 150 mg/kg de una mezcla de distintos ácidos boswélicos obtenido mediante un extracto alcohólico de la resina de oleogoma de *Boswellia serrata* (EB) sobre la imagen histológica de los islotes de Langerhans en ratones tratados con STZ. Examinación 35 días después de la primera administración de BE.  
BK +/-: cepa de ratón usada  
Tinción: H&E  
n = 3 - 5
- Figura 3 15 Influencia de una administración intraperitoneal de 10 días de 15,0 mg/kg de AKBA sobre la imagen histológica de los islotes de Langerhans en ratones tratados con STZ. Examinación el 10º día de tratamiento con AKBA.  
BK +/-: cepa de ratón usada.  
Tinción como en la Fig. 1  
n = 4
- Figura 4 20 Influencia de una administración intraperitoneal de 10 días de 7,5 mg/kg de KBA sobre la imagen histológica de los islotes de Langerhans en ratones tratados con STZ. Examinación el 10º día de tratamiento con KBA.  
BK +/-: cepa de ratón usada  
Tinción como en la Fig. 1  
n = 3
- Figura 5 25 Influencia de una administración intraperitoneal de 5, 10 y 21 días de 150 mg/kg de una mezcla de distintos ácidos boswélicos obtenidos mediante un extracto alcohólico de la resina de oleogoma de *Boswellia serrata* (EB) sobre el nivel de glucosa en sangre de ratones tratados con STZ.  
Promedio +/- SE  
n = 4-5
- Figura 6 30 Influencia de una administración peritoneal de 7 días de 150 mg/kg de una mezcla que consiste en distintos ácidos boswélicos obtenidos mediante un extracto alcohólico de la resina de oleogoma de *Boswellia serrata* (EB) así como del disolvente Tween 80 sobre el nivel de glucosa en sangre de ratones que no fueron tratados con STZ.  
Control normal  
Promedio +/- SE  
n = 3
- Figura 7 35 Influencia sobre una administración intraperitoneal de 10 días de 7,5 mg/kg de ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico (AKBA) sobre el nivel de glucosa en sangre de ratones tratados con STZ.  
Promedio +/- SE  
n = 4
- Figura 8 40 Influencia de una administración intraperitoneal de 10 días de 15,0 mg/kg de ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico (AKBA) sobre el nivel de glucosa en sangre de ratones tratados con STZ.  
Promedio +/- SE  
n = 4
- Figura 9 45 Influencia de una administración intraperitoneal de 10 días de 150 mg/kg de una mezcla de distintos ácidos boswélicos obtenidos mediante un extracto alcohólico de la resina de oleogoma de *Boswellia serrata* (EB) sobre citocinas proinflamatorias en el suero de ratones tratados con STZ.  
C = control sin tratar  
Promedio +/- SE  
n = 3-5  
C = control sin tratar
- Figura 10 50 Influencia de una administración intraperitoneal de 10 días de 15,0 mg/kg de ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico (AKBA) sobre enzimas proinflamatorias en el suero de ratones tratados con STZ.

C = grupo de control sin tratar  
 Promedio +/- SE  
 n = 3

5 **Figura 11** Influencia de una administración intraperitoneal de 10 días de 7,5 mg/kg de ácido 11-ceto-β-boswélico (KBA) sobre citocinas proinflamatorias en el suero de ratones tratados con STZ.  
 C = grupo de control sin tratar  
 Promedio +/- SE  
 n = 3-5

Los siguientes ejemplos están concebidos para ilustrar adicionalmente la materia objeto de la invención.

10 **Ejemplo 1 (ejemplo de referencia)**

Efecto de ácido acetil-11-ceto-β-boswélico (AKBA) sobre los parámetros de inflamación en la diabetes de tipo 1 humana y diabetes inducida por BDM-STZ en roedores (ratones, rata)

15 En experimentos in vitro con esplenocitos, monocitos de ratón, trombocitos humanos y PML se analizó el efecto del ácido acetil-11-ceto-β-boswélico sobre marcadores de inflamación típicos. Los experimentos se llevaron a cabo según la revisión de HPT Ammon, "Boswellic acids in chronic inflammatory diseases", Planta Medica 2006, 72: 1100-1116.

20 De acuerdo con las referencias técnicas, los siguientes parámetros aumentan en esplenocitos y PBMC en diabetes humana tipo-1: IFN-γ, IL-2, TNF-α, IL-1 β, NF-kB. En la diabetes BDM-STZ los siguientes parámetros de inflamación en las células de los ganglios linfáticos y macrófagos peritoneales aumentan: IFN-γ, IL-2, TNF-α. Más allá de esto se observa un influjo de macrófagos dentro de los islotes pancreáticos.

Los resultados de los efectos de AKBA sobre los parámetros de inflamación como se describe en las referencias técnicas se incluyen en la siguiente Tabla 1.

5-Lipooxigenasa (leucotrieno)	↓
Ciclooxigenasa 1 (prostaglandina)	↓
IL-1β	↓
IL-2	↓
IFN-γ	↓
TNF-α	↓
NF <sub>k</sub> B	↓
C3-Convertasa	↓
Elastasa	↓

Por consiguiente, se ha encontrado que con ácido acetil-11-ceto-β-boswélico puede lograrse una reducción de los parámetros de inflamación relevantes.

25 **Ejemplo 2**

El efecto de una mezcla de un extracto que contiene ácidos boswélicos a partir de la resina de oleogoma de Boswellia serrata (EB) sobre diabetes de estreptozotocina

30 En este ejemplo, se investigó un extracto metanólico de Boswellia serrata (EB) de acuerdo con G.B. Singh, "Boswellic acids, Drugs of the Future, 1993, 18: 307-309. Los ácidos boswélicos identificados son ácido β-boswélico, ácido acetil-β-boswélico, ácido 11-ceto-β-boswélico, ácido acetil-11-ceto-β-boswélico.

35 El uso de "baja dosis múltiple de estreptozotocina" (diabetes de BDM-STZ) es un modelo animal reconocido para inducir la diabetes que aparece frecuentemente en asociación con insulinitis, que se corresponde con la DMID en humanos. En los macrófagos de la patogénesis e infiltrado de linfocitos T se destruyen los islotes de Langerhans y linfocitos B. La diabetes inducida de BDM-STZ es muy adecuada para la investigación del efecto antiinflamatorio de fármacos sobre los islotes pancreáticos. Para inducir la diabetes de BDM-STZ se administra una dosis a un ratón con 40 mg/kg de STZ por día intraperitonealmente (i.p.) durante 5 días. Durante este tiempo no hay destrucción de linfocitos B. Solo después de 10 a 15 días después de la primera inyección de STZ aparecieron signos de inflamación de los islotes de Langerhans cuando se infiltraron linfocitos T y los linfocitos B se destruyen. Después de aproximadamente 16 días los síntomas de inflamación desaparecieron de nuevo. La mayoría de linfocitos B murieron. Como consecuencia, se reduce la secreción de insulina o ya no existe (cf. McEvoy y col. 1984, "Multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes in the mouse", Evidence for stimulation of a cytotoxic cellular immune response against an insulin-producing beta cell line.", J. Clin Invest, 74:715-22). Esta inducción experimental

de modelo animal de diabetes mellitus se corresponde esencialmente con la patogénesis de la diabetes tipo 1 en humanos jóvenes.

5 Para investigar el efecto de un extracto que contiene ácidos boswélicos sobre el daño y/o inflamación de los islotes de Langerhans, se dosificó un grupo de ratones con estreptozotocina sola y otro grupo de ratones se dosificó con estreptozotocina más extracto de ácido boswélico (una mezcla de ácidos boswélicos con una concentración total de todos los ácidos boswélicos del 62 %). El extracto anteriormente mencionado contenía 5,51 % de KBA y 4,96 % de AKBA. A partir del 1° a 10° día, ratones macho de cepas cultivadas en el propio laboratorio 3M/HeN and Bk +/- se administraron i.p con una dosis de 150 mg/kg de peso corporal.

10 La Figura 1 muestra secciones histológicas a través del páncreas de un ratón 10 días después del tratamiento con estreptozotocina o estreptozotocina más extracto de ácido boswélico. Se usó tinción H&E, una detección inmunohistoquímica de complejos de receptor de CD3 (muestra la presencia de linfocitos T como marcadores de inflamación), así como una detección inmunohistoquímica de la enzima de caspasa 3 activada (como marcador para la existencia de apoptosis).

15 La columna izquierda (A) muestra secciones histológicas de páncreas de ratones de control con una morfología normal en la región endocrina del páncreas sin inflamación (tinción H&E normal, sin linfocitos T y sin signos de apoptosis).

La columna del medio (B) muestra secciones histológicas de páncreas de ratones 10 días después del tratamiento con estreptozotocina. Se muestra una inflamación en la región endocrina del páncreas (tinción H&E y detección de complejos receptores de CD3 de linfocitos T). Por otra parte, podía observarse apoptosis (caspasa 3 activada).

20 La columna derecha (C) muestra secciones histológicas de páncreas de ratones que fueron tratados con estreptozotocina y extracto boswélico. En este caso, no se pudieron encontrar signos de inflamación, ni con tinción H&S ni en una detección inmunohistoquímica de linfocitos T. Además, no se detectaron signos de apoptosis de células (caspasa 3 no activada).

25 Estos resultados inmunohistoquímicos muestran que la administración de extracto de boswellia previene tanto el daño y la inflamación de los islotes de Langerhans causado por STZ así como la apoptosis de células que aparece en esta conexión.

30 En la Figura 2 se muestran secciones histológicas del páncreas de un ratón 35 días después del tratamiento con estreptozotocina y extracto de boswellia (B) o estreptozotocina sola (A). A este respecto, lo que resulta significativo son los distintos tamaños de los islotes de Langerhans con la misma ampliación aplicada. Los animales que fueron tratados solo con estreptozotocina muestran regiones endocrinas encogidas en comparación con los animales tratados con estreptozotocina y extracto de boswellia (tinción H&E, ampliación de 40 veces). Esto indica que la estreptozotocina sola en conexión con el daño/inflamación (véase la figura 1) ha conducido a un encogimiento de los islotes de Langerhans, produciéndose este encogimiento como consecuencia de una muerte masiva de linfocitos B. Este no fue el caso cuando, además, se administró una mezcla de ácidos boswélicos. Los resultados que se muestran en las figuras 1 y 2 muestran que un extrado de la resina de Boswellia serrata que contenía una mezcla de ácidos boswélicos previno la inflamación, la muerte de linfocitos B así como el encogimiento de las células de los islotes de Langerhans. Esto sugiere que debido a la muerte de linfocitos B, la producción/secreción de insulina se restringe considerablemente en animales que han sido tratados únicamente con STZ, mientras que este no es el caso con respecto a los animales que han sido tratados al mismo tiempo con extracto de Boswellia. Los ensayos de los niveles de glucosa en sangre proporcionan una prueba convincente de ello.

35 En las Fig. 3 y 4 se muestran respectivamente secciones histológicas del páncreas de ratones 10 días después del tratamiento con estreptozotocina o estreptozotocina más AKBA respectivamente (15 mg/kg, Fig. 2) o KBA (7,5 mg/kg, Fig. 3). La tinción y la detección inmunohistoquímica se llevaron a cabo de acuerdo con la Fig. 1.

45 Como en la Fig. 1, las columnas izquierdas (A) muestran secciones histológicas de animales de control con una morfología normal en la región endocrina del páncreas sin inflamación (tinción H&E normal, sin linfocitos T y sin signos de apoptosis).

Las columnas del medio (B) muestran secciones histológicas de páncreas 10 días después del tratamiento con estreptozotocina. En este caso, se observaron también inflamaciones, linfocitos T y apoptosis (véase Fig. 1).

50 Las columnas derechas (C) muestran secciones histológicas de páncreas de ratones que han sido tratado con estreptozotocina más AKBA o estreptozotocina más KBA. En este caso, después del tratamiento con AKBA, no se encontraron signos de inflamación y solo se encontraron pequeños signos de apoptosis. En el caso de tratamiento simultáneo con STZ más KBA, no se observaron ni signos de inflamación ni signos de apoptosis.

55 Estos resultados inmunohistoquímicos muestran que, además del extracto de boswellia, dos de sus ácidos boswélicos (AKBA y KBA) también pueden prevenir tanto el daño e inflamación inducido por STZ del islote de Langerhans así como la apoptosis celular.

La Fig. 5 muestra el efecto del extracto de *Boswellia* (EB) sobre el nivel de glucosa en sangre de ratones diabéticos de BDM-STZ en relación con la duración del tratamiento de EB.

5 Para inducir diabetes de BDM-STZ se inyectó a los animales i.p. 40 mg/kg de STZ al día durante un período de cinco días. En el grupo A los animales fueron tratados adicionalmente con 150 mg/kg de EB i.p. durante 5 días, en el grupo B durante 10 días y en el grupo C durante 21 días.

En todos los tres grupos los animales tratados con STZ no se observó un aumento del nivel de glucosa en sangre después de 5 días. Solo se pudo observar un aumento después de 10 días, en el que el aumento continuó.

10 Un tratamiento con EB que dura solo 5 días (A) solo redujo levemente el aumento inducido por STZ del nivel de glucosa en sangre. Con el tratamiento de EB durante 10 días, sin embargo, el aumento de nivel de glucosa en sangre fue notablemente más débil. El nivel de glucosa con sangre fue alrededor del valor normal (grupo B).

El grupo B muestra claramente que la glucosa en sangre no aumentó significativamente más incluso después de que el tratamiento de EB se interrumpiera. Se han mostrado resultados similares por el grupo C.

15 Estas mediciones muestran que, además del daño a los linfocitos B e inflamación, el EB también ha prevenido un aumento en la glucosa en sangre con el efecto que los linfocitos B productores de insulina continúan principalmente siendo funcionales. Esto resulta de especial interés en este sentido que después del tratamiento con EB se interrumpiese la glucosa en sangre no aumentó más. Esto muestra que el EB previno otra aparición de la enfermedad.

Debe quedar descartado que ni el extracto ni el disolvente Tween 80 *per se* tienen un impacto directo sobre el nivel de glucosa en sangre.

20 La Figura 6 muestra el impacto del solubilizante para el extracto, Tween 80 (n.º de CAS 9005-65-6), así como el impacto del extracto que se disuelve en este solubilizante sobre la glucosa en sangre en ratones normales que no han sido tratados con STZ. Los animales fueron inyectados i.p. (A) 0,1 ml/kg de Tween 80 (1 %) o (B) 150 mg/kg de EB durante 7 días. En ambos casos no se encontró un cambio en el nivel de glucosa en sangre. Esto demuestra que ni el disolvente solo ni el EB disuelto en disolvente tienen un impacto directo sobre el nivel de glucosa en sangre de los ratones.

25 De acuerdo con Büchele y col. 2003 ("Analysis of pentacyclic triterpenic acids from Frankincense gum resins and related phytopharmaceuticals by high-performance liquid chromatography. Identification of lupeolic acid, a novel pentacyclic triterpene", J. Chromatogr. B, 791: 21-30) ha demostrado que un extracto alcohólico de la resina de *Boswellia serrata* contiene un total de aproximadamente el 62 % de ácidos boswélicos que incluye ácidos boswélicos acetilados y no acetilados alfa y beta. Son de especial interés entre los ácidos boswélicos analizados hasta el momento el ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico (AKBA) y el ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico (KBA). Por lo tanto, se investigó si estos dos ácidos boswélicos usados individualmente pueden prevenir un aumento en el nivel de glucosa en sangre en ratones tratados con BDM-STZ. El extracto usado de acuerdo con la invención contenía 4,96 % de AKBA y 5,51 % de KBA.

35 El efecto de 15 mg/kg de AKBA con una sola sustancia sobre el nivel de glucosa en sangre de ratones diabéticos de BDM-STZ se muestra en la figura 7. Los animales fueron tratados durante 5 días con STZ tal como se ha descrito anteriormente. Se inyectó i.p. AKBA en solución en Tween 80 diariamente durante 10 días. Como se muestra en la figura 5, al administrar 15 mg/kg de AKBA se observó una reducción significativa del aumento inducido por STZ del nivel de glucosa en sangre.

40 Después de que la administración de AKBA se interrumpiese después de 10 días no se observó más aumento del nivel de glucosa en sangre.

La figura 8 muestra el efecto 7,5 mg/kg de KBA sobre el nivel de glucosa en sangre en ratones diabéticos de BDM-STZ. Al igual que el AKBA, el KBA redujo el aumento inducido con STZ del nivel de glucosa en sangre.

45 Por lo tanto, las figuras 7 y 8 muestran que los ácidos boswélicos de AKBA y KBA contribuyen a la prevención de un aumento de glucosa en sangre. Ácidos boswélicos adicionales que están contenido en la mezcla de *boswellia* contribuyen a este efecto de modo que se muestra el efecto antidiabético de este grupo de sustancias.

### Ejemplo 3

#### El efecto de EB/KBA sobre citocinas proinflamatorias en ratones diabéticos por BDM-STZ

50 Las citocinas, que se liberan a partir de los leucocitos, juegan un importante papel en las inflamaciones crónicas. Entre estas citocinas, las denominadas citocinas proinflamatorias, por ejemplo, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) así como las interleuquinas IL-1A, IL-1B, IL-2 y IL-6 son responsable de la inducción de inflamación, aparición de fiebre, la permeabilidad de los vasos sanguíneos, la proliferación y activación de linfocitos así como la destrucción local del tejido, etc. La insulinitis se asocia con un aumento de citocinas en los leucocitos, tales como monocitos, macrófagos y linfocitos T, así como en la sangre.

Se inyectó i.p. a ratones macho 40 mg/kg de STZ durante 5 días (grupo de STZ, grupo A). Un segundo grupo se trató i.p., además de con STZ, con 150 mg/kg de EB durante 10 días (grupo de STZ - EB, grupo B). Un grupo adicional (grupo C) permaneció sin tratamiento. Después de 10 días se recogieron muestras de sangre.

5 En ensayos adicionales, se administraron 15,0 mg/kg de AKBA o 7,5 mg/kg de KBA respectivamente en lugar de 150 mg/kg de EB.

10 10 días después de una inyección i.p. diaria de 150 mg/kg de extracto de boswellia de 15,0 mg/kg de AKBA o 7,5 mg/kg de KBA respectivamente en animales con BDM-STZ (40 mg/kg i.p. durante 5 días) se determinó la presencia de citocinas usando los Kits Multianalyte Array TM disponibles en el mercado (citocinas antiinflamatorias de ratón, SA Bioscience Corporation, EE.UU.) de acuerdo con las instrucciones de uso proporcionadas por el fabricante. Se determinaron las citocinas IL-1A, IL-1B, IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ . Los resultados del ensayo se muestran en la Figuras 7 y 8.

15 es bien conocido que en la inflamación en primer lugar las citocinas proinflamatorias aumentan en el tejido seguidas por una inflamación de las células de inflamación en el tejido. Los valores de ensayo que se muestran en las figuras 9, 10 y 11 muestran que 10 días después de la inducción de diabetes de BDM-STZ, todas las citocinas analizadas aumentaron significativamente en el suero. La administración i.p. adicional de EB, AKBA o KBA redujo o previno el aumento inducido por STZ en TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1A, IL-1B, IL-2 y IL-6. Los niveles correspondientes en el suero de los animales analizados ya no difirieron significativamente de los del grupo de control.

20 En línea con los valores de ensayo descritos anteriormente, uno puede asumir que la prevención de infiltración de leucocitos en los islotes de Langerhans, la prevención de apoptosis y la prevención o reducción de hiperglicemia es debido al efecto inhibidor del EB, AKBA o KBA respectivamente sobre el aumento inducido por STZ de citocinas proinflamatorias. Por consiguiente, mediante el efecto de los ácidos boswélicos analizados aquí así como mediante un extracto que contiene el mismo, el daño de los linfocitos B de los islotes de Langerhans puede reducirse o prevenirse.

En resumen, los presentes datos conducen a la siguiente conclusión:

- 25 - La STZ causa el daño de la estructura morfológica y las funciones de los islotes de Langerhans y conlleva a la muerte de linfocitos B. Esto conduce a un aumento del nivel de glucosa en sangre como consecuencia de la deficiencia de insulina, por ejemplo, diabetes mellitus en función del daño de los islotes de Langerhans que puede asociarse con un procedimiento inflamatorio de los islotes de Langerhans.
- 30 - Estos procedimientos pueden prevenirse mediante la administración de una mezcla de ácidos boswélicos en un extracto de boswellia (EB) o mediante la administración de ácidos boswélicos individuales.
- El efecto de las mezclas de ácidos boswélicos se debe al efecto de uno o más ácidos boswélicos. Esto puede deducirse a partir del hecho de que dos de los ácidos boswélicos contenidos en la mezcla anteriormente menciona, a saber AKBA y KBA, pueden prevenir o reducir el aumento de glucosa en sangre en respuesta al agente diabético de STZ también individualmente.

35

## REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetil-lupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para la preparación de un fármaco farmacéutico para la profilaxis y/o tratamiento médico humano o veterinario de
- a) daño a y/o de los islotes de Langerhans y/o  
b) daño a los linfocitos B de los islotes de Langerhans.
- 10 2. El uso según la reivindicación 1, en el que el daño a los islotes de Langerhans y/o a sus linfocitos B está acompañado por una inflamación (insulinitis).
3. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el daño a y/o la inflamación de los islotes de Langerhans y/o el daño a los linfocitos B de los islotes de Langerhans está(n) asociado(s) con la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o pancreatitis.
- 15 4. El uso según la reivindicación 3, en la que la diabetes tipo 1 es diabetes tipo 1a, diabetes DALA o diabetes tipo 1b.
5. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la combinación consiste en ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico y ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico o sales fisiológicamente tolerables de los mismos.
6. El uso según la reivindicación 5, en el que ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico y ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico están contenidos en una preparación.
- 20 7. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el uso se realiza para la preparación de una preparación farmacéutica para la administración intraperitoneal, oral, bucal, rectal, intramuscular, subcutánea o intravenosa.
8. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el uso se realiza para la producción de una preparación farmacéutica en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar (grageas), cápsulas, soluciones, emulsiones o supositorios.
- 25 9. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el uso se realiza junto con al menos otra sustancia farmacéutica.
10. El uso según la reivindicación 9, en la que la sustancia farmacéutica se selecciona a partir de antiflogísticos, antidiabéticos orales, antioxidantes, pentoxifilina, isoxazoleno, interferones, gangliósidos, antagonistas del  $\alpha$ -adrenoceptor, nicotinamida, dimetilurea, agentes hipolipemiantes y fármacos a base de plantas.
- 30 11. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 9 o 10, en el que el antidiabético oral se selecciona a partir de sulfonilureas, glinidos, metformina, imidazolidinonas, glitazonas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV.
12. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que la preparación farmacéutica se prepara para la profilaxis y/o tratamiento de una persona, seleccionada a partir de:
- 35 i) personas genéticamente predispuestas con enfermedades que inducen a la diabetes anteriores causadas por virus, dichos virus seleccionados a partir de virus de las paperas, virus de coxsackie B, virus de la rubelosis, virus del sarampión, citomegalovirus o virus de la influenza y/o  
ii) personas con al menos un padre o hermano diabético de tipo 1 y/o  
40 iii) personas con marcadores de diagnóstico aumentado para la inflamación del páncreas.
13. El uso según la reivindicación 12, en el que dicho marcador de diagnóstico se selecciona a partir de glutamato decarboxilasa, tirosina fosfatasa IA-2 o anticuerpos antiislotes (ICA).
- 45 14. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetil-lupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso en la profilaxis médica humana o veterinaria y/o tratamiento de
- a) daño a y/o inflamación de los islotes de Langerhans y/o  
50 b) daño a los linfocitos B de los islotes de Langerhans.
15. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido

- 5 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido -11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según la reivindicación 14, en el que el daño a los islotes de Langerhans y/o sus linfocitos B está acompañado por una inflamación (insulinitis).
- 10 16. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, en el que el daño a y/o la inflamación de los islotes de Langerhans y/o el daño a los linfocitos B de los islotes de Langerhans está(n) asociado(s) con la diabetes tipo 1, diabetes tipo 2 o pancreatitis.
- 15 17. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según la reivindicación 16, en la que la diabetes tipo 1 es diabetes tipo -Ia, diabetes DALA o diabetes tipo 1b.
- 20 18. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en la que dicha combinación consiste en ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico y ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico y/o sales fisiológicamente tolerables de los mismos.
- 25 19. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según la reivindicación 18, en el que ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico y ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico están contenidos en una preparación.
- 30 20. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, incensol, acetato, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en el que el uso se realiza por vía intraperitoneal, oral, bucal, rectal, intramuscular, subcutánea o intravenosa.
- 35 21. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, en el que el uso se realiza en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar (grageas), cápsulas, soluciones, emulsiones o supositorios.
- 40 22. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, en el que el uso se realiza junto con al menos otra sustancia farmacéutica.
- 50 23. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una
- 55

combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según la reivindicación 22, en la que la sustancia farmacéutica que se usa se selecciona al menos a partir de antiflogísticos, antidiabéticos orales, antioxidantes, pentoxifilina, isoxazoleno, interferones, gangliósidos, antagonistas del  $\alpha$ -adrenoceptor, nicotinamida, dimetilurea, agentes hipolipemiantes y fármacos a base de plantas.

5 24. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9, 11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una  
10 combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según la reivindicación 23, en el que el antidiabético oral se selecciona a partir de sulfonilureas, glinidos, metformina, imidazolidinonas, gliptazonas, inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV.

15 25. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según  
20 cualquiera de las reivindicaciones 14 a 24, en la que la persona que recibe la profilaxis y/o el tratamiento se selecciona a partir de:

i) personas genéticamente predispuestas con enfermedades que inducen a la diabetes anteriores causadas por virus, dichos virus seleccionados a partir de virus de las paperas, virus de coxsackie B, virus de la rubelosis, virus del sarampión, citomegalovirus o virus de la influenza y/o

ii) personas con al menos un padre o hermano diabético de tipo 1 y/o

iii) personas con marcadores de diagnóstico aumentado para la inflamación del páncreas.

25 26. Ácido acetil-11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido 11-ceto- $\beta$ -boswélico, ácido  $\beta$ -boswélico, ácido acetil- $\beta$ -boswélico, ácido 9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\beta$ -boswélico, ácido  $\alpha$ -boswélico, ácido acetil- $\alpha$ -boswélico, ácido 11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido acetil-9,11-dehidro- $\alpha$ -boswélico, ácido lupeólico, ácido acetillupeólico, 12-urseno-2-dicetona, incensol, acetato de incensol, un éster del mismo, una sal fisiológicamente tolerable del mismo, una combinación de los mismos o una preparación que contiene uno o más de estos compuestos para su uso según la  
30 reivindicación 25, en el que el marcador de diagnóstico se selecciona a partir de glutamato decarboxilasa, tirosina fosfatasa IV-2 o anticuerpos antiislotes (ICA).

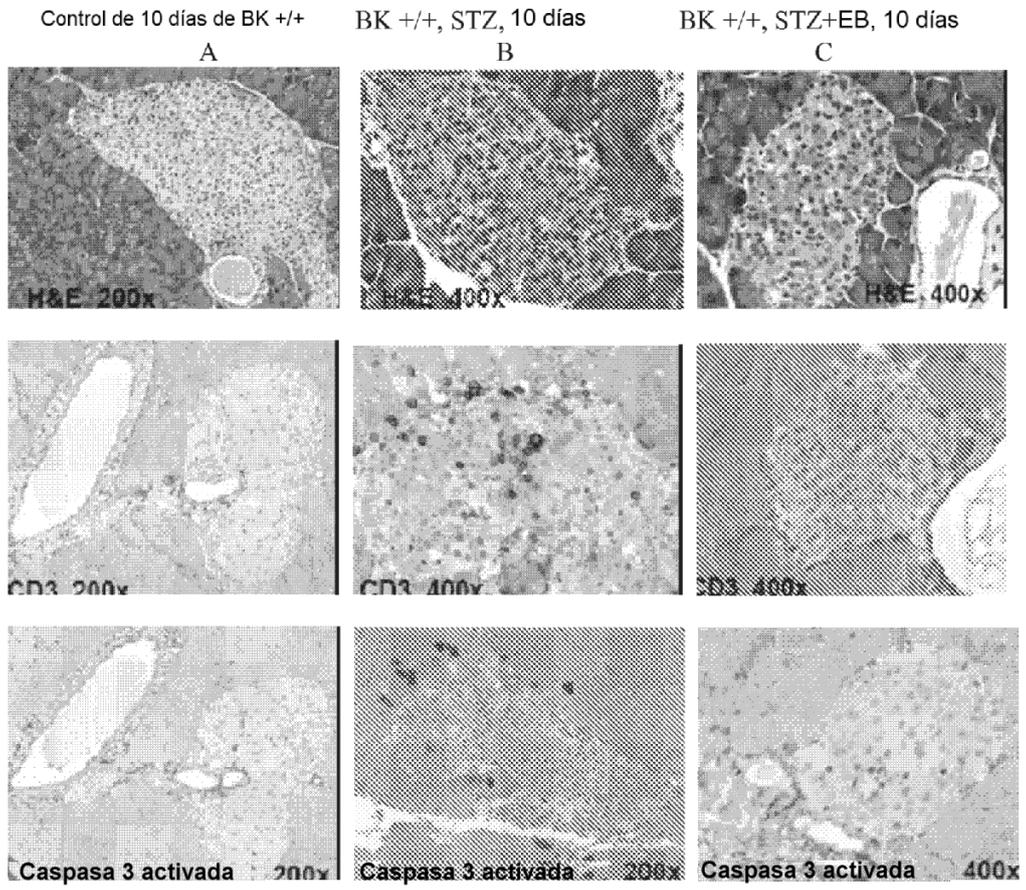
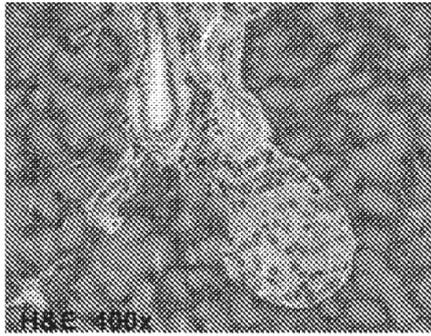


Fig. 1

BK +/+, STZ, 35 días  
A



BK +/+, STZ+EB, 35 días  
B

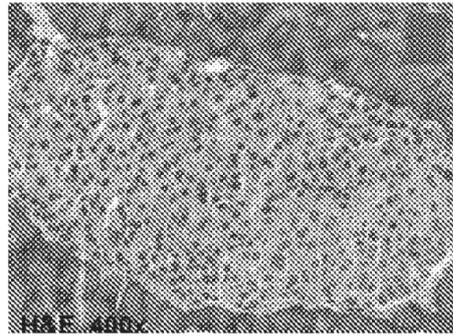


Fig. 2

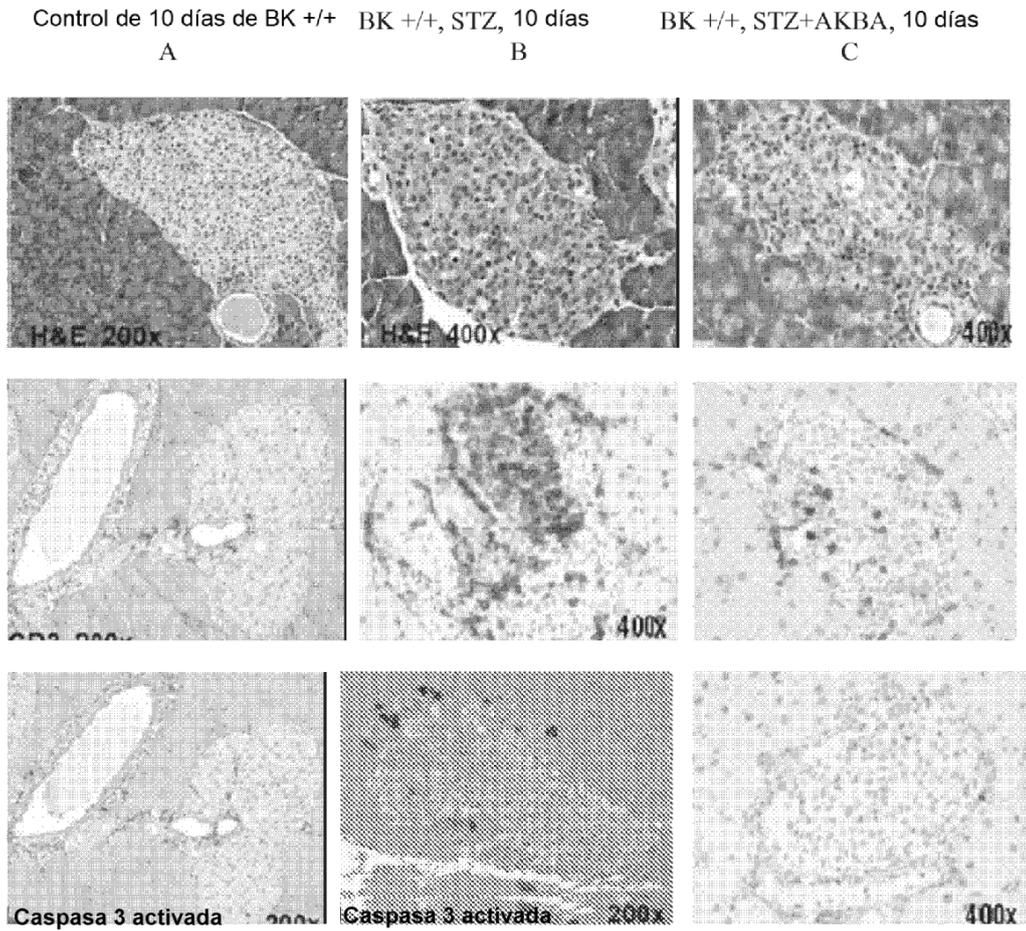


Fig. 3

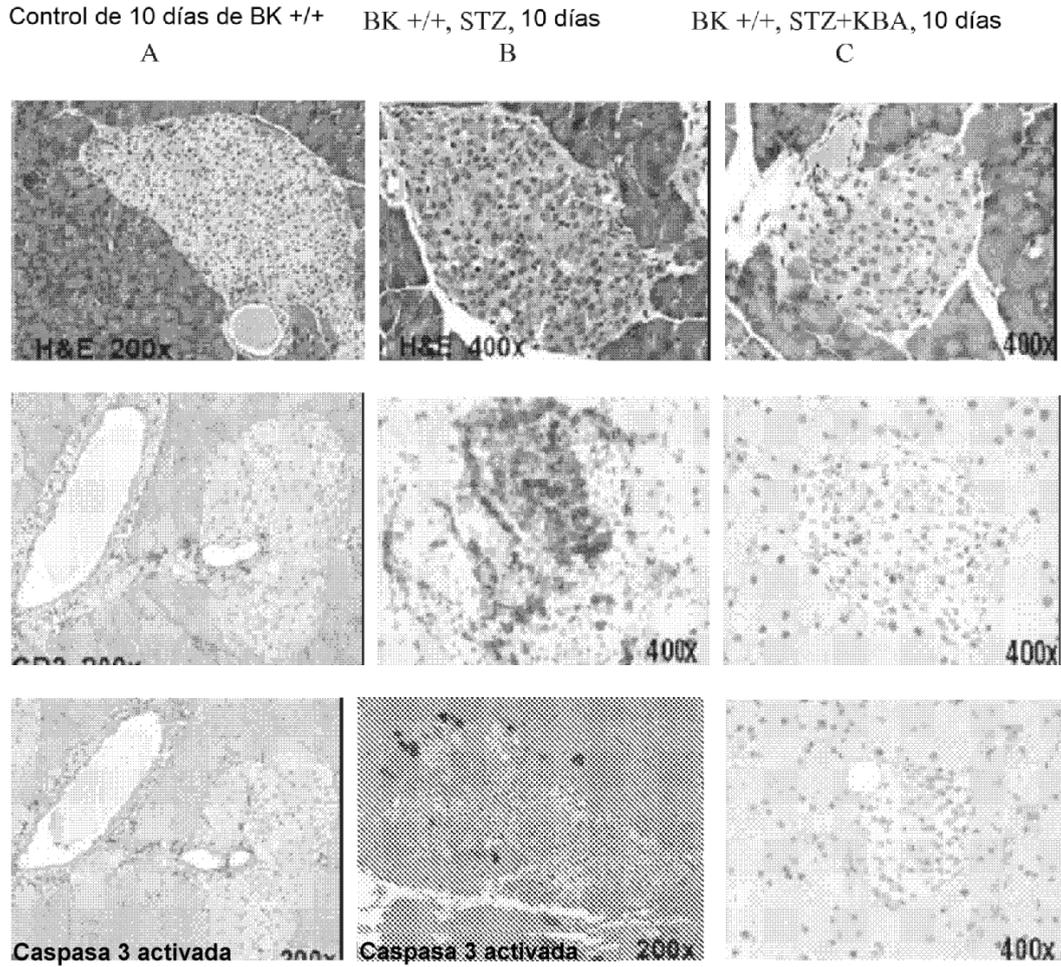


Fig. 4

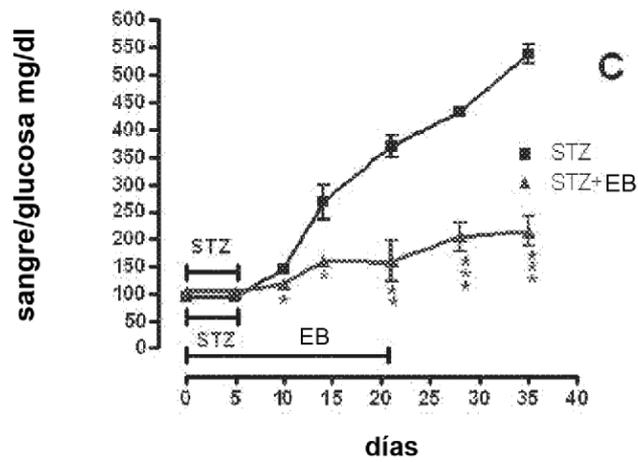
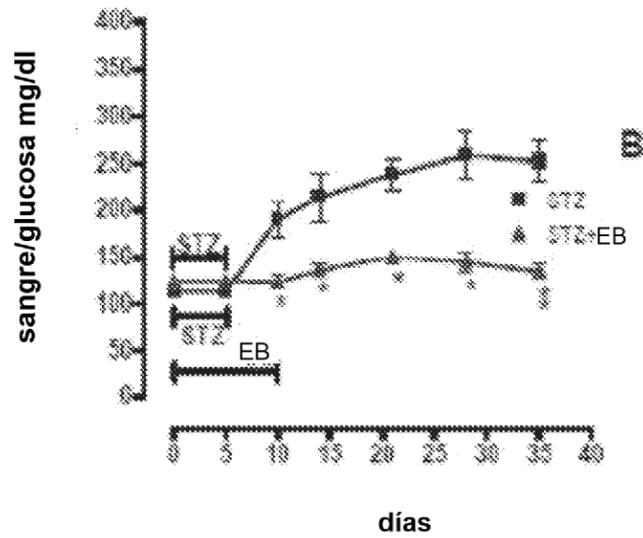
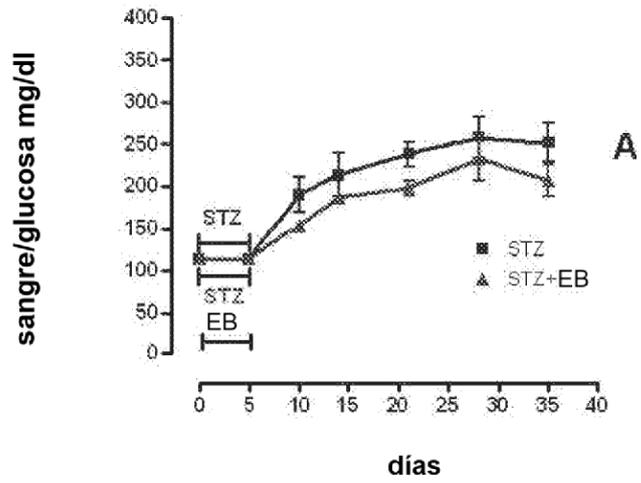


Fig. 5

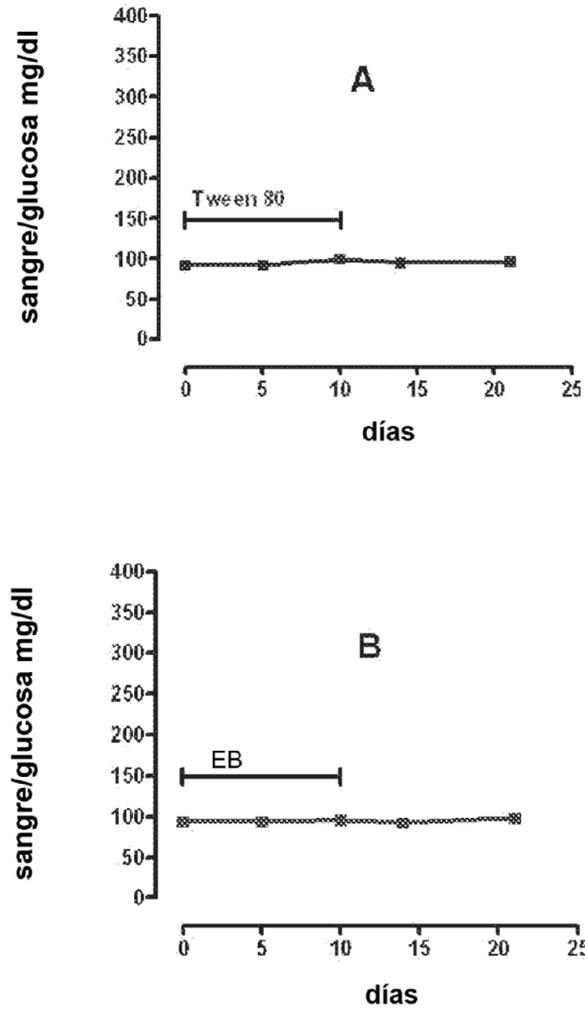


Fig. 6

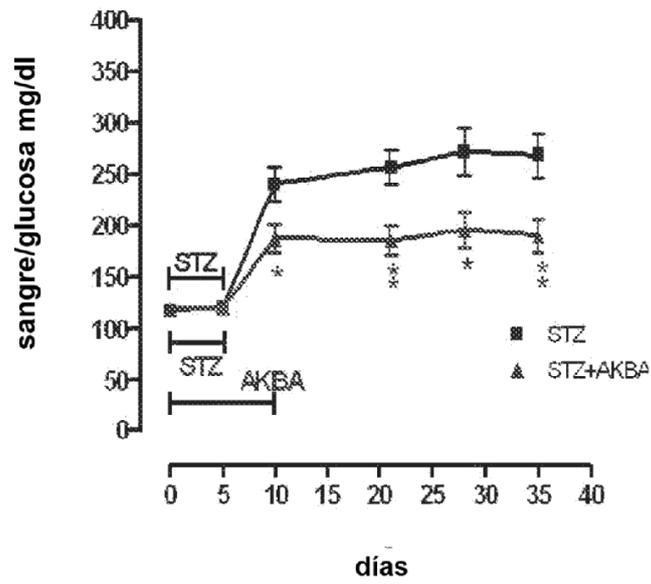


Fig. 7

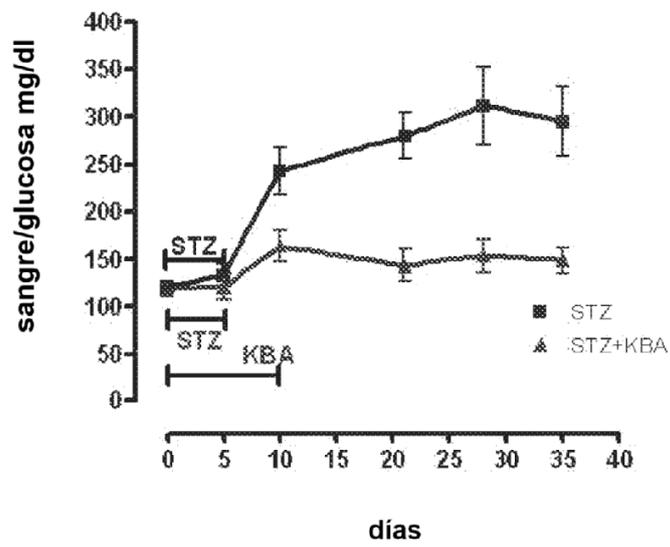


Fig. 8

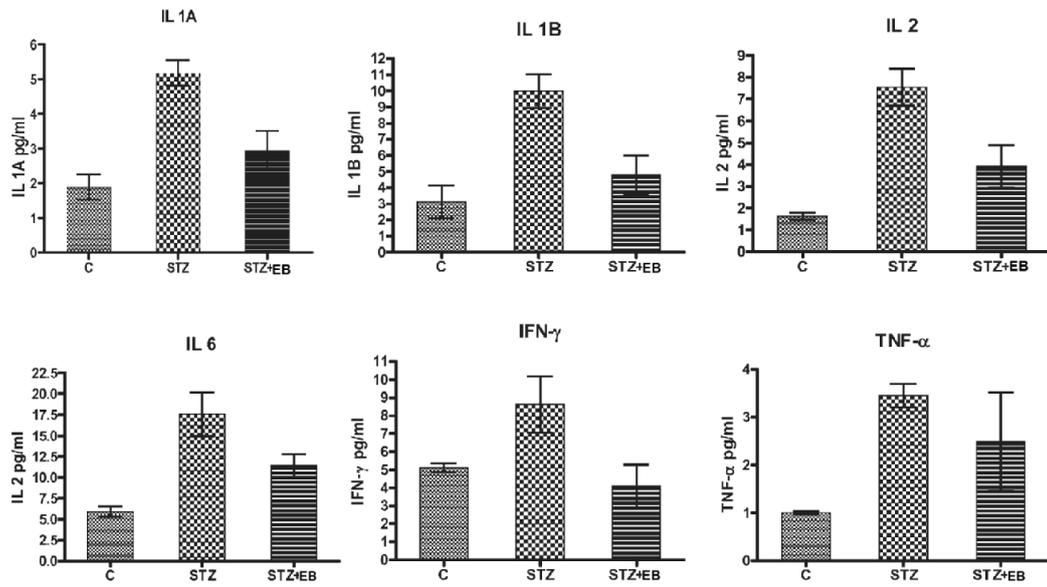


Fig. 9

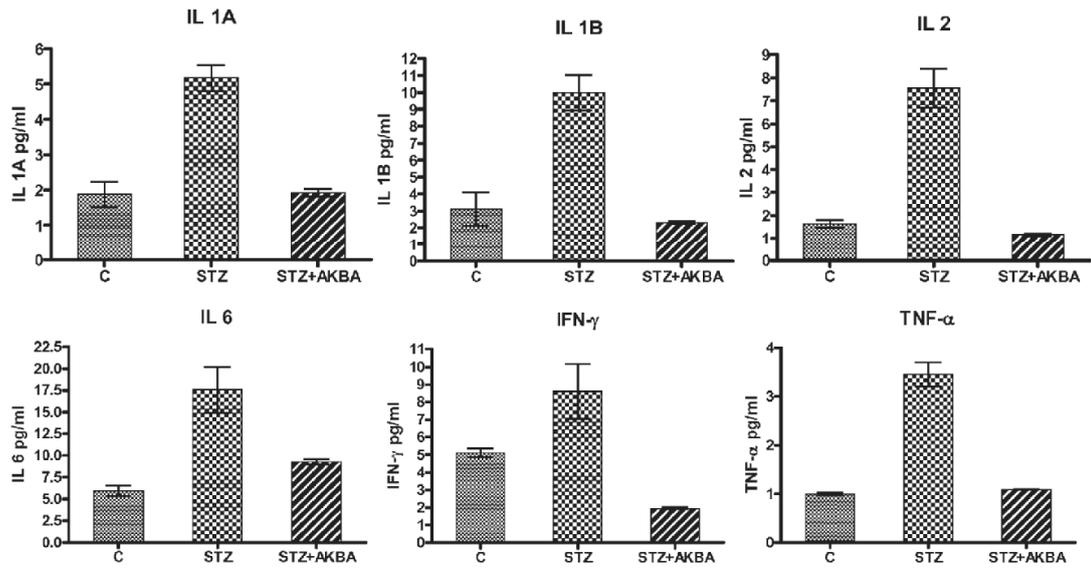


Fig. 10

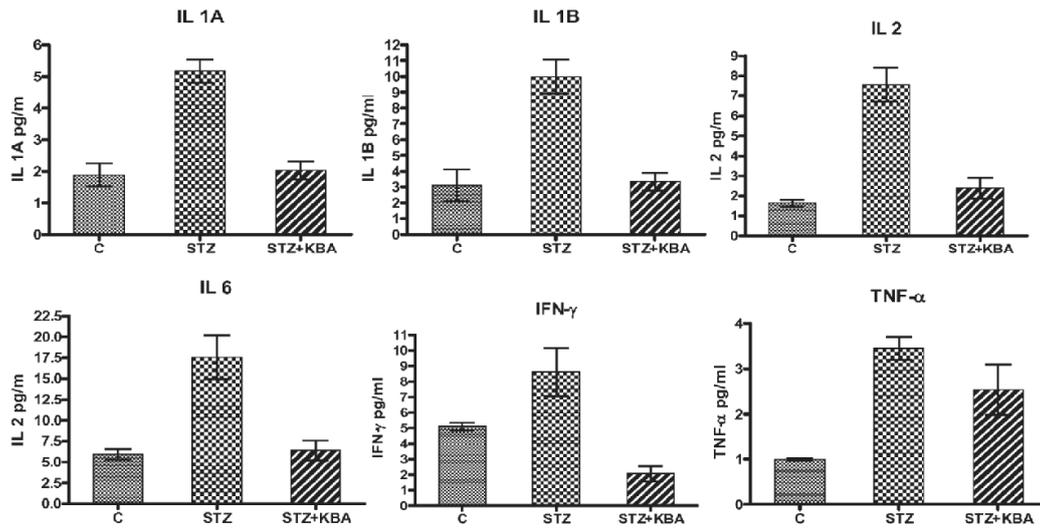


Fig. 11