

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 504**

51 Int. Cl.:

A23L 33/105 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.05.2013 PCT/EP2013/001427**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14094921**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2013 E 13729247 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2934185**

54 Título: **Solubilizado de curcumina**

30 Prioridad:

19.12.2012 DE 202012012130 U

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

20.04.2017

73 Titular/es:

**AQUANOVA AG (100.0%)
Birkenweg 8-10
64295 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

BEHNAM, DARIUSH

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 609 504 T3

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

DESCRIPCIÓN

Solubilizado de curcumina

5 Curcumina es un extracto de raíz amarilla y desde hace siglos es conocida a nivel global y suficientemente como especia, colorante de productos alimenticios (E100), pero también como remedio en la medicina tradicional, así como en las últimas décadas en la medicina académica como producto activo eficiente en la inmunología, osteogénesis, angiogénesis, neurogénesis y carcinogénesis mediante la publicación de numerosos resultados de estudios.

10 La curcumina se ofrece en numerosos productos finales (complementos alimenticios), como por ejemplo en cápsulas o en bebidas líquidas, opalescentes, en su forma nativa (polvo), o combinada con substancias auxiliares, como aceite, glicerina, etanol, fosfolípidos, o bien lecitina, ciclodextrina, goma arábiga, gelatina, pectinas, ésteres sacáricos de ácidos grasos alimentarios o saponinas. Sin embargo, en este caso es problemático que estas formulaciones no sean transparentes, no proporcionen una disolución acuosa clara y presentan una absorción, o bien biodisponibilidad extremadamente reducida.

15 Para el aumento de la biodisponibilidad es conocido el empleo de otros componentes, además de curcumina, para la creación de sistemas soporte, como por ejemplo emulsiones o liposomas. Mientras que en emulsiones la curcumina se disuelve en una fase lipófila y se estabiliza en forma de gotas en entorno acuoso, en el caso de liposomas, la curcumina se puede mantener en una capa de fosfolípidos. De este modo se puede aumentar la biodisponibilidad ciertamente hasta un 50 %, pero tales formulaciones, como liposomas, son extremadamente inestables desde el punto de vista mecánico, y tampoco son resistentes frente al medio en el estómago.

20 En la medicina académica recibe una especial atención la curcumina, en especial en combinación con neurogénesis (entre otras la enfermedad de Alzheimer) y carcinogénesis (cáncer). Para poder combatir de modo preventivo estas enfermedades de la población, primordialmente debidas a la edad, que han adoptado entre tanto una medida amenazante en la economía política, es una tarea de la invención la optimización de la absorción, o bien de la biocompatibilidad de curcumina mediante formulación correspondientemente apropiada.
25 Por lo demás, es una tarea de la invención conseguir una distribución fina homogénea de manera estable de curcumina en los correspondientes productos finales, como productos alimenticios y complementosalimenticios.

30 La invención pone a disposición una formulación de curcumina micelar, sobre cuya base se pudo determinar una biodisponibilidad al menos 230 veces más elevada en comparación con curcumina nativa, en el ámbito de un estudio humano. La invención pone a disposición un solubilizado constituido por curcumina con una fracción menor o igual a un 10 % en peso, preferentemente menor o igual a un 7,5 % en peso, de modo especialmente preferente un 6 % en peso, y al menos un emulsionante con un valor HLB en el intervalo de 13 a 18, esto es, polisorbato 80 o polisorbato 20, o una mezcla de polisorbato 20 y polisorbato 80, situándose el diámetro medio de las micelas cargadas con curcumina entre 5 nm y 40 nm, preferentemente entre 6 nm y 20 nm, de modo especialmente preferente entre 7 nm y 10 nm.

35 De este modo se puede realizar ventajosamente una carga elevada de micelas con curcumina, sin que las micelas revienten y la curcumina se libere como sedimento en el caso de dilución con agua.

40 La formulación de curcumina transparente y completamente estable, hidrosoluble, según la invención presenta, sin las substancias auxiliares citadas anteriormente, como en cápsulas de gelatina blanda y dura, en cápsulas exentas de gelatina (dura y/o blanda) y en bebidas o productos finales líquidos basados en agua, una transparencia estable y además una biodisponibilidad claramente mejorada independientemente del pH. Los productos con tal transparencia y solubilidad en agua, pero también en especial biodisponibilidad tan elevada, se investigan imperiosamente por parte de la industria relevante para productos innovadores, como relleno de cápsulas, así como en forma de bebida de curcumina transparente. Una formulación de curcumina que cumpla estos requisitos no existe aún según conocimiento del inventor.

45 El tamaño especialmente reducido de las micelas en el solubilizado según la invención conduce a un producto claro y transparente de manera duradera. También contribuye a ello la distribución de tamaños de partícula limitada, ya que la distribución de diámetro de micelas se extiende solo de aproximadamente 4 nm a aproximadamente 30 nm.

50 La distribución de tamaños de partícula de la micelas se midió según el principio de dispersión lumínica dinámica en disposición de retrodifusión de 180° con luz láser de longitud de onda 780 nm. Mediante los pequeños tamaños de partícula se consigue ventajosamente la formación de un líquido claro en especial para la percepción con el ojo humano. La claridad del solubilizado se puede representar también mediante su opacidad reducida.

A tal efecto se aplica la siguiente hipótesis de trabajo: cuanto más clara es una dilución acuosa de un solubilizado u otra formulación de curcumina, tanto mejor es su solubilización. Cuanto mejor es la solubilización, tanto mayor es la biodisponibilidad.

5 Por lo demás, el solubilizado según la invención se distingue por que la concentración de curcuminoide total en el plasma sanguíneo humano, medida una hora después de administración oral de 500 mg de curcumina en forma de solubilizado, se sitúa en aproximadamente 500 ng de curcuminoide por mL de plasma \pm 100 ng de curcuminoide por mL de plasma. Por el contrario, en el caso de ingestión oral de curcumina nativa en forma de polvo solo se alcanza aproximadamente 1,3 ng de curcuminoide por mL de plasma después de una hora.

10 El estudio humano que proporciona estos valores se llevó a cabo en 24 personas sanas de una edad entre 19 y 29 años, que recibieron una única dosis oral de 500 mg de curcumina nativa o curcumina en forma del solubilizado según la invención. En diferentes momentos en el intervalo de 24 horas tras la administración de curcumina se extrajeron muestras de sangre. Para minimizar la posible influencia de alimentación digerida paralelamente, se sirvieron comidas estandarizadas a los voluntarios. Una hora tras la ingestión de curcumina en forma nativa se midió menos de 1 nmol/L de plasma, 8 horas tras la ingestión 2,4 nmol/L y 24 horas tras la ingestión 2,4 nmol/L. Por el
15 contrario, en el caso de curcumina del solubilizado según la invención, una hora tras la ingestión se midieron 1,964 nmol/L de plasma sanguíneo, 8 horas tras la ingestión ya 307,1 nmol/L, y 24 horas tras la ingestión 67,7 nmol/L. En este caso se empleó un solubilizado con un 66,5 % en peso de curcumina (como producto comercial denominado „6% NovaSOL curcumin“ del solicitante). Por lo tanto, se mostraron aumentos de la concentración de curcumina en el plasma sanguíneo en un factor entre 36 y 2800 mediante la formulación como solubilizado según la invención
20 frente a curcumina nativa.

Medida durante un intervalo de tiempo de 24 horas, el área bajo la curva de la concentración de curcumina total en el plasma sanguíneo (área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo AUC de curcumina total) 42,6 nmol h/L en el caso de administración de curcumina nativa, y 9821,4 nmol h/L en el caso de administración del solubilizado según la invención. En general se puede decir que el plasma AUC se sitúa en el intervalo de aproximadamente 9500
25 a aproximadamente 10000 nmol h/L durante 24 horas del solubilizado de curcumina según la invención.

Por consiguiente, la biodisponibilidad del solubilizado de curcumina al 66,5 % es claramente mejor que la forma nativa. Considerado como plasma AUC durante 24 horas, la biodisponibilidad a través de la formulación de solubilizado según la invención se ha aumentado aproximadamente 230 veces.

30 Ésta se puede leer ya en la turbidez del solubilizado, claramente reducida, que se puede entender como un tipo de magnitud característica de la biodisponibilidad. La opacidad del solubilizado según la invención es menor que 30 FNU, preferentemente menor que 20 FNU, y de modo especialmente preferente se sitúa en el intervalo entre 0,5 FNU y 2 FNU, medida mediante medición de luz dispersa en luz infrarroja según las prescripciones de la norma ISO 7027 con una dilución de solubilizado en proporción 1 : 1000 en agua.

35 El solubilizado según la invención mantiene esta turbidez reducida también después de 24 horas de almacenaje a 21°C y pH 7, así como después de 1 hora de almacenaje a 37°C y pH 1,1, es decir, por una parte bajo condiciones de almacenaje a temperatura ambiente en dilución acuosa, y por otra parte en el paso por el estómago. Por lo tanto, la curcumina en el solubilizado según la invención, tras el actual entendimiento del inventor, se presenta aún en forma de micelas estables, muy reducidas, también tras paso por el estómago. y por lo tanto se puede absorber especialmente bien en el tracto digestivo ulterior.

40 Para la determinación experimental de la turbidez se calibran los aparatos de medida de turbidez con una suspensión de referencia. Por consiguiente, la indicación no se efectúa en forma de la intensidad lumínica medida, sino como concentración de la suspensión de calibrado. Por lo tanto, en el caso de medida de una suspensión arbitraria, la indicación significa que el respectivo líquido ocasiona la misma dispersión lumínica que la suspensión de referencia de la concentración indicada. La referencia de turbidez determinada internacionalmente es formacina.
45 A las unidades más comunes pertenecen el dato “FNU”, es decir, “Formazine Nephelometric Units“. Esta es la unidad empleada, a modo de ejemplo en la elaboración de agua, para la medida a 90° según las prescripciones de la norma ISO 7072. La turbidez del solubilizado según la invención es menor que 30 FNU, preferentemente menor que 20 FNU, y de modo especialmente preferente se sitúa en el intervalo entre 0,5 FNU y 2 FNU, medida mediante medición de luz dispersa con luz infrarroja según las prescripciones de la norma ISO 7027 con una dilución de
50 solubilizado en proporción 1 : 1000 en agua.

Según caso de aplicación, el solubilizado según la invención puede contener hasta un 5 % en peso de agua y/o entre un 12 % en peso y un 20 % en peso de glicerina.

55 Se ha mostrado ventajoso que el solubilizado según la invención se pueda poner a disposición en forma simple en cápsulas para la administración oral, ya que éste no ataca la caseína. Por lo tanto, la invención pone a disposición también una cápsula cargada con el solubilizado, pudiendo estar configurada la cápsula como cápsula de gelatina

blanda o cápsula de gelatina dura, o como cápsula blanda, exenta de gelatina, o como cápsula dura, exenta de gelatina.

- 5 Otra forma de administración es un fluido que contiene el solubilizado según la invención, pudiendo ser el fluido un producto alimenticio, una bebida, un producto cosmético, como en especial una crema, loción o pomada, o un producto farmacéutico. El fluido puede comprender en especial una dilución acuosa de solubilizado. La aplicabilidad del solubilizado según la invención en un fluido no está vinculada a su viscosidad, el solubilizado se puede incorporar tanto en medios hidrófilos, como también en medios lipófilos.

A continuación se explican ejemplos de realización para solubilizados según la invención.

- 10 Las medidas de tamaño de partícula se llevaron a cabo con el analizador de partículas de retrodifusión ParticleMetrix NANOTRAC. El principio de medida se basa en la dispersión lumínica dinámica (DLS) en una disposición de retrodifusión Heterodyn de 180°. En el caso de esta geometría, a la luz difusa se añade una parte del rayo láser. Esto tiene el mismo efecto positivo respecto a la proporción señal/ruido, como la superposición de todas las longitudes de onda de la luz en un espectrómetro de Fourier. El color de la muestra no tiene ninguna influencia sobre la calidad de la medición. Las mediciones se llevaron a cabo en dilución acuosa de 1000 veces. El solubilizado se disolvió en agua bajo agitación a tal efecto. Éste es completamente soluble en agua de manera clara. Esta disolución es estable y transparente.

Ejemplo 1: solubilizado de curcumina con polisorbato 80

Para la obtención del solubilizado se emplean únicamente 930 g de polisorbato 80 y 70 g de polvo de curcumina al 95 %. En estos 70 g está contenido un 95 % de curcumina, es decir, 66,5 g.

- 20 Como polisorbato 80 son empleables preparados comerciales, como por ejemplo TEGO SMO 20 V, InCoPa o Crillet 4/Tween 80-LQ-(SG), Croda o Lamesorb SMO 80, Cognis. Como polvo de curcumina al 95 % se pueden emplear igualmente preparados comerciales, a modo de ejemplo Oleoresin Turmeric 95% (polvo de curcumina), Jupiter Leys o curcumina BCM-95-SG, Eurochem o curcumina BCM-95-CG, Eurochem u oleoresina de cúrcuma 95%, Henry Lamotte.
- 25 El polisorbato 80 se calienta a aproximadamente 48°C hasta aproximadamente 52°C. Bajo agitación se añade lentamente el polvo de curcumina al polisorbato 80. Durante la adición del polvo de curcumina se calienta adicionalmente a unos 87°C hasta aproximadamente 91°C. El solubilizado producido se enfría a menos de 60°C, y entonces está listo para el envasado.

El solubilizado es naranja amarillento hasta rojizo, muy oscuro, y de color intensivo, así como transparente.

- 30 La fracción de curcumina se puede aumentar a hasta aproximadamente un 10 % en peso a costa de la fracción de polisorbato 80.

Ejemplo 2: solubilizado de curcumina con polisorbato 20

Para la obtención del solubilizado se emplearon únicamente 894 g de polisorbato 80 y 106 g de polvo de curcumina al 95 %. En estos 106 g está contenido un 95 % de curcumina, es decir, 100,7 g.

- 35 Como polisorbato 20 son empleables preparados comerciales, como por ejemplo TEGO SML 20 V, InCoPa o Tween 20, Crillet 1-LQ-(SG), Croda o Lamesorb SMO 80, Cognis. Como polvo de curcumina al 95 % se pueden emplear igualmente preparados comerciales, a modo de ejemplo Oleoresin Turmeric 95% (polvo de curcumina), Jupiter Leys o curcumina BCM-95-SG, Eurochem o curcumina BCM-95-CG, Eurochem u oleoresina de cúrcuma 95%, Henry Lamotte.
- 40 El polisorbato 20 se calienta a aproximadamente 63°C hasta aproximadamente 67°C. Bajo agitación se añade lentamente el polvo de curcumina al polisorbato 80. Durante la adición del polvo de curcumina se calienta adicionalmente a unos 83°C hasta aproximadamente 87°C. El solubilizado producido se enfría a menos de 45°C, y entonces está listo para el envasado.

El solubilizado es naranja amarillento hasta rojizo, muy oscuro, y de color intensivo, así como transparente.

- 45 La fracción de curcumina se puede variar a costa de la fracción de polisorbato 20.

En la figura 1 adjunta se muestran fotografías de muestras de diversas formulaciones de curcumina. En el lado izquierdo de la figura se exponen las muestras 24 horas tras adición a agua a una temperatura de 21°C bajo

condiciones neutras (pH 7). En el lado derecho de la figura se exponen las muestras bajo condiciones fisiológicas 1 hora tras adición a agua a una temperatura de 37°C, bajo condiciones similares a las del estómago (pH 1,1). A los preparados de partida se añadió respectivamente una cantidad de agua tal que la concentración de curcumina en la muestra representada se situaba en 11,4 g/L.

5 En particular se compararon las siguientes formulaciones.

Muestra A

Extracto de curcumina, forma nativa, polvo, 95 % de curcumina (BCM 95). Se introdujeron 12 g de polvo en 1 litro de agua.

Muestra B

10 Micronizado de curcumina al 17,5 %, polvo, colza. Se introdujeron 65,1 g de polvo en 1 litro de agua.

Muestra C

Formulación de curcumina al 13 %, polvo, Wacker Chemie. Se introdujeron 87,7 g de polvo en 1 litro de agua.

Muestra D

15 Solubilizado de curcumina según la invención conforme al ejemplo 1. Se introdujeron 200 g de solubilizado líquido en 1 litro de agua.

20 Mientras que las muestras A, B y C muestran tanto formación de sedimento, como también separación de fases tanto a temperatura ambiente bajo condiciones neutras, como también a 37°C y condiciones ácidas, la muestra D es clara y homogénea. Además, el solubilizado según la invención no muestra separación de fases ni formación de sedimento en el intervalo de temperaturas total de -20°C a 100°C. Además, la muestra D muestra una coloración roja más intensa tanto a temperatura ambiente bajo condiciones neutras, como también a 37°C y condiciones ácidas, debido a lo cual la muestra, como fotografía en blanco y negro, parece claramente más oscura que las muestras A, B y C, que están tenidas de naranja amarillento.

25 Para el especialista es evidente que la invención no está limitada a los ejemplos de realización descritos anteriormente, sino que más bien se puede variar de múltiples maneras. En especial también se pueden combinar o intercambiar entre sí las características de los distintos ejemplos de realización.

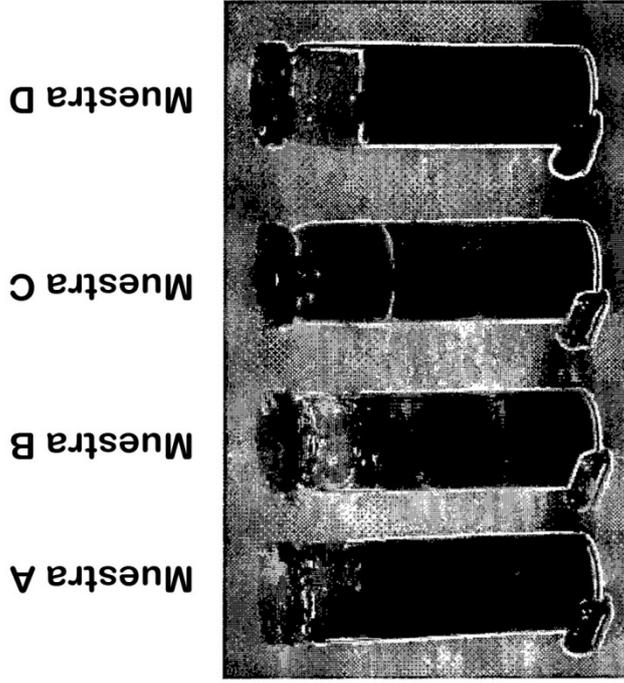
REIVINDICACIONES

- 1.- Solubilizado constituido por
- curcumina con una fracción menor o igual a un 10 % en peso, preferentemente menor o igual a un 7,5 % en peso, de modo especialmente preferente un 6 % en peso, y
- 5 al menos un emulsionante con un valor HLB en el intervalo de 13 a 18, esto es, polisorbato 80 o polisorbato 20, o una mezcla de polisorbato 20 y polisorbato 80,
- situándose el diámetro medio de las micelas cargadas con curcumina entre 5 nm y 40 nm, preferentemente entre 6 nm y 20 nm, de modo especialmente preferente entre 7 nm y 10 nm.
- 2.- Solubilizado según la reivindicación 1, caracterizado por que
- 10 la anchura de distribución de diámetro de las micelas se extiende de aproximadamente 4 nm a aproximadamente 30 nm.
- 3.- Solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que
- 15 la concentración de curcuminoide total en el plasma sanguíneo humano, medida una hora después de administración oral de 500 mg de curcumina en forma del solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, se sitúa en aproximadamente 500 ng de curcuminoide por mL de plasma \pm 100 ng de curcuminoide por mL de plasma.
- 4.- Solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que
- 20 la concentración de curcuminoide total en el plasma sanguíneo humano durante un intervalo de tiempo de 24 horas, medida como área bajo la curva de concentración de curcumina total en el plasma sanguíneo (área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo AUC de curcumina total) se sitúa en el intervalo de aproximadamente 9.500 a aproximadamente 10.000 nmol h/L.
- 5.- Solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que
- 25 la turbidez del solubilizado es menor que 30 FNU, preferentemente menor que 20 FNU, y de modo especialmente preferente se sitúa en el intervalo entre 0,5 FNU y 2 FNU, medida mediante medición de luz dispersa en luz infrarroja según las prescripciones de la norma ISO 7027 con una dilución de solubilizado en proporción 1 : 1000 en agua.
- 6.- Solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que
- 30 la turbidez del solubilizado después de 24 horas de almacenaje a 21°C y pH 7 es menor que 30 FNU, preferentemente menor que 20 FNU, y de modo especialmente preferente se sitúa en el intervalo entre 0,5 FNU y 2 FNU, medida mediante medición de luz dispersa con luz infrarroja según las prescripciones de la norma ISO 7027 con una dilución de solubilizado en proporción 1 : 1000 en agua.
- 7.- Solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que
- 35 la turbidez del solubilizado después de 1 hora de almacenaje a 37°C y pH 1,1 es menor que 30 FNU, preferentemente menor que 20 FNU, y de modo especialmente preferente se sitúa en el intervalo entre 0,5 FNU y 2 FNU, medida mediante medición de luz dispersa con luz infrarroja según las prescripciones de la norma ISO 7027 con una dilución de solubilizado en proporción 1 : 1000 en agua.
- 8.- Solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el solubilizado contiene adicionalmente hasta un 5 % en peso de agua.
- 9.- Solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el solubilizado contiene entre un 12 % en peso y un 20 % en peso de glicerina.
- 40 10.- Cápsula cargada con un solubilizado según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizada por que
- la cápsula está configurada como cápsula de gelatina blanda o cápsula de gelatina dura, o como cápsula blanda, exenta de gelatina, o como cápsula dura, exenta de gelatina.

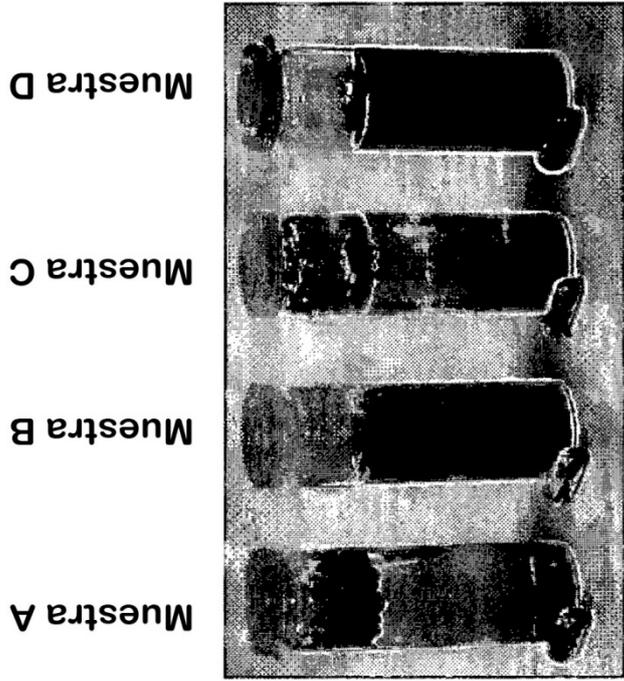
11.- Fluido que contiene un solubilizado según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que el fluido se selecciona a partir del grupo que comprende productos alimenticios, bebidas, cosméticos y productos farmacéuticos.

12.- Fluido según la reivindicación 11, caracterizado por que

5 el fluido comprende una dilución acuosa del solubilizado.



Almacenada 1 h a 37°C y pH 1,1



Almacenada 24 h a 21°C y pH 7

Fig. 1