

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 562 205**

51 Int. Cl.:

**C07C 39/21** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2008 E 14153876 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2749552**

54 Título: **Híbridos de curcumina resveratrol**

30 Prioridad:

**17.04.2007 US 736278**  
**12.02.2008 US 29904**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.03.2016**

73 Titular/es:

**CODMAN & SHURTLEFF, INC. (100.0%)**  
**325 Paramount Drive**  
**Raynham, MA 02767, US**

72 Inventor/es:

**DIMAURO, THOMAS M.**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 562 205 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).

**Híbridos de curcumina resveratrol**

**Descripción**

5 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

En la enfermedad de Alzheimer (AD), la fisura anormal de la proteína amiloide beta previo de la membrana intracelular produce frecuentemente una proteína A $\beta$  1-42, la cual se remueve incompletamente por los procesos de despacho normales. Frecuentemente se ha informado que los oligómeros de amiloide beta son altamente neurotóxicos. Es más, con el tiempo, este conjunto de proteína soluble se deposita como una placa de proteína de amiloide beta A $\beta$  con tejido cerebral, llevando a la destrucción local de neuronas. Se cree que deposición de placas A $\beta$  provoca una respuesta inflamatoria por macrófagos y microglía, los cuales identifican la placa como un cuerpo extraño. Se cree que estas células responden a la deposición de placa, expidiendo citocinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS). Aunque la respuesta inflamatoria puede provocar un esfuerzo para despachar el tejido cerebral de la placa detritmental, ahora se cree que esta inflamación también daña el tejido local neuronal, así exacerbando AD. Oligómeros solubles de amiloide beta o "ADDLs" son unas especies neurotóxicas implicadas en el patogénesis de AD. Yang, J. Biol.Chem., 280,7, Feb. 18., 2005, 5892-5901.

En el libro "La cura de memoria" (2003, McGraw-Hill, NY, NY), Dr. Majid Fotuji escribe: "Empresas farmacológicas en busca de drogas mágicas para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer tienen que prestar atención a curcumina".

Se ha informado que 0,1 - 1,0  $\mu$ M curcumin inhibe la formación in bitro de los oligómeros de amiloide beta y bloquea la toxicidad in vitro de oligómeros A $\beta$ <sub>1-42</sub> en células diferenciadas de neuroblastoma. Yang, J. Biol. chem., 280,7, Feb. 18.,2005, 5892-5901. Curcumin también reduce la cantidad de amiloide soluble beta por 43% cuando se proporciona en la dieta de ratones transgénicos de Alzheimer en una dosis baja de 160 ppm. Lim, J. Neurosci., 2001, Nov. 1, 21(21) 8370-7. Las moléculas híbridas de ácido ferúlica y benceno de estirilo han sido investigadas como una clase nueva de inhibidores de oligomerización A $\beta$  1-42. Lee, Comunicaciones de investigación bioquímicas y biofísicas 328 (2005) 816-823.

Parece que la curcumina también reduce beneficiosamente reduce los depósitos de amiloide beta. En ratas de mediana edad de hembras Sprague-Dawley, 500 ppm curcumina dietética reduce los depósitos de amiloide beta inducidas por beta amiloide por infusión de aproximadamente 80%. Frautschy, Envejecimiento Neurobiol 22, 2001, 993-1005. La curcumina también redujo la carga de placas de amiloide beta en alrededor de 30-40% cuando se proporcione en la dieta de ratones transgénicos de Alzheimer en una dosis baja de 160 ppm. Lim, J. Neurosci., 2001, 1 de noviembre, 21 (21) 8370-7. Esto es ventajoso porque se cree que el daño oxidativo y inflamatorio causado por AD está vinculado a la respuesta microglial a los depósitos de amiloide beta.

Además de su acción beneficiosa contra amiloide beta soluble, la curcumina tiene propiedades anti-oxidantes considerables y también inhibe la expresión de citoquinas proinflamatorias. . Frank, Ann Clin Psychiatry, 2005, octubre-diciembre 17,4,269-86 y Cole, Envejecimiento Neurobiol 26S(2005)S133-S136.

Debido a que la curcumina es capaz de actuar eficazmente contra muchos objetivos de la AD, existe la hipótesis de que la incidencia de AD es 4,4 veces menor en la población india entre las edades de 70 y 79 se debe al alto consumo dietético de la curcumina. Lim, J Neurociencia Nov. 1 de 2001, 21(21) 8370-77. En los mayores de 80 años y más, la prevalencia ajustada por edad de Alzheimer en la India es más o menos una cuarta parte de las tasas en los Estados Unidos (4% frente a 15,7%). Frautschy, Envejecimiento Neurobiol, 22, 2001, 993-1005. La curcumina se ha identificado en los artículos de revisión como uno de los candidatos más prometedores para estudio de larga duración de AD. Frank, Ann Clin Psychiatry, 2005, octubre-diciembre 17,4,269-86, y Cole, 26S(2005) S133-S136. La curcumina es actualmente objeto de un ensayo clínico IND aprobado de la FDA en el Centro de Alzheimer UCLA en el tratamiento de pacientes de AD leve a moderada. Cole, Envejecimiento Neurobiol 26S (2005) S133-S136.

Debido a que los antes mencionados efectos *in vivo* de la curcumina en los síntomas de AD se consigue al proporcionar la curcumina en la dieta, parece que la curcumina es efectivamente capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Como la curcumina es altamente lipófilica, se espera que cruce fácilmente la barrera hematoencefálica. Frautschy, Envejecimiento Neurobiol 22, 2001, 993-1.005. De hecho, se ha informado de que los estudios *in vivo* muestran que la curcumina, al inyectarse periféricamente en ratones Tg mayores, cruzan la barrera hematoencefálica y las placas amiloides unidas. Yang, J. Biol. Chem., 280, 7, 18 de febrero de 2005, 5892-5901.

60 **RESUMEN DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona un compuesto que es 1-hidroxilo 3,5-bis(4'-estiril hidroxilo) benceno.

La presente invención proporciona además un compuesto que es 1,3-dihidroxílicos 4,6-bis (4'-estiril-hidroxilo) benceno.

La presente invención también proporciona un compuesto que es 1-hidroxilo 3,5-bis (3',4'-dihidroxilado estiril) benceno.

A pesar de los efectos beneficiosos de la curcumina, los presentes inventores han observado que hay muchos problemas de biodisponibilidad asociados con el suministro oral de curcumina.

En primer lugar, debido a que la curcumina no penetra fácilmente en el aparato del tracto digestivo humano y está sujeto al metabolismo a base de intestino y rechazo, menos de 1% de la curcumina oral, entra en el plasma. En segundo lugar, la pequeña cantidad de curcumina que entra en el torrente sanguíneo es rápidamente metabolizado por el hígado y el riñón. Por lo tanto, aunque la curcumina es altamente lipofílica (y fácilmente atraviesa la barrera hematoencefálica), sólo cantidades muy pequeñas de curcumina administradas por vía oral se registran en el suero y en el tejido cerebral. Un estudio encontró que la ingesta de hasta 3,6 g de curcumina por día produce un nivel de plasmacurcumina en el rango de sólo alrededor de 10 nM. Sharma, Clin. Cancer Res., 2004 15 de octubre, 10 (20) 6847-54. Un segundo estudio encontró que la ingesta de hasta 8,6 g de curcumina por día produjo una concentración sérica pico en el intervalo de aproximadamente 0,51 a 1,77  $\mu$ M. En tercer lugar, se ha informado de que las altas dosis orales de curcumina en el intervalo de 4.000-8.000 mg / día causan problemas tales como dolor de cabeza, erupción cutánea y diarrea, probablemente producido por metabolitos de la curcumina. En consecuencia, parece que las concentraciones de plasma de curcumina antes citadas (10 nM - 1,77  $\mu$ M) representan el límite superior práctico de la administración oral de la curcumina. Yang, supra, concluye que no es probable que concentraciones mayores (>5  $\mu$ M) de curcumina ocurran en el cerebro con la administración oral. De hecho, Wang informa de que la inyección de 30 mg / kg de resultados de curcumina en una concentración pico de la curcumina en el tejido cerebral de sólo aproximadamente 0,15 ng / rmg, que es aproximadamente de 0,40  $\mu$ M.

Parece que, en el intervalo de concentración de tejido cerebral de aproximadamente 1  $\mu$ M, pero no todas las cualidades terapéuticas beneficiosas de la curcumina se realizan. Por ejemplo, se ha informado de que 0,1 - 1,0  $\mu$ M de curcumina inhibe la formación in vitro de los oligómeros aniloides beta y los bloquea la toxicidad in vitro de oligómeros A $\beta$ <sub>1-42</sub> en células de neuroblastoma diferenciadas. Yang, J. Biol. Chem., 280,7, el 18 de febrero, 2005, 5892-5901. Sin embargo, también parece haber un número de cualidades terapéuticas relacionadas con la AD de la curcumina que sólo se realizan a concentraciones más altas de curcumina. Por ejemplo, Yang informa que mientras que concentraciones de curcumina 0,25 - 4 $\mu$ M sólo impiden mínimamente la formación de oligómero amiloide tóxico beta in vitro, las concentraciones de curcumina de 16-64  $\mu$ M previenen completamente la formación de oligómeros de amiloide beta tóxico. Yang también señala que la curcumina tiene el potencial de inhibir la unión de cobre beta amiloide, pero concluye que no está claro si la afección de la curcumina para el cobre y la concentración potencial en el cerebro será suficiente para alterar directamente la beta amiloide del SNC de metal vinculante.

Como la curcumina es altamente lipofílica, se pasa fácilmente a través de la mucosa de olfato. situada en alto en la cavidad nasal y entran en las neuronas olfativas y de este modo en el cerebro. Este modo de entrega también pasará menos curcumina en la circulación, por lo que dará lugar a concentraciones plasmáticas más bajas de metabolitos de la curcumina y por tanto, menos efectos secundarios. La administración intranasal mejorará la biodisponibilidad fármaca al cerebro por difusión pasiva a través de la mucosa olfativa, evitando de este modo el metabolismo extenso de primer paso hepático que reduce significativamente las concentraciones plasmáticas y el cerebro de curcumina administrado por vía oral. Por lo tanto, pequeñas dosis de curcumina se pueden administrar lo que se traducirá en un menor número de efectos secundarios, y el fármaco será más tolerable y más eficaz. Fármacos lipófilos tales como la curcumina generalmente alcanzan niveles superiores del cerebro después de la administración intranasal que después de la administración oral o intravenosa. Por lo tanto, la ruta de administración nasal de la curcumina puede ayudar a mejorar la eficacia de la curcumina en el cerebro (el sitio de acción). Además, como la curcumina está fuertemente metabolizado por el hígado, la administración por vía nasal puede ayudar a reducir las interacciones medicamentosas con otros fármacos que también son ampliamente metabolizados por el hígado. Por último, ya que la curcumina se administra por vía intranasal se difunde pasivamente a través de la mucosa olfativa y en el bulbo olfativo, que está conectado con el hipocampo y la amígdala a través del sistema límbico, se cree que la administración intranasal de la curcumina se depositará preferencialmente en las porciones de hipocampo y la amígdala del cerebro. Estas regiones se cree que son los sitios de originación de la enfermedad de Alzheimer.

## DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIGS. 1a. a 1c divulgan profármacos novedosos de curcumina, (1) - (30).

FIG. 1d da a conocer análogos preferidos curcumina (31) - (34) que son compuestos parentales candidatos para la producción de profármacos.

FIGS. 2-16. describen diversos derivados de curcumina que son híbridos de curcumina y varios otros polifenoles naturales. Cada uno de estos derivados es un compuesto trifenólico, en el que la estructura de dicetona intermedia de la curcumina se sustituye por un grupo fenólico. El compuesto resultante conserva la separación entre los dos fenoles de la curcumina, y también posee el espaciado bifenólico del polifenol adicional.

FIG. 2 da a conocer las estructuras de la curcumina, el resveratrol, y dos híbridos de curcumina-resveratrol. Tenga

en cuenta que cada uno de los híbridos conserva el espaciado interfenólico de cada uno de curcumina y resveratrol.  
 FIG. 3. da a conocer un método de fabricación del híbrido I de curcumina-resveratrol.

FIG. 4 da a conocer un método de fabricación de la curcumina-resveratrol II híbrido.

FIG. 5 da a conocer un método de fabricación de un híbrido curcurnin-resveratrol, que tiene tres grupos hidroxilos en cada uno de los grupos fenólicos centrales y grupos fenólicos laterales.

FIG. 6 da a conocer la curcumina, resveratrol y un híbrido de los mismos, en el que todos los fenoles de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales trihidroxilos y un grupo fenólico dihidroxilado central.

FIG. 7 da a conocer un método de fabricar el híbrido de curcumina-resveratrol de la FIG. 6.

FIG. 8 es similar al híbrido de la FIG. 6, pero en el que los grupos metoxilos de la base molécula de curcumina se conservan.

FIG. 9 da a conocer la curcumina, oxiresveratrol y un híbrido de los mismos, en el que la totalidad de los hidroxilos / fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos trihidroxilos fenólicos laterales y un grupo fenólico central de trihidroxilo.

FIG. 10 da a conocer la curcumina, piceatannol y un híbrido de los mismos, en el que todos los hidroxilos / fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos trihidroxilos fenólicos laterales y un grupo fenólico central de trihidroxil.

FIG. 11 da a conocer un método de fabricación de un híbrido curcumina-resveratrol, en el que todos los hidroxilos / fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos trihidroxilos fenólicos laterales y un grupo fenólico central dihidroxilado.

FIG. 12 da a conocer la curcumina, BDMC, resveratrol y curcumina híbridos de los mismos, incluyendo compuestos de la invención, en el que todos los compuestos fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando hidroxilo grupos demetoxilos fenólicos laterales y un grupo hidroxilo o grupo fenólico dihidroxilado central.

FIG. 13 proporciona un método de preparación del compuesto de la FIG. 12 que tiene grupos hidroxilos desmetoxilos fenólicos laterales y un grupo fenólico central de hidroxilo.

FIG. 14 proporciona un método de preparación del compuesto de la FIG. 12 que tiene grupos hidroxilos fenólicos laterales de demetoxilo y un grupo fenólico central de dihidroxilo.

FIG.f 15 da a conocer la curcumina, fistein y sus híbridos, incluyendo un compuesto de la invención, en el que todos los compuestos fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos dihidroxílicos fenólicos y un grupo fenólico central de hidroxilo en las posiciones 30 común con los dos compuestos naturales.

FIG. 16 proporciona un método de preparación del compuesto de la FIG. 15.

## DESCRIPCIÓN DETALLADA DE EL INVENTO

Tal como se usa en el presente documento curcumina también se conoce como diferuloilmetano o (E,E)-1,7-his (4hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5,-diona. La curcumina se puede derivar de una fuente natural, la hierba perenne *Curcuma longa* L., que es un miembro de la familia Zingiberaceae. La cúrcuma se extrae de los rizomas de *Curcuma longa* L. y ha sido asociado con los tratamientos de la medicina tradicional utilizada en hindú y la medicina china. La cúrcuma se administró por vía oral o tópica en estos métodos tradicionales de tratamiento.

La curcumina se puede administrar por vía intranasal de modo que produzca una concentración en el tejido cerebral de al menos 0,1  $\mu$ M, más preferiblemente al menos 1  $\mu$ M, más preferiblemente al menos 5 más preferiblemente al menos 20  $\mu$ M.

Sin desear estar atado a una teoría, se cree que una dosis intranasal diaria de al menos aproximadamente 0,2 mg / kg sería suficiente para producir las concentraciones de tejido cerebral citadas anteriormente. Más preferiblemente, la dosis es de al menos 1 mg / kg, más preferiblemente. al menos 10 mg / kg.

Se cree que la aplicación de una composición farmacéutica que comprende curcumina en los niveles anteriormente citados a un tercio superior de una cavidad nasal del mamífero, en el que la curcumina es absorbido a través de una mucosa olfativa y transportada al cerebro del mamífero, dará como resultado la consecución de estos niveles más

altos de la curcumina en el tejido cerebral.

Se sabe que cuanto más lipofílica sea una molécula, mayor es su propensión a cruzar la mucosa olfativa y la barrera hematoencefálica. A este respecto, se ha informado de que el reparto de octanol:agua de la partición coeficiente de curcumina ( $\log_{10} PC$ ) es 3,29. Por lo tanto, la curcumina es muy lipófila, y así debe cruzar fácilmente la mucosa olfativa y la barrera de sangre del cerebro por difusión pasiva.

Se sabe además que la barrera de sangre del cerebro contiene el p-glicoproteína (P-gp) transportador que efluencia un número de moléculas importantes, tales como fármacos. Por consiguiente, el comportamiento de estas bombas hacia la curcumina es pertinente para la cuestión de si la curcumina cruzará la mucosa olfativa y la barrera hematoencefálica. Puesto que se ha informado de que la curcumina disminuye la expresión de P-gp (Holanda, *Biochem Pharmacol* 2006, Apr.14, 71 (8) 1146-54), se cree que la curcumina antagoniza estas bombas P-gp. Además de su capacidad para reducir la expresión de P-gp, se ha sugerido que la curcumina es capaz de modular la función hepática de P-gp. En ambos hepatocitos recién metalizados, que contiene bajos niveles de Pgp, y hepatocitos de 72 horas cultivado, que contiene 5 altos niveles de Pgp, la Rodamina-123 (R-123) de flujo de salida, que representa una prueba funcional específica para el transporte mediado por Pgp, fue inhibida por la curcumina de una manera dependiente de la dosis, (Romiti N, Tongiani R, F Cervelli, Chieli E. Efectos de la curcumina en la glicoproteína P en cultivos primarios de hepatocitos de rata *Life Sci* 1998; 62: 2349-58).

Debido a que el coeficiente de reparto octanol:agua de la curcumina ( $\log_{10} PC$ ) es de 3.29 y se ha demostrado que la curcumina antagonice P-gp, se cree que la curcumina cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. En este sentido, es útil comparar estas cualidades de curcumina a las de hidroxizina. Se ha informado por Kandimalla, *Int'l J Pharmaceutics* 302 (2005) 133-144, que la hidroxizina HC1 tiene un peso molecular de 447,8, un coeficiente de reparto octanol:agua de registro DoctIpH 7,4 de solamente 2,37 - 2,87, y tiene "la capacidad de inhibir la P-gp. Según Kandimalla ", la Lipofilicidad de (hidroxizina), junto con (su) capacidad de inhibir la P-gp, la habilita para permear libremente a través de la mucosa olfativa." Al tener la curcumina un peso molecular incluso inferior a la hidroxizina, tiene una lipofilicidad considerablemente mayor, y es capaz de reducir tanto la función como la expresión de p-gp, se concluye razonablemente que la curcumina debe ser capaz de pasar a través de la mucosa olfativa y la barrera hematoencefálica incluso más fácil que hidroxizina.

Dado que la curcumina (MW=368) y la carbamazepina (MW=236) tienen pesos moleculares similares y cada uno son altamente lipofílico, los efectos de la carbamazepina intranasal de la concentración de la carbamazepina cerebral son altamente instructivos. 'Barakat, *J Pharm Pharmacol.*, 2006, Jan. 58 (1) 63-72 informa de que las concentraciones de tejido cerebral de pico de carbamazepina alcanzados por la administración intranasal (12 ug / g) eran aproximadamente cuatro veces más altos que los alcanzados por la dosificación oral:

Ruta	Carbamazepina	
	Dosis (mg / kg)	Máximo del tejido cerebral (ug / g)
Intranasal	0,2	12
Intravenoso	8,0	4
Oral	16	3

Por lo tanto, si la curcumina entra en el cerebro en cantidades molares similar a la carbamazepina (como es 10 razonablemente esperado), entonces las concentraciones resultantes pueden ser suficientes para tanto prevenir completamente la formación de oligómeros tóxicos y efecto de vinculación de metales AB. Si unas dosis aún más altas de la curcumina se utilizan por encima de 0,2 mg / kg, se esperaría que la concentración en el tejido cerebral resultante fuese aún mayor. La dosis de la curcumina se puede combinar con un mucoadhesivo para mejorar su contacto con la mucosa olfativa. El mucoadhesivo se puede seleccionar del grupo que consiste en un polímero hidrófilo, un hidrogel y una polimerización termoplástica. Polímeros hidrófilos preferidos incluyen polímeros basados en celulosa (tales como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, celulosa de hidroxil propil metil, celulosa carboxi metil de sodio), un carbómero quitosano y goma vegetal.

El mucoadhesivo puede ser un polímero de celulosa de alto peso molecular soluble en agua. Polímero de alta celulosa peso molecular se refiere a un polímero de celulosa que tiene un peso molecular medio de al menos aproximadamente 25.000, preferiblemente de al menos aproximadamente 65.000, y más preferiblemente al menos aproximadamente de 85.000. El polímero de celulosa de peso molecular exacto utilizado dependerá generalmente del perfil de liberación deseado. Por ejemplo, los polímeros que tienen un promedio de peso molecular de aproximadamente 25.000 son útiles en una composición de liberación controlada que tenga un periodo de liberación de tiempo de hasta aproximadamente 8 horas, mientras que los polímeros que tienen un peso molecular medio de aproximadamente 85.000 son útiles en una composición de liberación controlada que tiene un período liberado de tiempo de hasta aproximadamente 18 horas. Polímeros de celulosa de peso molecular aún más altos se contemplan para uso en composiciones que tienen periodos de liberación más largos. Por ejemplo, los polímeros que tienen un

peso molecular medio de 180.000 o superior son útiles en una composición de liberación controlada que tiene un periodo de liberación de tiempo de 20 horas o más.

La capa de soporte de liberación controlada consiste preferiblemente en una celulosa de polímero de agua-soluble, preferiblemente un polímero de alto peso molecular de celulosa, seleccionado del grupo que consiste en celulosa de hidroxipropil metil (HPMC), hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa (CMC), y mezclas de los mismos. De éstos, el polímero de celulosa soluble en agua más preferido es HPMC. Preferiblemente, el HPMC es un HPMC de alto peso molecular, con el peso molecular específico seleccionado para proporcionar el perfil de liberación deseado.

El HPMC es preferiblemente un alto peso molecular HPMC, que tiene un peso molecular de promedio de al menos aproximadamente 25.000, más preferiblemente al menos aproximadamente de 65.000 y más preferiblemente al menos aproximadamente 85.000. El HPMC consta preferiblemente de partículas finas que tienen un tamaño de partícula tal que no menos del 80% de las partículas pasan a través de HPMC una pantalla de 80 malla. El HPMC se puede incluir en una cantidad de aproximadamente 4 a aproximadamente 24% en peso, preferiblemente de aproximadamente 6 a aproximadamente 16% en peso y más preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 12% en peso, basado en el peso total de la composición.

Los hidrogeles también se puede utilizar para entregar la curcumina a la mucosa olfativa. Un "hidrogel" es una sustancia formada cuando un polímero orgánico (natural o sintético) se establece o solidifica para crear una estructura de celosía abierta tridimensional que atrapa moléculas de agua u otra solución para formar un gel. La solidificación puede ocurrir, por ejemplo, por agregación, coagulación, interacciones hidrofóbicas, o reticulación. Los hidrogeles empleados solidifican rápidamente para mantener la curcumina en el sitio de aplicación, eliminando así la migración no deseada desde el sitio. Los hidrogeles también son biocompatibles, por ejemplo, no tóxicos, en las células suspendidas en el hidrogel. Una "composición de hidrogel inductor" es una suspensión de un hidrogel que contiene Curcumina deseada. La composición de hidrogel-inductor se forma en una distribución uniforme del inductor con una densidad bien definida y controlable con precisión. Por otra parte, el hidrogel puede soportar muy grandes densidades de inductores. Además, el hidrogel permite la difusión de nutrientes y productos de desecho a, y lejos del inductor, que promueve el crecimiento del tejido.

Los hidrogeles adecuados para su uso incluyen geles que contienen agua, es decir, polímeros que se caracterizan por la hidrofilia y la insolubilidad en agua. Véase, por ejemplo, "hidrogeles", páginas 458-459 en Concise Encyclopedia of Polymer Science and Engineering, Eds. Mark et al., Wiley and Sons, 1990.

El hidrogel es preferiblemente un hidrogel sintético, fino, polvoroso. Hidrogeles adecuados exhiben una combinación óptima de propiedades tales como la compatibilidad con el polímero de matriz de elección, y biocompatibilidad. El hidrogel puede incluir cualquiera de los siguientes: polisacáridos, proteínas, polifosfocenos, poli (oxietileno) -poli (oxipropileno), polímeros en bloque de poli (oxietileno) -poli (oxipropileno) polímeros de bloque de etileno diamina, poli (ácidos acrílicos), poli (ácidos metacrílicos), copolímeros de ácido acrílico y ácido methacrylic, poli (acetato de vinilo) y polímeros sulfonados. Otros hidrogeles preferidos incluyen poli (ácido acrílico co acilamida) copolímero, carragenano, alginato de sodio, goma guar y goma guar modificada.

En general, estos polímeros son al menos parcialmente solubles en soluciones acuosas, por ejemplo, agua o soluciones acuosas de alcohol que tienen grupos laterales cargados, o una sal iónica monovalente de los mismos. Hay muchos ejemplos de polímeros con grupos ácidos secundarios que pueden ser reaccionados con cationes, por ejemplo, poli (fosfocenos), poli (ácidos acrílicos) y poli (ácidos metacrílicos). Ejemplos de grupos ácidos incluyen grupos ácido carboxílico, grupos ácido sulfónico y grupos de alcohol halogenados (preferiblemente fluorados). Los ejemplos de polímeros con grupos laterales básicos que pueden reaccionar con aniones son poli (aminas de vinilo), poli (vinil piridina), y poli (vinil imidazol).

Polímeros termoplásticos preferidos incluyen PVA, poliamida, policarbonato, polialquilenglicol, éter de polivinilo, éter de polivinilo, haluros de polivinilo y, ácido polimetacrílico, ácido polymethylmethacrylic, metil celulosa, celulosa hidroxipropil, inetilcelulosa hidroxipropil, y carboximetilcelulosa de sodio, copolímeros de etilenglicol.

Otros polímeros que pueden ser adecuados para su uso como un mucoadhesivo incluyen poliésteres alifáticos, poli (aminoácidos), copoli (éter-ésteres), polialquilenos oxalatos, poliamidas, policarbonatos derivados de tirosina, poli (iminocarbonatos), poliortoésteres, polioxaésteres, poliamidoésteres, polioxaésteres que contienen grupos de amina, poli (anhídridos), polifosfocenos, biomoléculas (es decir, biopolímeros tales como colágeno, elastina, almidones bioabsorbibles, etc.) y mezclas de los mismos. Para el propósito de esta descripción los poliésteres alifáticos incluyen, pero no se limitan a, homopolímeros y copolímeros de lactida (que incluye ácido láctico, D-, L- y meso láctido), glicólido (incluyendo ácido glicólico), c-caprolactonc, p-dioxanona (1,4-dioxan-2-ona), carbonato de trimetileno (-1,3dioxan-2-ona), derivados alquílicos de carbonato de trimetileno, *β*-valerolactona, butyrolactone, -butyro1actone, c-decalactona, hidroxibutirato, hidroxivalerato, 1,45 dioxepan-2-ona (incluyendo su dímero 1,5,8,1-2 tetraoxacyclotetradecane- 7, 1 4-diona), 1,5dioxepan-2-ona, 6,6-dimetil-1, 4-dioxano-2-ona, 2,5 -diketomorpholine, pivalolactona,, -dietilpropioiactona, carbonato de etileno, oxalato de etileno, 3-metil-i, 4-dioxane2,5-diona, 3,3 -dietil-1, 4-dioxano-2,5-diona, mezclas de polímeros 6,8-dioxabicyclooctano-7-ona y de los mismos poli (iminocarbonatos), para el propósito de esta descripción, se entiende para incluir aquellos polímeros descritos por Kemnitzer y Kohn, -

en el Manual de polímeros biodegradables editado por Domb, et. al., Hardwood Academic Press, pp. 251-272 (1997). Copoli (éter-ésteres), para el propósito de esta descripción, se entiende que incluye aquellos copoliéster-éteres descritos en el Journal of Biomaterials Research, Vol. 22, páginas 993-1009 de 1988 por Cohn y Younes y en Polymer Preprints (ACS División de Química de Polímeros), Vol. 30 (1), página 498, 1989 por Cohn (p.ej. PEO/PLA).

Oxalatos de polialquileño, a efectos de esta descripción, incluyen los descritos en U.S. Números de Patente 4.208.511; 4.141.087; 4.130.639; 4.140.678; 4.105.034; y 4,205,399. Polifosfacenos, co-, ter- y polímeros basados en monómeros mixtos de orden superior elaborados a partir de L-lactida, D,L-lactida, ácido láctico, glicólido, ácido glicólico, para-dioxanona, carbonato de trimetileno y 3-caprolactona tales como se describen por Allcock en The Encyclopedia of Polymer Science Vol. 13, páginas 31-41, Wiley Intersciences, John Wiley & Sons, 1988. y por Vandorpe, et al en el Manual de Polímeros Biodegradables editado por Domb, et al, Hardwood Academic Press, págs. 161 a 182 (1997). Los polianhídridos incluyen los derivados de diácidos de la forma HOOC-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-0-(CH<sub>2</sub>) m-0-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOH, donde m es un número entero en el rango de de 2 a 8, y copolímeros de los mismos con diácidos alifáticos alfa-omega de hasta 12 carbonos. Polioxaésteres, polyoxaamides y polioxaésteres que contienen aminas y / o grupos amido se describen en una o más de las siguientes Patentes de US: N°. 5.464.929; 5595751; 5.597.579; 5.607.687; 5.618.552; 5.620.698; 5.645.850; 5.648.088; 5.698.213; 5.700.583; y 5.859.150. Los poliortoésteres tales como los descritos por Heller en Handbook of polímeros biodegradables editado por Domb, et al, Hardwood Academic Press, pp. 99-118 (1997). –

El mucoadhesive se puede seleccionar del grupo que consiste en poli (ácido láctico) ("PLA") y poli (ácido glicólico) ("PGA"), y copolímeros de los mismos.

La formulación mucoadhesiva puede incluir un potenciador de penetración tales como glicocolato de sodio, taurocolato de sodio, colina L-lisofosfotidil, DMSO y un inhibidor de la proteasa.

La curcumina puede ser etiquetado con una molécula que se vincula específicamente con la mucosa olfativa, tal como un odorante.

La composición farmacéutica que comprende curcumina puede incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable, una micela lipófilo, un liposoma, o una combinación de la misma. Preferiblemente, la micela lipófilo o liposoma comprende un gangliósido, una fosfatidilcolina, fosfatidilserina una, o una combinación de los mismos.

La composición farmacéutica puede comprender una sustancia que tiene afinidad por un sitio receptor en una neurona.

De acuerdo a los métodos particulares de la administración intranasal, puede ser deseable prolongar el tiempo de residencia de la composición farmacéutica en la cavidad nasal (por ejemplo, en la región olfativa y / o en la región del seno), por ejemplo, para mejorar la absorción. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede opcionalmente ser formulado con un polímero bioadhesivo, una goma (por ejemplo, goma xantana), quitosano (por ejemplo, polisacárido catiónico altamente purificado), pectina (o cualquier hidrato de carbono que se espesa como un gel o emulsiona cuando aplicado a la mucosa nasal), una microesfera (por ejemplo, almidón, albúmina, dextrano, ciclodextrina), gelatina, un liposoma, carbamer, alcohol polivinílico, alginato, acacia, quitosanos y / o de celulosa (por ejemplo, metilo o propilo; hidroxilo o carboxi; carboximetil o hidroxipropil), que son agentes que mejoran el tiempo de residencia en la cavidad nasal. Como un enfoque adicional, el aumento de la viscosidad de la formulación de dosificación también puede proporcionar un medio de prolongar el contacto del agente con el epitelio olfativo. La composición farmacéutica puede formularse como una emulsión nasal, pomada o gel, que ofrecen ventajas para la aplicación local debido a su viscosidad.

La composición farmacéutica también puede incluir opcionalmente un potenciador de la absorción, tal como un agente que inhibe la actividad enzimática, reduce la viscosidad mucosa o elasticidad, disminuye efectos aclaramiento mucociliar, se abre uniones estrechas, y / o solubiliza el compuesto activo. Potenciadores químicos son conocidos en la técnica e incluyen agentes quelantes (por ejemplo, EDTA), ácidos grasos, sales de ácidos biliares, agentes tensioactivos, y / o conservantes. Potenciadores de la penetración pueden ser particularmente útil en la formulación de compuestos que exhiben pobre permeabilidad de la membrana, la falta de lipofilidad, y / o se degradan por aminopeptidasas. La concentración del potenciador de la absorción en la composición farmacéutica variará dependiendo del agente seleccionado y la formulación.

Para extender la vida útil, conservantes se pueden añadir opcionalmente a la composición farmacéutica. Los conservantes adecuados incluyen, pero no se limitan a benzyi alcohol, parabenos, timerosal, chiorobutanol y cloruro de benzalconio, y combinaciones de los anteriores. La concentración del conservante variará dependiendo del conservante utilizado, el compuesto se formula, la formulación, y similares. El conservante puede estar presente en una cantidad de 2% en peso o menos.

La composición farmacéutica puede contener opcionalmente un odorante, por ejemplo, como se describe en el documento EP 0 504 263 B 1 para proporcionar una sensación de olor, para ayudar en la inhalación de la composición con el fin de promover la entrega al epitelio olfativo y / o para provocar el transporte por las neuronas

olfativas.

El curcumina puede suministrarse en una composición farmacéutica seleccionada del grupo que consiste de un líquido, un polvo, un aerosol, una caída de la nariz, un gel, una ungüento, o una combinación de los mismos.

La curcumina se puede suministrar en una composición farmacéutica que comprende la piperina.

Un método descrito en el presente documento incluye la aplicación de la composición farmacéutica a un área olfativa en el tercio superior de la cavidad nasal, tal como la mucosa olfativa. El método puede incluir la aplicación de la composición farmacéutica a un techo de una cavidad nasal.

El método puede incluir la aplicación de la composición farmacéutica mediante el empleo de un tubo, un catéter, una jeringa, un packtail, una compresa, una submucosa de infusión, un recipiente de pulverización intranasal, o una combinación de los mismos.

Para la entrega, se proporciona una nariz estándar de gotas recipientes de pulverización exprimible con un tubo semi-flexible largo y delgado unido al extremo distal. El diámetro exterior del tubo es menos de un milímetro, preferentemente inferior a 0,5 mm, más preferiblemente menor que 0,25 mm. El orificio de salida del tubo se encuentra preferentemente en la pared periférica cerca del extremo distal del tubo de manera que la salida de pulverización pueda dirigirse hacia arriba. Hay un marcador en el contenedor que indica cuando el orificio de salida está orientada hacia arriba, hacia el plato cribiforme.

Por lo tanto, se proporciona un dispositivo de pulverización intranasal que comprende:

- a) un recipiente hueco que tiene una primera abertura,
- b) un tubo flexible que tiene un orificio pasante, una porción de extremo distal que tiene una segunda abertura, un extremo proximal que tiene una tercera abertura,
- c) una formulación que comprende una cantidad eficaz de la curcumina contenida dentro del recipiente,

donde la tercera abertura del extremo proximal del tubo está en conexión fluida con la primera apertura del recipiente hueco.

El dispositivo de pulverización intranasal que se describe aquí puede comprender:

- a) un recipiente hueco que tiene una primera abertura,
- b) un tubo flexible que tiene un orificio pasante, una superficie lateral que tiene una segunda abertura, un extremo proximal que tiene una tercera abertura, y un extremo distal que tiene una superficie de extremo,
- c) una formulación que comprende una cantidad eficaz de la curcumina contenida dentro del recipiente, en el que la tercera abertura del extremo proximal del tubo está en conexión fluida con la primera apertura del recipiente hueco.

El usuario dirige el tubo hacia la pared medial de la fosa nasal y se dirige hacia arriba a fin de dirigirlo medialmente y sobre el cornete nasal medio. La longitud del tubo está predeterminada de modo que cuando el usuario tiene el hombro del recipiente al ras contra la fosa nasal, el hueco se encuentra adyacente a la lámina cribosa.

Si existe la preocupación por la seguridad de la inserción de un tubo a través de un conducto nasal, el tubo también puede ser en forma de globo, de modo que se expande a plena longitud al ser presurizado.

#### **Entrega a través de bengalas anteriores**

Se ha informado de que menos de aproximadamente el 10% de aire inspirado viaja a través de la hendidura olfativa. En consecuencia, una gran parte de la curcumina entregada a la cavidad nasal no regiona la mucosa olfativa. Se ha informado en la literatura que cuando el flujo de aire en la cavidad nasal puede ser caracterizado como laminar, agiliza desde la parte anterior 10% de las fosas nasales llegan a la hendidura olfativa.

En algunos casos, al menos 25% de la formulación que comprende la curcumina se entrega en el anterior 10% de las fosas nasales. Preferiblemente, al menos 50% de la formulación que comprende la curcumina se entrega en el anterior 10% de las bengalas. Más preferiblemente, al menos 75% de la curcumina de la formulación que comprende se entrega en la parte anterior 10% de las fosas nasales.

La entrega enfocada de la formulación en la porción anterior de las fosas nasales puede ser asistida por proporcionar un tubo de guía situada sustancialmente en el anterior 10% de las narinas.

También se proporciona un dispositivo para ayudar a la entrega de una formulación a la porción anterior de las fosas nasales, que comprende:

- a) un anillo adaptado para encajar en la abertura de los orificios nasales y
- b) un tubo de guía que se extiende desde el anillo y se conecta al anillo en la región de la parte anterior 10% de las fosas nasales.

Las líneas de corriente justo dentro de la abertura del recorrido de las fosas nasales en un ángulo de alrededor de

90 grados, el tubo de orientación está situado preferiblemente en ese ángulo en orden. para entregar la formulación en esas líneas de corriente. Preferiblemente, el anillo tiene forma ovalada para corresponder a la forma de los orificios nasales en uso, el usuario inhala lentamente mientras que simultáneamente el accionamiento del recipiente de pulverización que contiene la formulación. La formulación se suministra a la porción anterior del tubo de guiado en forma de aerosol en un flujo laminar. La formulación viaja a través del tubo guía y sale de su extremo posterior en forma de aerosol en un flujo laminar. Por lo tanto, la formulación debe entrar en la cavidad nasal de conformidad con las líneas de corriente laminares del aire inspirado producida por la inhalación. Una vez en estas líneas de corriente, la formulación, preferentemente se desplaza a la hendidura olfativa y por lo tanto a la mucosa olfativa.

## 10 Helio

La curcumina puede ser entregada a la mucosa olfativa través de microburbujas cargadas de helio que pueden surgir en el aire. Esto se aprovecha del hecho de que la mucosa olfativa se encuentra en la parte más alta de la cavidad nasal. Teóricamente, las microburbujas llenas de helio de dimensiones adecuadas que convencionalmente se entregaron en la cavidad nasal deben viajar hacia arriba hasta el punto más alto de la cavidad nasal - la mucosa olfativa. Una vez que están en su lugar, las microburbujas se pueden explotar con un dispositivo sencillo, de ultrasonido no invasivo, liberando así su contenido.

Por lo tanto, se proporciona un método para transportar un fármaco neuroterapéutico a un cerebro de un mamífero, que comprende:

- 20 a) la aplicación de una pluralidad de microburbujas que comprenden la droga neuroterapéutica (preferiblemente, la curcumina), en el que las microburbujas son más ligeras que el aire y contienen preferiblemente gas helio), a una cavidad nasal del mamífero, en el que las microburbujas se elevan a un tercio superior de una cavidad nasal del mamífero, después de lo cual el fármaco neuroterapéutico es absorbido a través de una mucosa olfativa y transportado al cerebro del mamífero.

La curcumina puede ser entregado a la mucosa olfativa en forma de aerosol en un bolo de gas helio que puede elevarse en el aire. Esto también se aprovecha del hecho de que la mucosa olfativa se encuentra en la parte más alta de la cavidad nasal. En teoría, un bolo de helio y los aerosoles en el mismo que convencionalmente se entregó en la cavidad nasal deben viajar en masa al punto más alto en la cavidad nasal - la mucosa olfativa. Una vez que estén en su lugar, los aerosoles pueden depositarse sobre las paredes nasales que contienen la mucosa olfativa.

Por lo tanto, se proporciona un método para transportar una droga neuroterapéutica a un cerebro de un mamífero, que comprende:

- 25 a) proporcionar una formulación que comprende gotitas de aerosol de un fármaco neuroterapéutico (preferiblemente, la curcumina) en gas helio -de un bolo, y -
- 30 b) aplicación de la formulación a una cavidad nasal del mamífero, en el que la formulación se eleva a un tercio superior de una cavidad nasal del mamífero, con lo cual el fármaco neuroterapéutico se absorbe a través de una mucosa nasal y transportada al cerebro del mamífero.

La Publicación de patente US No. 2003/0199594 ("Shah") describe una composición de propulsor para su uso con un aerosol en el que la composición comprende entre 70% y 100% de helio, en el que la composición se puede utilizar en dispositivos de pulverización intranasal tales como inhaladores de dosis medidos. Shah describe que la composición puede incluir además un disolvente (tal como un alcohol tal como etanol) y un agente dispersante (tales como ácido oleico).

Por lo tanto, se proporciona un dispositivo de pulverización intranasal que tiene una formulación que comprende:

- 45 a) una cantidad eficaz de la curcumina, y
- b) un propelente que comprende helio (preferiblemente, al menos aproximadamente 70% de helio en peso), y
- 50 c) (opcionalmente) un disolvente (tal como agua o un alcohol tal como etanol), y
- d) (opcionalmente) un agente dispersante (como el ácido oleico)

## Profármacos curcumina

Aunque una alta lipofilidad en un compuesto terapéutico le permite cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica y penetrar en el tejido cerebral, esta alta lipofilidad también por lo general significa que el compuesto no es muy soluble en agua. Por ejemplo, US 2003/0153512 informa que la curcumina lipofílica tiene una solubilidad en agua de sólo alrededor de 0.004 mg / ml.

Ya que las formulaciones intranasales se proporcionan generalmente en pequeñas dosis de entre 50 µl y 200 µl (típicamente, 100 µl, puede haber un problema en el suministro de una cantidad suficiente del compuesto lipófilo en una sola dosis con el fin de generar una respuesta terapéutica.

Por lo tanto, el compuesto terapéutico puede estar en la forma de un profármaco soluble en agua. La alta solubilidad en agua del profármaco permite que grandes cantidades de la misma puedan proporcionarse en una sola dosis, introducirse en la mucosa nasal y difundirse pasivamente a través de la mucosa nasal. Una vez que el profármaco ha alcanzado el límite del tejido cerebral, el profármaco se metaboliza (típicamente a través de una reacción de

hidrólisis química o enzimática con esterasas cerebrales) a la molécula lipofílica matriz, por lo cual puede difundirse en la mayor parte de tejido cerebral y proporcionar un beneficio terapéutico.

Por lo tanto, se proporciona un método para administrar la curcumina a un cerebro de un mamífero, que comprende:

- 5 a) la aplicación de una composición farmacéutica que comprende un profármaco soluble en agua de curcumina a un tercio superior de una cavidad nasal del mamífero, en el que el profármaco es la curcumina 5 absorbido a través de una mucosa nasal y transportada al cerebro del mamífero.

10 El compuesto lipófilo matriz puede ser un fenol que se representa soluble en agua mediante la creación de un éster que tiene un resto polar añadido o una carga permanente. Preferiblemente, el éster tiene un resto polar. Preferiblemente, el resto polar contiene un nitrógeno terciario o cuaternario.

15 Por lo tanto, el éster puede contener un ácido aminoalcanecarboxílico como la fracción polar. Estos compuestos se caracterizan por un resto de éster que tiene un grupo alcano entre el compuesto de nitrógeno y el grupo carboxilo. Preferiblemente, el resto tiene grupos alquilo terminales. Más preferiblemente, el ácido aminoalcanecarboxílico contiene un resto glicinato, más preferiblemente un resto glicinato metilado, tal como N, N, 15 dimetilglicinato.

20 Por lo tanto, se describe aquí un profármaco de éster de la curcumina que comprende un aminoácido de fracción alquilcarboxílica. Preferiblemente, el resto de ácido aminoalquilcarboxílico comprende un resto de ácido aminoalcanecarboxílico. El ácido aminoalcanecarboxílico puede contener un resto glicinato. Los métodos para preparar dichos compuestos se encuentran en Pop, 20 Pharm Res. Vol. 13 (1) 1996, 62-69.

25 Con referencia ahora a las FIGS. 1a-1c, se proporcionan nuevos profármacos de curcumina, etiquetados de **(1) a (30)**.

Por lo tanto, el resto de ácido aminoalcanecarboxílico puede comprender un solo grupo terminal metilo **(1)**, dos grupos metilos terminales **(2), (17), (20)**, o tres grupos metilos terminales **(3) (19)**.

30 El resto de ácido aminoalcanecarboxílico puede comprender un grupo etilo solo terminal **(5)**, dos grupos etilos terminales **(6) (18)**, o tres grupos etilos terminales **(8)**.

La fracción de ácido aminoalcanecarboxílico puede comprender un grupo etilo terminal y un grupo metilo terminal; un grupo terminal de etilo y dos grupos metilo terminales **(10)**; o dos grupos etilos terminales y un grupo metilo terminal **(9)**.

35 El resto de ácido aminoalcanecarboxílico puede comprender un grupo propilo terminal.

El profármaco puede estar en la forma de una sal, como en los compuestos **(3), (8) - (14), (17) - (20)**. Preferiblemente, la sal comprende un anión seleccionado del grupo que consiste de cloruro de **(14) (17) (18) (20)**, yoduro **(19)** y bromuro.

40 El profármaco está opcionalmente caracterizado por un resto de éster en el que un etano **(17-18)** o propano **(19-20)** grupo se encuentra entre el grupo carboxilo y el grupo de nitrógeno, y preferiblemente tiene un grupo alquilo terminal. El profármaco está opcionalmente caracterizado por un resto de éster en el que se sustituye el alcano que se encuentra entre el grupo carboxilo y el grupo de nitrógeno. Esto puede ser un grupo etilo terminal **(7)** se extiende entre el grupo carboxilo y el grupo de nitrógeno. Preferiblemente, el resto tiene un segundo grupo alquilo terminal.

50 El profármaco de curcumina puede comprender un resto carbamoilo, un resto de preferencia (carboximetil) carbamoilo **(16)**. El resto (carboximetil) carbamoilo de **(16)** se puede hacer de acuerdo sustancialmente con Muiholland, *Annals Oncología*, 12, 245-8 (2001).

55 El resto de ácido aminoalcanecarboxílico puede comprender un heterociclo de nitrógeno **(21,23)**. El heterociclo contiene oxígeno **(23)**. Moeity **(23)** puede hacerse de acuerdo con el procedimiento descrito en Pop, *Pharm Res.* 13,3, 469-475 (1996) y Trapani, *Intl. J Pharm.* 175 (1998) 195-204. Moeity **(21)** puede hacerse de acuerdo con el procedimiento 25 descrito en Trapani, *Intl. J Pharm.* 175 (1998) 195-204. Pop, *Pharm Res.* 13,3, 469-475 (1996) describe que dexanabinol que tiene un resto heterociclo de nitrógeno como **(21,23)** tiene una solubilidad de aproximadamente 5-7 mg / ml.

60 El resto de ácido alcano amino puede comprender un grupo **(15)** L-prolina. Una fracción **(15)** puede ser hecha de acuerdo con el procedimiento descrito en Altomare, *Eur. J. Pharm Sci.* 20, 2003, 17-26 y Intl. Trapani, *J. Pharm.* 175 (1998) 195-204. Altomare informa de que el éster de L-prolina de propofol proporciona el profármaco con una solubilidad de aproximadamente, 1,1 mmol/ml.

65 El resto de ácido aminoalcanecarboxílico puede comprender un grupo benzoato **(22)**. La fracción **(22)** puede ser hecha de acuerdo con el procedimiento descrito en Bundgaard, *Pharm Res* 8,9,1087-1093, (1991). Bundgaard da a conocer que la provisión de un resto benzoato **(22)** entre los grupos de carboxilo y grupos de amino de un resto de glicinato eleva la solubilidad del Aciclovir de 1,4 mg / ml a 3 mg / ml a un pH de aproximadamente 7, y hasta

aproximadamente 300 mg / ml a un pH de aproximadamente 5.

Otros ésteres de glicina de curcumina se describen en Mishra, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13 (2005) 1477-86; Kumar, *Nucleic Acids Symposium Series No. 44*, 2.000, pp. 75-76; Kapoor, *Cancer Lett* 2007, 18 de abril, 248 (2) 245 a 50; Tong, *Anti-Cancer Drugs* 17 (3) 279-187 marzo de 2006; y Mishra, *Free Rad. Biología y Medicina*, 38, (2005) 1353 a 1360

### Cualidades de profármaco deseables

Los profármacos de curcumina descritos en este documento deben tener tres cualidades: alta solubilidad en agua, alta estabilidad en el agua y la conversión rápida de la curcumina en el cerebro.

### solubilidad

La literatura ha demostrado que los restos que contienen glicinato-proporcionan tienen mucho mayor solubilidad en agua a compuestos fenólicos, normalmente provocando el aumento de la solubilidad del compuesto a la matriz / intervalo de 25-50 mg ml. Ejemplos del aumento de solubilidad proporcionado a fenólicos de baja solubilidad por su esterificación por glicinatos son los siguientes:

**Tabla I**

	<b>Fenol Antecedente</b>	<b>Solubilidad antecedente (mg/ml)</b>	<b>Solubilidad (mg/ml)</b>	<b>éster</b>	<b>Referencia</b>
25	dexanabinol	2-7	~50		(a)
	d-x-tocophero	--	~25		(b)
	17β-estradiol	0,008	0,8-20		(c)
	testosterona	0,01	>100		(d)
	menahidroquinona	---	~25		(e)
30	phenol (+L-dopa)	---	5		(f)

(a) Pop, *J. Pharm Sci*, 88,11, 1999, 1156

(b) Takata, *J. Lipid Res.*, 2002,43,2196

(c) Al-Ghananeem, *AAPS PharmSciTech*, 2002,3,1, artículo 5 15

(d) Hussain, *J. Pharm Sci.*, 91: 785-789,2002.

(e) Takata, *Pharm. Res.*, 21,1,1995,18-23 (solubilidad que se reporta como 50 mM)

(f) Kao, *PhaiLm, Res.*, 17,8,2000,978-984

Parece además que el pH tiene una gran influencia sobre la solubilidad de nitrógeno que contiene ésteres de fenoles. La influencia del pH sobre la solubilidad de nitrógeno que contiene ésteres de fenoles como se informa en la literatura se presenta a continuación:

**Tabla II**

	<b>Antecedente</b>	<b>Solubilidad de éster en neutro pH (mg/ml)</b>	<b>Solubilidad de éster a pH (mg/ml)</b>	<b>Referencia</b>
50	Propofol	0,064	4,67	(a)
		0,735	6,920	(a)
		0,213	0,35	(a)
	Aciclovir	3	300	(b)

a) Trapani, *Intl. J. Pharm.*, 175 (1998) 195-204.

b) Bundgaard, *Pharm. Res.*, 8,9,1087-1093, (1991).

La literatura muestra que, en la mayoría de los casos, proporcionando el éster en un pH ácido (aproximadamente 4-5) aumenta su solubilidad en agua en aproximadamente 10 veces.

También parece haber una clase especial de restos-glicinato como que aumentan aún más la solubilidad en agua del compuesto fenólico. En particular, hay una serie de restos de tipo glicinato que poseen oxígenos adicionales que aumentan la solubilidad en agua del compuesto fenólico a concentraciones en el / ml rango 100-1000 mg. Ejemplos de tales compuestos se proporcionan a continuación:

El examen de estos compuestos revela que cada uno se caracteriza por la sustitución terminal de la amina por

restos que contienen oxígeno. Se caracterizan particularmente por:

- a) un resto carbamoilo (carboximetil) (Multholland, Ann Oncology, 12,245248 (2001)),
- b) un resto N-aciloximetilo (Neilsen, Eur.J.Phann.Sci. 2005, 25 de Abril 24,5,433-40), o
- c) un resto de acetamida (oxialquilo) (USP 5.073.641),
- d) benzoatos de glicina (W090/08128)

Sin desear estar atado a una teoría, se cree que que éstos restos actúan como tensioactivos que, en la concentración apropiada, producen micelas. De hecho, se ha informado que un (dihidroxietil) glicinato actúa como un agente tensioactivo (IJSP 6.831.108), y que la (carboximetil) radical carbamoilo puede producir micelas (Shamsi, electroforesis 2.005, 26, 4138-52).

Por lo tanto, se proporciona una formulación que comprende una profarmaco de curcumina micelar.

El resto (carboximetil) de carbamoilo (Muliholland) es de particular interés debido a quettiene una alta solubilidad (> 20 mg / ml). Su rápida hidrólisis en la sangre ( $t_{1/2} = 0.39$  hora) puede indicar que también se hidroliza rápidamente por esterazas cerebrales. Por último, parece ser relativamente estable en agua ( $t_{1/2} = 16,9$  hora y así probablemente es muy estable en soluciones acuosas ácidas.

Se ha informado de que la conversión del profármaco en una sal del mismo modo aumenta su solubilidad en agua. Por ejemplo, W090 / 08128, que se refiere a profármacos de éster de tipo glicina como, informa que la conversión de dichos profármacos en sales produce solubilidades en agua de hasta 15 w/v%. Jensen, Acta Pharm Nord. 3, (1) 31-40 (1991) informa de que se encontró una sal dicloruro de un éster aminoalquilbenzoate tiene una solubilidad en agua de más de 40% v/v a 20 ° C. Por último, la Patente de US N° 4.482.722 informa que una sal de adición de glicinato metrazola tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 30%.

### Estabilidad

Debido a que las formulaciones descritas en el presente documento se utilizan deseablemente en forma de aerosoles nasales aqueousbased, los profármacos de éster deben permanecer estables en agua durante un tiempo apreciable. Parece que los ésteres glicinato son mucho más estables en soluciones acuosas ácidas que en soluciones acuosas neutras. Al-Ghananeem, AAPS PharmSciTech 2002, 3,1, artículo 5, informa que la estabilidad de los ésteres fenólicos está influenciada por el pH, que en pHs ligeramente ácidos (pH 3-5), un éster de fenol (17-DMABE2HC1) tendría suficiente vida de almacenamiento para ser formulado en una forma de dosificación solución, y que una solución de pulverización nasal farmacéutica de la profármaco a pH 4 tendría una vida útil de aproximadamente 19 meses a 25 ° C.

Del mismo modo, Kao, Pharm Res. 17,8,2000,978-984 informa de un máximo de estabilidad para el éster de butilo L-dopa a un pH de 4,4, que el tiempo estimado para 10% de descomposición a pH 4,4, (tampón fosfato 0,05 M) y 10°C se calcula a ser de 2,7 años, y que a valores de pH ligeramente ácidos (pH 3-5), el éster tendría la suficiente estabilidad de vida útil que se formula en una forma de solución de dosificación. Por último, la solicitud de patente publicada PCT W090/08128, que se refiere a benzoato de metilo que contienen profármacos de éster de glicina informa que un profármaco basado en hidrocortisona poseía una vida de almacenamiento en soluciones acuosas de pH 4,0 de 6,0 y 10,2 años a 25 ° C y 20 ° C, respectivamente.

Por lo tanto, la formulación de curcumina contiene opcionalmente un tampón de ajuste de un pH de entre aproximadamente 3,0 y 5,5, preferiblemente un pH de entre aproximadamente 3,5 y 5, preferiblemente un pH de entre aproximadamente 4 y 5. La formulación de la curcumina puede contener un tampón ajuste de APH de entre aproximadamente 3 y 4. Se cree que el ajuste del pH de la formulación en estos rangos permitiría que las formulaciones tengan una vida útil comercialmente satisfactoria.

También se describe en este documento un dispositivo de pulverización intranasal que comprende una formulación que comprende:

- a) una cantidad eficaz de la curcumina, y
- b) el establecimiento de un agente de tampón a pH de entre 3 y 5,5.

### Tasa de conversión

Una vez que el profármaco ha alcanzado el cerebro, es deseable que el profármaco esterificado se convierta a su compuesto antecedente de una manera muy rápida. Simplemente, el profármaco debe ser convertido en el compuesto original por esterazas cerebrales antes de que se drene desde el cerebro. Con el fin de comprender si un profármaco convierte con la rapidez suficiente para el compuesto antecedente, es importante saber el tiempo de estancia del profármaco en el cerebro o CSF.

La revisión de los perfiles de concentración frente al tiempo de los compuestos por vía intranasal inculcados revela comportamientos que se caracterizan por un modelo de dos fases. En la primera fase, el fármaco alcanza rápidamente una concentración pico y luego disminuye rápidamente hasta aproximadamente 10-25% de la

concentración pico en alrededor de 1-2 horas. La segunda fase se caracteriza por una disminución muy lenta en la concentración de la droga durante las próximas 24 horas.

5 Por lo tanto, si la concentración de la droga se aproxima como la que está presente en el intervalo de 1-2 horas (es decir, aproximadamente el 10-25% de la concentración máxima), se puede suponer que el fármaco está presente en el cerebro durante aproximadamente 24 horas. En consecuencia, con el fin de ser útil, la tasa de conversión del profármaco en el compuesto parental en el cerebro debe ser caracterizado por una vida media  $t_{1/2}$  de no más de aproximadamente 12 horas.

10 En al menos tres casos, la literatura ha informado de tasas de conversión de un éster fenólico que contiene glicinato en el compuesto parental por homogeneizado de cerebro. Dos de estos documentos informan de una conversión muy rápida. Al-Ghananeem, *AAPS PharmSciTech*, 2002, 3,1, artículo 5, señala que la rápida conversión de ésteres de glicinato estradiol a la estradiol matriz en unos 1-2 minutos. Kao, *Pharm Res.* 17,8,2000,978-984 informa de la rápida conversión de un éster bencilico de L-dopa (en el que el L-dopa matriz contiene el resto de glicinato) en  
15 aproximadamente 1 minuto.

Ya que es deseable tener una tasa de conversión de profármaco a matriz caracterizado por una vida media  $t_{1/2}$  de no más de aproximadamente 12 horas y la literatura informa de vidas medias la rápida conversión de ésteres de glicinato al compuesto fenólico de los matrices en aproximadamente 1-2 minutos, es evidente que los profármacos de glicinato deben ser asumidos para ser convertidos totalmente en el cerebro para el profármaco de los matrices. Cabe señalar que un investigador (Trapani, *Intl. J Pharm.* 175 (1998) 195-204) informa de una conversión mucho más lento de glicinato de propofol a éster al propofol matriz. Sin embargo, la revisión de las relaciones estructural-actividad pertinentes indican que el resto de hidroxilo del propofol se obstaculiza estéricamente de modo severo por grupos isopropilos adyacentes del propofol. Sin desear estar atado a una teoría, se cree que el impedimento grave,  
20 estérico del oxígeno etérico de estos glicinatos de propofol es la razón por su lenta conversión a partir del éster glicinato de propofol.

En contraste, el oxígeno etérico tanto de éster de L-dopa bencilo como del éster de glicinato de estradiol experimenta mucha menos dificultad estérica, y de allí que la esterasa cerebral tiene una oportunidad para acercarse libremente el oxígeno etérico desde al menos un lado de la molécula. Como resultado, la reacción de hidrólisis por esterasas cerebrales puede ocurrir mucho más rápidamente.

La realización de un análisis similar con ésteres de glicinato de curcumina revela que, como L-dopa y estradiol, el éster de glicinato de curcumina experimenta mucha menos dificultad estérica, y así las esterasas del cerebro tienen la oportunidad de acercarse libremente el oxígeno etérico del éster de glicinato de curcumina a partir de al menos un lado de la molécula.

Por otra parte, parece que otro grupo de investigación informa de una conversión mucho más rápido del éster de glicinato de propofol de dimetil al antecedente y que el grupo Trapani ha reconocido esta diferencia. Ver Altomare, *Eur.J.Pharm.Sci.*, 20,2003 17-26.

Por último, el papel Kao es notable porque informa de vidas medias muy similares para la conversión de ésteres de L-dopa a L-dopa en homogeneizado cerebral y plasma. Una alta coincidencia de vida media para la conversión de ésteres glicinato propofol al propofol en homogeneizado cerebral y plasma también se reporta en Trapani. Si la conversión en el plasma se utiliza para estimar razonablemente la conversión de ésteres de glicinato en homogeneizado cerebral, a continuación, la literatura se puede consultar adicionalmente para la conversión de ésteres fenólicos que contienen glicinato-al compuesto fenólico antecedente en plasma. La literatura, detallado a continuación en la Tabla III, informa de lo siguiente:

50

**Tabla III**

Compuesto antecedente	Vida media de éster de glicinato en plasma (min)	Referencia
Dexanabinol	0-26	(a)
Fenol (+L-dopa)	0,36	(b)
Acyclovir	0,8	(c)
Estradiol	1-2	(d)
Propofol	24 horas	(e)
Menahydroquinona	13	(f)

- (a) Pop, *J Pharm.Sci.* 88,11,1999, 1156  
 (b) Kao, *Pharm Res.* 17,8,2000,978-984  
 (c) Bundgaard, *Pharm Res.* 8,9, (1991) desde 1.087 hasta 1.093  
 (d) A1-Ghananeem, *AAPS PharmSciTech* 2002,3,1, el artículo 5

65

- 
- (e) Trapani, *Intl. J Pharm.* 175 (1998) 195-204  
 (f) Takata, *Pharm.Res.*, 21, 1, 1995,18-23
- 

5 Por lo tanto, el uso de informes de la literatura de la conversión en el plasma para estimar razonablemente la ventana de conversión probable de ésteres glicinato en homogeneizado de cerebro, parece que la conversión de ésteres fenólicos que contengan glicinato al compuesto fenólico antecedente en el cerebro es de nuevo bastante rápida.

10 Por lo tanto, debido a que ésteres de glicinato fenólicos sin obstáculos convierten rápidamente al fenol de origen en homogeneizado de cerebro, y porque ésteres fenólicos de dimetilglicinato convierten rápidamente en plasma, se cree que los tipos de conversión de ésteres curcumina que contiene glicinato al compuesto de curcumina de origen serán rápidos en un entorno cerebral.

### 15 **Cómo fabricar profármacos**

Al-Ghananeem, AAPS PharmSciTech, 2002, 3,1, el artículo 5, enseña cómo hacer un éster que comprende los siguientes restos de amino-alcano-carboxílico: 3-N, N dimetilamino butil éster HCl (3-DMABE2HC1); Hidrocloruro del éster 3-propionil-dietilamino NN (DEAPE2HC1); 3-N, N, N-trimetilamino yoduro de butilo (yoduro de 3-TMABE2) y 17-NN dimetilamino butil éster HCl (17-DMABE2HC1);

20 El profármaco éster soluble en agua puede ser creado por la reacción del compuesto fenólico con dimetilglicina de origen. Los informes de la literatura que representan compuestos fenólicos lipofílicos solubles en agua mediante la reacción del compuesto original fenólico con dimetilglicina. Por ejemplo, Al-Ghananeem, AAPS PharmSciTech 2,002, 3,1, el artículo 5, los informes que aumentan la solubilidad en agua de 17B-estradiol a partir de 0,008 mg / ml a 0,8 mg / ml (un aumento de 100 veces) mediante la creación de un éster dimetilglicina del compuesto original. Al-Ghananeem encontró además que este éster se hidroliza fácilmente por homogeneizado de cerebro de rata para proporcionar el compuesto de origen, y que la administración intranasal del profármaco proporcionó un pliegue de concentración mayor de 5 hasta 8 CSF de 17B-estradiol cuando se compara con una dosis intravenosa comparable del profármaco. Al-Ghananeem concluyó que el profármaco proporciona una entrega intranasal dirigida de 1 7B-estradiol al cerebro.

35 La creación del profármaco de éster soluble en agua a partir del compuesto fenólico de origen puede llevarse a cabo sustancialmente de acuerdo con el método descrito en Hussain, J Pharm 5 Sci., 91,3 de marzo de 2002, 785-789. En particular, dimetilglicina HCl y cloruro de oxalilo se calientan suavemente a 40 ° C hasta que cese el desprendimiento de gas HC1. El gas nitrógeno se burbujea a continuación a través de la solución para eliminar el cloruro de oxalilo sin reaccionar. El cloruro de ácido resultante se disuelve en dimetilformamida y se añade gota a gota con agitación a una solución del compuesto fenólico de origen en cloruro de metileno. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. El éster luego se aísla, y se convierte en una sal de HC1.

40 La creación del profármaco de éster soluble en agua a partir del compuesto de origen puede llevarse a cabo sustancialmente de acuerdo con el método descrito en Al-Ghananeem, AAPS PharmSciTech 2002, 3,1, artículo 5. En particular, el clorhidrato de 4- (dimetilamina) ácido butírico (2,0 g, 0,012 mol) o 3- (dimethylarnina) de clorhidrato de ácido propiónico (2,2 g, 0,012 mol) se utiliza como material de partida. El aminoácido se calienta a reflujo suavemente con cloruro de oxalilo (1,6 ml, 0,018 mol). durante un periodo corto de tiempo hasta que una solución amarilla y clara se forma. La mezcla de solución se lava muy suavemente con una corriente de nitrógeno para eliminar el cloruro de oxalilo en exceso dejando un sólido (cloruro de ácido).

50 Los ésteres fenólicos que tienen 3-N, N-dimetilamino hidrocloruro del éster de butilo (3-DMABE2HC1); 3-N, N-dimetilamino de hidrocloruro de éster de propionilo (3-DEAPE2HC1); y 3-N, N, N-trimetilamino yoduro de butilo (yoduro de 3-TMABE2) como restos que se sintetizan después de que el cloruro de ácido correspondiente de acuerdo con el procedimiento reportado en Hussain, *Pharm Res.* 1988, 5,1,44-47. El éster alcohólico, 17-N, N-dimetilamino hidrocloruro del éster butilo (L7-DMABE2HC1) se prepara disolviendo el cloruro de ácido lentamente en 10 ml de N, N, dimetilformamida (DMF), mientras que en un baño de hielo, ya que la reacción es exotérmica. El compuesto fenólico matriz se disuelve entonces en cloruro de metileno, y se añadió a la solución de DMF de cloruro de ácido gota a gota a la solución del compuesto fenólico de origen con agitación. La mezcla de reacción se refluja suavemente durante 45 minutos y después se filtra. El filtrado se evapora utilizando un modelo rotavaporador Buchi (Westbury, Nueva York) y luego vuelve a disolverse en un volumen pequeño de 80 CHCl3: 20 MeOH. El contenido de la mezcla se separa y se purifica usando una columna de gel sílice. La mezcla disolvente se evapora y el producto se vuelve a disolver en un pequeño volumen de cloruro de metileno. A continuación, el hidrógeno gas de cloruro es cuidadosamente pasado a burbujas a través de la solución con agitación. El éster de hidroclorhidrato se precipita mediante la adición de éter dietílico suficiente para hacer que la solución se ponga turbia y luego la mezcla se coloca en un refrigerador a 4 ° C durante la noche. El producto final se recoge por evaporación del disolvente en un desecador de vacío usando un modelo de bomba D75 Precision Scientific (Chicago, IL) a temperatura ambiente y se almacena en un desecador hasta su uso.

65

La creación del profármaco de éster soluble en agua a partir del compuesto de origen puede ser llevarse a cabo sustancialmente de acuerdo con el método descrito en Takata, J.Lipid Res. 2002, 43, 2196-2204. En particular, a una solución piridina seca del compuesto fenólico de origen (4,8 mmol), se añaden 5,7 mol de N, N, HC1 dimetilglicina y 5,7 mmol de dicitclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y la dicitclohexilurea formada se elimina por filtración. Después se evapora el disolvente, el residuo se trata con 100 ml de agua y se alcaliniza por bicarbonato de sodio. La solución se extrae luego con acetato de étil (100 ml x 3). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro con acetato de etilo y se evapora. El residuo se fracciona con un flash en columna empaquetada Wakogel LP4O, 60A usando acetato de etilo n-hexano o (8: 2, v / v) como eluyente. El éster aislado se recoge directamente en éter isopropílico que contiene solución de dioxano HC1 3%, y el precipitado y se recristalizó en acetona para dar la sal de HCl del compuesto fenólico de origen.

### Niveles cerebrales

La evidencia de que la instalación intranasal de un profármaco soluble en agua de la curcumina puede ofrecer altos niveles de la curcumina en el cerebro se encuentra en el trabajo basado en estradiol de A1-Ghananeem, AAPS PharmSciTech 2002, 3,1, en el artículo 5. 17 $\beta$ -estradiol es un fenol 272 dalton que tiene un coeficiente de partición octanol / agua de aproximadamente log P = 3,1 - 4.0. Por lo tanto, el estradiol es similar a la curcumina en la que cada uno es una pequeña molécula lipofílica fenólica. También, al igual que en la curcumina, 17 $\beta$ -estradiol también sufre de difícil biodisponibilidad. Por otra parte, Al-Ghananeem informa que el estradiol no es muy soluble en agua, lo que hace impracticable la administración nasal de una dosis eficaz (0,1 mg en 0,1 ml). Al-Ghananeem informa de la modificación de estradiol con un resto de dimetilglicinato para aumentar la solubilidad en agua de estradiol a partir de 0,008 mg / ml a aproximadamente 0,8 mg / ml - un aumento de 100 veces y la modificación de estradiol con un resto 3-DEAPE2HCl para aumentar la solubilidad en agua de estradiol a partir de 0,008 mg / ml a aproximadamente 20 mg / ml - sobre un aumento de 1.000 veces. Por lo tanto, la solubilidad de un molécula lipofílica fenólica pequeña como la curcumina, que tiene una solubilidad en agua de tan sólo aproximadamente 0,004 mg / ml, se puede aumentar en gran medida.

Debido a que el volumen típico de una dosis intranasal para un ser humano puede ser de hasta 0,2 ml y la Tabla I anterior informa de aumentos en la solubilidad en el intervalo de 20 mg, se puede esperar que la administración nasal consiga una carga útil de hasta aproximadamente 20 mg / ml x 0,2. ml = 4 mg / dosis. Debido a que la proporción de dos dosis por orificio nasal dos veces al día proporciona 8 dosis al día, se cree que hasta aproximadamente 32 mg / día de estradiol se puede administrar por vía intranasal. Esta cantidad proporciona una concentración de cuerpo entero de casi 0,5 sobre 15 mg / kg.

Además, Al-Ghananeem informa que la instalación nasal de 0 1 mg / kg de profármacos de agua solubles de 17 $\beta$ -estradiol resulta en concentraciones de estradiol de fluido cefalorraquídeo máximas (CSF) de entre aproximadamente 30 ng/ml líquido (para 17-DMABE2-HC1) a aproximadamente 66 ng / ml (para 3-DMABE2-HC1), que proporciona una concentración molar del compuesto de entre aproximadamente 0.075 uM y 0,15 uM. Los resultados farmacocinéticos de Al-Ghananeem corresponden bastante bien con los de Kao, quien informó que la instalación nasal de 20 mg/kg de profármaco de éster soluble en agua de los resultados de L-dopa en concentración de líquido cefalorraquídeo máximo (CSF) de alrededor de 10-20 ug / ml. Por consiguiente, una instilación nasal de 0,5 mg / kg de un profármaco soluble en agua de un compuesto fenólico lipófilo pequeña molécula tal como el estradiol o curcumina probablemente puede proporcionar concentraciones de CSF de hasta aproximadamente 0,75 uM. Puesto que se ha informado de que 0.1 - 1.0 uM de curcumina inhibe la formación in vitro de oligómeros de beta amiloide, y bloquea la toxicidad in vitro de oligómeros A $\beta$ 1-42 en células de neuroblastoma diferenciadas (Yang, J Biol. Chem., 280,7, el 18 de febrero de 2005, 5892-5901), parece que la instalación intranasal de un profármaco soluble en agua de la curcumina probablemente permite que un programa de dosificación se consiga para alcanzar concentraciones cerebrales de curcumina que proporcionen un beneficio terapéutico contra la enfermedad de Alzheimer.

### Fase dual de curcumina

La curcumina puede estar presente dentro de dos fases separadas de la formulación. La primera fase es preferentemente una fase de liberación rápida que proporciona rápidamente la curcumina a la mucosa olfativa. La entrega rápida de la curcumina tendrá el efecto de incapacitar de modo transitorio los sistemas de enzimas tales como UGT y P450 que metabolizan la curcumina. La segunda fase es una fase de liberación lenta que ofrece la curcumina a la mucosa olfativa. Una vez que estos sistemas de enzimas se desactivan de forma transitoria, la fase de liberación lenta libera lentamente curcuminin en un ambiente que está sustancialmente libre de interferencia metabólica enzimática.

Por lo tanto, hay que proporcionar una formulación que comprenda:

- a) una primera fase, de liberación rápida que comprende una cantidad eficaz de la curcumina 'para desactivar transitoriamente sistemas enzimáticos, y
- b) una segunda fase de liberación lenta que comprende una cantidad eficaz de la curcumina para el

tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa.

La primera fase de liberación rápida se puede seleccionar del grupo que consiste de un mucoadhesivo y un aceite, tal como aceite de menta. El aceite de menta tiene la cualidad de inhibir de forma independiente enzimas UGT y P450.

5 La segunda fase de liberación lenta se puede seleccionar del grupo que consiste de liposomas y polímeros termoplásticos (tales como PLGA).

Se proporciona una formulación que comprenda:

- 10 a) un depósito de partículas poliméricas que comprende curcumina, y  
b) un mucoadhesivo.

El mucoadhesivo puede estar presente como un revestimiento sobre el depósito de partículas de polímero.

15 El mucoadhesivo puede estar presente como un material en partículas separadas.

El mucoadhesivo comprende opcionalmente un compuesto sel y CTD del grupo que consiste de un quitosano y una celulosa.

20 El mucoadhesivo opcionalmente además contiene curcumina.

El depósito de partículas poliméricas puede ser un liposoma.

El depósito de partículas de polímero puede ser un polímero biorreabsorbible termoplástico.

25 La curcumina puede alojarse en microesferas. Kumar, Indian J Physiol Pharmacol., 2002 abril 46 (2) 209-17 informa que cuando la curcumina se cargaba en albúmina o microesferas de quitosano, se producía un patrón de liberación bifásico, se caracterizan por un efecto de estallido seguido de una liberación lenta. Este efecto bifásico se corresponde bien con el deseo declarado de tener una primera dosis de curcumina lanzado con el fin de inhibir la actividad de la enzima en la mucosa olfativa, seguido por una segunda dosis que se libera lentamente, se recogió por las neuronas olfativas y transportado al cerebro. La curcumina puede alojarse en microesferas que muestran un efecto de liberación bifásica.

#### Inhibición de la enzima por la curcumina

35 Aunque la curcumina es susceptible al metabolismo mediante enzimas, la curcumina también se conoce como un inhibidor de esas mismas enzimas. Por ejemplo, Hong, Biochem Biophys

Res. Comm. 2003 Oct.10, 310 (I) 222-7, informa que el co-tratamiento por curcumina de EGCG en las células transfectadas con HPGP, hMRP1 y genes hMRP2 aumentó la acumulación de EGCG en esas células.

40 Se ha informado de que la curcumina influye tanto en la proteína de resistencia a múltiples fármacos 1 (MRP1) como la proteína de resistencia a múltiples fármacos 2 (MRP2). Parece que la curcumina inhibe tanto el transporte mediado por MRP-2 como por MRP-1 y con valores 1C50 de 15 µM y 5 µM. Wortelboer, Chem. Res. Toxicol., 2003 diciembre 16:12, 1642 a 51. Wortelboer también reconoció la "compleja interacción entre la inhibición MRP y el metabolismo de los inhibidores de MRP. Chearwae, Cáncer Chemother. Pharmacol 2006, febrero 57 (3) 376-88  
45 informa que la curcumina inhibe la MRP1, con un 1C50 de alrededor de 14,5 µM.

50 De nota, Hong, Biochem Biophys Res. Comm 2003 10 de octubre, 310 (1) 222-7 informa de que la inhibición de los MRP por curcumina condujo a un aumento significativo en la cantidad de catequina del té verde EGCG en MDCKII/MRP1 y las células HT-29. Por lo tanto, hay un especial ventaja en proporcionar tanto la curcumina y EGCG en la misma formulación, como la curcumina puede proporcionar beneficios terapéuticos y aumentar la biodisponibilidad de EGCG.

Parece que la curcumina se metaboliza principalmente a través de la glucuronidación. Pan, Drug Metab. Disp\_ 1999, 27,1, 486-494 . Sin embargo, se ha demostrado en repetidas ocasiones que la curcumina también inhibe la glucuronidación. Basu, Drug. Metab. Dispos\_ 2004, Jul. 32 (7) 768-73 informa que la curcumina inhibe transitoriamente MPA glucuronidación tanto en las células del colon LS180 humanas y duodeno de ratón. Basu, PNAS 03 de mayo 2005, 102 (18) 6285 hasta 90 informes de la inhibición de celular UGT1a7 y UGT1A10 actividades después de la exposición a la curcumina. Basu, J Biol. Chem. 279, Jan.9, 2004, 1429 a 1441 informa de que los Objetivos UGTs reversibles de la curcumina causan inhibición. En general, la curcumina parece proporcionar la máxima inhibición de la actividad de UGT aproximadamente 1-2 horas después de la exposición. Basu, Biochem Biophys Res Comm. 303 (2003) 98 a 104 (Fig. 1) informa de que la inhibición de la UGT1A1 por la curcumina puede alcanzar cerca del 95% después de aproximadamente una hora después de la exposición, volviendo a alrededor de 80% del valor de control después de aproximadamente 10 horas. Naganuma, Biol. Pharm. Bull. 2006 29 de julio (7) 1476-9 informa la inhibición moderada de la actividad UGT en la conjugación de I-naftol en células Caco-2 por la curcumina. Debido a la fuerte inhibición de UGTs por curcumina, la curcumina ha sido propuesta como un pre-tratamiento para la quimioterapia del cáncer, y se ha informado de que la inhibición transitoria de la glucuronidación

por el pretratamiento oral con la curcumina antes de la administración de MPA causó un aumento de seis veces en la inmunosupresión del proliferación t-limfocítico citotóxico esplénico estimulada por antígenos en ratones. Ver (<http://nichddirsage.nichd.nih.gov:8080/ar2004/pages/hdb/sgddm.htm>).

- 5 Hay, sin embargo, un investigador (van der Logt, Carcinogenesis 24,10,165156,2003) que informa de potenciación de la actividad UGT por la curcumina.

Debido a que la inhibición de la glucuronidación por curcumina es reversible, parece que la curcumina podría ser utilizado para un pre-tratamiento de la mucosa olfativa con el fin de inhibición de la actividad enzimática de la dosis terapéutica más tarde de la curcumina sin preocuparse por las interacciones fármaco a fármaco.

Por lo tanto, una primera dosis de la curcumina se puede administrar al paciente de modo intranasal (para inhibir la actividad de la enzima en la mucosa olfativa), y luego una segunda dosis de la curcumina se administra por vía intranasal para el paciente al menos aproximadamente 15 minutos después de la primera dosis (para viajar hasta el cerebro).

Es bien sabido que las enzimas de citocroma p450 son significativas en la mucosa olfativa. Oetari, Biochem Pharmacol. 1996, 12 de enero 51 (1) 39-45 informa que la curcumina inhibe fuertemente P450 en el hígado de las ratas. Thapliyal, Food Chem. Toxicol. 2001, junio 39 (6) 541 a 7 informó de la inhibición de las isoenzimas del citocromo P450 por curcuminas tanto in vitro e in vivo.

Zhou, Drug Metab Rev. 2004 febrero 36 (1) 57 a 104 informa que la curcumina es un inhibidor de Pgp.

La piperina puede ser utilizada como un inhibidor de la glucuronidación. Reen, Biochem. Pharmacol., 1993, 20 de julio 46 (2) 229 a 38 informa que la piperina es un potente inhibidor de la glucuronidación. Shoba, Planta Med. 1998 mayo 64 (4) 353 a 6 informa que la pre-administración de piperina condujo a un aumento de 2000% en la biodisponibilidad de la curcumina en los seres humanos.

El inhibidor de la glucuronidación puede ser un análogo de la piperina. Preferiblemente, el análogo de la piperina es la antiepilépsirina. La administración de antiepilépsirina también es eficaz en el aumento de la síntesis de serotonina (Liu, Biochem. Pharmacol., 1984 diciembre 1,33 (23) 3883 a 6), y ha sido estudiado como un fármaco antiepiléptico (Wang, Brain Dev. 1999 21 de enero (1) 36-40). 30 En consecuencia, su administración intranasal no debe dar lugar a problemas significativos.

El inhibidor de la glucuronidación puede ser un tensioactivo. Kurkela, J. Biol. Chem. 2003 Feb.7; 278 (6) 3536 a 44 informa de que varias enzimas UGT fueron casi totalmente inhibidos por un agente tensioactivo, a saber Triton X-100. Preferiblemente, el tensioactivo es un surfaétant no iónico.

El inhibidor de la glucuronidación puede ser un agente mucolítico, tal como N-acetilcisteína (NAC). Takatsuka, Int. J Pharm. 2006 19 jun, 316 (1-2) 124 a 30, informa que la coadministración de un agente mucolítico (NAC) y un tensioactivo (Triton TX-L00) condujo a una mayor absorción intestinal de una manera sinérgica. Se informó además de que el daño a la mucosa era reversible.

El inhibidor de la glucuronidación puede ser un NSAID. Se prefiere que el NSAID sea de ácido niflúmico. Mano, Biopharm Drogas Dispos. 2006-ene-27 (1) 1-6 informa que el efecto inhibidor de los NSAIDs y el ácido niflúmico, en particular, sobre la actividad de UGT.

### Inhibición de la enzima por tampón

Los tampones de bajo pH pueden ser utilizados como inhibidores de la glucuronidación. Basu, PNAS 3 de mayo, 2005, 102,18,6285-90 informa de una glucuronidación máxima de lipófilos por UGT1A7 en el intervalo de pH de 6 a 9 y casi cero actividad de glucuronidación por UGT1A7 a pH 5. Del mismo modo, Basu, J Biol. Chem., 279, Jan.9, 2004, 1429 a 1441 informa que el pH puede alterar drásticamente el nivel de actividad UGT y que un pH de 5 inhibe casi toda la actividad de glucuronidación de cada uno de UGT1A7 y UGT1A10. Por lo tanto, parece que las formulaciones de pH bajo son eficaces en la inhibición completa de la actividad de glucuronidación. La formulación contiene curcumina, opcionalmente, un tampón de fijación de un pH de entre aproximadamente 3,0 árido 5,5, preferiblemente un pH de entre aproximadamente 3,5 y 5, preferiblemente un pH de entre aproximadamente 4 y 5. La formulación de curcumina contiene opcionalmente un tampón de fijación de un pH de entre aproximadamente 3 y 4. Por debajo de estos rangos citados, existe la posibilidad de que la naturaleza ácida de la formulación sea irritante para la cavidad nasal. Por encima de este rango, puede haber inhibición mínima de glucuronidación. La Patente de US nº 6.187.332 ("Gem") describe una formulación de pulverización nasal fluida tamponada que tiene un pH de entre 4 y 5 que es capaz de mantener su pH por períodos prolongados en la nariz humana. Gem da a conocer la formulación que comprende citrato y agentes de tampón de fosfato.

Por lo tanto, se proporciona un dispositivo de pulverización intranasal que comprende una formulación que comprende:

- a) una cantidad eficaz de curcumina, y
- b) un agente de tampón (preferiblemente, un citrato o fosfato) que tiene un pH de entre 4 y 5 que es capaz de mantener el pH de la formulación entre 4 y 5 en la nariz humana para períodos prolongados.

5 **Potenciadores de la absorción**

El potenciador de la absorción puede ser una sal biliar. Chavanpatil, Pharmazie mayo 2005, 60 (5) 347 a 9. La sal biliar se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en desoxicolato de sodio, caprato de sodio, y tauroglicocolato de sodio y EDTA.

10 El Magnesium<sup>+2</sup> puede utilizarse como un inhibidor de glucuronidación. Wong, Biochem J (1968) 110,99 informa que las concentraciones Mg<sup>+2</sup> en exceso de aproximadamente 10 mM fueron eficaces en la inhibición de un 85% de la actividad enzimática de glucuronidación.

15 **Enfriamiento**

Se considera por los inventores que la enzima UGT es probable muy sensible a la temperatura. Por lo tanto, es razonable esperar que una disminución en la temperatura del revestimiento de la mucosa se traducirá en una disminución de la glucuronidación enzimática de curcumina por los UGTs. De hecho, se ha informado por Castuma, Biochem J. (1989) 258, 723 a 731 que la actividad enzimática de UDP-glucuroniltransferasa en microsomas hepáticos normales de conejillos de indias disminuyó aproximadamente 3 veces cuando la temperatura de los microsomas se redujo desde aproximadamente 37 ° C a aproximadamente 10 ° C.

20 Por lo tanto, las innovaciones de los presentes inventores se basan en el enfriamiento temporal de la mucosa nasal con el fin de inhibir la glucuronidación de la curcumina.

La formulación descrita en este documento opcionalmente contiene un agente de enfriamiento tales como mentol. La formulación descrita en este documento opcionalmente contiene un soluto endotérmico. El soluto endotérmico puede ser preferiblemente una sal fuerte, ácido o base que se disuelve en agua por un proceso endotérmico. Más preferentemente, el soluto endotérmico es una sal,

30 El soluto endotérmico se puede seleccionar del grupo que consiste de bicarbonato de sodio ( $\Delta H = 19,1 \text{ kJ/mol}$ ); bicarbonato de potasio ( $\Delta H = +5,3 \text{ kcal / mol}$ ); sulfato de potasio ( $\Delta H 23,7 \text{ kJ / mol}$ ); cloruro de potasio ( $\Delta H 17,2 \text{ kJ / mol}$ ); cloruro de sodio ( $\Delta H = 3.9 \text{ kJ / mol}$ ); y dihidrogenofosfato de potasio ( $\Delta H 19,6 \text{ kJ / mol}$ ).

35 El soluto endotérmico puede ser sulfato de magnesio, lo que promovería tanto el enfriamiento y la inhibición de la glucuronidación.

Por lo tanto, se proporciona un dispositivo de pulverización intranasal que comprende una formulación que comprende:

- a) una cantidad eficaz de curcumina, y
- b) un soluto endotérmico (preferiblemente sulfato de magnesio)

40 Es bien sabido que la curcumina es poco soluble en agua; Debido a que la mucosa olfativa es de base acuosa, el transporte de la curcumina a partir de la formulación a través de la mucosa olfativa 15 es problemática. Por lo tanto, con el fin de aumentar el transporte de la curcumina a través de la. olfativo. mucosa, la curcumina puede ser entregado en una formulación que comprende una cantidad efectiva de un disolvente miscible de curcumina. Preferiblemente, el disolvente se selecciona entre el grupo que consiste en DMSO y etanol. Es bien sabido que la curcumina es altamente soluble en DMSO y etanol. Cuando se aplica esta formulación a la mucosa nasal, el disolvente se mezcla con el agua en la mucosa olfativa y hace que la curcumina sea soluble en la mezcla.

50 El disolvente es preferiblemente DMSO. DMSO no es tóxico y también se puede abrir temporalmente la barrera hematoencefálica. Kleindienst, Acta Neurochir. Suppl. 2006; 96,258-62 y Scheld, Rev. Infect Dis. 1989 Nov-Dic .; 11 Suppl 7; S1669-90.

55 Por lo tanto, se proporciona un dispositivo de pulverización intranasal que comprende una formulación que comprende:

- a) una cantidad eficaz de la curcumina, y
- b) un disolvente seleccionado del grupo que consiste en DMSO y etanol.

60 **Aumento de la solubilidad**

La solubilidad de la curcumina en agua se puede aumentar mediante el empleo de una dispersión sólida, tales como los hechos con polietilenglicol 6000 (PEG 6000) o polyvirilpirolidona K-30 (PVP K30). . Ruan, J Pharm Biomed Anal 2005 julio 1; 38 (3): 457-64. Paradkar, Int J Pharm 2004 1 de marzo; 271 (1-2): 281-6

65 La solubilidad de curcumina en el agua también se puede aumentar mediante el empleo de complejos de inclusión, tales como los realizados con beta-ciclodextrina (BCD) e hidroxipropil-betaciclodextrina (HPBCD). Ruan, me Pharm

Biomed Anal 2005 01 de julio; 38 (3): 457 a 64.

### Otros análogos de curcumina

5 Modificaciones de curcumina y sus fragmentos funcionales que, o bien mejoran o que no afectan en gran medida la capacidad de tratar AD también se incluyen dentro del término "curcumina." Tales modificaciones incluyen, por ejemplo, adiciones, supresiones o sustituciones de uno o más grupos funcionales. Estas modificaciones o aumentarán o no alterarán significativamente la estructura, conformación o actividad funcional de la curcumina o un fragmento funcional de la misma. Además, la curcumina o sus fragmentos funcionales pueden ser modificados por la adición de etiquetas de epítipo u otras secuencias que ayudan en su purificación y que no afectan gran medida su actividad. Tal como se utiliza aquí, el término "fragmento funcional", en relación con una curcumina, está destinada a significar cualquier porción de la curcumina que mantiene su formación para inhibir oxidación, o para prevenir oligómero amiloide beta. Si se desea, un fragmento funcional puede incluir regiones de la curcumina con actividades que cooperan beneficiosamente con la capacidad de inhibir la formación de oxidación u oligómero.

15 También, se pueden usar análogos conocidos públicamente de la curcumina.

Los análogos de curcumina pueden ser las que se encuentran en la solicitud de patente de EE.UU publicada 25 2006/0067998.

20 La curcumina es soluble en etanol, álcalis, cetonas, ácido acético y cloroformo. Es insoluble en agua. La curcumina, por tanto, es lipofílica, y se asocia generalmente fácilmente con los lípidos, por ejemplo, muchos de los utilizados en los sistemas de liberación de fármacos coloidales. La curcumina también puede formularse como un quelato de metal en ciertos casos.

25 Tal como se usa en el presente documento, los análogos de curcumina son aquellos compuestos que debido a su similitud estructural con la curcumina, exhiben efectos anti-proliferativos o pro-apoptóticos en las células cancerosas similares a los de la curcumina. Análogos de curcumina que pueden tener anti-cáncer 5 efectos similares a la curcumina incluyen Ar-tumerona, metilcurcumina, demetoxi curcumina, bisdemetoxicurcumina, curcuminato de sodio, dibenzoilmetano, acetylcurcumina, metano feruloil, tetrahidrocurcumina, 1, 7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil ) - 1,6 heptadieno-3, 5-diona (cureumina 1), 1, 7-bis (piperonilo) - 1, 6-heptadieno-3,5-diona (curcumina de piperonilo) I, 7-bis (2-hidroxi naftilo ) - 1, 6-heptadieno-2,5-diona (2-curcumina de naftilo hidroxilo), I, I-bis (fenil) -I, 3,8, 10-undecatetraeno-5,7-diona (curcumina cinamil) y similares (Araujo y León, 2001; Lin et al, 2001; John et al., 2002; véase también Ishida et al., 2002). Análogos de curcumina también pueden incluir isómeros de curcumina, tales como (Z,E) y (Z,Z) isómeros de curcumina. Metabolitos de curcumina que tienen efectos anticancerígenos similares a la curcumina también pueden ser utilizado. Metabolitos de curcumina conocidos incluyen glucoronidas de 15 tetrahidrocurcumina y hexahidrocurcumina y ácido dihydroferulíco. Los análogos o metabolitos de curcumina pueden formularse como quelatos metálicos, especialmente los quelatos de cobre.

40 Otros derivados apropiados de la curcumina, los análogos de curcumina y metabolitos curcumina apropiados para su uso serán evidentes para un experto en la técnica.

Los análogos de curcumina se pueden encontrar en las solicitud de patente de EE.UU publicada 2005/0181036.

45 La curcumina comercial incluye tres componentes principales: la curcumina (77%), demetoxicurcumina (17%), y bisdemetoxicurcumina (3%), que se refieren a menudo como "curcuminoides." Como se usa en este documento, "curcumina" se define para incluir uno cualquiera o más de estos tres componentes principales de la curcumina comercial, y cualquier derivado activo de éstos agentes. Esto incluye los derivados naturales y sintéticos de la curcumina y los curcuminoides e incluye cualquier combinación de más de un curcumenoides o derivado de la curcumina. Los derivados de curcumina y curcumenoids incluyen aquellos derivados descritos en solicitud de patente de publicación US 20020019382.

Los análogos de curcumina pueden ser los encontrados en la solicitud de patente de EE.UU. publicada 2005/0267221:

55 En ciertos aspectos, 1,7, -bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-1, 6-heptadieno-3,5-diona es la curcumina que puede ser usada. Otros análogos de curcumina (curcuminoides) que pueden usarse incluyen, por ejemplo, demetoxicurcumina, bisdemetoxycurcumina, dihidrocurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina, dihidroxitetrahidrocurcumina, yakuchinona A y B yakuchinona, y sus sales, oxidantes, reductores, glucósidos y ésteres de los mismos. Tales análogos se describen en la solicitud de patente US 20030147979; y la patente de US N°. 5,891,924.

Otros análogos de curcumina (curcuminoides) que se pueden usar incluyen dihidroxicurcumina y NDGA.

65 Otros ejemplos de curcumina análogos incluyen, pero no se limitan a (a) ácido ferulíco, (es decir, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico; 3,4-metilendioxi ácido cinámico; Y ácido 3,4-dimetoxicinámico.); (b) cetonas aromáticas (es decir, 4- (4-bidroxi-315 metoxifenil) -3-buten-2-ona; zingerona; 4- (3, 4-2-butanona metilenedioxiphenil); 4- (p-hidroxifenil) -

3-2-ona -buten; 4-hydroxivaicropheona; 4-hidroxi benzilactona; 4-hidroxi benzofenona; 1, 5-bis (4-il dimetilaminofen-  
)-l, 4-pentadien-3-ona); (c) dicetonas aromáticas (es decir, 6-hidroxi dibcnzoi metano) (d) compuestos de ácido  
cafeico (es decir, ácido 3,4-dihidroxi cinámico); (e) ácido cinámico; (f) ácidos carboxílicos aromáticos, (es decir, ácido  
dihidroxi hydrocinainico 3420; ácido 2-hidroxi cinámico; ácido 3-hidroxi cinámico: y ácido 4-hidroxi cinámico); (g)  
5 ácidos cetocarboxílicos aromático (es decir, ácido 4-hidroxi fenilpirúvico), y (h) alcoholes aromáticos (es decir, el  
alcohol 4-hidroxi fenil) Estos análogos y otros análogos representativos, que pueden utilizarse se describen  
adicionalmente en W09518606 y W001040188.

La curcumina o análogos de los mismos se pueden purificar a partir de plantas o sintetizarse químicamente usando  
10 métodos bien conocidos y utilizados por los expertos en la técnica. Curcumina derivada de plantas y/o sus análogos  
pueden obtenerse por extracción a partir de plantas, incluyendo Zingiberaceae Curcuma, tales como Curcuma longa  
(cúrcuma), Curcuma aromatica (cúrcuma silvestre), Curcuma, zedoaria (zedoary), Curcuma xantoriza, jengibre de  
mango, arrurruz indonesio, zedoaria amarilla, zedoaria negra y galangal. Métodos para aislar los curcuminoides de  
la cúrcuma son bien conocidos en la técnica (Janaki y Bose, 1967). Aún más, la curcumina puede obtenerse a partir  
15 de fuentes comerciales, por ejemplo, la curcumina puede obtenerse de Sigma Chemicals Co (St. Louis, MO).

Cualquier método convencional se puede utilizar para preparar la curcumina y sus análogos. Por ejemplo,  
turmericoleosina, un aditivo alimentario, que contiene esencialmente la curcumina, puede ser producida mediante  
la extracción de un producto seco de rizoma de la cúrcuma con etanol a una temperatura elevada, con aceite  
caliente y grasa o propilenglicol, o con hexano o acetona a temperatura ambiente a una temperatura elevada.  
20 Alternativamente, los que pueden ser producidos por los métodos descritos en las solicitudes de patentes japonesas  
2000-236843, H-11-235192 y H-6-9479, y solicitud de patente US No. 20030147979.

Un producto purificado de al menos a curcumina y / o su análogo puede ser utilizado. Alternativamente, un producto  
25 semi-purificado o crudo del mismo puede ser utilizado, siempre que no contenga impurezas que pueden no ser  
aceptables como un producto farmacéutico o alimentario

#### Análogos preferidos

30 Ha habido pruebas limitadas de la potencia de los análogos de curcumina contra el amiloide beta. Park, *J Nat Prod.*  
65,9, Sept. 2002 informa de las pruebas de los siguientes análogos de la curcumina para la capacidad de  
proporcionar protección in vitro para células PC12 contra el insulto de amiloide beta:

- 4"--(3"-metoxi-4"-hidroxifenil)-2"-oxo-3"-enebutanil3-(3'-methoxi-4'hidroxifenil) propenoato (31);  
1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-(4-hidroxi fenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona (demetoxicurcumina) (32);  
35 1, 7-bis (4-hidroxi fenil)-l, 6-heptadieno-3, 5-diona (bisdemetoxicurcumina), (33); y  
1, 7-bis (4-hidroxi fenil)-l-heptena-3,5-diona (34).

Cada uno de estos compuestos se muestra en la FIG. 1d. Park informa de los siguientes resultados, como se  
40 muestra en la Tabla IV:

Tabla IV

Análogo	anti- $\beta$ A (25-35) ED50 <sup>a</sup> ( $\mu$ g/ml)	anti- $\beta$ A (1-42) ED50 ( $\mu$ g/ml)
Curcumina	7,0+/-1,1	10,0+/-0,9
31	1,0+/-0,3	2,0+/-0,4
32	4,0+/-0,5	5,0+/-0,5
33	2,0+/-0,6	3,5+/-0,7
34	0,5+/-0,2	1,0+/-0,3

<sup>a</sup> ED50 representa la concentración de muestra que se requiere para lograr la viabilidad celular del 50%.

El análisis de los datos de Park revela que cada uno de los compuestos (31) - (34) es un neuroprotector más potente  
contra el amiloide beta que la curcumina, con compuestos (31) y (34) siendo del orden de 5 y 10 veces más potente.  
Por lo tanto, cada uno de los compuestos (31) - (34) se utiliza preferiblemente por sí mismo o en combinación como  
55 el compuesto original para la fabricación y el uso de un profármaco de curcumina. Cada uno de los compuestos  
originales se pueden obtener mediante los métodos descritos por Park.

Kim, *Neuroscience Lett.* 303 (2001) 57-61 informa de pruebas de los siguientes análogos de la curcumina para la  
capacidad de proporcionar protección in vitro para células PC12 contra insulto amiloide beta como se muestra en la  
60 Tabla V:

Tabla V

Análogo	anti- $\beta$ A (25-35) ED50 ( $\mu$ g/ml)	anti- $\beta$ A (1-42) ED50 ( $\mu$ g/ml)
Curcumina	7,1+/-0,3	6,8+/-0,4
Demetoxicurcumina	4,7+/-0,1	4,2+/-0,3
Bisdemetoxicurcumina	3,5+/-0,2	3,0+/-0,3

5 El Análisis de los datos Kim revela que cada uno de los compuestos de demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina es un neuroprotector más potente contra el amiloide beta que la curcumina, con el demetoxicurcumina y compuestos de bisdemetoxicurcumina siendo del orden de 1,5 y 2 veces más potente. Este dato está de acuerdo sustancial con las potencias relativas de demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina reportado por Park anteriormente.

#### 10 **Otras Enfermedades**

La administración intranasal de una formulación que comprende una cantidad eficaz de la curcumina a través de la lámina cribosa y en el cerebro con el fin de tratar un accidente cerebrovascular también se describe.

15 También se describe la administración intranasal de una formulación que comprende una cantidad eficaz de la curcumina a través de la lámina cribosa y en el cerebro con el fin de tratar la esclerosis múltiple.

#### **Otros profármacos polifenólicos**

20 La curcumina se puede combinar con un segundo agente terapéutico lipofílico, preferiblemente otro polifenol, tal como resveratrol. La curcumina se puede proporcionar en una formulación con otro compuesto seleccionado del grupo que consiste en extracto de, extracto de ginkgo biloba, resveratrol, y una catequina de té verde, y luego se administra por vía intranasal.

Además, se proporciona un método para transportar un extracto de ginkgo biloba a un cerebro de un mamífero, que comprende:

25 a) la aplicación de una composición farmacéutica que comprende un extracto de ginkgo biloba para un tercio superior de una cavidad nasal del mamífero, en el que el extracto de ginkgo biloba se absorbe a través de una mucosa olfativa y se transporta al cerebro del mamífero.

Además, se proporciona un método para el transporte de resveratrol a un cerebro de un mamífero, que comprende:

30 a) la aplicación de una composición farmacéutica que comprende resveratrol a un tercio superior de una cavidad nasal del mamífero, en el que el resveratrol se absorbe a través de una mucosa olfativa y se transporta al cerebro del mamífero.

Además, se proporciona un método para transportar una catequina té verde a un cerebro de un mamífero, que comprende:

35 a) la aplicación de una composición farmacéutica que comprende la catequina a un tercio superior de una cavidad nasal del mamífero, en el que la catequina se absorbe a través de una mucosa olfativa y se transporta al cerebro del mamífero.

40 La razón profármaco proporcionada anteriormente para la curcumina se puede aplicar también a otros compuestos fenólicos terapéuticos (preferiblemente, compuestos polifenólicos terapéuticos), tales como los de la clase de flavonoides. Este compuesto puede ser seleccionado entre el grupo constituido por resveratrol, hispidina, la genisteína, ácido elágico, dihidroxivitamina D3 1,25, la catequina del té verde EGCG y ácido docosahexaenoico (DHA). Este compuesto puede ser ácido docosahexaenoico (DHA). Además, se proporciona un método para transportar un profármaco flavonoide a un cerebro de un mamífero, que comprende:

45 a) la aplicación de una composición farmacéutica que comprende un profármaco de flavonoides (como un profármaco resveratrol) a un tercio superior de una cavidad nasal del mamífero, en el que el flavonoide profármaco se absorbe a través de una mucosa olfativa y se transporta al cerebro del mamífero.

#### **Resveratrol**

50 Se prefiere especialmente que el profármaco flavonoide sea resveratrol.

El resveratrol, un compuesto polifenólico encontrado comúnmente en el vino tinto, se ha promovido como un posible tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, ya que parece afectar a múltiples mecanismos de la patología de la AD. Anekonda, Brain Research Reviews, 52 2006,316-26.

55 En primer lugar, se ha demostrado que el resveratrol reduce la cantidad de amiloide beta en el tejido cerebral. El mecanismo por el cual el resveratrol logra esto ha sido objeto de debate. Un reciente documento concluye que el resveratrol es un inhibidor específico de la enzima BACE1, con una IC<sub>50</sub> de aproximadamente 15 μM. Jeon, fiomedicina, 2006 2 de noviembre (E-pub).

60 Otro artículo reciente informa que el resveratrol reduce el contenido de amiloide beta mediante la promoción de la degradación intracelular de amiloide beta a través de un mecanismo que implica el proteosoma. Marambaud, J. Biol. Chem. 280(45), 37377 a 82.

65 En segundo lugar, se cree que el resveratrol inhibe la formación de fibrillas de amiloide beta. Riviere, Bioorg. Med. Chem. 2006 Octubre 1 (E-pub).

En tercer lugar, 20  $\mu\text{M}$  resveratrol tiene un efecto neuroprotector contra la neurotoxicidad inducida por amiloide beta en neuronas de hipocampo de rata, y se cree que proporcionar esta neuroprotección a través de la activación de la proteína quinasa C (PKC). Han, Br. J Pharmacology, 2004,141,997-1005. Han, J Pharmacol Exp. Ther. 2006 julio. 318 (1) 238 a 45 (Epub 2006 30 de marzo), según informa la existencia de sitios de unión de la membrana plasmática específica para resveratrol en el cerebro de rata ( $K_i = 102 \text{ nM}$ ), y señala que la potencia de los análogos de resveratrol en la protección de las células del hipocampo de rata contra el amiloide beta induce a la neurotoxicidad correlaciona bien, con su afinidad aparente.

La hipótesis de que el resveratrol actúa a través de PKC es de especial interés porque se cree que el procesamiento no amiloidogénica de la proteína precursora amiloide (APP) también actúa a través de la activación de la PKC.

En cuarto lugar, algunas hipótesis de la enfermedad de Alzheimer incluyen la oxidación a través de las concentraciones cerebrales mejoradas de metales pesados. Respetando el resveratrol, se ha informado de que el resveratrol es un quelante muy potente de cobre. Belguendouz, Biochemical Pharmacology, 53, 1347-55, 1997.

En quinto lugar, Anekonda, Brain Research Reviews 52, 2006,316-26 informa de que los mecanismos de envejecimiento y AD están estrechamente vinculados y que estos mecanismos pueden ser modulados por ambos regímenes de restricción calórica y miméticos de restricción calorías, el mediador principal de las cuales es la proteína SIRT1. Howitz, Nature 2003, 425,191-196 informa que el resveratrol se ha encontrado que exhibe el mayor nivel de activación de SIRT1 entre las moléculas pequeñas puestas a prueba. Chen, J Biol. Chem. 280,48, 40364-74 encontraron que el resveratrol redujo notablemente NF-KB de señalización en la microglía, y atribuyeron este beneficio a la inducción de SIRT1 por resveratrol. De manera similar, Kim, Int. J. Mol. Med. 2006 junio, 17,6,1069-75 informa que la modulación de la actividad de NF-KB está involucrado en la acción neuroprotector de resveratrol contra el amiloide beta la neurotoxicidad inducida.

En sexto lugar, el resveratrol es un antioxidante bien conocido, y resveratrol 5.25  $\mu\text{M}$  ha mostrado la capacidad de proteger a las células del hipocampo en cultivo contra la neurotoxicidad de óxido nítrico relacionados. Bastianetto, Br. J Pharm., 2000, 131, 711 a 720. De manera similar, Savaskan, Gerontology 2003 Nov-Dec, 49 (6) 380-3 informa que el resveratrol mantiene la viabilidad celular contra el estrés oxidativo realacionado con el amiloide beta y ejerce su acción antioxidante mediante la mejora del glutatión intracelular limpiador de radicales libres.

La biodisponibilidad de resveratrol se ha estudiado bien. Ya que parece que el resveratrol es altamente susceptibles a la glucuronidación en el intestino y el hígado, se ha concluido que la biodisponibilidad oral de resveratrol es "casi cero". Wenzel, Mol. Nutr. Food Res. 2005, 49, 472-481. En consecuencia, debido a la constatación de que el trans-resveratrol está presente en el suero humano en su forma de glucurónido en lugar de en su forma libre, Vitaglione, Mol. Nutr. Food Res. 2005 Mayo 49 (5), 495-504, plantea algunas dudas sobre el efecto de salud del consumo dietético de resveratrol. Por lo tanto, la justificación intranasal para el transresveratrol parece justificado.

No obstante, parece que cuando el resveratrol llega al cerebro, tiene un tiempo de residencia bastante significativo. El-Mohsen, British J Nutrición, 2006 96,62-70, informa que la concentración de resveratrol en el cerebro alrededor de 18 horas después de la administración gástrica era todavía 43% de aquella que se medía a las 2 horas. Wang, Brain\_Research 958 (2002), 439-447, informa que la administración intraperitoneal de resveratrol proporciona una concentración pico en el cerebro 4 horas después de su administración.

Trans-resveratrol tiene un peso molecular de aproximadamente 228, y es muy lipofílico (al tener un coeficiente de partición octanol-agua Log P de alrededor de 3,14). Sin embargo, su solubilidad en agua es muy baja ( $<0,01 \text{ mol/L}$ ). Por lo tanto, la justificación profármaca para el transresveratrol parece justificado.

### Los híbridos

FIGS. 2-16, describen diversos derivados de curcumina que son híbridos de la curcumina y varios otros polifenoles naturales. Cada uno de estos derivados es un compuesto trifenólico, en el que la estructura de dicetona intermedia de la curcumina se sustituye con un grupo fenólico. El compuesto resultante conserva la separación entre los dos fenoles de la curcumina y también posee el espaciado biphenolic del polifenol adicional.

La FIG. 2 da a conocer las estructuras de la curcumina, el resveratrol, y dos híbridos de curcumina-resveratrol. Tenga en cuenta cómo cada uno de los híbridos conserva el espaciado interferenólico de cada uno de curcumina y reveratrol.

La FIG. 3 da a conocer un método de fabricación del híbrido I curcumina-resveratrol.

La FIG. 4 da a conocer un método de fabricación del híbrido de curcumina-resveratrol II.

La FIG. 5 da a conocer un método de fabricación de un híbrido de curcumina-resveratrol que tiene tres grupos hidróxilos en cada uno de los grupos fenólicos centrales y grupos fenólicos laterales.

La FIG. 6 da a conocer la curcumina, resveratrol y un híbrido de los mismos, en el que todos los compuestos

fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales trihidroxiiles y un grupo fenólico dihidroxilado central.

5 La FIG. 7 da a conocer un método de hacer el híbrido de curcumina-resveratrol de la FIG. 6.

La FIG. 8 es similar al híbrido de la FIG. 6, pero en la que se conservan los grupos metoxi de la molécula de curcumina base.

10 La FIG. 9 da a conocer la curcumina, oxiresveratrol y un híbrido de los mismos, en el que todos los hidroxilos/fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales trihidroxiiles y un grupo fenólico dihidroxilado central.

15 La FIG. 10 da a conocer la curcumina, piceatannol y un híbrido de los mismos, en el que la totalidad de los hidroxilos / fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales trihidroxiiles y un grupo fenólico dihidroxilado central.

20 La FIG. 11 da a conocer un método de fabricación de un híbrido curcumina-resveratrol, en el que todos los hidroxilos / fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales trihidroxiiles y un grupo fenólico dihidroxilado central.

25 La FIG. 12 da a conocer la curcumina, BDMC, resveratrol y curcumina híbridos de los mismos, incluyendo compuestos de la invención, en el que todos los compuestos fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales hidróxilos demetoxi y un grupo hidroxil o grupo fenólico dihidroxilado central.

La FIG. 13 proporciona un método, de preparación del compuesto de la FIG. 12 que tiene grupos fenólicos laterales hidróxilos demetoxi y un grupo fenólico hidroxil central.

30 La FIG. 14 proporciona un método de preparación del compuesto de la FIG. 12 que tiene grupos fenólicos laterales hidróxilos demetoxi y un grupo fenólico central de dihidroxil.

35 La FIG. 15 da a conocer la curcumina, fistein y sus híbridos, incluyendo un compuesto de la invención en la que todos los compuestos fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos dihidroxilados y un grupo fenólico central de hidroxil en las posiciones comunes con los dos compuestos naturales.

La FIG. 16 proporciona un método de preparación del compuesto de la FIG. 15.

40

45

50

55

60

65

**Reivindicaciones**

5

1. 1-hidroxilo 3,5-bis (4'-hidroxilo estiril) benceno.

2. 1,3-dihidroxílicos 4,6-bis (4' hidroxilo estiril) benceno.

10

3. 1-hidroxilo 3,5-bis (3', 4'- dihidroxilo estiril) benceno.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG. 1A

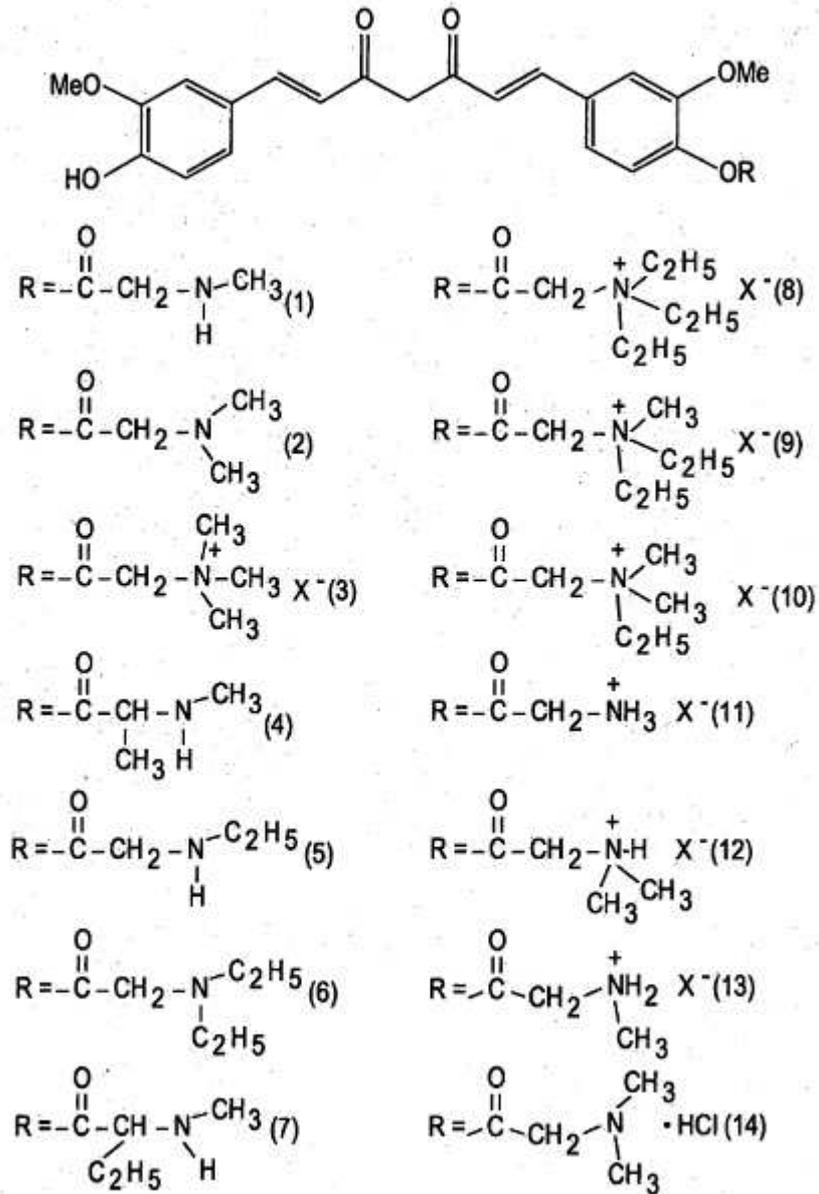


FIG. 1B

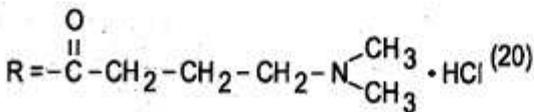
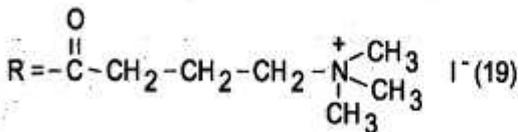
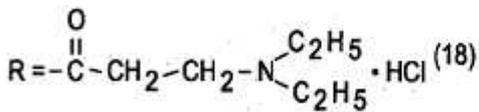
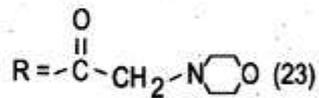
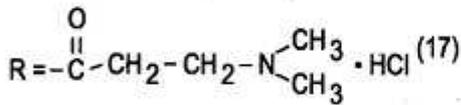
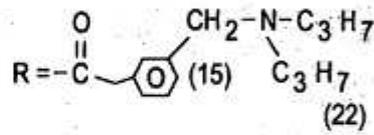
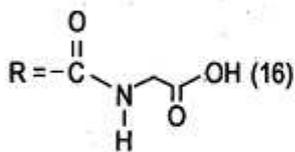
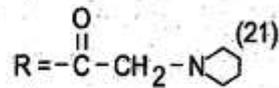
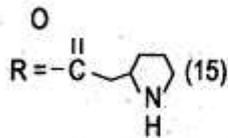
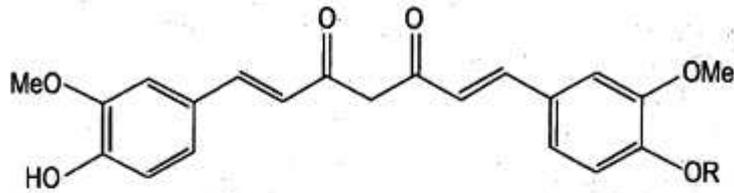


FIG. 1C

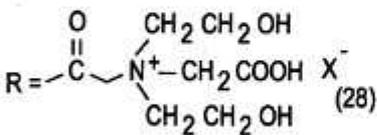
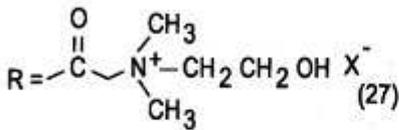
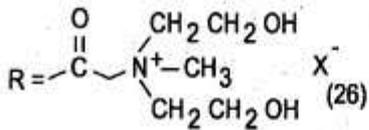
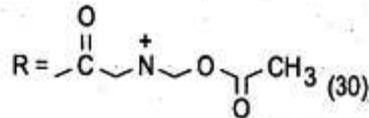
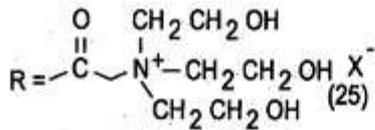
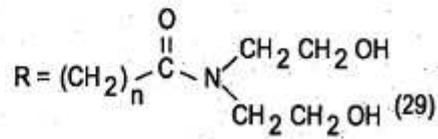
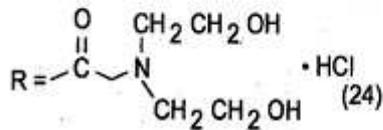
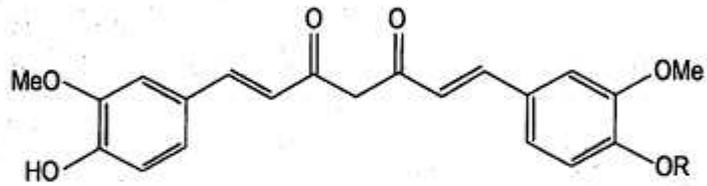


FIG. 1D

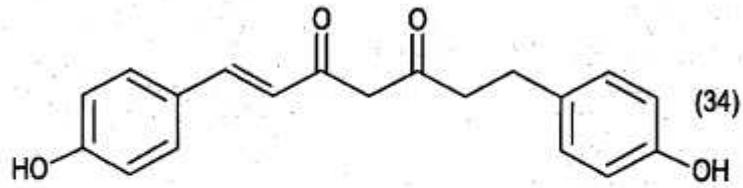
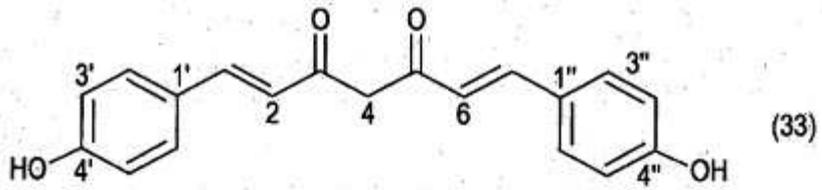
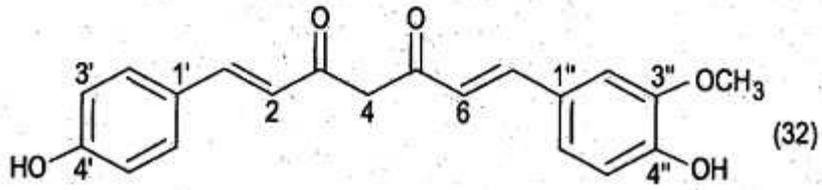
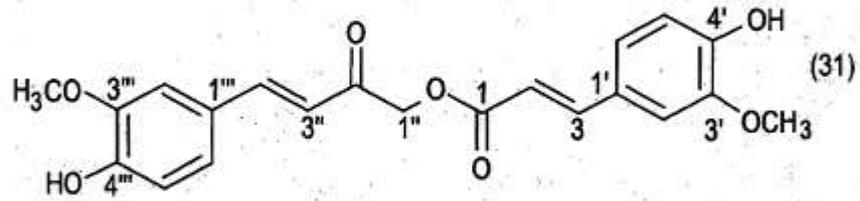
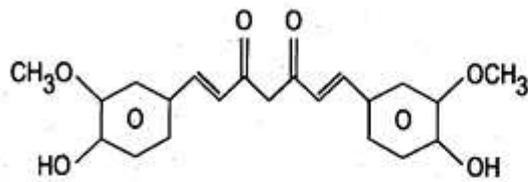
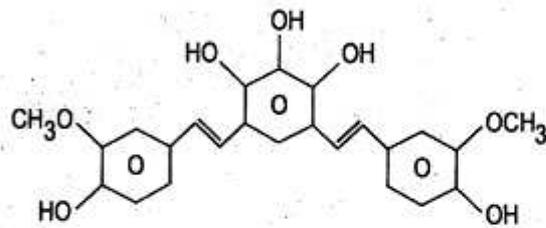


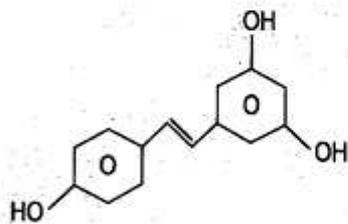
FIG. 2



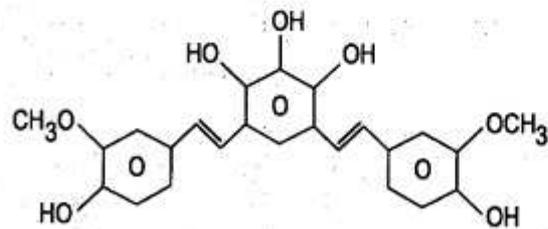
Curcumina



Curcumina-resveratrol I



Resveratrol



Curcumina-resveratrol II

FIG. 3

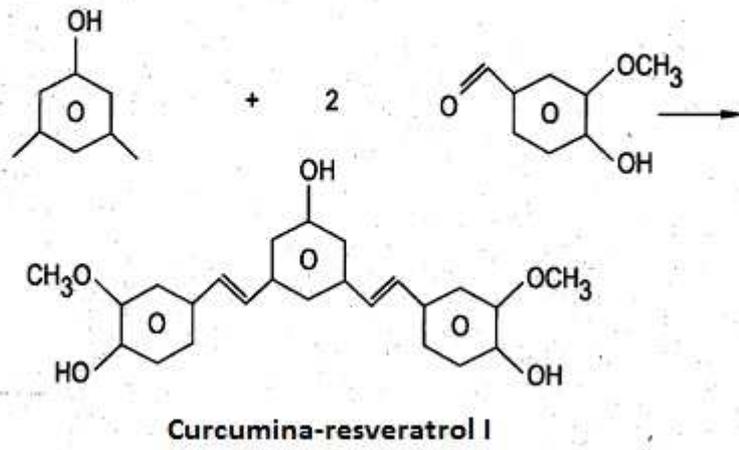


FIG. 4

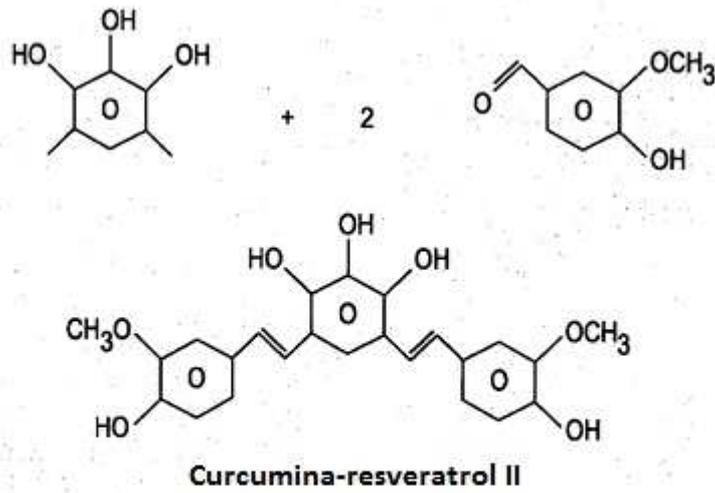


FIG. 5

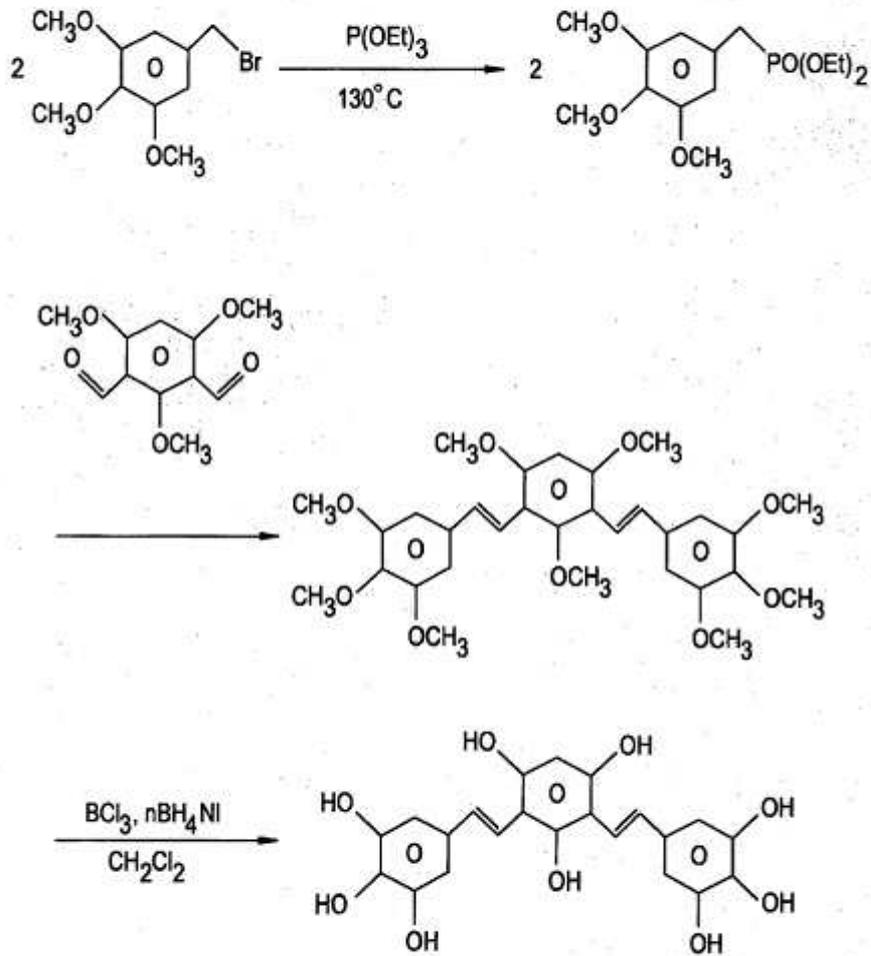
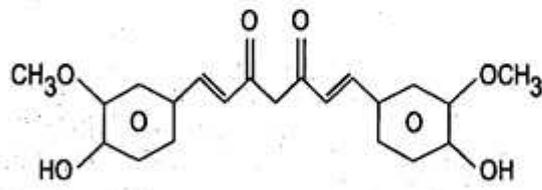
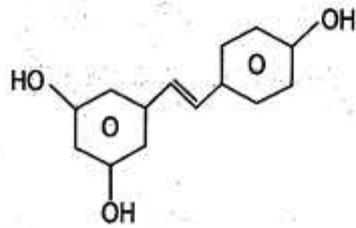


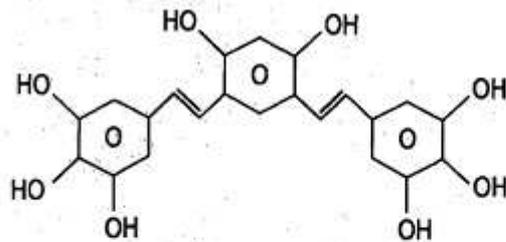
FIG. 6



Curcumina

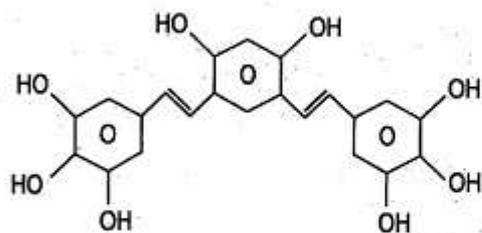
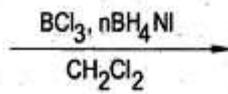
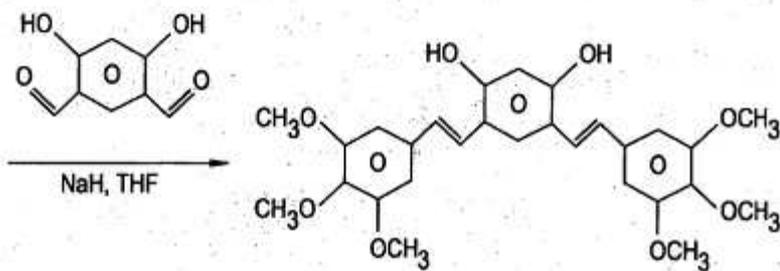
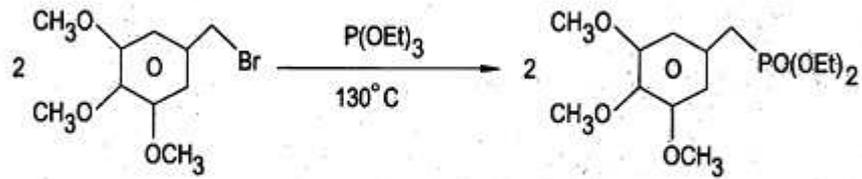


Resveratrol



Curcumina-resveratrol

FIG. 7



Resveratrol-curcumina

FIG. 8

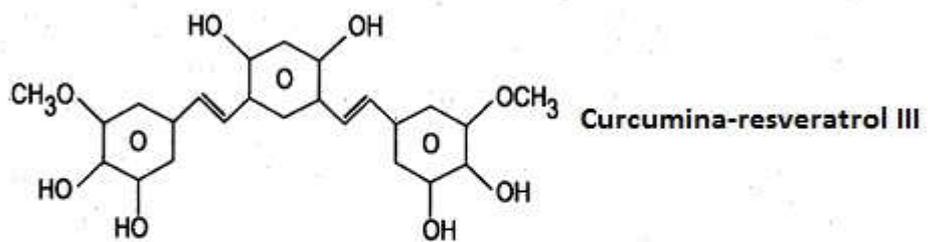
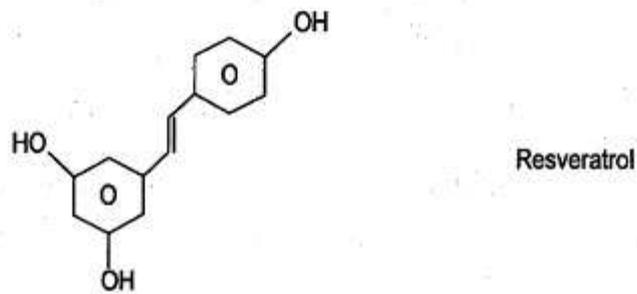
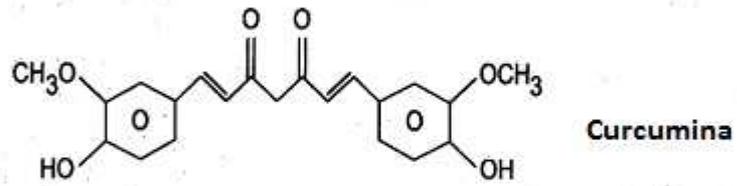
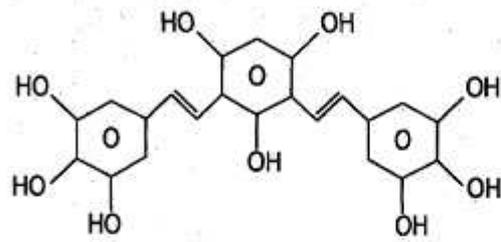
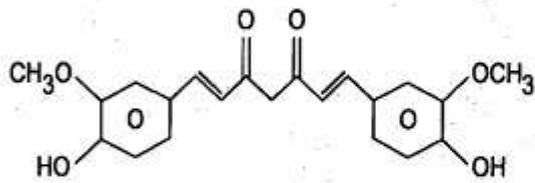


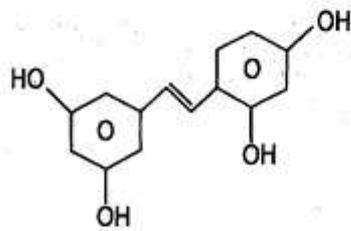
FIG. 9



Curcumina- Oxi-resveratrol

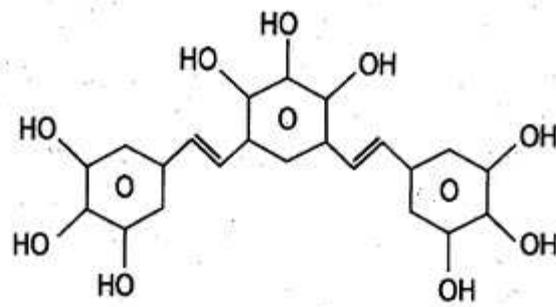


Curcumina



Oxi resveratrol

FIG. 10



Curcumina-piceatanol

FIG. 11

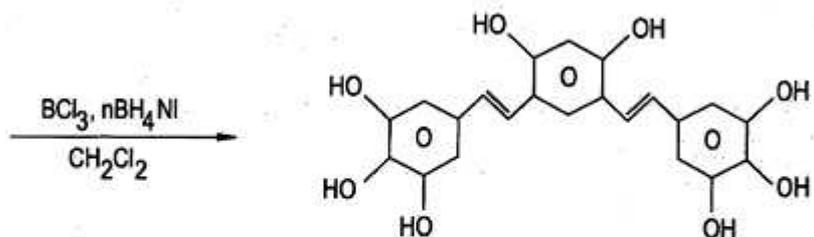
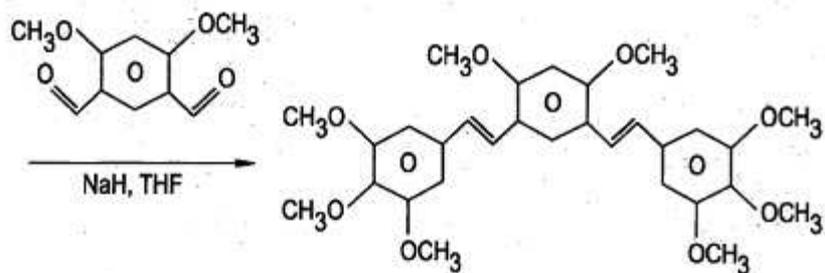
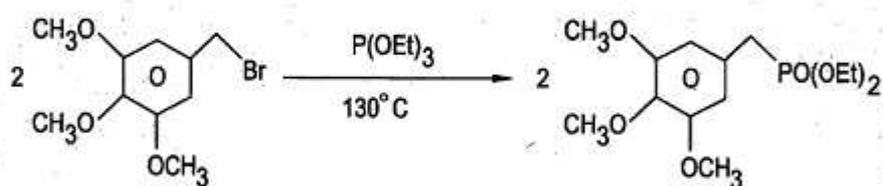
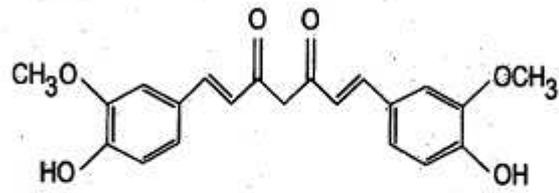
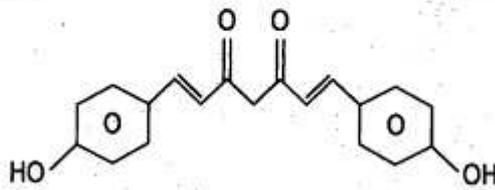


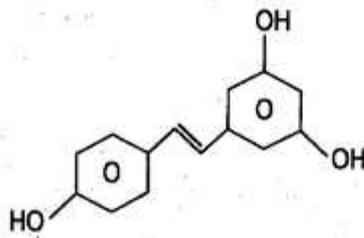
FIG. 12



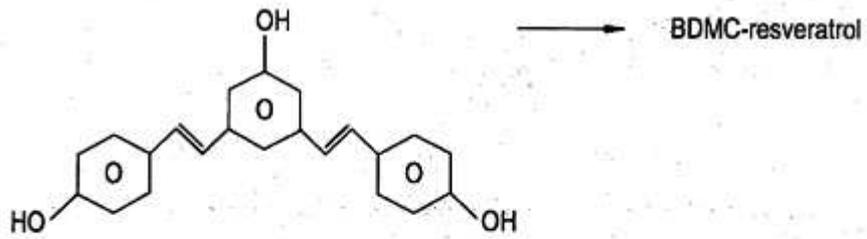
Curcumina



BDMC



Resveratrol



BDMC-resveratrol

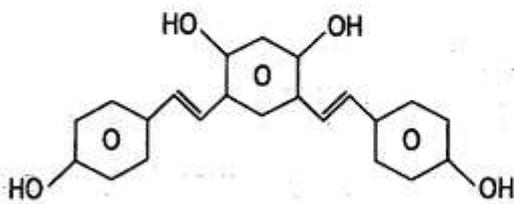


FIG. 13

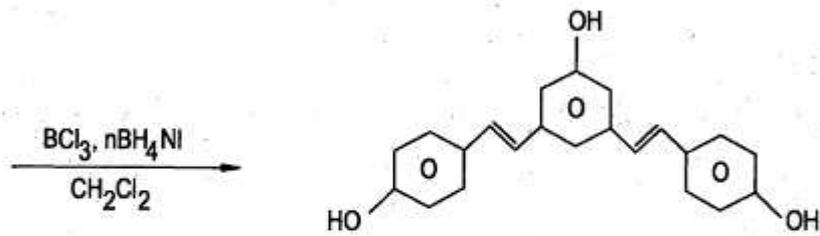
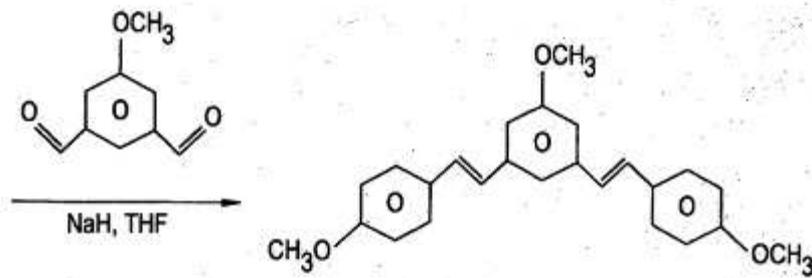
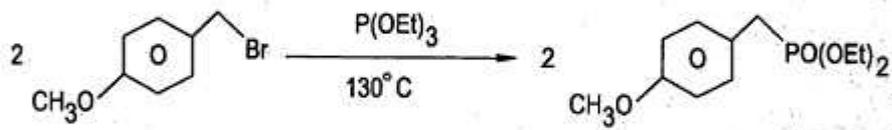


FIG. 14

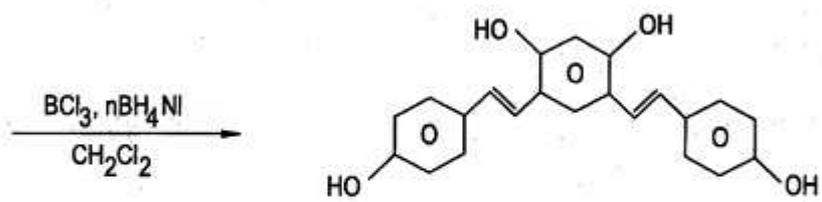
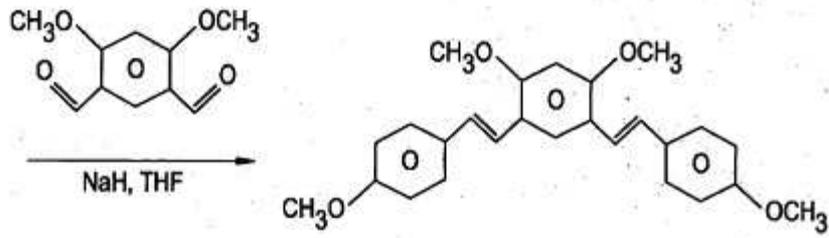
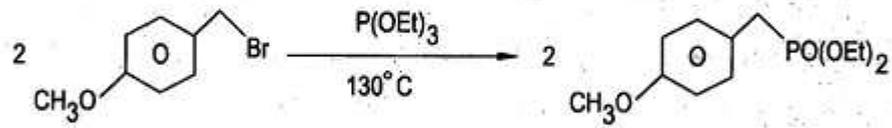


FIG. 15

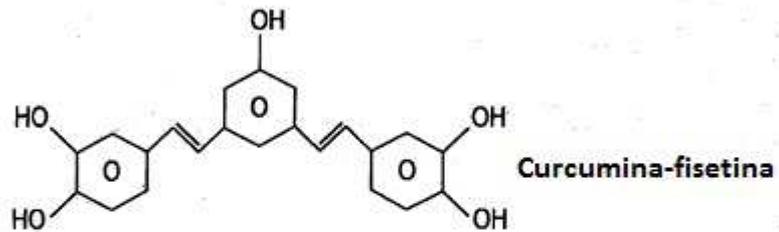
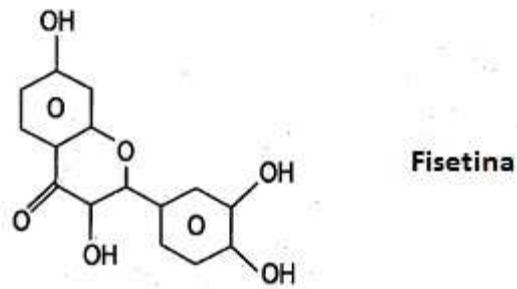
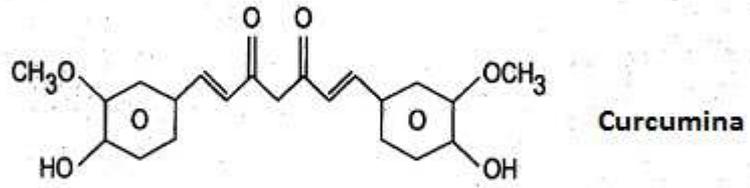


FIG. 16

