

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 022**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/121** (2006.01)  
**A61K 31/12** (2006.01)  
**A61K 31/05** (2006.01)  
**A61K 9/107** (2006.01)  
**A61K 47/14** (2006.01)  
**A61K 47/44** (2006.01)  
**A61P 39/06** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2011 PCT/IB2011/053974**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12035480**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2011 E 11824671 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2616053**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de curcumina**

30 Prioridad:

**15.09.2010 IN MU25532010**

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

**09.06.2017**

73 Titular/es:

**CADILA PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
"Cadila Corporate Campus" Sarkhej-Dholka Road  
Bhat Ahmedabad 382 210 GUJ, IN**

72 Inventor/es:

**KHAMAR, BAKULESH MAFATLAL;  
GOGIA, ASHISH PREMKUMAR;  
GODA, CHIRAG CHANDRAKANT;  
SHENOY, DINESH BALKUNJE;  
SHRIVASTAVA, RAJNEESH RAMESH;  
PATRAVALE, VANDANA BHARAT;  
MODI, INDRAVADAN AMBALAL;  
LADDHA, RITU NITIN y  
KHAN, IMRAN AHMAD**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**Observaciones :**

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

ES 2 616 022 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de curcumina

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas líquidas estables de curcumina, o a sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados.

## 10 Antecedentes de la invención

La curcumina, un potente agente antioxidante y antiinflamatorio natural, ha demostrado potencial terapéutico contra muchas enfermedades. Estas incluyen cánceres (colon, próstata, mama, piel, leucemia, etc.), aterosclerosis, apoplejía, toxicidad del alcohol en el SNC, lesión cerebral por traumatismo, enfermedad de Huntington, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, esclerosis múltiple y enfermedad de Alzheimer.

15 En la presente memoria descriptiva, curcumina se refiere a los curcuminoides totales que contienen curcumina, desmetoxicurcumina y bis-desmetoxicurcumina.

20 La curcumina es un compuesto cristalino y poco hidrosoluble a pH inferior a 7. Los principales motivos que contribuyen a los niveles en plasma y en tejidos inferiores de la curcumina se deben a la mala absorción, al alto metabolismo de primer paso y a la rápida eliminación sistémica. La mayor parte de la curcumina no se absorbe, y simplemente pasa a través del tubo digestivo y se excreta. Garcea G. *et al.* (2004) informaron que los pacientes que tomaron 3,6 g de curcumina al día (en forma de polvo convencional suministrado por Sabinsa Corporation)

25 resultaron tener niveles insignificantes de fármaco en sangre e hígado. La curcumina no es soluble a pH ácido, y se descompone en solución a pH neutro o alcalino (por ejemplo, en el tubo digestivo, tras el intestino delgado). Además, la curcumina es susceptible a una rápida glucuronidación/sulfatación.

30 El documento WO2007103435 desvela composiciones que comprenden curcuminóide, antioxidante (para estabilizar la curcumina frente a la hidrólisis), vehículo farmacéuticamente aceptable hidrosoluble y, opcionalmente, inhibidor de la glucuronidación. Dicha formulación con curcumina al 35 % p/p dio lugar a una mejor biodisponibilidad.

35 El documento CN100352430C desvela un preparado de curcumina automicroemulsionada que comprende curcumina, tensioactivo, cotensioactivo, fase de aceite y sólido adsorbente que proporciona un sistema automicroemulsionado que tiene gotas de líquido con un tamaño inferior a 100 nm. Dichas composiciones muestran un aumento de la solubilidad y la absorción de la curcumina en el tubo digestivo con una biodisponibilidad superior. La concentración de curcumina en la composición está en el intervalo del 0,33 al 1,56 % p/v.

40 El documento WO2010010431 desvela composiciones en autonanoemulsión que comprenden curcumina (del 0,1 al 10 % p/p), un sistema portador lipídico con un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de 3 a 14 y un tampón de pH. El sistema portador lipídico se selecciona entre uno o más monoésteres y diésteres de ácidos grasos de cadena larga saturados o insaturados con polioxietilengliceroléteres de bajo y medio peso molecular o combinaciones de los mismos. La composición comprende, además, inhibidor/es de la agregación molecular, un agente tensioactivo y un codisolvente. El grupo de excipientes usados como sistema portador lipídico pertenece a la categoría de tensioactivos de alquilgliceroléter (M. J. Lawrence *et al.* "Chemistry and Physics of Lipids", Volumen 82, número 2, 19 de agosto de 1996, páginas 89-100) que dio lugar a un aumento de la concentración total de tensioactivo hasta el 90 % de la formulación. No se desea la concentración superior de tensioactivos en la formulación, ya que son propensos a causar irritación gástrica y daño en la mucosa gástrica.

50 Existe la necesidad no cubierta de desarrollar una composición farmacéutica líquida estable de curcumina, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados, con una mayor concentración de curcumina, sin el uso de tampón de ácido ni/o inhibidor/es de la agregación molecular y sin el uso de una alta concentración de tensioactivos.

## 55 Sumario de la invención:

El objeto principal de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas líquidas estables de curcumina, o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados, con una mayor concentración de curcumina y una mejor biodisponibilidad.

60 Otro objeto de la invención es proporcionar composiciones farmacéuticas estables en las que la concentración de curcumina en la solución sea del 2 al 20 % p/p.

65 Otro objeto de la invención es proporcionar dichas composiciones farmacéuticas sin el uso de tampón de pH ni/o inhibidor/es de la agregación molecular.

Un objeto adicional de la invención es proporcionar un proceso de preparación de dichas composiciones farmacéuticas.

Descripción detallada de la figura

5 La Figura 1 representa un estudio comparativo de la biodisponibilidad de diferentes composiciones farmacéuticas de curcumina en ratas (n = 6).

Descripción detallada de la invención

10 De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas líquidas estables con una concentración superior de curcumina comprenden curcumina, o sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados, tensioactivo, disolvente, aceite y, opcionalmente, antioxidante, en las que la concentración de tensioactivo no es superior al 60 % p/p.

15 Las composiciones comprenden del 2 al 20 % p/p de curcumina, aceite, disolvente, tensioactivo y, opcionalmente, antioxidante, estando la proporción del aceite con respecto al disolvente, del tensioactivo con respecto al disolvente y del tensioactivo con respecto a la curcumina en el intervalo de 0,83 a 10, de 1 a 60 y de 3 a 15, respectivamente.

20 Dicha composición se prepara sin el uso de tampón de pH ni/o inhibidor/es de la agregación molecular.

25 El aceite se selecciona entre: (1) aceite de coco fraccionado, triglicérido caprílico/cáprico o aceite que contiene triglicéridos de ácidos grasos, preferentemente triglicéridos de ácidos grasos de cadena media; (2) miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linoleato de etilo o aceite que contiene ésteres de oleato de etilo de ácidos grasos y alcoholes monovalentes; (3) dicaprilato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol o aceite que contiene diésteres de ácidos grasos de propilenglicol.

El tensioactivo se selecciona entre polisorbato, vitamina E TPGS y Cremophor, preferentemente Cremophor.

30 El disolvente se selecciona entre glicofurol, polietilenglicol (PEG 200, 400), glicerol, polipropilenglicol, propilenglicol, N-metil-2-pirrolidona y alcohol etílico o mezcla de los mismos, preferentemente entre propilenglicol y alcohol etílico o mezcla de los mismos.

35 El antioxidante se selecciona entre palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo, ascorbato de sodio, derivado de tocoferol tal como alfa-tocoferol y mezclas de los mismos.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención muestra una mejor biodisponibilidad.

La presente invención proporciona un proceso de preparación de dicha composición que comprende:

40 (i) dispersar curcumina en disolvente;  
(ii) añadir tensioactivo a la dispersión de curcumina de la etapa (i);  
(iii) disolver la curcumina mediante mezcla y calentamiento; y  
45 (iv) añadir aceite a la solución de la etapa (iii) para obtenerse la composición farmacéutica líquida.

En una realización, un proceso de preparación de dicha composición comprende:

50 (i) dispersar curcumina en tensioactivo;  
(ii) añadir disolvente a la dispersión de curcumina de la etapa (i); y disolver la curcumina mediante mezcla y calentamiento; y  
(iii) mezclar aceite en la solución de la etapa (ii) para obtenerse la composición farmacéutica líquida estable.

En otra realización, un proceso de preparación de dicha composición comprende:

55 (i) dispersar curcumina en aceite;  
(ii) añadir disolvente a la dispersión de curcumina de la etapa (i); y  
(iii) mezclar tensioactivo en la dispersión de la etapa (ii) y disolver la curcumina mediante mezcla y calentamiento para obtenerse la composición farmacéutica líquida estable.

60 En otra realización, un proceso de preparación de dicha composición comprende:

(i) mezclar disolvente, tensioactivo y aceite;  
65 (ii) añadir curcumina a la mezcla de la etapa (i) y disolver la curcumina mediante mezcla y calentamiento para obtenerse la composición farmacéutica líquida estable.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención se pueden administrar por vía oral, tópica o parenteral; preferentemente, las composiciones se administran por vía oral.

La invención se ilustra además con los siguientes ejemplos no limitantes.

5

Ejemplo 1: se preparó una composición farmacéutica de curcumina como se indica en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición para el Ejemplo 1

S. n.º	Ingredientes	Cantidad ( % p/p)
1.	Curcumina	5,00
2.	Cremophor RH 40 (aceite de ricino hidrogenado polioxietileno)	47,00
3.	Crodamol GTCC (triglicéridos caprílicos/cápricos)	25,00
4.	Alcohol etílico	9,20
5.	Alfa-Tocoferol	0,47
6.	Propilenglicol	13,33
1. Se dispersó curcumina en alcohol etílico y propilenglicol. 2. Se añadió Cremophor RH 40 a la dispersión de curcumina de la etapa 1 con mezcla y calentamiento para disolver la curcumina. 3. Se añadieron Crodamol GTCC y alfa-tocoferol a la mezcla de la etapa 2 y se mezclaron.		

10 Tras diluir con agua (1:1.000) o con HCl 0,1 N (1:1.000), la formulación dio lugar a una solución transparente y estable. El tamaño de partícula de la microemulsión resultante resultó ser inferior a 100 nm tras la dilución de 24 h.

Ejemplo 2: se preparó una composición farmacéutica de curcumina como se indica en la Tabla 2.

15

Tabla 2: Composición para el Ejemplo 2

S. n.º	Ingredientes	Cantidad ( % p/p)
1.	Curcumina	21,00
2.	Cremophor RH 40 (aceite de ricino hidrogenado polioxietileno)	35,00
3.	Crodamol GTCC (triglicéridos caprílicos/cápricos)	17,50
4.	Alcohol etílico	15,50
5.	Propilenglicol	11
1. Se dispersó curcumina en alcohol etílico. 2. Se añadió Cremophor RH 40 a la dispersión de curcumina de la etapa 1 con mezcla y calentamiento para disolver la curcumina. 3. Se añadieron Crodamol GTCC y propilenglicol a la mezcla de la etapa 2 y se mezclaron.		

El tamaño de partícula de la microemulsión resultante resultó ser de 222 nm.

Ejemplos 3-8: se prepararon composiciones farmacéuticas de curcumina como se indica en la Tabla 3.

20

Tabla 3: Composición para los Ejemplos 3-8

S. n.º	Ingredientes	Ejemplo n.º					
		3	4	5	6	7	8
		Cantidad ( % p/p)					
1	Curcumina	3	5	3	2	6	7,5
2	Cremophor RH 40	30	29,40	59,0	39,2	46,5	45,8
3	Crodamol GTCC	4,71	4,60	37,6	50	24,7	24,3
4	Etanol	20	19,60	0,5	7	9,1	9,0
5	Acetato de vitamina E	-	-	-	-	0,5	0,5

S. n.º	Ingredientes	Ejemplo n.º					
		3	4	5	6	7	8
		Cantidad ( % p/p)					
6	Propilenglicol	42,29	41,40	-	1,8	13,2	13,0
7	Observación	Solución transparente					
8	Tamaño de partícula (nm)	108,5	1.053	85,12	169,5	43,32	737,8

1. Se dispersó curcumina en alcohol etílico.  
 2. Se añadió Cremophor RH 40 a la dispersión de curcumina de la etapa 1 con mezcla y calentamiento.  
 3. Se añadieron Crodamol GTCC y propilenglicol a la mezcla de la etapa 2 y se mezclaron.

Ejemplo 9:

5 La composición farmacéutica del Ejemplo 1 se sometió además al estudio de la biodisponibilidad en ratas (n = 6) a dosis de 150 mg/kg de peso corporal, como se indica en la Tabla 4.

Tabla 4: Formulación diferente sometida a estudio en animales

Grupos	Composición farmacéutica
Control	Fármaco dispersado en CMC de sodio al 2 %
Ensayo	De acuerdo con el Ejemplo 1

10 El grupo de ensayo demostró una biodisponibilidad potenciada en comparación con el control (Fig. 1).

Ejemplo 10:

15 Se sometió la composición farmacéutica del Ejemplo 1 a un estudio de la estabilidad acelerada de acuerdo con la directriz ICH. El producto resultó ser estable durante 6 meses a 40 °C/HR del 75 %, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Datos de estabilidad a 40 °C/HR del 75 %

Parámetros	Inicial	1M	2M	3M	6M
Ensayo	97,1 %	92,0 %	89,2 %	90,1 %	94,8 %
pH (solución acuosa al 10 %)	6,72	6,4	6,15	6,4	6,15
Tamaño de glóbulo (solución acuosa al 10 %)	69,92 nm	41,90 nm	44,00 nm	25,05 nm	50,88 nm

Ejemplo 11:

20 Se sometieron la composición farmacéutica del Ejemplo 1 y formulaciones comercializadas (Curcugel y Curcugel Ultra) a un estudio farmacocinético *in vivo* en voluntarios humanos (n = 3 para cada grupo).

25 Los valores del nivel de concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ) y el área bajo la curva (AUC) obtenidos tras la administración de la composición farmacéutica se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos calculados a partir del perfil plasmático obtenido tras la administración de 400 mg de la composición farmacéutica del Ejemplo 1 y 250 mg de Curcugel y 500 mg de Curcugel Ultra a cada uno de los voluntarios humanos (n = 3).

Parámetros farmacocinéticos	Composición de acuerdo con la presente invención	Curcugel	Curcugel Ultra
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	33,05	No detectable	No detectable
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	0,58	-	-
$AUC_{0-24h}$ (ng/ml)h	24,395	-	-

## ES 2 616 022 T3

Parámetros farmacocinéticos	Composición de acuerdo con la presente invención	Curcugel	Curcugel Ultra
$AUC_{0-\infty h}$ (ng/ml)h	25,615	-	-

La composición farmacéutica que comprende curcumina, tensioactivo, disolvente, aceite y antioxidante resultó presentar una alta biodisponibilidad, como se muestra en la Tabla 6.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica estable de curcumina que comprende aceite, disolvente, tensioactivo y, opcionalmente, antioxidante, estando la proporción del aceite con respecto al disolvente, del tensioactivo con respecto al disolvente y del tensioactivo con respecto a la curcumina en el intervalo de 0,83 a 10, de 1 a 60 y de 3 a 15, respectivamente, con curcumina en el intervalo del 2 al 20 % p/p, en la que
- 10 (i) el aceite se selecciona entre: (1) aceite de coco fraccionado, triglicérido caprílico/cáprico o un aceite que contiene triglicéridos de ácidos grasos, preferentemente triglicéridos de ácidos grasos de cadena media; (2) miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, linoleato de etilo o un aceite que contiene ésteres de oleato de etilo de ácidos grasos y alcoholes monovalentes; (3) dicaprilato de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol o un aceite que contiene diésteres de ácidos grasos de propilenglicol;
- 15 (ii) el tensioactivo se selecciona entre polisorbato, vitamina E TPGS y Cremophor®; y  
 (iii) el disolvente se selecciona entre glicofurol, polietilenglicol, glicerol, polipropilenglicol, propilenglicol, glicerina, N-metil-2-pirrolidona y alcohol etílico o mezcla de los mismos.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el tensioactivo es Cremophor®.
- 20 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que el disolvente es mezcla de propilenglicol y alcohol etílico.
4. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el antioxidante se selecciona entre palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol, butilhidroxitolueno, galato de propilo, ascorbato de sodio, derivado de tocoferol y mezclas de los mismos.
- 25 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, en la que el derivado de tocoferol es alfa-tocoferol.
6. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición farmacéutica tiene una mejor biodisponibilidad.
- 30 7. Un proceso de preparación de las composiciones farmacéuticas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:
- 35 (i) dispersar curcumina en disolvente;  
 (ii) añadir tensioactivo a la dispersión de curcumina de la etapa (i);  
 (iii) disolver la curcumina mediante mezcla y calentamiento; y  
 (iv) añadir aceite a la solución de la etapa (iii) para obtener la composición farmacéutica líquida; o
- 40 (i) dispersar curcumina en tensioactivo;  
 (ii) añadir disolvente a la dispersión de curcumina de la etapa (i); y disolver la curcumina mediante mezcla y calentamiento; y  
 (iii) mezclar aceite en la solución de la etapa (ii) para obtener la composición farmacéutica líquida estable; o
- 45 (i) dispersar curcumina en aceite;  
 (ii) añadir disolvente a la dispersión de curcumina de la etapa (i); y  
 (iii) mezclar tensioactivo a la dispersión de la etapa (ii) y disolver la curcumina mediante mezcla y calentamiento para obtener la composición farmacéutica líquida estable.
- 50 8. Un proceso de preparación de las composiciones farmacéuticas según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende:
- I. mezclar disolvente, tensioactivo y aceite;  
 II. añadir curcumina a la mezcla de la etapa (i) y disolver curcumina mediante mezcla y calentamiento para obtener la composición farmacéutica líquida.
- 55 9. La composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición farmacéutica es para la vía oral o tópica o parenteral.

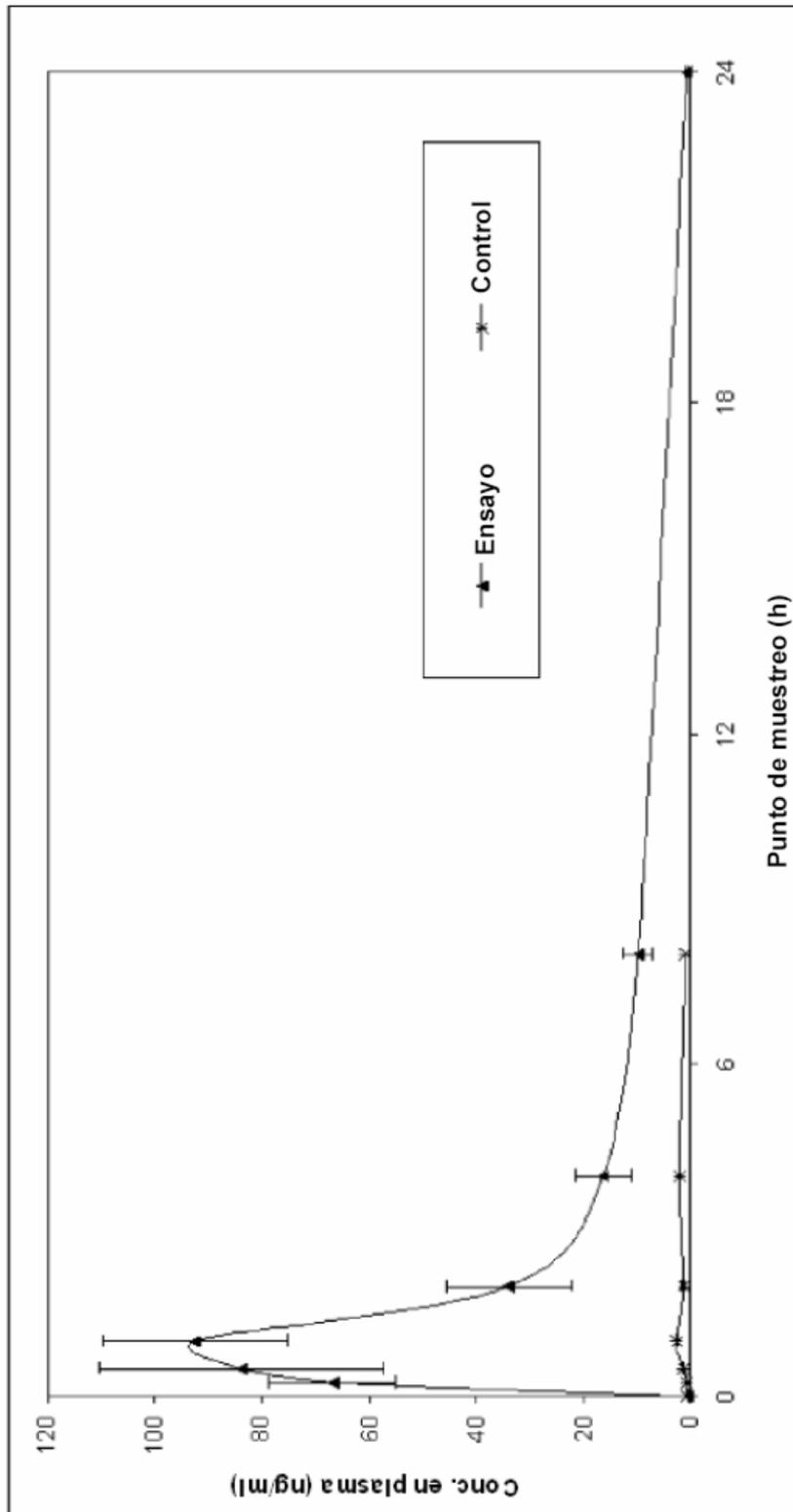


Figura: 1