

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 511 145**

51 Int. Cl.:

A23L 1/015 (2006.01)

A23L 1/29 (2006.01)

A23L 1/30 (2006.01)

A61K 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2011 E 11773225 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2627195**

54 Título: **Formulación de dispersión sólida de curcuminoides**

30 Prioridad:

14.10.2010 US 393206 P

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

22.10.2014

73 Titular/es:

ABBOTT GMBH & CO. KG (50.0%)

Max-Planck-Ring 2

65205 Wiesbaden, DE y

ABBOTT LABORATORIES (50.0%)

72 Inventor/es:

BREITENBACH, JÖRG;

KESSLER, THOMAS K.;

SCHNEIDER, KATRIN;

DAS, TAPAS;

SATHYA, SHREERAM;

CHUAH, AI MEY y

PATEL, GAURAV C.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 511 145 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

Formulación de dispersión sólida de curcuminoides

Campo de la invención

5 La curcumina es el curcuminóide principal de la especia India popular cúrcuma, la cual es un miembro de la familia del jengibre (Zingiberaceae). Otros curcuminoides de origen natural son la desmetoxicurcumina y la bis-desmetoxicurcumina. Los curcuminoides son polifenoles y son responsables del color amarillo de la cúrcuma. Los curcuminoides pueden existir en al menos dos formas tautoméricas, ceto y enol. La forma enol es más estable energéticamente en la fase sólida y en solución. La curcumina es prácticamente insoluble en agua a pH ácido y neutro, y se descompone rápidamente a pH alcalino. La curcumina es estable bajo condiciones de sequedad y también relativamente estable al calor.

10 La curcumina es un antioxidante muy poderoso. Su efecto antioxidante ha sido reportado como ocho veces más poderoso que el de la vitamina E. Un cierto número de estudios proveen evidencia acerca de las propiedades terapéuticas de los curcuminoides de origen natural y los derivados curcuminoides sintéticos, en particular en cuanto a su actividad anticáncer (por ejemplo, Pisano et al., *Mol Cancer*. 2010, 3;9(1):137; Bisht et al., *J Nanobiotechnology*. 2007, 5:3). También hay reportes sobre otras actividades farmacológicas de la curcumina incluyendo efectos antimicrobianos y antiinflamatorios (Begum et al., *J Pharmacol Exp Ther*. 2008, 326(1):196-208).

15 Aunque se han sugerido los curcuminoides para una variedad de aplicaciones terapéuticas y profilácticas, un impedimento principal en este desarrollo es la muy baja biodisponibilidad de la curcumina administrada oralmente. Por ejemplo, se ha reportado que los niveles en suero en humanos después de una dosis oral de 2 g de curcumina sola fueron bien indetectables o muy bajos. Las razones que contribuyen a este efecto son la baja estabilidad y pobre absorción de la curcumina en el tracto digestivo así como su rápido metabolismo, en particular en el hígado, y la eliminación sistémica rápida. Así, los niveles de curcumina en suero suficientes para provocar los efectos beneficiosos deseados de este compuesto no pueden ser logrados por el solo consumo de cúrcuma con los alimentos. La administración concomitante de la piperina, un inhibidor de las enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos, ha demostrado incrementar la absorción de curcumina y así la concentración en suero de curcumina. Sin embargo, es una ventaja significativa de esta metodología que el hecho de que la piperina induce la inhibición del metabolismo de fármacos puede llevar a efectos indeseados, en particular cuando se toman otras medicaciones. (Anand et al., *Mol Pharm* 2007 4(6):807-18; Shoba et al., *Planta Med* 1998 64(4):353:6).

20 Se han desarrollado diferentes formulaciones de curcumina para obviar la pobre solubilidad acuosa y/o biodisponibilidad oral de la curcumina. En 2007, una formulación encapsulada en nanopartículas poliméricas de curcumina ("nanocurcumina") con menos de 10 nm de tamaño de partícula ha sido reportada por Bisht et al., (*J Nanobiotechnology*. 2007, 5:3) para ser dispensable fácilmente en medio acuoso y por mostrar una eficacia comparable con la de la curcumina libre en modelos de línea celulares de cáncer humano. Una formulación de curcumina "en lípidos" ha sido descrita por Begum et al., (*J Pharmacol Exp Ther*. 2008, 326(1):196-208) para dar como resultado niveles de curcumina en plasma 11 veces más altos y niveles 4 veces más altos en el cerebro en comparación con dosis iguales de polvo de curcumina o de extractos de curcumina-piperina después de administración oral. En la WO 2010/010431 se describen formulaciones de curcumina líquidas y semisólidas autoemulsificante con base en un sistema de vehículo lipídico de ésteres de ácidos grasos PEG las cuales demuestran una biodisponibilidad mejorada en comparación con una suspensión acuosa de curcumina después de la administración oral a ratas. Las nanopartículas de curcumina y la curcumina enlazada a nanopartículas de quitosano fueron descritas por proveer biodisponibilidad oral mejorada de la curcumina en ratones en comparación con la curcumina administrada oralmente en aceite de oliva (WO 2010/013224. Paradkar et al., (*Int J Pharm*. 2004, 271(1-2):281-6) describe dispersiones sólidas de curcumina-PVP obtenidas por secado por aspersión que mostraron ratas de disolución incrementada en comparación con curcumina pura o mezclas físicas de curcumina. Las formulaciones de curcumina que incluyen una dispersión sólida de nanocristales en hidroxipropil celulosa, una dispersión sólida amorfa en hidroxipropilmetil celulosa y una nanoemulsión en una mezcla de solventes que comprende PEG400 ha sido descrita por Onoue et al. (*J Pharm Sci*. 2010, 99(4): 1871-81). Se ha reportado que cada una de estas tres formulaciones de curcumina mostró solubilidad mejorada en agua así como concentraciones de curcumina en plasma más altas en ratas después de administración oral en comparación con la curcumina cristalina pura.

25 La US 2006/067998 A se relaciona con un sistema de administración de fármacos coloidales, en donde la curcumina o un análogo respectivo es encapsulada en un lípido que forma una vesícula y en donde el sistema de administración de fármacos coloidal está presente en un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, solución salina.

30 La WO 2007/103435 A se relaciona con una composición curcuminóide que tiene una biodisponibilidad mejorada y comprende un curcuminóide, un antioxidante y un vehículo solubilizante en agua, farmacéuticamente aceptable y adicionalmente de manera opcional un inhibidor de la glucuronidación.

La CN 101361713 se relaciona con una preparación nanocrystalina que comprende curcumina y un agente con actividad superficial, en donde el agente con actividad superficial se disuelve primero en agua y luego la curcumina se dispersa dentro de dicha solución.

5 A pesar de las diversas metodologías descritas aquí existe aún una tremenda necesidad para proveer formulaciones de curcumina que permitan una biodisponibilidad óptima de la curcumina cuando se administra oralmente.

Resumen de la invención

Así, esta invención provee una formulación de curcuminoides, que comprende un producto de dispersión sólida procesado por fusión que comprende

- a) uno o más curcuminoides,
- 10 b) un polímero termoplástico nutricionalmente aceptable, y
- c) un fosfátido.

15 El producto de dispersión sólida comprende una matriz del polímero termoplástico nutricionalmente aceptable y la fosfatida en donde los curcuminoides están distribuidos homogéneamente. Además del producto de dispersión sólida, la formulación de curcuminoides puede comprender uno o más otros ingredientes, por ejemplo, aditivos u otros ingredientes nutricionalmente deseables.

La invención provee adicionalmente un método para producir la formulación de curcuminoides descrita aquí, que comprende:

- a) mezclar uno o más curcuminoides, un polímero termoplástico nutricionalmente aceptable, y un fosfátido;
- b) calentar la mezcla para obtener una fusión homogénea;
- 20 c) forzar la fusión así obtenida a través de una o más boquillas;
- d) permitir que la fusión se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

25 La invención también provee un producto nutricional fortificado con una formulación de curcuminoides tal como se describe aquí así como la formulación de curcuminoides descrita aquí para uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones tales como cáncer, condiciones que involucran una reacción inflamatoria, trastornos neurológicos, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, la formación de cálculos de colesterol e infestación por parásitos.

Breve resumen de las figuras

30 La figura 1 A-J muestra gráficas que ilustran las concentraciones de curcuminoides en plasma de ratas después de administración oral de curcuminoides. 4 a 5 ratas recibieron administración oral con una cantidad de formulación de curcuminoides # 1.1, # 1.2, # 2.1, # 2.2, # 3.1, # 3.2, # 3.3; # 4.1 o # 4.2 que comprende 20 mg de curcuminoides (Figura 1 A-I). Los sujetos de control recibieron la administración de 20 mg de curcuminoides cristalinos no formulados (Figura 1 J).

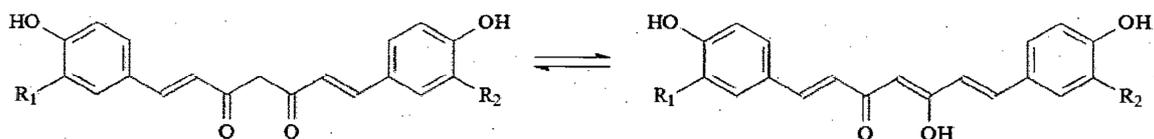
Descripción detallada de la invención

35 El término "curcuminoides", tal como se utiliza aquí, se refiere a curcumina y derivados de la misma y análogos de la misma. Estos incluyen derivados naturales y sintéticos de la curcumina, y cualquier combinación de más de un curcuminoides.

40 En particular, para los propósitos presentes, el término "curcuminoides" debe entenderse por abarcar compuestos que tengan un esqueleto 1,7-bis (4-hidroxifenil)-1,6-heptadien-3,5-diona o 1,7-bis(4-hidroxifenil)hept-4-en-3 en donde los grupos fenilo independientemente pueden portar uno o más residuos alcoxi, especialmente un residuo metoxi en la posición 3.

Los curcuminoides de origen natural comprenden la curcumina (1,7-Bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dien-3,5-diona), desmetoxicurcumina (1-(4-Hidroxifenil)-7-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-hepta-1,6-dien-3,5-diona) y bis-desmetoxicurcumina (1,7-Bis-(4-hidroxifenil)-hepta-1,6-dien-3,5-diona). Estos compuestos pueden existir en al menos dos formas tautoméricas, ceto y enol que tienen las siguientes fórmulas

45



en donde en la curcumina R_1 y R_2 son metoxi, en la desmetoxicurcumina R_1 es hidrógeno y R_2 es metoxi, y en la bis-desmetoxicurcumina R_1 y R_2 son hidrógeno.

- 5 Análogos de la curcumina incluyen aquellos derivados divulgados en la Patente de los Estados Unidos 6, 664,272 de Pisano et al., Mol Cancer. 2010, 3; 9(1):137, los cuales se incorporan aquí específicamente como referencia.

10 El término “nutricionalmente aceptable”, tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que no produce toxicidad aguda cuando la formulación de curcumina de la invención que la comprende es ingerida como suplemento para un producto nutricional, o es administrada oralmente en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones tales como el cáncer, condiciones que involucran una reacción inflamatoria, trastornos neurológicos, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, la formación de cálculos de colesterol e infestación por parásitos. De manera expeditiva, todos los componentes de la formulación de curcumina de la presente invención son nutricionalmente aceptables.

15 El polímero termoplástico nutricionalmente aceptable usado en el producto de dispersión sólida descrito aquí es un polímero capaz de actuar como un solvente fundible sólido. Forma una matriz para dispersión, y en particular para disolución, del curcuminoide. Preferiblemente dicho polímero es al menos parcialmente soluble o hinchable en medio acuoso, específicamente bajo las condiciones de uso, esto es, en particular bajo las condiciones fisiológicas en el tracto digestivo. Más preferiblemente, dicho polímero es un polímero soluble en agua.

El polímero termoplástico nutricionalmente aceptable puede ser seleccionado de

- 20 homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-pirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona (PVP), copolímeros de N-vinil pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo,

25 derivados de celulosa, tales como ésteres de celulosa, éteres de celulosa y éteres ésteres de celulosa, en particular metilcelulosa y etilcelulosa, hidroxialquilcelulosas, en particular hidroxipropilcelulosa, hidroxialquilalquilcelulosas, en particular hidroxipropilmetilcelulosa, ftalatos o succinatos de celulosa, en particular acetato ftalato de celulosa e hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa;

óxidos de polialquileo de alto peso molecular tales como óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno,

- 30 copolímeros de injerto de alcohol -polietileno glicol (disponibles como Kollicoat[®] IR de BASF SE, Ludwigshafen, Alemania);

copolímeros de injerto que comprenden un esqueleto poli (alquileo glicol) y un copolímero de acetato de vinilo/N-vinil caprolactama injertado sobre el esqueleto (disponible como Soloplus[®] de BASF SE, Ludwigshafen, Alemania);

35 poliacrilatos y polimetacrilatos tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetil-amino etilo, poli (hidroxialquil acrilato), poli (hidroxialquil metacrilato),

poliacrilamidas,

polímeros de acetato de vinilo tales como polímeros de acetato de vinilo y ácido cortónico, acetato de vinilo parcialmente hidrolizado (también denominado como “alcohol polivinílico” parcialmente saponificado),

alcohol polivinílico,

- 40 oligo y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos y goma de xantano,

polihidroxialcanoatos, por ejemplo, ácido polihidroxibutírico, ácido poliláctico y poli (lactideco-glicólido);

poliaminoácidos, por ejemplo, polilisina, poliasparagina,

proteínas y polipéptidos, tales como gelatina

o mezclas de uno o más de los anteriores.

De acuerdo con un aspecto de la invención, el polímero termoplástico nutricionalmente aceptable se selecciona de derivados de celulosa, especialmente hidroxialquil celulosa e hidroxialquil alquil celulosas.

5 Polímeros solubles en agua preferidos son por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel, Pharmacoat), polimetacrilato (Eudragit EO), hidroxipropilcelulosa (Klucel), o una polividona.

10 Polímeros solubles en agua especialmente preferidos son hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC (nombre INN: hipromelosa). Tal HPMC contiene suficientes grupos hidroxipropilo y metoxi para hacerlo soluble en agua. Los HPMC que tienen un grado de metoxi de sustitución desde aproximadamente 0.8 hasta aproximadamente 2.5 y una sustitución molar de hidroxipropilo de aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 3.0 son generalmente solubles
 15 en agua. El grado de metoxi de la sustitución se refiere al número promedio de grupos metil éter presentes por unidad de anhidro glucosa de la molécula de celulosa. La sustitución molar de hidroxipropilo se refiere al número promedio de moles de óxido de propileno que se han hecho reaccionar con cada unidad de anhidro glucosa de la molécula de celulosa. Preferiblemente se usa la hidroxipropilmetilcelulosa con baja viscosidad, esto es, aproximadamente 5 mPa·s, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa 2910 5 mPa·s. En el número de cuatro dígitos
 20 "2910" los primeros dos dígitos representan el porcentaje aproximado de grupos metoxi y el tercero y cuarto dígitos son la composición en porcentaje aproximada de grupos hidroxipropilo. 5 mPa·s es un valor indicativo de la viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20°C. HPMC adecuados incluyen los que tienen una viscosidad que va desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mPa·s, en particular desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 15 mPa·s, preferiblemente de aproximadamente 5 mPa·s. El tipo más preferido de HPMC que tiene una viscosidad de 5 mPa·s, es el HPMC 2910 5 mPa·s disponible comercialmente.

25 El término "fosfátido", tal como se utiliza aquí, se refiere a compuestos que son derivados de ácido glicero-3-fosfórico que contiene al menos un residuo O-acilo, O-alquilo o O-alk-1'-enilo unido a la unidad estructural glicerol y una cabeza polar hecha de una base nitrogenada, un glicerol, o una unidad inositol. Los términos "fosfátido", "glicerofosfolípido" y "fosfoglicérido" se utilizan de manera intercambiable. En una realización particular adicional de la invención el fosfátido comprendido en el producto de dispersión sólida descrito aquí es una lecitina. Las lecitinas son en particular fosfatidilcolinas, esto es, un grupo de fosfátidos compuestos de ácido fosfórico, colina y ácidos grasos.

30 De acuerdo con un aspecto de la invención, el producto de dispersión sólida comprende adicionalmente un poliol normalmente sólido, esto es, "normalmente sólido" significa que el poliol es sólido a NTP (Presión y temperaturas normales, esto es, 20°C y 1 atmósfera). El poliol normalmente sólido actúa como un agente de disminución del punto de fusión o del punto de ablandamiento y facilita la incorporación uniforme de los curcuminoides dentro de la matriz de dispersión sólida. Sin querer limitarse por la teoría, consideramos que el poliol normalmente sólido actúa como un plastificante para el polímero nutricionalmente aceptable y/o el poliol normalmente sólido inicialmente se funde y los otros componentes se disolverán en el fundido.

35 El poliol normalmente sólido puede ser seleccionado de, por ejemplo, polietilenglicoles de alto peso molecular.

Preferiblemente, sin embargo, dicho poliol es un azúcar alcohol. Un azúcar alcohol es una forma hidrogenada de carbohidrato, cuyo grupo carbonilo ha sido reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario. Dicho azúcar alcohol puede ser seleccionado de maltitol, manitol, sorbitol, lacticol, xilitol, eritritol e isomaltol. En una realización particular de la invención el poliol es isomaltol, también denominado como 1-O-alfa-D-glicopiranosil-D-manitol o Palatinit.

40 El producto de dispersión sólida descrito aquí puede comprender

- a) de 0.1 a 50%, por ejemplo de 5 a 30%, o de 10 a 20, en peso de los curcuminoides,
- b) de 20 a 95%, por ejemplo de 40 a 80%, en peso del polímero termoplástico nutricionalmente aceptable,
- c) de 5 a 50%, por ejemplo de 5 a 25%, en peso del fosfátido, y
- d) de 0 a 50%, por ejemplo de 1 a 30%, o de 5 a 15%, en peso del poliol normalmente sólido.

45 Pueden incluirse diversos aditivos en la formulación curcuminoides de la invención, por ejemplo, lubricantes, agentes de relleno, desintegrantes, conservantes o estabilizantes tales como antioxidantes, estabilizantes a la luz, consumidores de radicales y estabilizantes contra ataques microbianos, colorantes tales como colorantes azo, o pigmento inorgánicos tales como óxidos de hierro o dióxido de titanio, o colorantes de origen natural, reguladores de pH, así como compuestos que alteren o enmascaren el sabor y/o olor de la formulación curcuminoides tales como
 50 endulzantes, saborizantes y odorizantes.

Al menos parte de los curcuminoides están dispersados homogéneamente en la matriz del producto de dispersión sólida. Se prefiere particularmente que los curcuminoides en el producto de dispersión sólida estén presentes en un

5 estado esencialmente no cristalino. Esto abarca un estado en donde los dominios esencialmente amorfos de los curcuminoides están intercalados en la matriz y un estado en donde los curcuminoides están molecularmente dispersos en la matriz. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo a través del mismo o consiste de una fase (como se define en termodinámica), tal dispersión solida será llamada una “solución sólida” o una “dispersión molecular”. El estado de dispersión molecular corresponde a la homogenización máxima posible del curcuminóide en la matriz.

10 Pueden usarse métodos analíticos conocidos para investigar el estado de tales dispersiones sólidas, por ejemplo mediciones de calorimetría diferencial de barrido (DSC) o dispersión de rayos X en ángulo amplio (mediciones WAXS). La medición analítica por DSC de un estado esencialmente no cristalino omite el punto de fusión que se presenta con la sustancia cristalina pura y es usualmente endotérmica. Otra posibilidad para identificar un estado esencialmente no cristalino es la reducción en intensidad y/o ausencia de señales de difracción de rayos X típicos en los análisis WAXS.

15 La estabilidad de los curcuminoides es particularmente alta bajo condiciones de sequedad. Por lo tanto las formulaciones de curcumina de la invención, comprenden preferiblemente menos de 5% en peso, por ejemplo menos de 1% en peso, de agua. En una realización de la invención la formulación de curcumina es esencialmente anhidra.

20 El producto de dispersión sólida puede ser producido mezclando uno o más curcuminoides, un polímero termoplástico nutricionalmente aceptable, y un fosfátido, calentando la mezcla para obtener una fusión homogénea, y dejar que la mezcla se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida. Los términos “fusión” y “fundir” deben ser interpretados ampliamente. Para los propósitos presentes, estos términos no solamente significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido sino que también pueden referirse a una transición a un estado vítreo o un estado gomoso, y en el cual es posible para un componente de la mezcla embeberse más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el otro componente se disolverá en el fundido, formando así una solución, la cual, por enfriamiento, puede formar una solución sólida que tiene propiedades de disolución ventajosas. La mezcla y el calentamiento se llevan a cabo convenientemente en un mezclador o amasador el cual está encamisado para calentamiento.

Un método preferido para producir la formulación curcuminóide de la presente invención comprende:

- a) mezclar uno o más curcuminoides, un polímero termoplástico nutricionalmente aceptable, y un fosfátido;
- b) calentar la mezcla para obtener un fundido homogéneo;
- 30 c) forzar el fundido así obtenido a través de una o más boquillas;
- d) permitir que el fundido se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

Las etapas a) a c) pueden ser llevadas a cabo en uno o más de un aparato adecuado para este propósito, tal como un extrusor o un extrusor por amasado. Preferiblemente la combinación es sometida a una acción de mezcla en una sección de mezcla del extrusor.

35 Los extrusores son conocidos per se. Un extrusor comprende un alojamiento o cilindro dividido en varias secciones en una dirección longitudinal. En el lado corriente arriba del extrusor, se provee una abertura para alimentar polvos del curcuminóide, el polímero termoplástico nutricionalmente aceptable, el fosfátido y componentes adicionales tales como el poliol normalmente sólido y/o aditivos descritos anteriormente. Usualmente, se coloca una tolva en esta abertura, de tal manera que el polvo pueda ser alimentado fácilmente hacia el cilindro del extrusor. El cilindro termina en una dirección de transporte en un molde, en donde se expele la dispersión.

El extrusor comprende al menos un eje de rotación. Alternativamente, puede comprender dos hasta seis ejes de rotación. En realizaciones preferidas, el extrusor es un extrusor de tornillo gemelo. Los ejes pueden ser corrotatorios o contrarrotatorios, pero son preferiblemente corrotatorios. Los elementos de procesamiento dispuestos sobre ejes adyacentes se intercalan cercanamente.

45 Cada eje porta una pluralidad de elementos de procesamiento dispuestos axialmente uno tras el otro. Los elementos de procesamiento definen una sección de alimentación y transporte, al menos una sección de mezcla, y una sección de descarga. La sección de alimentación y transporte está posicionada más lejos corriente arriba, cerca a la tolva del extrusor y al menos una sección de mezcla está posicionada corriente abajo de la sección de alimentación y transporte, y la sección de descarga está posicionada más lejos corriente abajo, cercana a la abertura de descarga del extrusor. El término “corriente abajo” tal como se utiliza aquí, se refiere a la dirección en la cual el material está siendo transportado en el extrusor, esto es, la dirección de transporte.

Los elementos de procesamiento de la sección de alimentación y transporte así como la sección de descarga están formados por elementos tipo tornillo. Preferiblemente, estos elementos tipo tornillo forman un tornillo sinfín que tiene

la dirección de alimentación y una distancia de avance. Así, en la sección de alimentación y transporte el polvo es alimentado hacia el extrusor y transportado en la dirección corriente abajo, por ejemplo a una rata de alimentación de 0.5 a 1.5 h, preferiblemente de 0.5 a 1.0 kg/h.

5 En la sección de mezcla el material que se va a procesar es homogeneizado por mezcla o amasado. De manera adecuada, pueden utilizarse medios de paletas o bloques de amasado. Estos bloques de amasado consisten de discos de leva mutuamente opuestos a un ángulo en una dirección periférica. Los discos de leva tienen caras adyacentes que son perpendiculares a la dirección de transporte general en el extrusor. Alternativamente, las secciones de mezcla se definen por elementos de procesamiento que comprenden un elemento de mezcla que es derivado de un elemento tipo tornillo. Un elemento de mezcla "que es derivado de un elemento tipo tornillo" pretende significar un elemento cuya forma básica es la de un elemento de tornillo, pero que ha sido modificado de tal manera que ejerce un efecto de combinación o mezcla además del efecto de transporte.

En una realización preferida de la invención, el extrusor comprende una o más de una, por ejemplo tres o cuatro, secciones de mezcla, las cuales están conectadas por secciones de transporte intermedias formadas por elementos tipo tornillo.

15 El eje del extrusor puede comprender adicionalmente uno o más de una sección de vuelo reverso, preferiblemente dispuesta después de la (última) sección de mezcla y definida por elementos de vuelo reverso. Un elemento de vuelo reverso tiene un tornillo con un vuelo reverso con respecto a los elementos tipo tornillo que pueden ser dispuestos en la sección de alimentación y transporte que define la dirección de transporte general del extrusor. Así, el elemento de vuelo reverso transporta el material en una dirección opuesta con respecto a la dirección de transporte general del extrusor y sirve para crear suficiente retropresión para permitir un grado deseado de mezcla y/o homogenización. El elemento de vuelo reverso está diseñado para aprensar el material transportado en el extrusor. Por lo tanto puede ser llamado también un elemento de retropresión.

20 Las sustancias que son alimentadas al extrusor son fundidas con el fin de homogenizar el fundido y para dispersar o, preferiblemente, disolver el curcuminoide en la matriz eficientemente. "Fusión" significa la transición hacia un estado líquido o gomoso en el cual es posible que un componente sea embebido homogéneamente en el otro. La fusión involucra usualmente el calentamiento por encima del punto de ablandamiento del polímero. Usualmente, la temperatura de fusión máxima está en el rango de 90 a 180°C, preferiblemente 100 a 160°C.

25 El alojamiento del extrusor es calentado con el fin de formar un fundido a partir de las sustancias alimentadas al extrusor. Será evidente que las temperaturas de trabajo también serán determinadas por la clase de extrusor o la clase de configuración que se usa dentro del extrusor. Una parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor puede ser provista por elementos de calentamiento, mientras que la fricción y desgarramiento del material en el extrusor también puede proveer a la mezcla con una cantidad sustancial de energía y ayudar en la formación de una mezcla homogénea de los componentes.

30 Con el fin de obtener una distribución homogénea y un grado suficiente de dispersión del ingrediente activo, el fundido que contiene el curcuminoide se mantiene en el cilindro calentado del extrusor de fusión durante una longitud de tiempo suficiente.

35 De acuerdo con un aspecto de la invención, el cilindro del extrusor está dividido en varias zonas de calentamiento. La temperatura en estas zonas puede ser controlada con el fin de controlar la fusión de la dispersión. Preferiblemente, la porción del cilindro corriente arriba del primer elemento de mezcla o del primer elemento de vuelo reverso se mantiene a una temperatura inferior, por ejemplo, a una temperatura de aproximadamente 50 hasta aproximadamente 100°C, que la porción del cilindro corriente abajo del primer elemento de mezcla que se mantiene, por ejemplo aproximadamente 100 hasta aproximadamente 150°C.

40 La salida del extrudido del extrusor varía desde pastosa a viscosa. Antes de permitir que el extrudido se solidifique, el extrudido puede ser conformado directamente en virtualmente cualquier forma deseada. La conformación del extrudido puede ser llevada a cabo convenientemente mediante una calandra con dos rodillos contrarrotatorios los cuales mutuamente encajan las depresiones en su superficie. Puede lograrse un amplio rango de formas de tableta utilizando rodillos con diferentes formas de depresiones. Si los rodillos no tienen depresiones sobre su superficie, pueden obtenerse películas. Alternativamente, el extrudido es moldeado en la forma deseada por inyección, moldeo. Alternativamente, el extruido es sometido a una extrusión en perfil y cortado en piezas, bien sea antes (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

45 Opcionalmente, el producto de dispersión sólida resultante es molido o triturado en gránulos. Los gránulos pueden ser entonces compactados. Compactar significa un proceso mediante el cual una masa en polvo que comprende los gránulos es condensada bajo alta presión para obtener un compacto con baja porosidad, por ejemplo una tableta. La compresión de la masa de polvo se hace usualmente en una prensa para tabletas, más específicamente en un molde de acero entre dos troqueles móviles.

Puede contemplarse un cierto número de usos para las formulaciones curcuminoides de la presente invención. En particular, las formulaciones curcuminoides de la invención pueden utilizarse en el sector nutricional y farmacéutico para animales tanto humanos como no humanos. Por ejemplo, dichas aplicaciones comprenden el uso de las formulaciones de curcumina en el tratamiento o profilaxis de enfermedades y condiciones que incluyen cáncer, en particular tumores sólidos tales como carcinoma colorrectal, de pulmones, de seno, pancreático y de próstata. Usos farmacológicos potenciales adicionales están en el tratamiento o profilaxis de condiciones que involucran una reacción inflamatoria tal como artritis, trastorno neurológicos tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, la formación de cálculos de colesterol e infestación por parásitos tales como Plasmodium (por ejemplo, patógeno de la malaria), *Trypanosoma* y *Leishmania*. Para estos propósitos, las formulaciones de la invención pueden ser administradas solas, por ejemplo como suplementos dietarios, junto con excipientes adicionales, fármacos o como ingredientes alimenticios.

Para administración oral de las formulaciones de la invención puede utilizarse una variedad de formas de dosificación que comprende formas líquidas o semisólidas tales como emulsiones, microemulsiones y suspensiones, y formas sólidas tales como gránulos, cápsulas, pellas, polvos o tabletas.

Las emulsiones o microemulsiones pueden ser del tipo aceite en agua o agua en aceite y contener formulaciones de la invención como fase dispersa o dispersante. Estas emulsiones o microemulsiones pueden ser estabilizadas mediante la presencia de emulsificantes conocidos para ser usados para este propósito.

Los gránulos consisten en granos sólidos de formulaciones de la invención, representando cada grano un aglomerado de partículas en polvo. Se utiliza preferiblemente un lubricante en la compactación de los gránulos. Lubricantes adecuados son seleccionados de polietilenglicol (por ejemplo, que tengan un PM desde 1000 a 6000), estearatos de magnesio y calcio, estearil fumarato de sodio, y similares. Al usuario pueden ofrecerse preparaciones de dosis individuales, por ejemplo gránulos empacados en una pequeña bolsa (*sachet*), una bolsa de papel o una botella pequeña, o preparaciones de dosis múltiples que requieren dimensiones apropiadas. Sin embargo, en muchos casos, tales gránulos no representan la forma real del fármaco, sino que son intermediarios en la manufactura de formas particulares del fármaco, por ejemplo gránulos para tableta que van a ser comprimidos en forma de tabletas, gránulos para cápsulas que van a ser empacados en cápsulas de gelatina dura, o gránulos instantáneos o gránulos para suspensión oral para ser puestos en agua antes de la ingesta.

Como cápsulas, las formulaciones de la invención se empacan usualmente en una cubierta dura compuesta de dos piezas que se acoplan entre sí o de una cubierta cerrada de una pieza blanda, la cual puede variar en forma y tamaño. Es de la misma forma posible que las formulaciones de la invención sean empacadas o envueltas o embebidas en una matriz en polímeros adecuados, por ejemplo microcápsulas y microesférulas. Las cápsulas duras y blandas consisten principalmente de gelatina, mientras que esta última tiene un contenido adecuado de sustancias plastificantes tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas en gelatina duras se utilizan para recibir formulaciones de la invención que tienen una consistencia sólida, por ejemplo gránulos, polvo o pellas. Las cápsulas de gelatina blandas son particularmente adecuadas para formulaciones con una consistencia semisólida y, si se requiere, también una consistencia líquida viscosa.

Las pellas son gránulos de formulaciones de la invención en el rango de tamaño de partícula de aproximadamente 0.5 a 2 mm de diámetro se prefieren, tanto como una distribución de tamaño de partícula estrecha, y con una forma esencialmente redonda, preferiblemente de 0.8 a 1.2 mm.

Las tabletas son preparaciones sólidas en particular para uso oral. El significado de "administración oral" dentro del marco de la presente invención es, en particular, el del término "administración peroral" o "ingestión", así las tabletas son para absorción o acción del curcuminoides en el tracto gastrointestinal. Realizaciones particulares son tabletas cubiertas, tabletas sin capa, tabletas laminadas, tabletas con liberación modificada del curcuminoides, tabletas de matriz, tabletas efervescentes, tabletas masticables o píldoras. Las formulaciones de la invención comprenden usualmente al menos una parte de los excipientes necesarios para las tabletas, tales como aglomerantes, agentes de relleno, deslizantes y lubricantes, y desintegrantes. Las tabletas de las formulaciones de la invención también pueden comprender, si es necesario, otros excipientes adecuados, por ejemplo, excipientes que ayuden en la formación de las tabletas tales como lubricantes y deslizantes, por ejemplo, estearatos de magnesio, aluminio y calcio, talco y siliconas, grasas animales o vegetales, especialmente en forma hidrogenada y aquellas que son sólidas a temperatura ambiente. Las tabletas cubiertas comprenden adicionalmente materiales de recubrimiento adecuados, por ejemplo agentes de recubrimiento en película con auxiliares de recubrimiento, especialmente los mencionados a continuación. Las tabletas recubiertas incluyen, en particular, tabletas recubiertas con azúcar y tabletas recubiertas con película.

Los polvos son sólidos finamente dispersos de formulaciones de la invención con tamaños de partícula usualmente de menos de 1 mm. Las definiciones anteriores acerca de los gránulos se aplican de manera correspondiente.

Las formulaciones curcuminoides de la presente invención muestran biodisponibilidad oral mejorada en comparación con los curcuminoides cristalinos no formulados. La biodisponibilidad oral puede ser determinada en experimentos

que involucran administración oral de la formulación curcuminoide de la invención (o una cantidad correspondiente de curcuminoides no formulados) a un sujeto y la medición del nivel de curcuminoides en una muestra biológica obtenida del sujeto con el tiempo, en donde la muestra biológica puede ser privada de un fluido corporal; por ejemplo suero, plasma, sangre entera o fluido cerebroespinal, y/o un tejido, por ejemplo, de cerebro, hígado, riñón o corazón. Para análisis, el nivel de curcuminoide en el fluido o tejido corporal examinados puede ser representado de manera gráfica contra el tiempo, y puede calcularse el área bajo la curva (AUC) por ejemplo el área total bajo la curva de $t = 0$ (tiempo de administración) a $t = \infty$ ($= AUC_{0-\infty}$), o el área bajo la curva dentro de un periodo de tiempo definido, por ejemplo, de $t = 0$ a $t = 6$ h (AUC_{0-6h}). En general, un AUC más alto con respecto al AUC obtenido por administración de curcuminoides cristalinos no formulados indica una biodisponibilidad mejorada. La biodisponibilidad absoluta puede ser calculada a partir de los datos de AUC resultantes como un porcentaje con base en los datos de AUC correspondientes obtenidos a partir de la administración intravenosa de curcuminoides.

En aspectos particulares de la invención, la cantidad de curcuminoide en la sangre, determinada como AUC_{0-6h} , después de una administración oral individual de una dosis de la formulación curcuminoide de la presente invención correspondiente a 20 mg de curcuminoides totales a un sujeto humano o a un sujeto animal, preferiblemente a una rata, es significativamente más alta que después de la administración oral de la misma cantidad de curcuminoides cristalinos no formulados, preferiblemente al menos 2 veces, al menos 3 veces, al menos 4 veces, al menos 6 veces, al menos 8 veces, al menos 10 veces, o al menos 15 veces, y por ejemplo, hasta 30 veces más alta.

Tal como se utiliza aquí, la cantidad de curcuminoide en la sangre que es "significativamente más alta" significa un incremento estadísticamente significativo de este parámetro en sujetos después de la administración oral de 20 mg de curcuminoide comprendidos en la formulación de la invención en comparación con el control (20 mg de curcuminoides cristalinos no formulados). Una prueba estadística conocida en la técnica, tal como ANOVA o prueba t de Student, puede utilizarse para determinar el significado de esta diferencia, en donde el valor t es al menos <0.1 , <0.05 , <0.01 , <0.005 , <0.001 o <0.0001 .

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación y análisis de productos de dispersión sólida para formulaciones de curcuminoides

Aparato:

Extrusor de tornillo gemelo ZSK, 18 MEGAlab (Coperion) equipado con un alimentador gravimétrico y un molde de filamento con un diámetro de 3 mm

Configuraciones de tornillo A y B como se describe a continuación

Para el experimento descrito a continuación se aplicaron dos tipos alternativos de ejes de extrusor con diferentes configuraciones de tornillo. Cada tipo de eje portaba un cierto número de elementos de procesamiento dispuestos axialmente uno detrás del otro a lo largo de la longitud total del eje dispuestos en tres secciones. Aproximadamente una tercera parte del eje posicionado más lejos corriente arriba era una sección de alimentación y transporte seguida por aproximadamente un tercio adicional que comprende varias secciones de mezcla conectadas por secciones de transporte intermedias. Las secciones de mezcla comprenden bloques de amasado que consistían de discos de leva mutuamente opuestos en un ángulo en una dirección periférica. El aproximadamente un tercio del eje posicionado más lejos corriente abajo era una sección de descarga.

La configuración de tornillo A comprendía cuatro secciones de mezcla. La configuración de tornillo B comprendía tres secciones de mezcla y era más agresiva que la configuración de tornillo A debido a la presencia de elementos de retropresión diseñados para intensificar la mezcla y/o homogenización.

El cilindro del extrusor estaba dividido en cinco zonas de calentamiento. Las zonas de calentamiento 1 y 2 cubrían la sección de alimentación y transporte. Las secciones de mezcla y las secciones de descarga estaban localizadas en las zonas de calentamiento 3 a 5.

Materiales:

Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC 2910 5 mPas-s)

Lecitina (Ultralec[®] F Lecitina)

Isomaltol (Isomalt PF)

Curcuminoides (Complejo curcumina C3, Sabinsa)

Procedimiento:

5 Se prepararon cuatro diferentes premezclas en polvo, #1, #2, #3 y #4, de 1.5 kg cada una, por mezcla manual de los ingredientes mostrados en la Tabla 1 en una bolsa de PE. Las muestras de las premezclas fueron alimentadas separadamente al extrusor de tornillos gemelos. La extrusión del fundido fue llevada a cabo bajo las condiciones resumidas en la Tabla 2. Las muestras fueron probadas en cuanto a curcuminoides cristalinos residuales después de la extrusión (Tabla 3). No se detectó cristalinidad en los productos de dispersión sólida resultantes del procesamiento de las muestras #1.1, #1.2, #2.1 y #2.2 que tienen una carga de curcuminoide de 10% de p/p. Los productos de dispersión sólida de la muestra #3.1-3 y #4.1-3 con una carga de curcuminoide de 20% p/p mostraron diversos niveles de cristalinidad en curcuminoide residual relacionados con y consistentes con los parámetros de proceso aplicados.

10

Tabla 1: Composición de premezclas

Premezcla	Materia prima	Cantidad [% p/p]	Cantidad [g]
#1	HPMC	60	900
	Isomaltol	10	150
	Lecitina	20	300
	Curcuminoides	10	150
#2	HPMC	75	1125
	Isomaltol	5	75
	Lecitina	10	150
	Curcuminoides	10	150
#3	HPMC	50	750
	Isomaltol	10	150
	Lecitina	20	300
	Curcuminoides	20	300
#4	HPMC	65	975
	Isomaltol	5	75
	Lecitina	10	150
	Curcuminoides	20	300

Tabla 2: Parámetros utilizados para la extrusión en fusión

Muestra	Rata de alimentación [kg/h]	Vacío [mbar]	Velocidad de tornillo [rpm]	Torque [%]	Perfil de temperatura de la zonas de calentamiento 1-5 [°C]	Temperatura de fusión en molde [°C]	Configuración de tornillo
#1.1	0.75	non	200	12	50/100/130/140/140	142	A
#1.2	0.75	500	150	11-12	50/100/130/140/140	144	A
#2.1	0.75	non	200	14-15	50/100/130/140/150	155	A
#2.2	0.75	non	150	33	50/100/130/140/150	158	B
#3.1	0.75	540	150	21	50/100/120/130/140	145	B
#3.2	1.1	540	150	30	50/100/120/130/140	144	B
#3.3	0.75	560	125	29	50/90/110/120/130	134	B
#4.1	0.75	non	125	32	50/90/110/120/130	137-139	B
#4.2	0.75	non	124	52	50/90/100/110/120	122	B

Tabla 3: Producto después de la extrusión en fusión

Muestra	Color de filamento	Comentario	Cristalinidad de curcuminoide (media de n=2)*
#1.1	Marrón	Aglomerados amarillos,	Por debajo del límite de detección
#1.2	Marrón más claro	más quebradizos	Por debajo del límite de detección
#2.1	Marrón	Buena homogeneidad	Por debajo del límite de detección
#2.2	Marrón oscuro	Aglomerados amarillos	Por debajo del límite de detección
#3.1	Marrón	Aglomerados amarillos	~ 11%
#3.2	Amarillo/marrón	Menos aglomerados	~ 20%
#4.1	Marrón claro	Suave, homogéneo	~ 11%
#4.2	Amarillo/naranja	Suave, homogéneo	~ 28%

*% de cristalinidad de curcuminoide con base en la cantidad total de curcuminoide

5 **Ejemplo 2:** biodisponibilidad de formulaciones de curcuminoide administradas oralmente en ratas animales:

- Se obtuvieron ratas adultas Sprague Dawley (14 – 16 semanas de edad, peso corporal promedio 260 – 280 g) de Harlan Laboratories, Holanda. Las ratas fueron aclimatadas a las condiciones del área de estudio durante 3 días antes de la dosificación. Los animales fueron alojados en jaulas de policarbonato y mantenidas en condiciones ambientales controlados con luz y ciclos de oscuridad de 12 horas. La temperatura y humedad del cuarto varió entre 21 a 24°C y 50 a 70%, respectivamente. Los animales fueron alimentados con comida en pellas para ratas *ad libitum*

10

excepto cuando fueron sometidos a ayuno y se les proveyó agua fresca. Los animales fueron sometidos a ayuno durante 12 horas antes de la administración de la dosis.

Diseño del estudio:

5 Cada grupo de dosificación consistió de 5 ratas. Las ratas recibieron la implantación de una cánula en la vena yugular para la toma de muestra de sangre. La preparación quirúrgica fue llevada a cabo bajo anestesia dos días antes de la dosificación según protocolos aprobados. En un estudio típico, los animales fueron dosificados oralmente con la sustancia de prueba. Se tomaron muestras de sangre antes de la dosificación y 15, 30, 60, 90, 120, 240 y 360 minutos después de la dosificación. Se utilizó K2-EDTA como anticoagulante. Las muestras de sangre fueron recolectadas de la vena yugular de ratas con cánula en todos los casos. El plasma fue recolectado por 10 centrifugación y almacenado a -80°C hasta el bioanálisis. El bioanálisis cuantitativo de los curcuminoides formulados en las muestras de plasma fue procesado utilizando la precipitación de proteína con acetonitrilo y analizadas por LC-MS/MS.

Muestras de prueba:

15 - formulaciones de curcuminoides: muestras #1.1, #1.2, #2.1, #2.2, #3.1, #3.2, #3.3, #4.1 y #4.2, preparadas como se describió en el ejemplo 1, almacenadas a 4°C hasta el uso.

- control: curcuminoides cristalinos no formulados.

Dosificación de muestras de prueba:

20 En el día de la dosificación, se prepararon soluciones de dosificación mezclando la muestra de prueba respectiva con 0.25% de carboximetilcelulosa en H₂O. Cada animal recibió la administración oralmente con ~2.5 ml de solución de dosificación que contenía 20 mg de curcuminoides:

Determinación de curcuminoides en el plasma de las ratas:

25 Se precipitaron 0.1 ml de plasma utilizando 0.25 ml de acetonitrilo que contenía warfarina (1000 µg/ml) como estándar interno. La proteína precipitada fue eliminada por centrifugación y la fracción sobrenadante fue analizada por LC-MS/MS. A continuación se dan los detalles del bioanálisis:

- LLOQ de curcumina: 30:23.ng/ml ULOQ:3415 ng/ml
- LLOQ desmetoxicurcumina: 9.339 ng/ml ULOQ: 1055 ng/ml
- LLOQ de bis-desmetoxicurcumina: 1.676 ng/ml ULOQ: 189.0 ng/ml
- Valor r²: plasma: -0.9800
- Instrumentación: API 4000 LC-MS/MS con versión 1.4.2 Analyst
- 30 • Modo: modo ESI negativo
- Tipo de experimento: MRM
- Tipo de fuente de ión & modo de ionización: ESI

Tabla 4: Detalles de transición en LC-MS/MS

Analito	Transición MS/MS	Intervalo (msec)	DP (Voltios)	EP (Voltios)	CE (Voltios)	CXP (Voltios)
Curcumina	367/133.90	150	-63	10	-43	-7
Desmetoxi curcumina	306.9/118.90	150	-60	10	-24	-7
Bis-desmetoxi curcumina	306.9/118.9	150	-60	10	-24	-7
Curcumina glucurónido	543./134.0	150	-63	10	-43	-7

(continuación)

Analito	Transición MS/MS	Intervalo (msec)	DP (Voltios)	EP (Voltios)	CE (Voltios)	CXP (Voltios)
Desmetoxi glucurónido	513.0/118.9	150	-58	10	-24	-7
Bisdesmetoxi glucurónido	483.0/118.9	150	-60	10	-24	-7
Warfarina ISTD	307.2/161.2	150	-85	10	-43	-9

Calentador de interfaz	Fuente de ión (GS1)	CAD	CUR	TEM	IS	GS2
ON	5	6	10	450	5500	45

 Condiciones de HPLC

- Tipo de HPLC: Shimadzu UFLC (XR)
- 5 • Columna: Agilent Eclipse XDB C18; 100x 4.6 mm; 5 μ
- Volumen de inyección: 15 μ l
- Temperatura de automuestreador y columna: automuestreador 5°C; temperatura de columna 40°C
- Fase móvil A: ácido fórmico al 0.1%
- Fase móvil B: ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo
- 10 • Rata de flujo 1.0 ml/minuto con división a 80:20 (20% hacia masa)
- Tiempo de análisis total de la muestra: 10.0 minutos

Determinación de la concentración de curcuminoide glucurónido en plasma:

En este estudio, se observó que los curcuminoides eran convertidos rápidamente a conjugados de glucurónido en plasma de rata. Puesto que los estándares de referencia para los curcuminoides glucurónidos no estaban disponibles, estos conjugados fueron generados *in vitro* utilizando la fracción S9 de hígado de rata y purificados posteriormente. Los curcuminoides glucurónidos fueron cuantificados utilizando el coeficiente de extinción molecular reportado para la curcumina ($4.88 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a 420 nm). (Nuestro hallazgo de que la curcumina glucurónido mostró una absorción máxima de 254 nm, similar a los curcuminoides sugiere fuertemente que la conjugación glucurónido no afecta las propiedades espectrales del cromóforo en la molécula de curcumina). Puesto que la respuesta en LC-MS/MS para la curcumina y su conjugado glucurónido no fue similar, se aplicó un factor de corrección de 60 para obtener niveles aproximados de curcuminoides glucurónidos formados en plasma de rata. (Dicho factor de corrección fue determinado como la relación del recuento del área de pico obtenida para cantidades similares (~1.4 ng) de curcumina (recuento de área de pico: 613007) y su conjugado glucurónido (recuento de área de pico: 10103)).

25 Análisis de datos y determinación de parámetros PK

Los datos obtenidos del bioanálisis fueron analizados utilizando WinNonlin (V5.2.1) para determinar diversos parámetros de PK tales como K_{el} , $t_{1/2}$, T_{max} , C_{max} , AUC_{0-6h} , y $AUC_{0-\infty}$.

Resultados:

30 Los niveles calculados de curcuminoides (curcuminoides glucurónidos totales) en plasma de rata en medios de 0 minutos hasta 360 minutos después de la administración de la solución de dosificación y los respectivos parámetros farmacocinéticos se muestran en la Figura 1 A-J y la Tabla 5.

ES 2 511 145 T3

Tabla 5: Parámetros farmacocinéticos para administración oral de formulaciones de curcuminoides a ratas

Muestra de prueba/número de ratas		Kel [1/h]	T _{1/2} [h]	T _{max} [h]	C _{max} [ng/ml]	AUC _{0-6h} [h·ng/ml]	AUC _{0-∞} [h·g/ml]
#1.1 / 5	Media	0.77	0.90	1.50	3947	7401	7493
	STDEV ¹⁾	0.04	0.05	0.35	737	585	587
#1.2 / 4 ²⁾	Media	0.74	0.95	0.88	2945	4706	4751
	STDEV	0.10	0.13	0.22	310	384	381
#2.1 / 5	Media	0.72	0.97	2.00	3743	7357	7547
	STDEV	0.08	0.11	0.00	523	1635	1671
#2.2 / 5	Media	0.82	0.85	1.10	3795	6639	6702
	STDEV	0.07	0.08	0.55	633	637	642
#3.1 / 3 ²⁾	Media	0.64	1.24	2.00	1593	3501	3738
	STDEV	0.24	0.60	0.00	179	549	361
#3.2 / 4 ²⁾	Media	1.08	0.67	0.50	1439	1939	1945
	STDEV	0.26	0.19	0.35	406	851	850
#3.3 / 5	Media	0.46	1.66	1.00	809	1455	1597
	STDEV	0.15	0.61	0.61	332	339	373
#4.1 / 5	Media	1.20	0.63	0.35	1377	2149	2155
	STDEV	0.38	0.20	0.14	617	720	723
#4.2 / 4 ²⁾	Media	0.68	1.05	1.38	1624	3403	3502
	STDEV	0.11	0.18	0.25	355	531	521
Control / 5	Media	1.06	0.67	1.00	174	377	419
	STDEV	0.19	0.12	0.00	57	114	109

¹⁾ STDEV = Desviación estándar

²⁾ #1.2/animales-3, #3.1/animales-8, #3.2/animales-4, y #4.2/animales-5 fueron excluidos del cálculos de las medias y desviaciones estándar.

REIVINDICACIONES

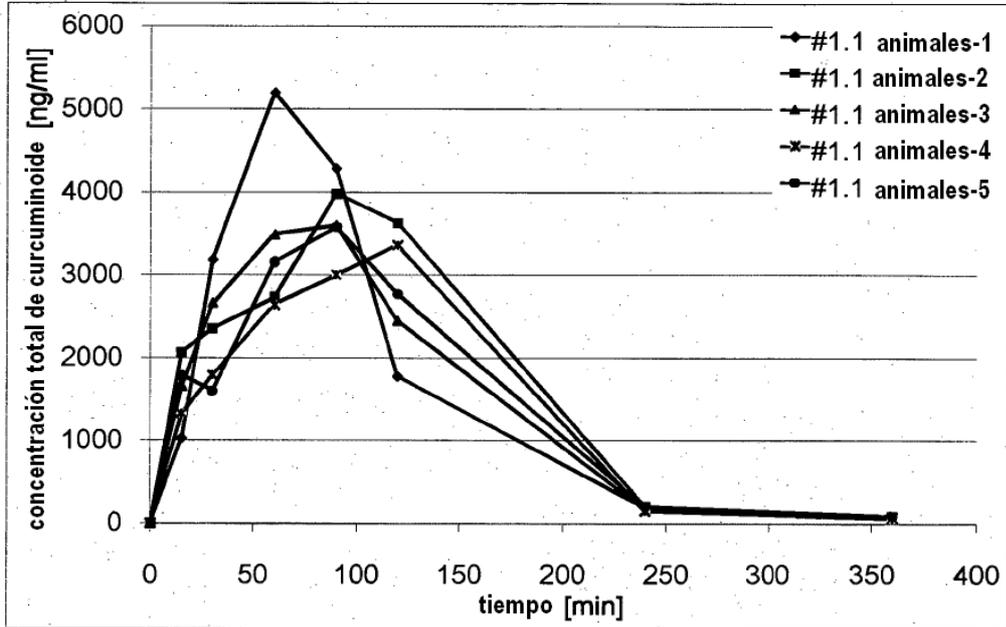
1. Una formulación de curcuminoide, que comprende un producto de dispersión sólida procesado por fusión que comprende
 - a) uno o más curcuminoides,
- 5 b) un polímero termoplástico nutricionalmente aceptable, y
 - c) un fosfátido.
2. La formulación curcuminoide de la reivindicación 1, en donde el producto de dispersión solida comprende adicionalmente un poliol normalmente sólido.
- 10 3. La formulación curcuminoide de la reivindicación 1 o 2, en donde los curcuminoides están presentes en un estado esencialmente no cristalino.
4. La formulación curcuminoide de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el producto de dispersión sólida procesada por fusión comprende
 - a) de 0.1 a 50% en peso de los curcuminoides,
 - b) de 20 a 95% en peso del polímero termoplástico nutricionalmente aceptable,
 - 15 c) de 5 a 50% en peso de fosfátido, y
 - d) de 0 a 50% en peso del poliol normalmente sólido.
5. La formulación curcuminoide de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el polímero termoplástico nutricionalmente aceptable es seleccionado del grupo consistente de homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, derivados de celulosa, óxidos de polialquilenos de alto peso molecular, copolímeros de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, copolímeros de injerto que comprenden un esqueleto poli (alquilen glicol) y un copolímero de injerto de acetato de vinilo/N-vinil caprolactama sobre el esqueleto, poliacrilatos y polimetacrilatos, poliacrilamidas, polímeros de acetato de vinilo, alcohol polivinílico, oligo y polisacáridos, polihidroxicanoatos, poliaminoácidos, proteínas y polipéptidos y mezclas de los anteriores.
- 20 6. La formulación curcuminoide de la reivindicación 5, en donde el polímero termoplástico nutricionalmente aceptable es seleccionado de derivados de celulosa.
7. La formulación de curcuminoide de la reivindicación 6, en donde el polímero termoplástico nutricionalmente aceptable es hidroxipropilmetilcelulosa.
8. La formulación de curcuminoide de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en donde el poliol normalmente sólido es un azúcar alcohol.
- 30 9. La formulación de curcuminoide de la reivindicación 8, en donde el poliol normalmente sólido es isomaltol.
10. La formulación de curcuminoide de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el fosfátido es lecitina.
11. La formulación de curcuminoide de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde la cantidad de curcuminoide en la sangre de una rata sujeto determinada como AUC_{0-6h} después de una administración oral sencilla de una dosis de la formulación correspondiente a 20 mg de curcuminoide a dicho sujeto es al menos 2 veces más alta que después de la administración oral de la misma cantidad de curcuminoide cristalino no formulado.
- 35 12. Un producto nutricional fortificado con una formulación de curcuminoide de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
13. La formulación de curcuminoide de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el tratamiento o profilaxis de cáncer, condiciones que involucran una reacción inflamatoria, trastornos neurológicos, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, la formación de cálculos de colesterol e infestación con parásitos.
- 40 14. Un método para producir la formulación de curcuminoide de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende:
 - a) mezclar uno o más curcuminoides, un polímero termoplástico aceptable, y un fosfátido;

- b) calentar la mezcla para obtener una fusión homogénea;
- c) forzar la fusión así obtenida a través de una o más boquillas;
- d) permitir que la fusión se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

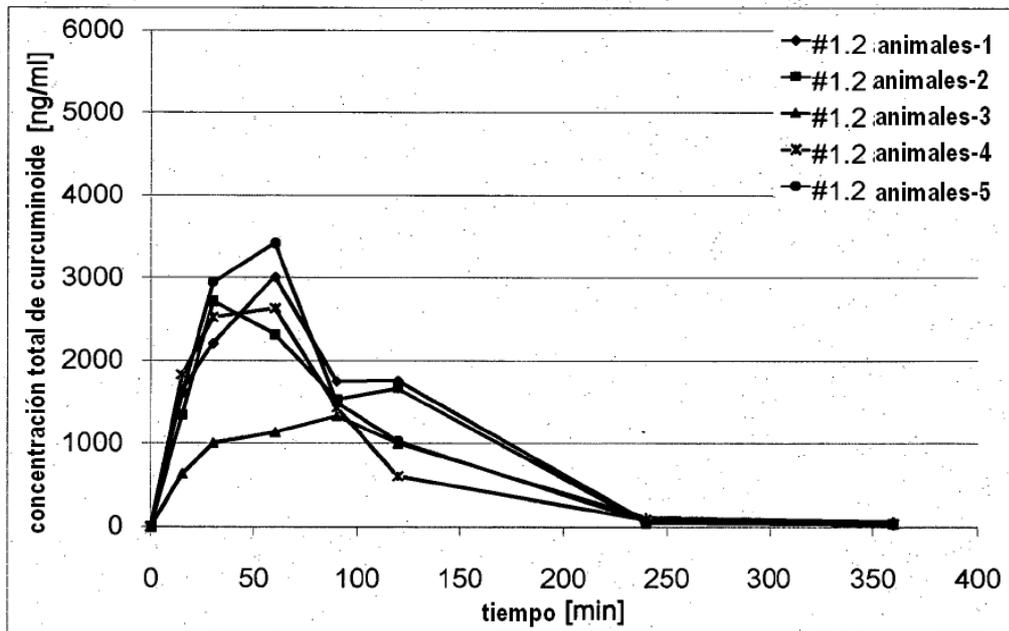
5 15. El método de la reivindicación 14, en donde la etapa b) se lleva a cabo en un extrusor y la mezcla es sometida a una acción de mezclado en una sección de mezcla del extrusor.

FIGURA 1

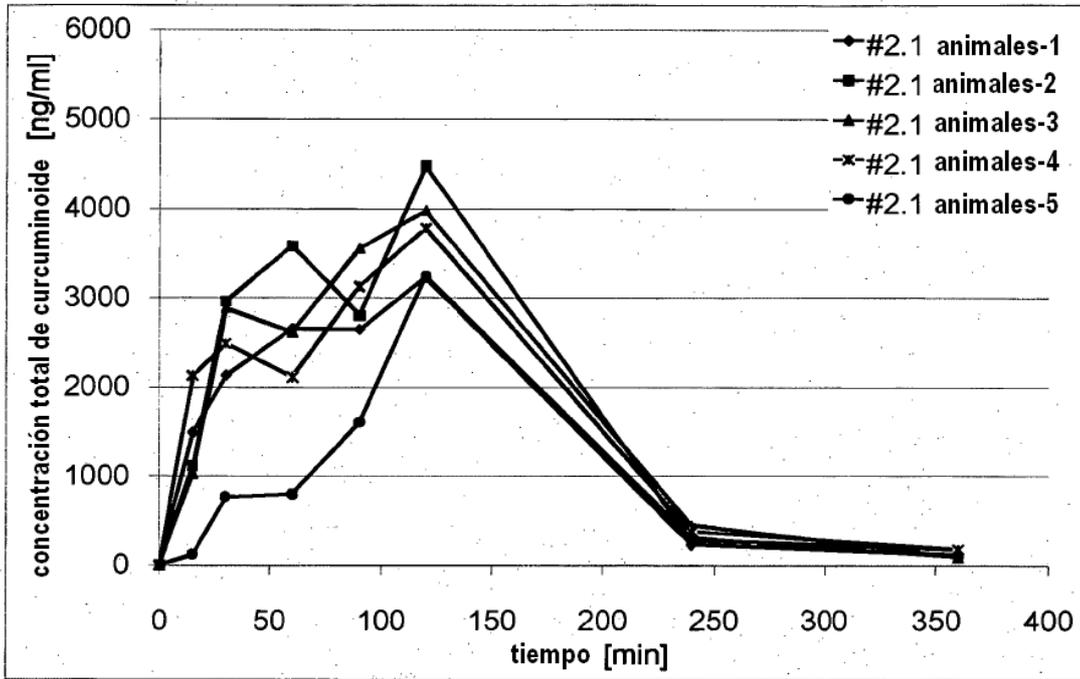
A



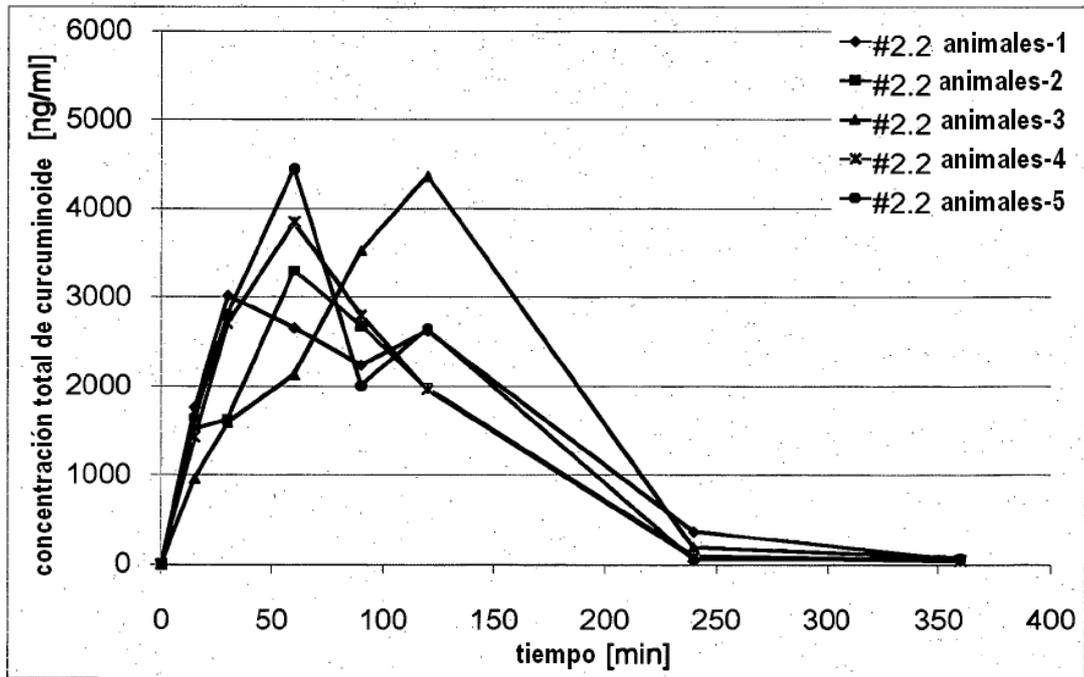
B



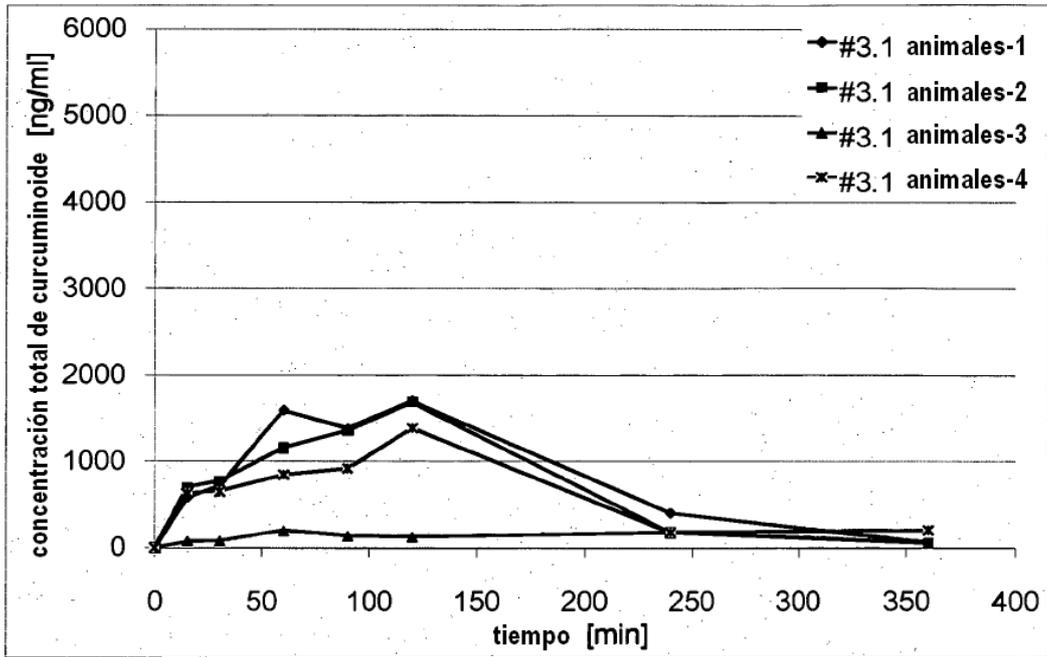
C



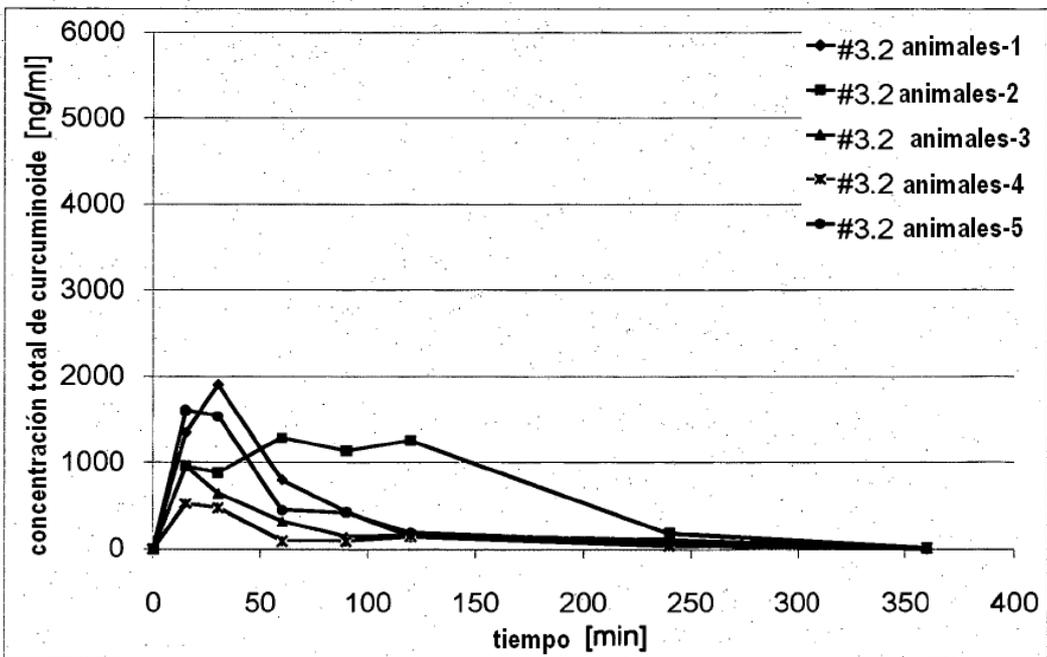
D



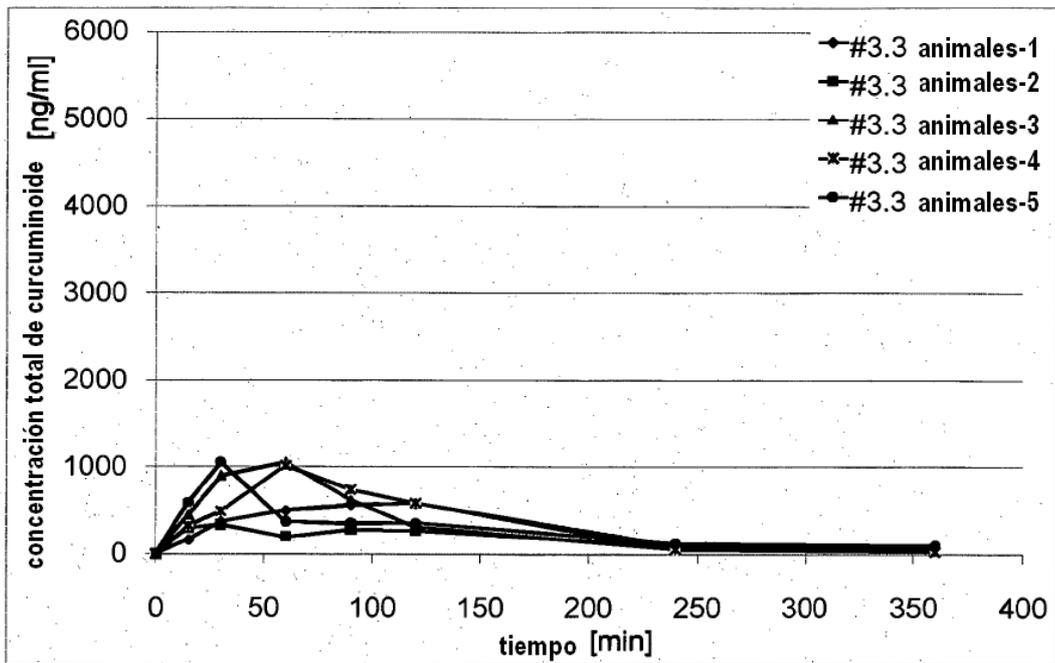
E



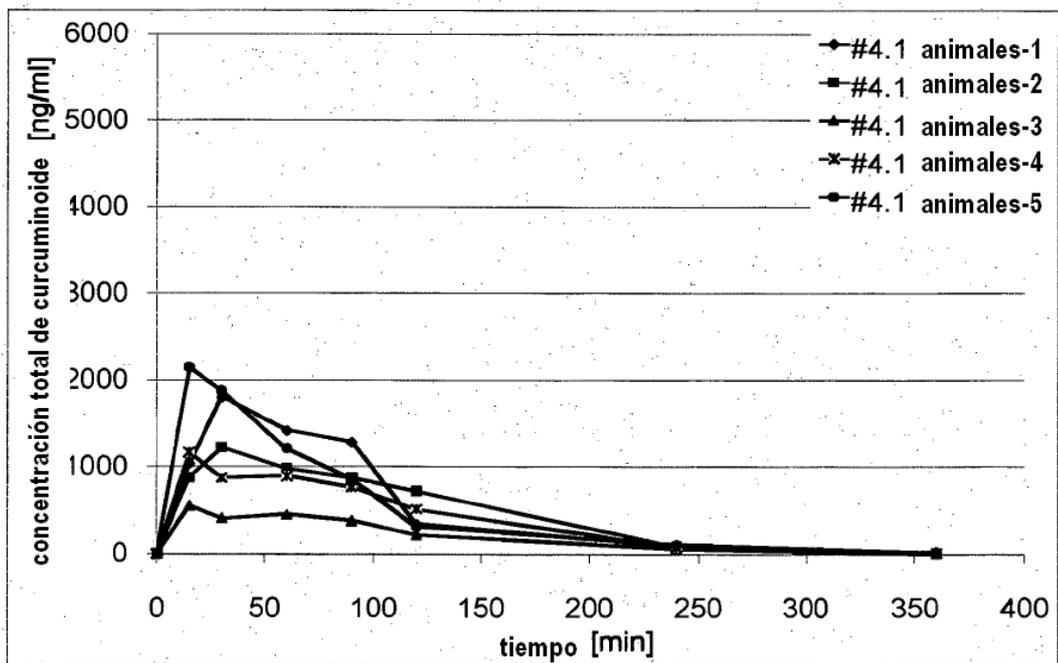
F



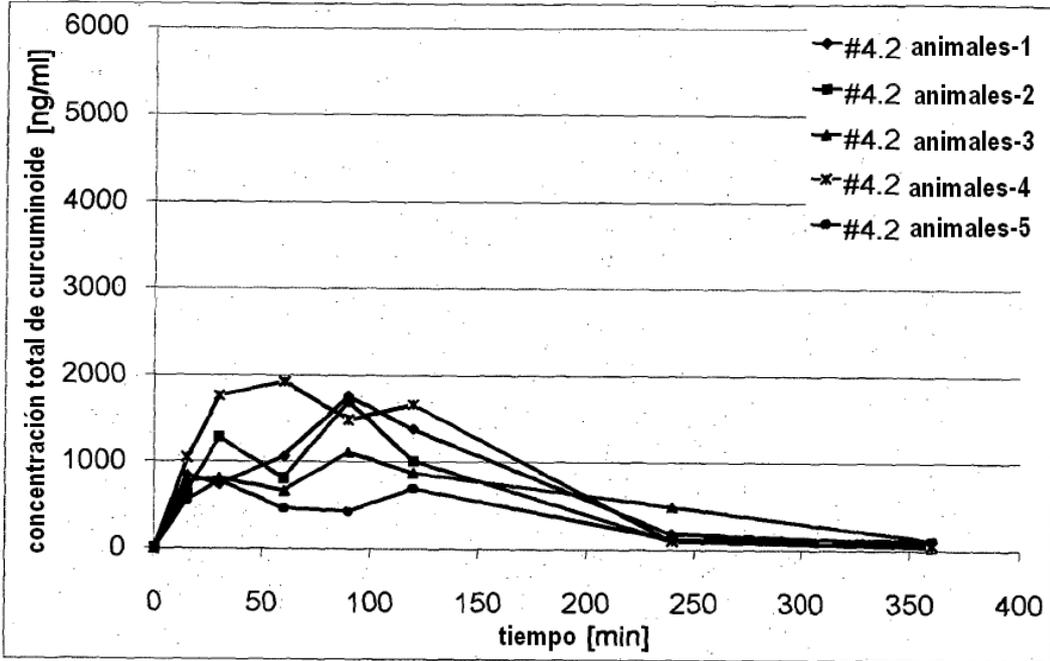
G



H



I



J

