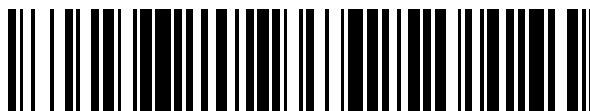


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 364**

51 Int. Cl.:

A61K 36/9066 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2011 PCT/IN2011/000232**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11125070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2011 E 11765166 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 2555787**

54 Título: **Formulación de curcumina con una biodisponibilidad mejorada de curcumina y método de preparación y tratamiento de la misma**

30 Prioridad:

05.04.2010 IN CH09502010

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

05.03.2018

73 Titular/es:

**ANTONY, BENNY (100.0%)
P.O. Box 126 Bank Road
Aluva 683 101 Kerala State, IN**

72 Inventor/es:

ANTONY, BENNY

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 657 364 T3

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

DESCRIPCIÓN

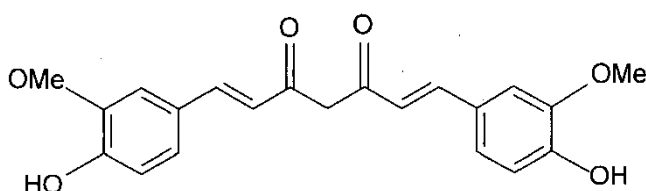
Formulación de curcumina con una biodisponibilidad mejorada de curcumina y método de preparación y tratamiento de la misma

Objetivo de la invención

5 La memoria descriptiva siguiente describe una invención que se refiere a una formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma para mejorar la biodisponibilidad de curcumina y para aumentar la actividad biológica de curcumina, en la que la curcumina es el constituyente principal del curcuminoide, y en la que la Ar-turmerona es el constituyente principal del aceite esencial de cúrcuma. Tal biodisponibilidad mejorada de curcumina se ha demostrado en voluntarios humanos. La presente invención también se refiere a la aplicación de curcuminoide con
 10 aceite esencial de cúrcuma para mejorar la biodisponibilidad de curcumina para la suplementación oral contra una diversidad de enfermedades. En particular, la presente invención se refiere a la suplementación oral de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma para mejorar la biodisponibilidad de curcumina para el tratamiento de enfermedades tales como artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer y depresión. En la presente memoria se describe la suplementación oral de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma para mejorar la biodisponibilidad
 15 de curcumina para la profilaxis, el tratamiento, la terapia de mantenimiento y como aditivo en la terapia de enfermedades tales como el cáncer, cardiopatía, diabetes, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis y fibrosis hepática, aneurismas aórticos abdominales, VIH, pancreatitis, malaria resistente a fármacos, psoriasis, fibrosis quística, epilepsia, cicatrización de heridas, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades degenerativas crónicas y potencialmente muchas otras
 20 enfermedades en las que un mejor transporte de curcumina desde el suplemento a la sangre y los tejidos es crucial para el beneficio terapéutico mejorado y para un método mejorado de administración de curcumina y para asegurar la biodisponibilidad en los seres humanos.

Antecedentes de la invención

La curcumina [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona]



es el pigmento amarillo principal de la cúrcuma, una especia usada habitualmente, obtenida del rizoma de la planta herbácea *Curcuma longa* Linn. En el subcontinente indio y el sudeste asiático, se ha usado tradicionalmente la cúrcuma como tratamiento para la inflamación, las heridas cutáneas y los tumores. La actividad clínica de la curcumina todavía se debe confirmar; sin embargo, en modelos de animales preclínicos, la curcumina ha mostrado propiedades quimiopreventivas contra el cáncer, antineoplásicas y antiinflamatorias¹. Es especialmente interesante la capacidad de prevenir la formación de lesiones premalignas y neoplasias malignas intestinales inducidas por carcinógenos en rata^{2,3} y en la neoplasia múltiple en ratón (Min/+) ⁴, un modelo genético de la enfermedad humana poliposis adenomatosa familiar. La curcumina actúa como un depurador de especies de oxígeno tales como el radical hidroxilo, el anión superóxido y oxígeno singlete^{5,6,7}, e interfiere con la peroxidación de lípidos^{8,9}. La curcumina inhibe varios elementos clave en las rutas de inducción de señales celulares pertinentes para el crecimiento, la diferenciación y las transformaciones malignas. Entre los eventos de señalización inhibidos por la curcumina están las proteínas quinasas¹⁰, la activación de c-Jun/AP-1¹¹, la biosíntesis de prostaglandinas¹² y la actividad y expresión de la enzima ciclooxigenasa-2^{13,14}. Esta última propiedad está mediada probablemente por la capacidad de la curcumina de bloquear la activación del factor de transcripción NF-κB a nivel del complejo de señalización de quinasa inductora de NF-κB/IKKα/β¹⁵.

30

35

40

La curcumina inhibe directamente la ciclooxigenasa-2 y también inhibe la transcripción del gen responsable de su producción. Las ciclooxigenasas (COX) catalizan la síntesis de prostaglandinas (PGs) a partir de ácido araquidónico. Existen dos isoformas de COX, denominadas COX-1 y COX-2. COX-1 se expresa de manera constitutiva en la mayoría de tejidos, y parece ser responsable de funciones constitutivas¹⁶, mientras COX-2 no es detectable en la mayoría de tejidos normales, pero se induce mediante oncogenes, factores de crecimiento, carcinógenos y promotores tumorales^{17,18,19}. Varios mecanismos diferentes explican la relación entre la actividad de COX-2 y la carcinogénesis.

45

La curcumina no es simplemente una alternativa a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), ya que también tiene propiedades antiinflamatorias y quimiopreventivas contra el cáncer. Esto es así debido a que COX es una enzima bifuncional con actividad de ciclooxigenasa y peroxidasa. Además de ser importante para la síntesis de PG, la función de peroxidasa contribuye a la activación de los procarcinógenos. Por lo tanto, la incapacidad de los NSAIDs de inhibir la función de peroxidasa de COX limita potencialmente su eficacia como agentes antineoplásicos.

50

La curcumina, en contraste, reduce los niveles de COX-2 y de ese modo disminuye la actividad de ciclooxigenasa y peroxidasa de la enzima.

La curcumina está entre los pocos agentes que bloquean las rutas tanto de COX como de LOX (lipoxigenasa) de la inflamación y la carcinogénesis, modulando directamente el metabolismo del ácido araquidónico. En un estudio para determinar el efecto de la curcumina sobre el metabolismo y la acción del ácido araquidónico en epidermis de ratón, se descubrió que la aplicación tópica de curcumina inhibió la inflamación de oído inducida por ácido araquidónico en ratones²⁰. La curcumina (10 μ M) inhibió la conversión de ácido araquidónico hasta ácido 5- y 8-hidroxi-eicosatetraenoico un 60% y 51%, respectivamente (ruta de LOX), y el metabolismo hasta PGE2, PGF2 α y PGD2 un 70%, 64% y 73%, respectivamente (ruta de COX). En otro estudio, la administración alimentaria de un 0,2% de curcumina a ratas inhibió la carcinogénesis de colon inducida por azoximetano y disminuyó los niveles colónicos y tumorales de fosfolipasa A2, fosfolipasa C γ 1, y PGE2²¹. En este estudio, la curcumina alimentaria también disminuyó la actividad enzimática en la mucosa colónica y los tumores para la formación de PGE2, PGF2 α , PGD2, 6-ceto-PGF2 α y tromboxano B2 por medio del sistema de COX, y también se inhibió la producción de ácido 5(S)-, 8(S)-, 12(S)-, y 15(S)-hidroxi-eicosatetraenoico por medio de la ruta de LOX.

A pesar de esta impresionante variedad de bioactividades beneficiosas, la biodisponibilidad de la curcumina en animales y humanos sigue siendo baja. En los roedores, la curcumina muestra una escasa biodisponibilidad sistémica tras la dosificación oral²², que puede estar relacionada con una absorción inadecuada y un metabolismo rápido. La biodisponibilidad de curcumina también puede ser escasa en humanos, tal como se observa a partir de los resultados de un estudio piloto reciente de un extracto de cúrcuma estandarizado en pacientes de cáncer colorrectal²³. Las pruebas indirectas sugieren que la curcumina se metaboliza en el tracto intestinal. La curcumina experimenta una conjugación metabólica a través del O hasta glucurónido de curcumina y sulfato de curcumina y biorreducción hasta tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina y hexahidrocurcuminol en ratas y ratones *in vivo*^{24,25}, en suspensiones de hepatocitos humanos y de rata²⁶, y en intestino humano y de rata²⁷. La conjugación metabólica y la reducción de curcumina fueron mayores en el tejido intestinal humano que en el de rata. Se ha propuesto que el tracto intestinal desempeña un papel importante en la eliminación metabólica de curcumina. Esto se basa de manera predominante en experimentos en los que se incubó curcumina marcada con [³H] con sacos intestinales invertidos de rata²⁸. Esto se confirmó más tarde en fracciones intestinales de seres humanos y ratas. La mucosa intestinal, así como el tejido hepático y renal de rata, pueden glucurodinar y sulfatar la curcumina, tal como se determina mediante el análisis de las cantidades diferenciales de curcumina presentes antes y después del tratamiento de extractos de tejido con enzimas que hidrolizan los conjugados²⁹. Así, el metabolismo intestinal contribuye sustancialmente al rendimiento metabólico total generado a partir de curcumina *in vivo*. En las fracciones intestinales humanas, la conjugación con los ácidos glucurónico o sulfúrico activados fue mucho más abundante, mientras la conjugación en los tejidos hepáticos humanos fue menos extensa que en los tejidos de rata³⁰.

Aunque la curcumina administrada por vía oral tiene una biodisponibilidad escasa y solamente se observaron niveles sanguíneos bajos o no medibles³¹, esta vía de administración inhibe la carcinogénesis cutánea y hepática inducida químicamente^{32,33}. La administración oral de curcumina también inhibe el inicio de tumores mamarios e hipofisarios inducidos por radiación³⁴. De forma similar, en un estudio para evaluar los niveles de curcumina en el colorrecto, una dosis diaria de 3,6 g de curcumina alcanza niveles farmacológicamente eficaces en el colorrecto, con una distribución insignificante de curcumina fuera del intestino³⁵.

Anteriormente, Shobha et al³⁶ habían observado que la administración de piperina junto con curcumina mejora la biodisponibilidad de la curcumina. Sin embargo, el nivel de mejora fue moderado solamente, y no se pudo detectar curcumina después de 3 horas incluso cuando se complementó con piperina.

El documento US2008/226755 describe una composición para la biodisponibilidad mejorada de curcumina que comprende curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y aceite esencial de cúrcuma, y su uso en terapia en general.

Aunque ciertas cuestiones siguen sin respuesta con respecto a la farmacocinética de la curcumina en los seres humanos, es innegable el hecho de que una proporción considerable de la curcumina ingerida se excreta a través de las heces, y al menos alrededor de la mitad de la curcumina absorbida se metaboliza. La cantidad de curcumina que alcanza los tejidos fuera del intestino es probablemente insignificante farmacológicamente. Varios estudios no han podido demostrar los resultados positivos *in vitro* con curcumina en estudios *in vivo* con animales y seres humanos, debido a la falta de absorción de curcumina tras la administración oral. Para proporcionar los beneficios clínicos, la curcumina se debe absorber desde la vía de administración oral en una proporción adecuada, distribuirse a una concentración adecuada en la sangre y permanecer en el sistema durante un periodo suficiente a un nivel de concentración eficaz.

Sumario

La presente invención proporciona una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido, en la que la proporción en peso de la mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido es 10:1, en la que la mezcla de curcuminoides incluye curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y en la que el aceite esencial de cúrcuma incluye un 45% de Ar-turmerona, para el uso en el

tratamiento de

- depresión, en la que la composición se administra en una dosis de 500 mg dos veces al día durante 8 semanas;
- artritis reumatoide, en la que la composición se administra en una dosis de 500 mg dos veces al día durante 8 semanas;
- 5 - osteoartritis en seres humanos, en la que la composición se administra en una dosis de 500 mg dos veces al día durante 12 semanas;
- enfermedad de Alzheimer, en la que la composición se administra en una dosis de 3 g/día.

El aceite esencial de cúrcuma descrito en la presente memoria incluye alrededor de un 40-50% de Ar-turmerona.

10 En la presente memoria se describe un método para tratar la artritis reumatoide administrando una composición que tiene una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido.

En la presente memoria se describe un método para reducir la escala visual analógica de dolor administrando una composición que tiene una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido.

15 En la presente memoria se describe un método para disminuir el índice de actividad de la enfermedad administrando una composición que tiene la mezcla de curcuminoides y el aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para mejorar la respuesta del paciente a los criterios del ACR administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para reducir los niveles de proteína C reactiva administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para reducir el factor reumatoide administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para disminuir el dolor articular administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para mejorar los índices de distancia caminada administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para tratar la osteoartritis administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para tratar la enfermedad de Alzheimer administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para mejorar los índices en un mini-examen del estado mental administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para incrementar los niveles de vitamina E administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para incrementar los niveles de beta amiloide en suero administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para desagregar el beta amiloide administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para reducir los niveles de isoprostano en plasma administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para tratar la depresión administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para mejorar la tasa de respuesta en la escala de depresión de Hamilton administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para mejorar la impresión clínica global por la gravedad global que comprende administrar una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En la presente memoria se describe un método para mejorar la impresión clínica global por la escala de cambio global administrando una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido.

Breve descripción de los dibujos

45 Los objetivos y ventajas anteriores de las enseñanzas descritas serán más evidentes describiendo con detalle las realizaciones preferidas de las mismas con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1 proporciona un gráfico que muestra la biodisponibilidad de curcumina en seres humanos tras la administración de (1) cápsulas de gelatina, que se prepararon mezclando curcuminoide aislado de cúrcuma con aceite esencial de cúrcuma, y, (2) cápsulas de gelatina de curcuminoide solamente, que se prepararon sin añadir el
50 aceite esencial de cúrcuma al curcuminoide aislado de cúrcuma. El eje x muestra el tiempo en horas tras la administración de las cápsulas de gelatina. El eje y muestra la concentración de curcumina (ng/g) en sangre.

La Fig. 2 proporciona un gráfico que muestra la biodisponibilidad de curcumina en seres humanos tras la administración de 1) cápsulas de gelatina, que se prepararon mezclando curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma añadido con un 45% de Ar-turmerona, 2) cápsulas de gelatina de curcuminoide solamente, que se prepararon sin añadir aceite esencial de cúrcuma al curcuminoide aislado de cúrcuma, 3) cápsulas de gelatina de polvo de cúrcuma en bruto solamente, 4) cápsulas de gelatina de aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-
55

turmerona solamente, 5) cápsulas de gelatina de aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona solamente. El eje x muestra el tiempo en horas, y el eje y muestra la concentración de curcumina (ng/g) en sangre.

5 La Fig. 3 proporciona una comparación de la biodisponibilidad de curcumina del grupo de mezcla de curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido y de mezcla de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma añadido con un 45% de Ar-turmerona en una proporción en peso que oscila de alrededor de 1:3 a 99:1. El eje x muestra la proporción de curcumina respecto del aceite esencial de cúrcuma y el eje y muestra el valor del ABC de curcumina.

10 La Fig. 4 proporciona una comparación de la biodisponibilidad de curcumina a partir de proporciones en peso 10:1 y 1:10 de 1) curcuminoide (454,55 mg) con aceite esencial de cúrcuma añadido (45,45 mg) con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, 2) curcuminoide (20 mg) con aceite esencial de cúrcuma añadido (2 mg) con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, 3) curcuminoide (20 mg) con aceite esencial de cúrcuma añadido (200 mg) con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, 4) curcuminoide (20 mg) con aceite esencial de cúrcuma añadido (200 mg) con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, 5) curcuminoide solamente (454,55 mg), 6) curcuminoide solamente (20 mg), 7) aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona solamente (45,45 mg), 8) aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona solamente (200 mg). El eje x muestra el tiempo en horas, y el eje y muestra la concentración de curcumina (ng/g) en sangre.

15 La Fig. 5 proporciona un método de preparación de aceite esencial de cúrcuma con una concentración variable de Ar-turmerona.

Descripción detallada

La presente invención se define en las reivindicaciones.

20 La descripción se refiere a un producto para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina mezclando una porción adecuada del aceite volátil obtenido de la cúrcuma con los curcuminoides aislados de la cúrcuma.

25 Tal como se describe en la presente memoria, el término "curcuminoide" es una mezcla de curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina. En ciertas realizaciones, la curcumina es el componente principal de la mezcla de curcuminoides. En ciertas realizaciones, la desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina son componentes menores de la mezcla de curcuminoides. En ciertas realizaciones, el 95% de los cristales que tienen una mezcla de curcuminoides están compuestos de curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina.

30 La expresión "aceite esencial" o "aceite esencial de cúrcuma" también se denomina "aceite volátil" o "aceite volátil de cúrcuma". El aceite esencial de cúrcuma es una mezcla de aceites. El aceite esencial se obtiene como un subproducto durante la extracción de curcumina o curcuminoides de la cúrcuma. En ciertas realizaciones, la Ar-turmerona, que también se denomina turmerona, es el constituyente principal del aceite esencial. Como se describe en la presente memoria, la Ar-turmerona constituye alrededor de un 40-50% del aceite esencial de cúrcuma. En ciertas realizaciones, la Ar-turmerona constituye alrededor de un 45% del aceite esencial de cúrcuma.

Como se indica en la presente memoria, el término "un" o "uno" se refiere a uno o más.

35 Como se indica en la presente memoria, los términos "aislado" y "purificado" se mencionan de manera intercambiable.

El aceite volátil de cúrcuma se aisló mediante métodos convencionales de destilación al vapor para aislar aceites esenciales, y es muy conocido en la técnica.

40 La curcumina se aísla de la cúrcuma desaceitada mediante extracción con disolventes. Los disolventes adecuados para este fin incluyen acetona, hexano, acetato de etilo, dicloroetano, cloroformo, etc. La extracción se lleva a cabo de manera conveniente a temperaturas moderadas (40-55 °C), y el disolvente se elimina parcialmente para producir un concentrado que contiene un 30-60% de sólidos. Esta disolución se enfría para obtener cristales de curcuminoide que se aíslan mediante cualquier método adecuado, tal como filtración o centrifugación. El análisis de este producto, que está compuesto por los cristales aislados de mezcla de curcuminoides, mostró que, en ciertas realizaciones, un 95% del producto estuvo compuesto de curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina.

45 La descripción proporciona una composición que tiene curcuminoide y un aceite esencial de cúrcuma. La curcumina y los aceites volátiles de curcumina se mezclan y se combinan para conseguir un producto uniforme. Si se añaden pequeños porcentajes (~5%) del aceite esencial de cúrcuma al curcuminoide, la biodisponibilidad de la curcumina mejora significativamente. Por lo tanto, se proporciona una composición de curcuminoide mezclada con una proporción adecuada de Ar-turmerona (el componente principal del aceite esencial de cúrcuma).

50 Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma oscila de alrededor de 1:1 a alrededor de 90:1. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma oscila de alrededor de 1:1 a alrededor de 3:1. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma se puede variar de alrededor de 3:1 a alrededor de 99:1. Como se describe en la presente memoria, la

proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma oscila de alrededor de 1:1 a alrededor de 70:1. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma oscila de alrededor de 1:1 a alrededor de 45:1. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma oscila de alrededor de 3:1 a alrededor de 50:1. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma oscila de alrededor de 8:1 a alrededor de 25:1. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma es de alrededor de 90:7. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma es de alrededor de 90:8. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma es de alrededor de 90:9. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma es de alrededor de 89:9. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma es de alrededor de 89:8. Como se describe en la presente memoria, la proporción es de alrededor de 85:15. Como se describe en la presente memoria, la proporción es de alrededor de 92:8 (proporción simplificada 11,5:1). Como se describe en la presente memoria, la proporción es de alrededor de 95:5. En una realización, la proporción en peso es de alrededor de 10:1. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma es de alrededor de 1:2. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma es de alrededor de 2:1. Como se describe en la presente memoria, la proporción en peso del curcuminoide respecto del aceite esencial de cúrcuma oscila de alrededor de 1:3 a alrededor de 99:1.

Tal como se describe en la presente memoria, en la composición que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, el curcuminoide oscila, en peso, de alrededor del 24% a alrededor del 96%. Tal como se describe en la presente memoria, en la composición que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, el curcuminoide oscila, en peso, de alrededor del 30% a alrededor del 96%. Tal como se describe en la presente memoria, en la composición de curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, el curcuminoide oscila, en peso, de alrededor del 40% a alrededor del 75%. Tal como se describe en la presente memoria, en la composición que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, el curcuminoide oscila, en peso, de alrededor del 50% a alrededor del 60%.

En ciertas realizaciones de la composición que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, la desmetoxicurcumina oscila, en peso, de alrededor del 5% a alrededor del 25%. En ciertas realizaciones de la composición que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, la desmetoxicurcumina oscila, en peso, de alrededor del 10% a alrededor del 20%.

En ciertas realizaciones de la composición de biodisponibilidad mejorada de curcumina que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, la bisdesmetoxicurcumina oscila, en peso, de alrededor del 2% a alrededor del 7%.

Tal como se describe en la presente memoria, en la composición de biodisponibilidad mejorada de curcumina que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, el aceite esencial de cúrcuma oscila, en peso, de alrededor del 4% a alrededor del 50%. Tal como se describe en la presente memoria, en la composición de curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, el aceite esencial de cúrcuma oscila, en peso, de alrededor del 15% a alrededor del 50%. Tal como se describe en la presente memoria, en la composición que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, el aceite esencial de cúrcuma oscila, en peso, de alrededor del 20% a alrededor del 50%. Tal como se describe en la presente memoria, en la composición que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido, el aceite esencial de cúrcuma oscila, en peso, de alrededor del 25% a alrededor del 40%.

Ciertas realizaciones incluyen una composición que tiene un curcuminoide y una cantidad añadida de aceite esencial de cúrcuma, en la que el aceite esencial está presente en una cantidad suficiente para provocar una mejora de la biodisponibilidad de la curcumina cuando se administra a un ser humano, en comparación con la biodisponibilidad de la curcumina tras la administración de una composición preparada mediante el uso del curcuminoide solamente sin añadir aceite esencial. Los niveles de curcumina en las muestras de sangre son mayores tras la administración de una composición que tiene curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido en comparación con una composición de curcuminoide solamente. En ciertas realizaciones, la mejora de la biodisponibilidad de curcumina tras la administración de una composición de curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido oscila de alrededor de 5 veces a alrededor de 16 veces. La mejora de la biodisponibilidad de curcumina de una composición preparada mezclando curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma se proporciona en la Fig. 1 y el Ejemplo 1.

En ciertas realizaciones, se administra de manera oral una composición de un curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido a un ser humano.

Un método de extracción de curcuminoides incluye tratar los rizomas de cúrcuma secos y pulverizados con un disolvente, seguido de eliminación del disolvente, y destilación al vapor para obtener un extracto exento de aceite esencial. El extracto exento de aceite esencial se enfría hasta alrededor de 4 °C para permitir que cristalicen los curcuminoides. Los curcuminoides se separan después mediante filtración, centrifugación o cualquier otro método de

separación sólido-líquido bien conocido en la técnica. En ciertas realizaciones, un 95% de los cristales separados están compuestos de curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina.

La curcumina se aísla de la cúrcuma desaceitada mediante extracción con disolventes. Los disolventes adecuados para este fin incluyen acetona, hexano, acetato de etilo, dicloroetano, cloroformo, etc. La extracción se lleva a cabo de manera conveniente a temperaturas moderadas (alrededor de 40 °C a alrededor de 55 °C), y el disolvente se elimina parcialmente para producir un concentrado que contiene un 30-60% de sólidos. Esta disolución se enfría para obtener cristales que tienen una mezcla de curcuminoides que se aíslan mediante cualquier método adecuado, tal como filtración o centrifugación. El 95% de este producto (cristales) estuvo compuesto por la mezcla de curcuminoides. El resto puede contener trazas de aceite esencial más otros constituyentes, tales como carbohidratos, etc., que no se caracterizaron.

La descripción proporciona un método de extracción de un curcuminoide de la cúrcuma, que incluye:

secar rizomas de cúrcuma para formar una cúrcuma seca;

pulverizar la cúrcuma seca para formar una cúrcuma pulverizada;

tratar la cúrcuma pulverizada con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, acetona, hexano, dicloruro de etileno, alcohol etílico, y combinaciones de los mismos para formar una disolución;

eliminar el disolvente de la disolución para formar un extracto;

enfriar el extracto hasta alrededor de 4 °C para formar cristales y un líquido, en el que el líquido comprende el aceite esencial de cúrcuma y una resina; y

separar los cristales del líquido para obtener los cristales de curcuminoide.

En ciertas realizaciones, la curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina constituyen un 95% de los cristales de curcuminoide.

Tal como se describe en la presente memoria, se describe un método de extracción de un curcuminoide de la cúrcuma secando rizomas de cúrcuma hasta formar cúrcuma seca. La cúrcuma seca se pulveriza para formar cúrcuma pulverizada. La cúrcuma pulverizada se trata con un disolvente seleccionado del grupo que consiste en acetato de etilo, acetona, hexano, y combinaciones de los mismos, para formar una disolución. El disolvente se elimina de la disolución para formar un extracto. El extracto se enfría hasta alrededor de 4 °C para formar cristales que tienen una mezcla de curcuminoides y un líquido. El líquido comprende el aceite esencial de cúrcuma y una resina. Los cristales que tienen la mezcla de curcuminoides se separan del líquido. En ciertas realizaciones, un 95% de los cristales que tienen la mezcla de curcuminoides están compuestos de la mezcla de curcuminoides, concretamente, curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina.

El aceite volátil de cúrcuma se aisló mediante métodos convencionales de destilación al vapor para aislar aceites esenciales, y es muy conocido en la técnica. El curcuminoide y el aceite esencial se mezclan en una proporción adecuada mediante un proceso que incluye suspender del curcuminoide en alrededor de 3 a 5 veces su cantidad de agua, añadir y mezclar el aceite esencial, pulverizar en un molino coloidal hasta una suspensión espesa fina, y eliminar el agua de la suspensión espesa con calor y vacío hasta obtener una mezcla uniforme. Se hacen cápsulas de quinientos miligramos de esta mezcla para consumo humano.

La descripción proporciona un método para preparar una composición que incluye un curcuminoide y un aceite esencial de cúrcuma, que incluye:

suspender el curcuminoide en agua para formar una suspensión;

añadir el aceite esencial a la suspensión para formar una mezcla;

homogeneizar la mezcla para obtener una suspensión espesa fina; y

secar la suspensión espesa fina con calor y vacío para formar una mezcla uniforme de una composición que incluye el curcuminoide y el aceite esencial de cúrcuma. El secado de la suspensión espesa fina con calor y vacío se puede llevar a cabo mediante el uso de un desolventizador a vacío con un agitador.

Se puede preparar una composición de curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma añadido suspendiendo el curcuminoide en agua para formar una suspensión. Se añade el aceite esencial a la suspensión para formar una mezcla. La mezcla se homogeneiza para formar una suspensión espesa fina. La suspensión espesa fina se seca con calor y vacío para formar una mezcla uniforme de una composición de curcuminoide y un aceite esencial de cúrcuma. La suspensión espesa fina se puede secar con calor y vacío mediante el uso, por ejemplo, de un desolventizador a vacío que tiene un agitador.

Tal como se describe en la presente memoria, se prepara una mezcla homogénea de curcuminoide y agua suspendiendo el curcuminoide en agua para formar una suspensión. La suspensión se homogeneiza para obtener una suspensión espesa fina. La suspensión espesa fina se seca con calor y vacío para formar una composición que tiene una mezcla homogénea del curcuminoide y agua.

- 5 La descripción proporciona un método para preparar una mezcla homogénea que tiene un curcuminoide y agua suspendiendo un curcuminoide en agua para formar una suspensión; homogeneizando la suspensión para obtener una suspensión espesa fina; y secando la suspensión con calor y vacío para formar una composición que incluye una mezcla homogénea del curcuminoide y agua.

10 Se preparan cápsulas de gelatina dura, que contienen alrededor de 500 mg de una mezcla de curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma. Se espera que una cápsula de 500 mg con una biodisponibilidad mejorada de curcumina, que tiene la mezcla de curcuminoides y el aceite esencial de cúrcuma en una proporción en peso de alrededor de 95:5, contenga alrededor de 460 mg de curcuminoide y alrededor de 40 mg de aceite esencial. La mezcla de curcuminoides está compuesta de curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina. Desde el punto de vista de los constituyentes activos, las cantidades respectivas serían de alrededor de 437 mg de curcumina y
15 alrededor de 18 mg de Ar-turmerona. En ciertas realizaciones, las cápsulas de gelatina tienen de alrededor de 300 mg a alrededor de 460 mg de curcuminoide y de alrededor de 40 mg a alrededor de 375 mg de aceite esencial de cúrcuma. En ciertas realizaciones de la composición que tiene curcumina y aceite esencial de cúrcuma añadido, en la que la cápsula de gelatina comprende 500 mg de una mezcla que incluye el curcuminoide y el aceite esencial, el curcuminoide de la mezcla oscila de alrededor de 300 mg a alrededor de 485 mg, y la Ar-turmerona de la mezcla
20 oscila de alrededor de 5 mg a alrededor de 200 mg.

Se prepararon de forma similar cápsulas de gelatina con curcuminoide solamente, pero sin aceite esencial añadido, para estudiar las eficacias comparativas de la cápsula que contiene aceite esencial añadido frente a la cápsula preparada sin añadir aceite esencial.

25 La descripción proporciona un método para preparar una cápsula de gelatina que tiene un curcuminoide y un aceite esencial de cúrcuma suspendiendo un curcuminoide en agua para formar una suspensión. Después añadiendo un aceite esencial a la suspensión para formar una mezcla. Después homogeneizando la mezcla para obtener una suspensión espesa fina. Después secando la suspensión espesa con calor y vacío para formar una mezcla uniforme de una composición que tiene el curcuminoide y el aceite esencial de cúrcuma. Después comprimiendo la mezcla en la cápsula de gelatina dura.

30 Las cápsulas de gelatina dura de una composición que tiene un curcuminoide y un aceite esencial de cúrcuma añadido se pueden preparar comprimiendo una mezcla uniforme de la composición en una cápsula. Las cápsulas de gelatina se preparan mediante métodos habituales con el uso de instrumentos tales como una máquina de llenado de cápsulas fabricada por Pam Pharmaceuticals, Bombay, India.

35 Las composiciones descritas se pueden administrar a un ser humano para tratar afecciones que incluyen diversos cánceres humanos, tales como cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cánceres orales, leucemias, etc., diabetes, depresión, epilepsia, y diversas enfermedades inflamatorias crónicas, tales como artritis reumatoide, enfermedad de Alzheimer, enfermedades inflamatorias intestinales (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa), arteriopatías coronarias, fibrosis y cirrosis hepática, pancreatitis, aneurismas aórticos abdominales, malaria resistente a fármacos, psoriasis, fibrosis quística, VIH, cicatrización de heridas, trastornos del sistema
40 nervioso central y potencialmente muchas otras enfermedades.

Otra realización proporciona una aplicación de una formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 para la suplementación oral contra la artritis reumatoide, y un método mejorado para la administración de curcumina en la sangre y los tejidos de un ser humano y para asegurar una mejor biodisponibilidad en seres humanos para la profilaxis y el tratamiento de pacientes de artritis reumatoide activa, la terapia de mantenimiento para prevenir la exacerbación de los síntomas y como aditivo en la terapia con medicaciones antiartríticas. Se administró el polvo de cúrcuma en bruto, el aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, el aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, el curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, el curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, el curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, el curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 o curcuminoides al 95% a pacientes con artritis reumatoide activa durante 2 meses en una dosis de cápsulas de 500 mg dos veces al día. La formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 fue capaz de disminuir significativamente el índice de actividad de la enfermedad, el número total de articulaciones inflamadas y dolorosas y la velocidad de sedimentación de eritrocitos. Los pacientes a los que se administró la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 también mostraron una mejora significativa cuando se evaluaron según los criterios del Colegio Americano de Reumatología, el estado funcional y el índice de dolor. El marcador inflamatorio proteína C reactiva (CRP), los valores de anti estreptolisina O (ASO) y el factor reumatoide (RA) también disminuyeron drásticamente en los pacientes que tomaron la formulación de curcuminoide con aceite
60

esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1. No se manifestaron beneficios similares en ninguno de los pacientes a los que se administraron curcuminoides al 95% solamente a una dosis similar. Los pacientes a los que se administró una terapia de mantenimiento de formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 solamente después de 2 meses continuaron estando asintomáticos durante la fase de seguimiento de 4 meses más.

Otra realización proporciona la aplicación de una formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 para la suplementación oral contra la osteoartritis, y un método mejorado para la administración de curcumina en la sangre y los tejidos de un ser humano y para asegurar la biodisponibilidad en seres humanos para la profilaxis y el tratamiento de pacientes osteoarthríticos, la terapia de mantenimiento para prevenir la exacerbación de los síntomas y como aditivo en la terapia con medicaciones antiarthríticas. A los pacientes osteoarthríticos se les administró el polvo de cúrcuma en bruto, el aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, el curcuminoides al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoides al 95% en una dosis de 500 mg dos veces al día durante 3 meses. Casi todos los pacientes del grupo de formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 tuvieron una mejora significativa de la sensibilidad articular, crepitación, inflamación articular, amplitud de movimientos y marcha. En el grupo al que se administraron curcuminoides al 95%, la mayoría de pacientes permanecieron sintomáticos a lo largo del estudio, y tuvieron que comenzar un tratamiento con fármacos analgésicos y medicaciones antiarthríticas antes del final del estudio.

Otra realización proporciona la aplicación de una formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 para la suplementación oral en pacientes con la enfermedad de Alzheimer, y un método mejorado para la administración de curcumina en la sangre y los tejidos de un ser humano y para asegurar la biodisponibilidad en seres humanos para retrasar el inicio de enfermedades neurodegenerativas similares a la enfermedad de Alzheimer, para el tratamiento y la mejora sintomática en pacientes con la enfermedad de Alzheimer. A los pacientes con la enfermedad de Alzheimer se les administró el polvo de cúrcuma en bruto, el aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, el curcuminoides al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 o curcuminoides al 95% en una dosis de 3 mg/día. Los pacientes con la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 se beneficiaron significativamente de un mejor rendimiento cognitivo, deterioro funcional, comportamiento y función global en comparación con la formulación de curcumina comercial a la misma dosis. El nivel en suero de beta amiloide se incrementó significativamente en el grupo que tomó la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, lo que refleja la capacidad de la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 de desagregar los depósitos de beta amiloide en el cerebro en comparación con los curcuminoides al 95%. También se asoció a un incremento del contenido de vitamina E entre los curcuminoides al 95% y la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, y los valores fueron significativamente mayores para el grupo de formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1. Otro estudio en seres humanos que suplementó la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 para pacientes con deterioro cognitivo leve a lo largo de un periodo de 2 años mostró que el riesgo de desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer se reduce drásticamente en todos los pacientes con la terapia con la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, mientras la mayoría de los pacientes con curcuminoides al 95% evolucionaron hasta demencia, y un 50% hasta enfermedad de Alzheimer en 2 años.

Otra realización proporciona la aplicación de una formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 para la suplementación oral en pacientes con depresión, y un método mejorado para la administración de curcumina en la sangre y los tejidos de un ser humano y para asegurar la biodisponibilidad en seres humanos para el tratamiento de pacientes con depresión. A los pacientes con depresión se les administró el polvo de cúrcuma en bruto, el aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, el curcuminoides al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, el curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoides al 95% en una dosis de 500 mg dos veces al día durante 8

semanas. Casi todos los pacientes del grupo de formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 tuvieron una reducción significativa de la gravedad de la depresión tal como se evalúa mediante la escala de depresión de Hamilton, y mostraron una reducción significativa de la gravedad de la enfermedad, y una mejora y respuesta al tratamiento tal como se evalúa mediante la escala de impresión clínica global.

Las composiciones para el uso según la presente invención tienen el beneficio adicional de que los componentes del aceite esencial son bioactivos por sí mismos (por ejemplo, véase Yue, A et al, Int. J. Mol. Med., 2002, 9:481-84; Jayaprakasha, G.K. et al, Z. Naturforsch., 2002, 57:828-35), y así se espera que mejoren de manera sinérgica la bioactividad de la curcumina.

El técnico experto entenderá fácilmente que se pueden hacer numerosas alteraciones a los ejemplos y las instrucciones proporcionadas en la presente memoria. Estos y otros objetivos y características de la presente invención se harán evidentes a partir de los ejemplos siguientes. Los ejemplos siguientes, tal como se describen, no pretenden considerarse limitantes del alcance de la presente invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Se seleccionaron nueve voluntarios humanos sanos con edades entre 25 y 45 años para el estudio. Se les administraron cápsulas de una mezcla de curcuminoides solamente y cápsulas de curcumina mejoradas a la dosis de 50 mg de curcuminoides/kg de peso corporal. La curcumina mejorada es una composición que tiene curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. En las cápsulas de curcumina mejoradas, la proporción en peso de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma fue 10:1. Se asesoró a los sujetos para que tomaran primero las cápsulas de curcuminoides. Se recogieron muestras de sangre a las cero horas, y periódicamente a intervalos de una hora o media hora durante 8 horas. Tras un periodo de reposo farmacológico de una semana, se repitió el mismo protocolo con cápsulas de biodisponibilidad mejorada de curcumina. La sangre completa se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo para recuperar la curcumina. El extracto de acetato de etilo se analizó mediante HPLC en una columna RP-C18 (25 x 4,5 mm) mediante el uso de metanol como disolvente, y detección UV a 420 nm. El caudal de eluyente fue de 1 ml/min. La eficacia del procedimiento de extracción para la recuperación de curcumina de las muestras de sangre se determinó midiendo la recuperación de curcumina tras la extracción de muestras de sangre normales. Se recogieron muestras de sangre normales añadiendo curcumina a sangre normal (de personas que no consumían curcumina o cápsulas de curcumina mejoradas). La curcumina se extrajo de las muestras de sangre normales mediante el procedimiento anterior. Se estimó que la eficacia de la recuperación de curcumina mediante el procedimiento de extracción anterior osciló entre un 80,12% y 86,49%.

Se proporciona un resultado típico en la Tabla 1.

Tabla 1

Tiempo (h)	Contenido de curcumina en sangre (ng/g)	
	Composición de curcumina	Composición de biodisponibilidad mejorada de curcumina
0,0	0,0	0,0
0,5	3,17	0,5
1,0	7,57	1,0
1,5	4,42	1,5
2,0	13,81	2,0
2,5	9,61	2,5
3,0	5,67	3,0
4,0	8,2	4,0
6,0	1,62	6,0
8,0	1,11	8,0

5 Los resultados también se representan gráficamente en la Fig. 1. Tras la administración de cápsulas que tenían una proporción en peso 10:1 de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma, el máximo de absorción de curcumina se dio a las 3 hr. Además, la curcumina persistió en cantidades pequeñas en la sangre hasta las 8 hr, tras lo cual no se hicieron medidas. A la absorción máxima, la mejora de la biodisponibilidad osciló, en las 9 personas, entre 5 y 16 veces, con un valor medio de 10,62.

Ejemplo 2

10 Se administró a sujetos humanos una cápsula (4X500 mg) preparada con curcuminoides y sin aceite esencial de cúrcuma añadido (grupo de curcuminoides en la Tabla 2). Se extrajo sangre a diferentes intervalos (una hora) y se analizó el contenido de curcumina. Después de dos semanas, se administró a los mismos grupos una composición de biodisponibilidad mejorada de curcumina (4X500 mg). Las proporciones variables de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido son como se proporcionan en la Tabla 2. Se extrajo sangre del grupo de curcumina mejorada a diferentes intervalos y se analizó el contenido de curcumina. Como se observa en la Tabla 2, la biodisponibilidad de curcumina fue mayor cuando se administraron cápsulas de curcumina mejoradas en comparación con la administración de cápsulas que contenían curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido.

Tabla 2. Análisis del contenido de curcumina en sangre.

Proporción de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido	Contenido de curcumina en sangre (ABC)	
	Grupo de mezcla de curcuminoides solamente	Grupo de curcumina mejorada
90:4	725	5147,5
90:5	820	5904
90:6	750	5475
90:7	900	6300,0
90:8	752	5367,6
90:9	782	5552,2
89:9	696	5080,8
90:10	760	5320
80:9	726	5227,2
80:20	754	5315,7
90:20	765	5469,75
70:20	810	5147,5

20 Las proporciones de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido en la composición de biodisponibilidad mejorada de curcumina proporcionadas en la Tabla 2 también se pueden representar como se muestra en la Tabla 3. La unidad del contenido de curcumina en sangre se proporciona como el área bajo la curva (ABC).

25

Tabla 3. Proporción de curcuminoides respecto del aceite esencial añadido en composiciones con una biodisponibilidad mejorada de curcumina

Proporción de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido	Proporción de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido
90:4	22,5:1
90:5	18:1
90:6	15:1
90:7	12,9:1
90:8	11,25:1
90:9	10:1
90:10	9:1
80:9	8,9:1
80:20	4:1
90:20	4,5:1
70:20	35:1

Ejemplo 3

Biodisponibilidad de curcumina a partir del aceite esencial de cúrcuma solamente, polvo de cúrcuma en bruto, curcuminoide solamente y curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, etc.

- 5 Se administraron a nueve voluntarios humanos sanos cápsulas que contenían 475 mg de mezcla de curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido (la cápsula se llevó hasta 500 mg mediante la adición de polvo de arroz) a una dosis de 50 mg de curcuminoide/kg de peso corporal. Se extrajo sangre de los sujetos al inicio, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6 y 8 horas tras la administración del fármaco. Después de un periodo de reposo farmacológico de una semana, se administraron a los mismos sujetos cápsulas de 500 mg que tenían 454,55 mg de mezcla de curcuminoides con 45,45 mg aceite esencial de cúrcuma, en las que el aceite esencial de cúrcuma tenía alrededor de un 45% de Ar-turmerona (la proporción en peso de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido fue 10:1) a una dosis de 50 mg de curcuminoide/kg de peso corporal del sujeto. Se extrajo sangre de los sujetos al inicio, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6 y 8 horas tras la administración del fármaco. La Tabla 4 proporciona la cantidad de curcumina en nanogramos por gramo de sangre para los sujetos, que se promedió para cada punto de tiempo.

El protocolo anterior se repitió con las tres formulaciones siguientes:

- (1) Una cápsula que tenía 500 mg de aceite esencial de cúrcuma, en la que el aceite esencial de cúrcuma tenía un 10-15% de Ar-turmerona, se administró a una dosis de 50 mg de aceite esencial de cúrcuma por kg de peso corporal del sujeto humano;
- 20 (2) Una cápsula que tenía 500 mg de aceite esencial de cúrcuma, en la que el aceite esencial de cúrcuma tenía un 45% de Ar-turmerona, se administró a una dosis de 50 mg de aceite esencial de cúrcuma por kg de peso corporal del sujeto humano; y
- (3) Una cápsula que tenía 500 mg de polvo de cúrcuma en bruto se administró a una dosis de 50 mg de polvo de cúrcuma en bruto/kg de peso corporal del sujeto humano.
- 25 La sangre completa extraída de los sujetos se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo para recuperar la curcumina. El extracto de acetato de etilo se analizó mediante HPLC en una columna RP-C18 (25x4,5 mm) mediante el uso de metanol como disolvente, y detección UV a 420 nm. El caudal de eluyente fue de 1 ml/min. Como se observa en la Tabla 4 y la Fig. 2, la biodisponibilidad de curcumina en los sujetos humanos tras la administración de cúrcuma en bruto fue baja. La biodisponibilidad de curcumina tras la administración de los controles negativos, concretamente, fracciones de aceite esencial que tenían un 10-15% o 45% de Ar-turmerona, no fue detectable (denominado Nd en la Tabla 4). Mientras, la curcumina fue detectable en los sujetos humanos tras la administración de la mezcla de curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido, y la biodisponibilidad de curcumina mejoró 6,7 veces tras la administración de una composición que tenía una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de

cúrcuma.

5 Como se observa en la Fig. 2, la concentración máxima de curcumina en sangre (Cmax de curcumina) fue 13,81 ng/g tras la administración de la cápsula de control negativo que tenía una mezcla de curcuminoides sin el aceite esencial de cúrcuma añadido, mientras la Cmax de curcumina fue 92,59 ng/g tras la administración de la cápsula de control positivo que tenía una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido. Por lo tanto, la comparación de los valores de Cmax muestra que la biodisponibilidad de curcumina tras la administración oral de la composición reivindicada que tenía una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido fue 6,7 veces mayor que la biodisponibilidad de curcumina tras la administración oral de la mezcla de curcuminoides sin el aceite esencial de cúrcuma añadido.

10 Tabla 4 - Experimentos con controles negativos y positivos

Tiempo en horas	Contenido de curcumina en sangre (ng/g)				
	Polvo de cúrcuma en bruto	Aceite esencial de cúrcuma (45 % de Ar-turmerona)	Aceite esencial de cúrcuma (10 - 15 % de Ar-turmerona)	Mezcla de curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido	Mezcla de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma añadido (45% de Ar-turmerona) 10:1
0	0	0	0	0	0
0,5	Nd	Nd	Nd	3,17	7,85
1	1,05	Nd	Nd	7,57	6,23
1,5	Nd	Nd	Nd	4,42	4,84
2	2,1	Nd	Nd	13,81	11,95
2,5	Nd	Nd	Nd	9,61	19,22
3	Nd	Nd	Nd	5,67	92,59
4	Nd	Nd	Nd	8,2	24,33
6	Nd	Nd	Nd	1,62	8,43
8	Nd	Nd	Nd	1,11	5,09

Ejemplo 4

Biodisponibilidad de curcumina de cápsulas que tienen una proporción en peso de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma que oscila de alrededor de 1:3 a 99:1

15 Se asignaron aleatoriamente voluntarios humanos con edades entre 25 y 45 años a diferentes grupos que tenían 3 sujetos cada uno (Grupos A a W). Para el experimento de control, en el tiempo inicial, se administraron a los sujetos de todos los grupos cuatro cápsulas de 500 mg de C sin E añadido, que tenían alrededor de 475 mg de mezcla de curcuminoides. Después se extrajo sangre de los sujetos en diferentes periodos de tiempo (0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6 y 8 horas tras la administración del fármaco) y se determinó la cantidad de curcumina en sangre (en nanogramos por gramo de sangre). Se representaron los valores medios de curcumina en sangre en cada periodo de tiempo en diferentes gráficos para cada uno de los grupos (A a W). Para cada uno de los grupos, se calculó el área bajo la curva (ABC) de curcumina a partir de la figura. En la Tabla 5 y la Fig: 3, se proporciona el ABC como nanogramos de curcumina por gramo de sangre.

25 Después de un periodo de reposo farmacológico de 2 semanas, se administraron a los sujetos de los grupos A a W cuatro cápsulas de 500 mg a cada uno, en las que el grupo de 4 cápsulas tenía proporciones variables de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido (denominado cápsula de C con E añadido en la Tabla 5), y en las que el aceite esencial de cúrcuma de las cápsulas tenía un 45% de Ar-turmerona. La proporción de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma en las cápsulas osciló de alrededor de 99:1 a alrededor de 1:3. Algunas de ellas se podrían expresar como más de un tipo de proporción, por ejemplo, como 95:5 o 19:1; 90:4 o 22,5:1; 90:5 o 18:1; 90:6 o 15:1; 90:7 o 12,8:1; 90:8 o 11,3:1; 90:9 o 10:1; 90:10 o 9:1; 90:20 o 4,5:1; 89:9 o 9,8:1; 80:9 o 8,8:1; 80:20 o 4:1; 70:20 o 3,5:1; 75:25 o 3:1; 60:30 o 2:1; 50:50 o 1:1, 30:60 o 1:2 y 25:75 o 1:3, y por tanto las proporciones se representan de manera acorde en la Tabla 5.

Como se muestra en la Tabla 5, a cada uno de los grupos se le administró una cápsula que tenía una proporción en peso diferente de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma (denominado C: E). Se extrajo sangre de los sujetos y se calculó el ABC como se describió anteriormente. El contenido de curcumina en la sangre para cada grupo se expresó como ABC, que se usó para comparar la biodisponibilidad de curcumina de los diferentes grupos de tratamiento.

5

La Tabla 5 y la Fig: 3 proporcionan una comparación de la biodisponibilidad de curcumina de la mezcla de curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido como grupo de control, y la mezcla de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma añadido con un 45% de Ar-turmerona.

Como se observa en la Tabla 5 y la Fig: 3, la biodisponibilidad de curcumina tras la administración de cápsulas que tenían una mezcla de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma añadido con un 45% de Ar-turmerona dio como resultado una mejora de la biodisponibilidad que osciló de 1,8 a 7,3 veces respecto de la biodisponibilidad de curcumina que se observó cuando se administraron cápsulas de control negativo que tenían una mezcla de curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido. Los resultados de la Tabla 5 muestran además que la mejora de la biodisponibilidad se observó a lo largo de todo el intervalo reivindicado de la proporción de alrededor de 1:3 a alrededor de 99:1 de la mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma.

10

15

Tabla 5 Biodisponibilidad de curcumina de composiciones que tienen proporciones en peso de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido que oscilan de 1:3 a 99:1

Grupo	Proporción de C:E	Dosis 4 cáp. cada uno	C sin E añadido		C con E añadido		
			C (mg) por cápsula	C (ng) por gm de sangre (ABC)	C (mg) por cápsula	E (mg) por cápsula	C (ng) por gm de sangre (ABC)
A	99:1	500 mg	475	771	495	5	3855
B	95:5 o 19:1	500 mg	475	786	475	25	5515
C	90:4 o 22,5:1	500 mg	475	725	478,72	21,28	5147,5
D	90:5 o 18:1	500 mg	475	820	473,68	26,32	5904
E	90:6 o 15:1	500 mg	475	750	468,75	31,25	5475
F	90:7 o 12,8:1	500 mg	475	900	463,77	36,23	6300
G	90:8 o 11,3:1	500 mg	475	752	459,35	40,65	5367,6
H	90:9 o 10:1	500 mg	475	782	454,55	45,45	5552,2
I	90:10 o 9:1	500 mg	475	760	450	50	5320
J	90:20 o 4,5:1	500 mg	475	765	409,1	90,9	5469,75
K	89:9 o 9,8:1	500 mg	475	696	453,7	46,3	5080,8
L	80:9 o 8,8:1	500 mg	475	726	448,98	51,02	5227,2
M	80:20 o 4:1	500 mg	475	754	400	100	5315,7
N	70:20 o 3,5:1	500 mg	475	810	388,89	111,11	5147,5
O	70:1	500 mg	475	769	493	7	5124
P	60:1	500 mg	475	725	491,8	8,2	5200
Q	50:1	500 mg	475	749	490,2	9,8	5284
R	40:1	500 mg	475	737	487,8	12,2	5310
S	75:25 o 3:1	500 mg	475	756	375	125	4158

Grupo	Proporción de C:E	Dosis 4 cáps. cada uno	C sin E añadido		C con E añadido		
			C (mg) por cápsula	C (ng) por gm de sangre (ABC)	C (mg) por cápsula	E (mg) por cápsula	C (ng) por gm de sangre (ABC)
T	60:30 o 2:1	500 mg	475	742	333,3	166,6	3635,8
U	50:50 o 1:1	500 mg	475	788	250	250	2537
V	30:60 o 1:2	500 mg	475	715	166,6	333,3	1651
W	25:75 o 1:3	500 mg	475	726	125	375	1276

Ejemplo 5

Comparación de la biodisponibilidad de curcumina a partir de proporciones en peso 10:1 y 1:10 de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma.

5 Se administraron a nueve voluntarios humanos sanos cuatro cápsulas de 500 mg que tenían 20 mg de mezcla de curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido (denominado 20 mg de C en la Tabla 6). Se extrajo sangre de los sujetos al inicio, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6 y 8 horas tras la administración del fármaco. Tras un periodo de reposo farmacológico de una semana, se administraron a los mismos nueve sujetos cuatro cápsulas de 500 mg que tenían 200 mg de aceite esencial de cúrcuma que tenía del 10 al 15% de Ar-turmerona. Se extrajo sangre de los sujetos al inicio, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6 y 8 horas tras la administración del fármaco.

10 Con un periodo de reposo farmacológico de una semana entre tratamientos, los sujetos se sometieron a los siguientes tratamientos, en los que se administraron cuatro cápsulas de 500 mg a cada sujeto. Si cualquiera de las cápsulas tuvo menos de 500 mg del componente de ensayo, tal como la mezcla de curcuminoides o aceite esencial o la combinación de la mezcla de curcuminoides y aceite esencial, las cápsulas se llevaron hasta 500 mg mediante la adición de un placebo, p.ej., polvo de arroz. En un tratamiento, cada cápsula tuvo una proporción 1:10 de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido. Cada cápsula contuvo 20 mg de curcuminoide y 200 mg de aceite esencial de cúrcuma, en el que el aceite esencial de cúrcuma tenía del 10 al 15% de Ar-turmerona (denominado Ar-t en la Tabla 6).

15 En otro tratamiento, cada cápsula tuvo una proporción 1:10 de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido, en el que el aceite esencial tenía un 45% de Ar-turmerona. Cada cápsula contuvo 20 mg de curcuminoide y 200 mg de aceite esencial de cúrcuma. La cápsula se denomina 20 mg de C: 200 mg de E = 1:10 (E tenía un 10-15% de Ar-t) en la Tabla 6.

20 En otro tratamiento, la cápsula tuvo una proporción 10:1 de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma añadido, en el que el aceite esencial tenía un 45% de Ar-turmerona. Cada cápsula contuvo 20 mg de curcuminoide y 2 mg de aceite esencial de cúrcuma. La cápsula se denomina 20 mg de C: 2 mg de E = 10:1 (E tenía un 45% de Ar-t) en la Tabla 6.

25 En otro tratamiento, cada cápsula tuvo una mezcla de curcuminoides sin el aceite esencial de cúrcuma añadido. Cada cápsula contuvo 454,55 mg de curcuminoides. La cápsula se denomina 454,55 mg de C sin E añadido en la Tabla 6.

30 En otro tratamiento, cada cápsula tuvo un aceite esencial de cúrcuma que tenía un 45% de Ar-turmerona. Cada cápsula contuvo 45,45 mg de aceite esencial de cúrcuma. La cápsula se denomina 45,45 mg de E (45% de Ar-t) en la Tabla 6.

35 En otro tratamiento, cada cápsula tuvo una mezcla de curcuminoides junto con el aceite esencial de cúrcuma añadido con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1. Cada cápsula contuvo 454,55 mg de curcuminoides y 45,45 mg de aceite esencial de cúrcuma. El aceite esencial de cúrcuma tuvo un 45% de Ar-turmerona. La cápsula se denomina 454,55 mg de C: 45,45 mg de E = 10:1 (E tenía un 45% de Ar-t) en la Tabla 6.

40 La sangre completa de los sujetos se extrajo exhaustivamente con acetato de etilo para recuperar la curcumina. El extracto de acetato de etilo se analizó mediante HPLC en una columna RP-C18 (25x4,5 mm) mediante el uso de metanol como disolvente, y detección UV a 420 nm. El caudal de eluyente fue de 1 ml/min. Se determinó el contenido de curcumina en la sangre para cada grupo en cada punto de tiempo, y se calculó el valor medio de curcumina en sangre (en nanogramos por gramo de sangre). Se proporciona el valor medio de curcumina en cada punto de tiempo para los diversos protocolos de tratamiento en la Tabla 6 y en la Fig: 4.

Como se observa en la Tabla 6, se observó una biodisponibilidad baja de curcumina de alrededor de 1,05 ng de curcumina por gm de sangre a partir del control negativo que tenía 20 mg de mezcla de curcuminoides sin aceite esencial de cúrcuma añadido. En los controles negativos que tenían aceite esencial de cúrcuma solamente, con un 10-15% de Ar-turmerona o un 45% de Ar-turmerona, la biodisponibilidad de curcumina no fue detectable (denominado Nd en la Tabla 6). Además, la biodisponibilidad de curcumina a partir de la cápsula preparada y que tenía una proporción 1:10 de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma, en la que el aceite esencial tenía un contenido del 10-15% de Ar-turmerona o un contenido del 45% de Ar-turmerona, mostró una biodisponibilidad escasa de curcumina.

Una cápsula experimental preparada en la proporción 10:1 de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma, en la que el aceite esencial tenía un contenido del 45% de Ar-turmerona, que tenía 20 mg de mezcla de curcuminoides y 2 mg del aceite esencial de cúrcuma, mostró una biodisponibilidad mejorada más de 2 veces respecto del control negativo de 20 mg de mezcla de curcuminoides sin el aceite esencial de cúrcuma añadido. Por otra parte, el control positivo que tenía 454,55 mg de mezcla de curcuminoides y 45,55 mg de aceite esencial de cúrcuma, en el que el aceite esencial de cúrcuma tenía un contenido del 45% de Ar-turmerona, es decir, una proporción 10:1 de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma, mostró una mejora de 6,97 veces de la biodisponibilidad de curcumina en comparación con la biodisponibilidad de curcumina a partir de la cápsula de control negativo que tenía 454,55 mg de mezcla de curcuminoides sin el aceite esencial de cúrcuma añadido.

Tabla 6 - Comparación de la biodisponibilidad de curcumina a partir de las proporciones en peso 10:1 y 1:10 de mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma

Tiempo (h)	Nanogramos de curcumina por gramo de sangre							
	20 mg de C	200 mg de E solamente (10-15% de Ar-t)	20 mg de C: 200 mg de E = 1:10 (E tenía 10-15% de Ar-t)	20 mg de C: 200 mg de E = 1:10 (E tenía 45% de Ar-t)	20 mg de C: 2 mg de E = 10:1, (E tenía 45% de Ar-t)	454,55 mg de C sin E añadido	45,45 mg de E (45% de Ar-t)	454,55 mg de C: 45,45 mg de E = 10:1 (E tenía 45% de Ar-t)
0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	Nd	Nd	Nd	Nd	1,1	3,02	Nd	7,45
1	Nd	Nd	Nd	Nd	1	7,27	Nd	5,81
1,5	Nd	Nd	Nd	Nd	1,05	4,11	Nd	4,52
2	1,05	Nd	1,1	1,3	1,3	13,18	Nd	11,46
2,5	Nd	Nd	Nd	1,1	1,7	9,17	Nd	15,66
3	Nd	Nd	Nd	Nd	2,67	5,21	Nd	91,9
4	Nd	Nd	Nd	Nd	1,34	7,82	Nd	22,44
6	Nd	Nd	Nd	Nd	1,1	1,54	Nd	8,01
8	Nd	Nd	Nd	Nd	1,05	1,05	Nd	6,18

Ejemplo 6

Método de preparación de una mezcla de curcuminoides con curcuminoides al 95%

Se secaron los rizomas de cúrcuma (300 kg). Los rizomas de cúrcuma secos se pulverizaron para formar cúrcuma pulverizada. La cúrcuma pulverizada se trató con acetato de etilo (900 L) para formar una disolución. La extracción se llevó a cabo a una temperatura de 78 °C durante 1 hr. Tras la extracción inicial, el proceso de extracción se repitió 4 veces más, y la disolución resultante se filtró y el disolvente se eliminó de la disolución filtrada para formar un extracto. Este extracto se enfrió a alrededor de 4 °C para obtener cristales de curcuminoides (12 kg) y un líquido. Los cristales de curcuminoides se aislaron a partir del líquido mediante filtración. Los cristales se pulverizaron para formar una mezcla pulverizada de curcuminoides con curcuminoides al 95%.

Ejemplo 7

Método de preparación de una mezcla de curcuminoides con curcuminoides al 24%

Los rizomas de cúrcuma (50 kg) se secaron y se trituraron hasta el tamaño necesario. Los polvos de cúrcuma se introdujeron en un aparato soxhlet y se extrajeron con dicloruro de etileno (EDC). La extracción se llevó a cabo durante 5 hrs a una temperatura de alrededor de 83 °C. Tras la finalización de la extracción, se filtró el disolvente. El disolvente se eliminó mediante destilación, y se aplicó un vacío suave para conseguir una oleorresina que contenía aceite esencial de cúrcuma y curcuminoide. La oleorresina se destiló al vapor para conseguir el aceite esencial y un residuo. El residuo se secó a vacío para formar un polvo (10 kg) con un contenido del 24% de curcuminoide.

Ejemplo 8

Método de análisis de curcuminoides totales mediante un método de HPLC

De una cápsula de 500 mg, se pesaron con exactitud 25 mg y se transfirieron a un matraz normal de 50 ml, y el volumen se llevó hasta 50 ml de disolución con metanol. De esta disolución, se pipetearon 2 ml en un matraz normal de 50 ml, y el volumen se llevó hasta 50 ml de disolución con metanol. Se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 µm antes de la inyección. Se preparó un patrón pesando con exactitud 25 mg de patrón [Patrón de Curcumina: 99% de Curcuminoides Totales (Sigma)] y se transfirieron a un matraz normal de 50 ml, y el volumen se llevó hasta 50 ml de disolución con metanol. De esta disolución, se pipetearon 2 ml en un matraz normal de 50 ml, y el volumen se llevó hasta 50 ml de disolución con metanol. Se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 µm antes de la inyección.

Los curcuminoides totales se analizaron mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) en una columna C18 ((250X4,6 mm Shimadzu Co., Japón.) mediante el uso de metanol como fase móvil y detección UV a 420 nm. El caudal de eluyente fue de 1 ml/min.

Comparando el área del patrón y la muestra, se calculó el porcentaje de curcuminoides totales mediante el uso de la fórmula

$$\% \text{ de Curcuminoide total} = \frac{\text{Área de la muestra} \times \text{cantidad de patrón} \times \text{Pureza del patrón}}{\text{Área del patrón} \times \text{peso de la muestra}}$$

Ejemplo 9:

Método de preparación de aceite esencial de cúrcuma con una concentración variable de Ar-turmerona.

Se secaron los rizomas de cúrcuma (500 kg). Los rizomas de cúrcuma secos se pulverizaron para formar cúrcuma pulverizada. La cúrcuma pulverizada se trató con acetato de etilo (1500 L) para formar una disolución. La extracción se llevó a cabo a una temperatura de 78 °C durante 1 hr. Tras la extracción inicial, el proceso de extracción se repitió 4 veces más, y la disolución resultante se filtró y el disolvente se eliminó de la disolución filtrada para formar un extracto. Este extracto se enfrió a alrededor de 4 °C para obtener cristales de curcuminoide (20 kg) y un líquido. Los cristales de curcuminoide se aislaron a partir del líquido mediante filtración.

El líquido restante comprende el aceite esencial de cúrcuma y una resina. El líquido se destiló después al vapor para aislar el aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona (25 kg). Después de fraccionar este aceite, se obtuvo un aceite esencial con un 45% de Ar turmerona (7,5 kg) como la fracción 3, se obtuvo un aceite esencial de cúrcuma con un 4-5% de Ar-turmerona (8,3) como la fracción 2, y se obtuvo un aceite esencial de cúrcuma con un 2-3% de Ar-turmerona (9,3 kg) como la fracción 1 (Fig: 5).

Ejemplo 10

Método de preparación de una combinación de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1.

El polvo de curcuminoides preparado como en el Ejemplo 6 (2,7 kg) se suspendió en agua (12 L) para formar una suspensión. La fracción de aceite esencial que contenía un 45% de Ar-turmerona preparado como en el Ejemplo 9 (0,27 kg) se añadió a la suspensión en una proporción 10:1. La mezcla se pulveriza en un molino coloidal hasta formar una suspensión espesa fina. El agua se elimina de la suspensión espesa con calor y vacío para formar una mezcla uniforme (3 kg).

Se preparó una cápsula de 500 mg que contenía 454,55 mg de curcuminoide y 45,45 mg de aceite esencial con un 45% de Ar-turmerona en una proporción en peso de alrededor de 90:9 (10:1) (curcuminoides al 95%, curcumina al 70%, desmetoxicurcumina al 23% y bisdesmetoxicurcumina al 7%) encapsulando el polvo de extracto mezclado anterior en cápsulas de gelatina dura hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargaron 3 kg del polvo de extracto en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina dura de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo de extracto mezclado se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea el peso transferido a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora para proporcionar 6000 cápsulas de 500 mg cada una.

Ejemplo 11

Método de preparación de una combinación de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10.

5 La mezcla de curcuminoides pulverizada preparada como en el Ejemplo 6 (0,27 kg) se suspendió en agua (1 L) para formar una suspensión. La fracción de aceite esencial de cúrcuma que contenía un 45% de Ar-turmerona preparado como en el Ejemplo 9 (2,7 kg) se añadió a la suspensión en una proporción 1:10. La mezcla se pulveriza en un molino coloidal hasta formar una suspensión espesa fina. El agua se eliminó de la suspensión espesa con calor y vacío para formar una mezcla uniforme (3 kg).

10 Se preparó una cápsula que contenía curcuminoide y aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción en peso de alrededor de 1:10 (curcuminoides al 95%, curcumina al 70%, desmetoxicurcumina al 23% y bisdesmetoxicurcumina al 7%) encapsulando el polvo de extracto mezclado anterior en cápsulas de gelatina blanda hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargaron 3 kg del polvo de extracto en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina blanda de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo de extracto mezclado se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea los pesos transferidos a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora.

Ejemplo 12

Método de preparación de una combinación de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1.

20 La mezcla de curcuminoides pulverizada preparada como en el Ejemplo 6 (1,5 kg) se suspendió en agua (6 L) para formar una suspensión. La fracción de aceite esencial de cúrcuma que contenía un 45% de Ar-turmerona preparado como en el Ejemplo 9 (1,5 kg) se añadió a la suspensión en una proporción 1:1.

La mezcla se pulverizó en un molino coloidal hasta formar una suspensión espesa fina. El agua se eliminó de la suspensión espesa con calor y vacío para formar una mezcla uniforme (3 kg).

25 Se preparó una cápsula de 500 mg que contenía 250 mg de curcuminoide y 250 mg de aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción en peso de alrededor de 1:1 (curcuminoides al 95%, curcumina al 70%, desmetoxicurcumina al 23% y bisdesmetoxicurcumina al 7%) encapsulando el polvo de extracto mezclado anterior en cápsulas de gelatina dura hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargaron 3 kg del polvo de extracto en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina dura de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo de extracto mezclado se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea el peso transferido a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora para proporcionar 6000 cápsulas de 500 mg cada una.

Ejemplo 13

35 Método de preparación de una combinación de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1.

40 La mezcla de curcuminoides pulverizada preparada como en el Ejemplo 6 (2,7 kg) se suspendió en agua (12 L) para formar una suspensión. La fracción de aceite esencial de cúrcuma que contenía un 10-15% de Ar-turmerona preparado como en el Ejemplo 9 (0,27 kg) se añadió a la suspensión en una proporción 10:1. La mezcla se pulverizó en un molino coloidal hasta formar una suspensión espesa fina. El agua se eliminó de la suspensión espesa con calor y vacío para formar una mezcla uniforme (3 kg).

45 Se preparó una cápsula de 500 mg que contenía 454,55 mg de curcuminoide y 45,45 mg de aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción en peso de alrededor de 90:9 (10:1) (curcuminoides al 95%, curcumina al 70%, desmetoxicurcumina al 23% y bisdesmetoxicurcumina al 7%) encapsulando el polvo de extracto mezclado anterior en cápsulas de gelatina dura hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargaron 3 kg del polvo de extracto en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina dura de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo de extracto mezclado se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea el peso transferido a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora para proporcionar 6000 cápsulas de 500 mg cada una.

Ejemplo 14

Método de preparación de cápsulas que contienen aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona.

Se preparó una cápsula de 500 mg con aceite esencial de cúrcuma que contenía un 45% de Ar-turmerona encapsulando el aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona preparado como en el ejemplo 9 (2,5 kg)

en cápsulas de gelatina blanda hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargaron 2,5 kg de aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina blanda de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo de extracto mezclado se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea el peso transferido a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora para proporcionar 5000 cápsulas de 500 mg cada una.

Ejemplo 15

Método de preparación de cápsulas que contienen aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona.

Se preparó una cápsula de 500 mg con aceite esencial de cúrcuma que contenía un 10-15% de Ar-turmerona encapsulando el aceite esencial con un 10-15% de Ar-turmerona preparado como en el ejemplo 9 (2,5 kg) en cápsulas de gelatina blanda hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargaron 2,5 kg de aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina blanda de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo de extracto mezclado se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea el peso transferido a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora para proporcionar 5000 cápsulas de 500 mg cada una.

Ejemplo 16

Método de preparación de cápsulas que contienen curcuminoides al 95%.

Se preparó una cápsula de 500 mg que contenía curcuminoides al 95% encapsulando el polvo de curcuminoides con un 95% de curcuminoides en cápsulas de gelatina dura hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargaron 3 kg del polvo en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina dura de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea el peso transferido a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora para proporcionar 6000 cápsulas de 500 mg cada una.

Ejemplo 17

Método de preparación de una combinación de curcuminoides con curcuminoides al 24% y aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1.

El curcuminóide pulverizado preparado como en el Ejemplo 7 (2,7 kg) se suspendió en agua (12 L) para formar una suspensión. La fracción de aceite esencial que contenía un 45% de Ar-turmerona preparado como en el Ejemplo 9 (0,27 kg) se añadió a la suspensión en una proporción 10:1. La mezcla se pulverizó en un molino coloidal hasta formar una suspensión espesa fina. El agua se eliminó de la suspensión espesa con calor y vacío para formar una mezcla uniforme (3 kg).

Se preparó una cápsula de 500 mg que contenía 454,55 mg de curcuminóide y 45,45 mg de aceite esencial con un 45% de Ar-turmerona en una proporción en peso de alrededor de 90:9 (10:1) (curcuminoides al 24%, curcumina al 72%, desmetoxicurcumina al 22% y bisdesmetoxicurcumina al 6%) encapsulando el polvo de extracto mezclado anterior en cápsulas de gelatina dura hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargaron 3 kg del polvo de extracto en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina dura de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo de extracto mezclado se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea el peso transferido a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora para proporcionar 6000 cápsulas de 500 mg cada una.

Ejemplo 18

Método de preparación de polvo de cúrcuma en bruto.

Se recogieron y limpiaron los rizomas de cúrcuma en bruto (10 kg). Los rizomas se secaron y se pulverizaron para conseguir un polvo de cúrcuma (2,5 kg). El polvo de cúrcuma se tamizó a través de mallas de tamaño 20. Se preparó una cápsula de 500 mg con polvo de cúrcuma en bruto (curcuminoides al 5%) encapsulando el polvo en cápsulas de gelatina dura hechas en una sala con aire acondicionado a 21 °C y deshumidificada. Se cargan 2,5 kg de polvo de cúrcuma en bruto en la tolva de una máquina de llenado de cápsulas semiautomática. Se cargó una cubierta de cápsula de gelatina dura de tamaño "0" en la bandeja, y el polvo de extracto mezclado se transfirió a la cubierta. Se comprobó de manera simultánea el peso transferido a las cápsulas, y estas cápsulas se clasificaron mediante una máquina clasificadora y se pulieron con la ayuda de una máquina pulidora para proporcionar 5000 cápsulas de 500 mg cada una.

Ejemplo 19

Estudio clínico en seres humanos de diferentes extractos de cúrcuma en pacientes con artritis reumatoide

- En un estudio clínico en seres humanos para evaluar la eficacia de una formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 en comparación con un polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoide al 95% en pacientes con artritis reumatoide, se asignaron aleatoriamente cuarenta y cinco pacientes diagnosticados con artritis reumatoide a 9 grupos, en concreto,
- Grupo 1: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de polvo de cúrcuma en bruto, preparadas como se describió en el Ejemplo 18, dos veces al día
- Grupo 2: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona (EOT con un 45% de Ar-t), preparadas como se describió en el Ejemplo 14, dos veces al día
- Grupo 3: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona (EOT con un 10-15% de Ar-t), preparadas como se describió en el Ejemplo 15, dos veces al día
- Grupo 4: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10), preparadas como se describió en el Ejemplo 11, dos veces al día
- Grupo 5: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 12, dos veces al día
- Grupo 6: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 17, dos veces al día
- Grupo 7: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 13, dos veces al día
- Grupo 8: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de curcuminoide al 95%, preparadas como se describió en el Ejemplo 16, dos veces al día
- Grupo 9: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de una formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 10, dos veces al día después de las comidas con agua durante un periodo de 8 semanas
- Se incluyeron en el estudio sujetos con edades de 18-65 años de ambos sexos diagnosticados de artritis reumatoide (AR) según los criterios revisados del ACR de 1987 para la clasificación de la artritis reumatoide de clase I o II, con un índice de actividad de la enfermedad (DAS) > 5, que recibían tratamiento ambulatorio. Se excluyeron los pacientes con enfermedad inflamatoria articular distinta de AR y que tenían un tratamiento concurrente con cualquier NSAID, DMARD o cualquier terapia anti-TNF- α u otra terapia anti-artrítica. Los exámenes del estudio incluyeron un examen general y clínico, la evaluación de la enfermedad, el registro de los signos vitales, la vista AP con rayos X de tórax/manos/muñeca/pie, ECG, hematología, bioquímica sanguínea y prueba de embarazo en orina para mujeres con posibilidad de embarazo.
- Se llevaron a cabo evaluaciones de la eficacia y seguridad a intervalos bisemanales. Los pacientes se evaluaron con respecto a los criterios de valoración primarios de la eficacia, el índice de actividad de la enfermedad (DAS) 28 y los criterios del ACR. DAS es la suma numérica de cuatro parámetros de valoración: recuento de articulaciones sensibles e inflamadas (valoración de 28 articulaciones), valoración global del paciente de la enfermedad en una escala visual analógica (VAS; 0, sin dolor, y 100, dolor grave); y velocidad de sedimentación de eritrocitos. Los criterios del ACR se indican como ACR 20, ACR 50, y ACR 70. Los criterios del ACR miden la mejora en el recuento de articulaciones sensibles o inflamadas, y la mejora en tres de los siguientes cinco parámetros: valoración global del paciente - valoración global de la actividad de la enfermedad en una escala 0-100 (0, mejor; 100, peor); valoración global del médico - valoración global de la actividad de la enfermedad en una escala 0-100 (0, mejor; 100, peor); escala de incapacidad por dolor - escala visual analógica de dolor (VAS; 0, sin dolor, y 100, dolor grave); cuestionario funcional - HAQ (cuestionario de valoración de la salud) incluye cuatro categorías: vestirse y asearse, levantarse, alimentarse, y caminar, en una escala 0-3 (0, mejor; 3, peor); reactivo de fase aguda (tal como velocidad de sedimentación). ACR20 se define como una reducción del recuento de articulaciones sensibles e inflamadas del 20%, ACR 50 del 50% y ACR 70 del 70%, desde el inicio. La monitorización de los signos vitales, exámenes físicos,

parámetros de laboratorio (hematología, bioquímica sanguínea, proteína C reactiva (CRP), antiestreptolisina-O (ASO), factor reumatoide y carbohidratos en sangre) se llevaron a cabo bisemanalmente para la evaluación de la seguridad. La existencia de eventos adversos fue la variable de seguridad primaria.

5 El tratamiento con la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 mostró una disminución del índice de actividad de la enfermedad desde 6,5 al inicio hasta 3,5 al final del tratamiento. Los resultados se resumen en la Tabla 7. Los índices medios de VAS para dolor en todos los grupos fueron comparables al inicio, y el grupo con la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 mostró una reducción significativa (65%) del índice de VAS desde 79 mm al inicio hasta 27,5 mm al final del tratamiento. Los resultados se resumen en la Tabla 8. Todos los componentes de los criterios de respuesta del ACR, en concreto, las articulaciones dolorosas totales (19 al inicio hasta 3 al final del análisis), las articulaciones inflamadas totales (12 al inicio hasta 0,5 al final del análisis), GA del paciente (84 al inicio hasta 31 al final del análisis), GA del médico (80 al inicio hasta 28 al final del estudio), el índice de discapacidad y HAQ (4,5 al inicio hasta 1,0 al final del estudio) mostraron una reducción significativa desde el inicio hasta el final del estudio en la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1. Los resultados se resumen en la Tabla 9. El tratamiento con la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 mostró una proteína C reactiva disminuida desde 12 mg/L al inicio hasta 5,7 mg/L al final del tratamiento. Los resultados se resumen en la Tabla 10. El tratamiento con la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 mostró una disminución del factor reumatoide desde 24 UI/L al inicio hasta 15 UI/L al final del tratamiento. Los resultados se resumen en la Tabla 11. El estudio muestra que la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 puede proporcionar una mejora significativa de la eficacia de tratamiento en AR activa. Todos los pacientes a los que se administraron cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% de con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 o curcuminoide al 95% no mostraron una mejora significativa con el tratamiento, y algunos de los pacientes incluso mostraron un empeoramiento de sus síntomas con el tiempo, incluso con tratamiento.

30 Tabla 7. Resultados de la eficacia de tratamiento - Índice de actividad de la enfermedad

Grupo		Inicio	Final del tratamiento	% de cambio
Cúrcuma en bruto	Media	6	6,5	8%
EOT con un 45% de Ar-t	Media	6,5	6,5	0
EOT con un 10-15% de Ar-t	Media	6,5	7	7%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Media	7	7,5	6,6%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Media	7,5	7,5	0
C al 24% + E con un 45% de Art en una proporción 10:1	Media	7	7	0
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	6	6	0
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	6,5	3,5	46%
Curcuminoide al 95%	Media	6,5	6	8%

Tabla 8. Resultados de la eficacia del tratamiento - VAS

Grupo		Inicio (mm)	Final del tratamiento (mm)	% de cambio
Cúrcuma en bruto	Media	80	78	2,5%
EOT con un 45% de Ar-t	Media	75	77	2,6%
EOT con un 10-15% de Ar-t	Media	77	78	1,3%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Media	79	77	2,5%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Media	78	76	2,6%
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	76	74	2,6%
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	75	71	5,3%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	79	27,5	65%
Curcuminoides al 95%	Media	77	70	9%

Tabla 9. Respuesta de ACR

Parámetro	Cúrcuma en bruto		EOT con un 45% de Ar-t		EOT con un 10-15% de Ar-t		C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10		C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1		C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1		C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1		Curcuminoídes al 95%	
	Inicio	EOT	Inicio	EOT	Inicio	EOT	Inicio	EOT	Inicio	EOT	Inicio	EOT	Inicio	EOT	Inicio	EOT
Articulaciones Dolorosas Totales	18	18	17	16	18	18	20	21	17	17	19	19	19	19	17	16
Articulaciones Inflamadas Totales	10	11	12	12	11	11	10	11	13	12	12	13	10	12	11	10
GA del Paciente	86	82	79	75	82	80	84	79	76	70	80	78	80	84	79	67
GA del Médico	84	79	74	72	79	76	81	75	79	70	75	71	78	80	75	70
Índice de Incapacidad, HAQ ⁺	4	4	3,5	3,5	3,5	3,5	4	4	4,5	4,5	3,5	3,5	4	4,5	4	3,5

Tabla 10. Resultados de la eficacia del tratamiento - CRP

Grupo		Inicio (mg/L)	Final del tratamiento (mg/L)	% de cambio
Cúrcuma en bruto	Media	13	13	0
EOT con un 45% de Ar-t	Media	11	11,5	4%
EOT con un 10-15% de Ar-t	Media	12,5	13,5	7%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Media	12	12,5	4%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Media	13	13	0
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	12	12	0
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	11,5	11,5	0
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	12	5,7	53%
Curcuminoïdes al 95%	Media	11,5	11,4	1%

Tabla 11. Resultados de la eficacia del tratamiento - Factor reumatoide

Grupo		Inicio (UI/L)	Final del tratamiento (UI/L)	% de cambio
Cúrcuma en bruto	Media	23	25	8%
EOT con un 45% de Ar-t	Media	26	28	7%
EOT con un 10-15% de Ar-t	Media	25	26	3,8%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Media	23	24	4%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Media	22	22	0
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	21	21	0
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	24	24	0
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Media	24	15	38%
Curcuminoïdes al 95%	Media	22	24	9%

5 Ejemplo 20

Estudio clínico en seres humanos de diferentes extractos de cúrcuma en pacientes con osteoartritis.

En un ensayo clínico en seres humanos para determinar la eficacia de una formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 para aliviar los síntomas y el estado clínico de pacientes osteoarthríticos en comparación con cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoide al 95%, se seleccionaron pacientes de ambos sexos diagnosticados de osteoartritis según los criterios del ACR para el estudio. Los pacientes se dividieron en nueve grupos de 5 pacientes cada uno.

Gr 1: Administración oral de cápsulas de 500 mg de polvo de cúrcuma en bruto, preparadas como se describió en el Ejemplo 18, dos veces al día.

Gr 2: Administración oral de cápsulas de 500 mg de aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona (EOT con un 45% de Ar-t), preparadas como se describió en el Ejemplo 14, dos veces al día.

Gr 3: Administración oral de cápsulas de 500 mg de aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona (EOT con un 10-15% de Ar-t), preparadas como se describió en el Ejemplo 15, dos veces al día.

Gr 4: Administración oral de cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10), preparadas como se describió en el Ejemplo 11, dos veces al día.

Gr 5: Administración oral de cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 12, dos veces al día.

Gr 6: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 17, dos veces al día.

Gr 7: Administración oral de cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15 % de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 13, dos veces al día.

Gr 8: Administración oral de cápsulas de 500 mg de una formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 10, dos veces al día.

Gr 9: Administración oral de cápsulas de 500 mg de curcuminoide al 95%, preparadas como se describió en el Ejemplo 16, dos veces al día.

Se administró el tratamiento a cada paciente durante 12 semanas. La eficacia del uso de los fármacos de estudio a lo largo del periodo de tratamiento se evaluó mediante la puntuación de los síntomas y el examen clínico. Síntoma se refiere a las dolencias expresadas por el paciente, y se puntúan dependiendo de la gravedad. La puntuación de los síntomas incluye las medidas de dolor articular y las medidas de la distancia caminada. El dolor articular en la osteoartritis es un dolor profundo localizado en la articulación, y se mide interrogando al paciente y puntuándolo como ausente/leve/moderado/grave durante cada visita. Los resultados de este análisis para los ocho grupos de tratamiento se presentan en la Tabla 12. La distancia caminada se refiere a la distancia máxima que una persona es capaz de caminar sin parar sin un dolor limitante. Se registraron las medidas de la distancia caminada, y se proporcionan en la Tabla 13. La sensibilidad en la línea de la articulación se provocó mediante palpación a lo largo de la línea de la articulación, y se midió interrogando al paciente y registrando la respuesta como ausente/leve/moderada/grave, y se registró y los resultados se presentan en la Tabla 14.

La crepitación (sensación o sonido de crujido o chirrido en las articulaciones) se genera palpando la articulación al moverla, y se puntúa como ausente/leve/moderada/grave. El rango de movimiento de la rodilla se mide para el movimiento de flexión/extensión, y el rango normal es de 0 a 135 grados (0 es la posición neutra, y el incremento de la flexión de la articulación es normalmente hasta 135 grados). Se mide mediante el uso de un goniómetro, y se mide pidiendo al paciente que flexione la articulación lo máximo posible, y se registra el valor máximo.

Los resultados mostraron que el % de respuesta de los pacientes que tomaban la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 fue significativamente mejor que la de los pacientes que tomaban las cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona

- 5 en una proporción 10:1 y curcuminoides al 95%. Al comienzo del estudio todos los pacientes tenían dolor articular, y después del tratamiento con la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, el 17% de los pacientes no tuvieron dolor articular. El porcentaje de pacientes con dolor articular moderado disminuyó desde un 78% al inicio hasta un 30% al final del tratamiento, y la mayoría de los pacientes (53%) tuvieron solamente dolor leve al final de los 3 meses de tratamiento en los pacientes a los que se administró la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1. Antes del tratamiento un 7% de pacientes tenía dolor articular grave, y después del tratamiento ninguno de los pacientes a los que se administró la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 tuvieron dolor articular grave.
- 10 Antes del tratamiento un 86% de los pacientes a los que se administró la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 tenían sensibilidad en la línea de la articulación, y después del tratamiento un 50% de los pacientes ya no tuvo dolor, y el 50% restante de los pacientes mostraron una mejora, y ningún estado de los pacientes empeoró o permaneció igual, sin cambios.
- 15 Antes del tratamiento con la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 el 7% de los pacientes no podía caminar ni siquiera 100 metros. Y después del tratamiento un 72% de los pacientes pudieron caminar más de 1000 metros, y el 28% restante pudieron caminar 500-1000 metros.
- 20 La seguridad del fármaco de ensayo se evaluó midiendo los signos vitales (tensión arterial sistólica y diastólica, frecuencia del pulso, frecuencia respiratoria), medida del hemograma (Hb, TC, DC, ESR), análisis de la función hepática (SGOT, SGPT, SAP, bilirrubina), análisis de la función renal (urea en sangre, creatinina en suero). Ninguno de estos parámetros se modificó de manera adversa por los fármacos de estudio. Tampoco se informó de eventos adversos en el estudio.
- 25 En conclusión, la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 en cápsulas de 500 mg dos veces al día fue significativamente eficaz en comparación con las cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoides al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoides al 95% para aliviar los síntomas y el estado clínico de pacientes osteoartrosicos cuando se administraron a lo largo de un periodo de 3 meses. Hubo una mejora significativa en los índices de dolor, distancia caminada, sensibilidad en la línea de la articulación, crepitación, medidas del rango de movimiento de la rodilla y de la inflamación de la articulación en los pacientes osteoartrosicos que recibieron la formulación de curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 durante 3 meses en comparación con los pacientes que recibieron cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoides al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoides con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoides al 95% a una dosis similar. Los fármacos de estudio se toleraron bien, y no se detectó toxicidad relacionada con la dosis.
- 40

Tabla 12: Medidas del dolor articular y % de respuesta de los pacientes de cada grupo a los 3 meses

Puntos de Tiempo	Estado de la enfermedad	Cúrcuma en bruto	EOT con un 45% de Ar-t	EOT con un 10-15% de Ar-t	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Curcuminoides al 95%
T0 Inicio	Ausente	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
	Leve	20%	22%	15%	18%	13%	20%	20%	14%	13%
	Moderada	74%	69%	80%	76%	80%	75%	75%	78%	80%
	Grave	6%	9%	5%	6%	7%	5%	5%	7%	6%
T12 Final del Estudio	Ausente	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	17%	2%
	Leve	18%	23%	14%	16%	14%	21%	22%	53%	16%
	Moderada	75%	68%	78%	77%	79%	74%	73%	30%	76%
	Grave	6%	9%	8%	7%	7%	5%	5%	0%	6%

Tabla 13: Sensibilidad en la línea articular y % de respuesta de los pacientes de cada grupo a los 3 meses

Puntos de Tiempo	Estado de la enfermedad	Cúrcuma en bruto	EOT con un 45% de Ar-t	EOT con un 10-15% de Ar-t	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Curcuminoides al 95%
T0 Inicio	Sin sensibilidad en la línea de la articulación	12%	15%	14%	11%	15%	11%	13%	14%	12%
	Sensibilidad en la línea de la articulación presente	88%	85%	86%	89%	85%	89%	87%	86%	88%
T12 Final del Estudio	Ausente	13%	15%	14%	11%	15%	12%	15%	50%	14%
	Mejorada	2%	1%	2%	1%	3%	1%	6%	50%	7%
	Igual	85%	84%	84%	88%	82%	87%	79%	0%	79%
	Empeorada	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Tabla 14: Índices de distancia caminada y % de respuesta de los pacientes de cada grupo a los 3 meses

Puntos de Tiempo	Estado de la enfermedad	Cúrcuma en bruto	EOT con un 45% de Ar-t	EOT con un 10-15% de Ar-t	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Curcuminoides en el 95%
T0 Inicio	<100 m	7%	9%	10%	8%	7%	9%	10%	7%	8%
	100-500 m	29%	31%	29%	35%	34%	33%	27%	37%	23%
	500-1000 m	33%	40%	38%	42%	41%	44%	45%	35%	46%
	>1000 m	31%	20%	23%	15%	18%	14%	18%	21%	23%
T12 Final del Estudio	<100 m	7%	9%	10%	8%	6%	9%	9%	0%	7%
	100-500 m	28%	30%	29%	33%	33%	32%	25%	0%	21%
	500-1000 m	33%	41%	38%	40%	42%	44%	47%	28%	47%
	>1000 m	32%	20%	23%	15%	19%	15%	19%	72%	25%

Ejemplo 21

Estudio clínico en seres humanos en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Se llevó a cabo un ensayo clínico piloto con doble enmascaramiento, controlado con placebo, con cápsulas de la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 en comparación con cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoideos al 95% en pacientes con disminución progresiva de la memoria o la función cognitiva y diagnosticados de probable o posible enfermedad de Alzheimer (EA). Los pacientes se asignaron aleatoriamente a 9 grupos para recibir 3,0 gramos de cada cápsula de fármaco de estudio dos veces al día durante 12 meses.

Los parámetros medidos al inicio y al final del estudio incluyen los isoprostanos plasmáticos, vit. E, A β y la valoración clínica con índices de mini-exámenes del estado mental (MMSE). Los isoprostanos son los productos de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico, y, así, junto con los niveles de vit. E antioxidante, es indicativo del nivel de estrés oxidativo. Los A β son un fragmento peptídico de 39-43 aminoácidos derivados de la proteína precursora de β -amiloides (APP), y son el componente predominante de las placas neuríticas, una marca distintiva patológica invariable de EA. Se cree que las formas agregadas de A β son los auténticos culpables de la enfermedad. Los índices del mini-examen del estado mental (MMSE) son una medida de la función cognitiva. También se registró la farmacocinética de la curcumina a partir de los fármacos ingeridos y los eventos adversos, si los hubo, asociados al fármaco.

Los niveles de A β en suero fueron significativamente mayores en las cápsulas de la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 en comparación con los resultados tras la administración de cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoideos al 95%, lo que refleja la capacidad incrementada de las cápsulas de la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 de desagregar los depósitos de A β en el cerebro. Los índices de MMSE de los pacientes a los que se administraron las cápsulas de la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 se incrementaron significativamente desde el valor al inicio de 16/30 hasta 23/30 al final del estudio, y en los pacientes a los que se administraron las cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoideos al 95% hubo un deterioro marginal en el índice MMSE (Tabla 15). Los isoprostanos son productos de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico, y son indicativos del estrés oxidativo. Los niveles de isoprostano en plasma se redujeron significativamente entre el inicio y a los 12 meses en pacientes que tomaron la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1. Los niveles de vitamina E se incrementaron en el grupo de formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, y los valores fueron significativamente mayores para el grupo de formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 desde un valor al inicio de 0,30 hasta 2,1 al final del tratamiento (Tabla 16). El nivel de curcumina en los pacientes que tomaron la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (valor al inicio de 12 hasta 653 al final del periodo de tratamiento) fue 15 veces mayor que en los pacientes que tomaron cápsulas de curcuminoideos al 95% (valor al inicio de 13 hasta 42 al final del tratamiento) (Tabla 17). En los pacientes que tomaron cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoideos al 95%, no se observó una disminución de los niveles de isoprostano en plasma, y los niveles de vitamina E permanecieron más o menos igual en todos los grupos excepto en los pacientes que tomaron la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1.

Este estudio revela, por tanto, que las cápsulas de la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 confieren mayores beneficios clínicos, tal como se observa mediante el incremento significativo del índice MMSE, el incremento de los niveles de vit. E, los niveles elevados de

5 A β en suero, y los niveles reducidos de isoprostano en plasma en los pacientes que consumieron las cápsulas de la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, en comparación con los pacientes que consumieron las cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoide al 95% durante 12 meses

Tabla 15: Niveles de MMSE de los pacientes de cada grupo a lo largo de 12 meses

Grupos		Inicio 0 meses	Final 12 meses
Cúrcuma en bruto	MMSE	16/30	14/30
EOT con un 45% de Ar-t	MMSE	15/30	14/30
EOT con un 10-15% de Ar-t	MMSE	18/30	16/30
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	MMSE	16/30	15/30
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	MMSE	18/30	17/30
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	MMSE	16/30	16/30
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	MMSE	17/30	17/30
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	MMSE	16/30	23/30
Curcuminoideos al 95%	MMSE	17/30	16/30

10

Tabla 16: Niveles de vitamina E de los pacientes de cada grupo a lo largo de 12 meses

Grupos		Inicio 0 meses	Final 12 meses
Cúrcuma en bruto	Vit. E en %mg	0,4	0,4
EOT con un 45% de Ar-t	Vit. E en %mg	0,3	0,3
EOT con un 10-15% de Ar-t	Vit. E en %mg	0,3	0,3
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Vit. E en %mg	0,4	0,4
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Vit. E en %mg	0,3	0,3
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Vit. E en %mg	0,4	0,4
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Vit. E en %mg	0,3	0,4

Grupos		Inicio 0 meses	Final 12 meses
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Vit. E en %mg	0,30	2,1
Curcuminoides al 95%	Vit. E en %mg	0,4	0,4

Tabla 17: Nivel plasmático de curcumina de los pacientes de cada grupo a lo largo de 12 meses

Grupos		Inicio 0 meses	Final 12 meses
Cúrcuma en bruto	Curcumina en nMol/L	11	20
EOT con un 45% de Ar-t	Curcumina en nMol/L	9	11
EOT con un 10-15% de Ar-t	Curcumina en nMol/L	12	11
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Curcumina en nMol/L	10	13
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Curcumina en nMol/L	21	145
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Curcumina en nMol/L	14	28
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Curcumina en nMol/L	15	82
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Curcumina en nMol/L	12	653
Curcuminoides al 95%	Curcumina en nMol/L	13	42

Ejemplo 22

5 Estudio clínico en seres humanos de pacientes con depresión

En un estudio de grupos en paralelo, con control activo, doble enmascaramiento, aleatorizado, se estudió la formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 frente a cápsulas de polvo de cúrcuma en bruto, aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona, aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1, curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1, curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 y curcuminoide al 95% en pacientes con depresión para comparar la eficacia y tolerabilidad de las ocho formulaciones. Se seleccionaron para el estudio pacientes con un índice mayor de 7, pero menor de 24, en la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) de 17 ítems, y se valoraron mediante una entrevista clínica estructurada para trastornos del eje I del DSM-IV sin ningún tratamiento concurrente. Se asignaron aleatoriamente 45 pacientes seleccionados en nueve grupos y se les administró un tratamiento durante 8 semanas.

Gr 1: Cápsulas de 500 mg de polvo de cúrcuma en bruto, preparadas como se describió en el Ejemplo 18, dos veces al día.

20 Gr 2: Cápsulas de 500 mg de aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona (EOT con un 45% de Ar-t), preparadas como se describió en el Ejemplo 14, dos veces al día.

Gr 3: Cápsulas de 500 mg de aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona (EOT con un 10-15% de Ar-t), preparadas como se describió en el Ejemplo 15, dos veces al día.

5 Gr 4: Cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:10 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10), preparadas como se describió en el Ejemplo 11, dos veces al día.

Gr 5: Cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 1:1 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 12, dos veces al día.

10 Gr 6: Sujetos que recibieron cápsulas de 500 mg de curcuminoide al 24% con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 17, dos veces al día.

Gr 7: Cápsulas de 500 mg de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 10-15% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 13, dos veces al día.

15 Gr 8: Cápsulas de curcuminoides al 95% (500 mg), preparadas como se describió en el Ejemplo 16, dos veces al día

Gr 9: Formulación de cápsulas (500 mg) de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1), preparadas como se describió en el Ejemplo 10, dos veces al día

20 La eficacia se evaluó mediante el uso de la escala de depresión de Hamilton de 17 puntos y la impresión clínica global mediante las escalas de gravedad global (CGI-S) y de cambio global (CGI-I). La tolerabilidad de los fármacos se evaluó clínicamente y mediante parámetros bioquímicos como SGOT, SGPT, Urea y Creatinina (medidas al inicio y al final del estudio).

25 Resultados: La proporción de pacientes que respondieron al tratamiento, tal como se mide mediante la escala HAM-D17, fue significativamente (93%) mayor en el grupo de formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 que en los otros grupos (Tabla: 18). El cambio en los índices HAM-D17 al final de las 8 semanas desde el valor al inicio de 21 hasta 10 al final del tratamiento fue mayor para el grupo de formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 (52%) que en los otros grupos (Tabla: 19). En la escala de valoración de la impresión clínica global, el grupo de formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 mostró una disminución del índice CGI-S desde el valor al inicio de 5 hasta 2 al final del tratamiento. Esto es una mejora del 60% en CGI-S (Tabla: 20). El grupo de formulación de curcuminoide con aceite esencial de cúrcuma con un 45% de Ar-turmerona en una proporción 10:1 mostró una disminución del índice CGI-I desde un valor al inicio de 4 hasta 2 al final del tratamiento. Esto es una mejora del 50% en la escala CGI-I (Tabla: 21), mientras los otros grupos no mostraron ningún cambio al final de las 8 semanas de tratamiento. En general, las medicaciones de estudio se toleraron bien, y no hubo una diferencia significativa en los signos vitales, el examen físico, los análisis de laboratorio y el electrocardiograma desde los valores iniciales, y tuvieron una tolerabilidad 'excelente'.

Tabla 18: Proporción de pacientes que respondieron al tratamiento en cada grupo a lo largo de 2 meses

Cúrcuma en bruto	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	6%
EOT con un 45% de Ar-t	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	4%
EOT con un 10-15% de Ar-t	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	4%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	7%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	9%
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	8%

C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	12%
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	93%
Curcuminoides al 95%	% de tasa de respuesta en la escala HAM-D17	10%

Tabla 19: Escala de depresión de Hamilton - Escala de 17 puntos en los pacientes de cada grupo a lo largo de 2 meses

Grupos		Inicio 0 meses	Final del estudio 2 meses
Cúrcuma en bruto	Escala HAM-D17	20	19
EOT con un 45% de Ar-t	Escala HAM-D17	19	19
EOT con un 10-15% de Ar-t	Escala HAM-D17	22	22
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Escala HAM-D17	18	18
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Escala HAM-D17	20	19
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Escala HAM-D17	19	19
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Escala HAM-D17	19	16
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Escala HAM-D17	21	10
Curcuminoides al 95%	Escala HAM-D17	19	17

5 Tabla 20: Impresión clínica global - Escala de gravedad en pacientes de cada grupo a lo largo de 2 meses

Grupos		Inicio 0 meses	Final 12 meses
Cúrcuma en bruto	Índice CGI-S	5	5
EOT con un 45% de Ar-t	Índice CGI-S	4	4
EOT con un 10-15% de Ar-t	Índice CGI-S	4	4
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Índice CGI-S	5	5

Grupos		Inicio 0 meses	Final 12 meses
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Índice CGI-S	4	4
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Índice CGI-S	4	4
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Índice CGI-S	5	5
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Índice CGI-S	5	2
Curcuminoides al 95%	Índice CGI-S	5	5

Tabla 21: Impresión clínica global - Escala de mejora/cambio en pacientes de cada grupo a lo largo de 2 meses

Grupos		Inicio 0 meses	Final 12 meses
Cúrcuma en bruto	Índice CGI-I	4	4
EOT con un 45% de Ar-t	Índice CGI-I	4	4
EOT con un 10-15% de Ar-t	Índice CGI-I	4	4
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:10	Índice CGI-I	5	5
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 1:1	Índice CGI-I	4	4
C al 24% + E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Índice CGI-I	4	4
C+ E con un 10-15% de Ar-t en una proporción 10:1	Índice CGI-I	5	5
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 10:1	Índice CGI-I	4	2
Curcuminoides al 95%	Índice CGI-I	4	4
C+ E con un 45% de Ar-t en una proporción 11,5:1	Índice CGI-I	5	2

Referencias:

1. Kelloff, G.I., et al, *J. Cell Biochem.*, 1996, 265:54-71.
2. Rao, C.V. et al, *Cancer Res.*, 1995, 55:259-66.
3. Kawamori, T. et al, *Cancer Res.*, 1999, 59:597-601.
- 5 4. Mahmood, N.N. et al, *Carcinogenesis*, 2000, 31:921-27.
5. Subramanian, M. et al, *Mutat. Res.*, 1994, 311:249-55.
6. Tonnesen, H.H. et al, *Int. J. Pharm.*, 1992, 87:79-87.
7. Reddy, A.C.P. et al, *Mol. Cell Biochem.*, 1994, 137:1-8.
8. Donatus, LA., *Biochem. Pharmacol.*, 1990, 39:1869-75.
- 10 9. Sharma, S.C. et al, *Biochem. Pharmacol.*, 1972, 21:1210-14.
10. Liu, J.V. et al, *Carcinogenesis*, 1993, 14:857-61.
11. Huang, T.S. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1991, 88:5292-96.
12. Huang, M-T. et al, En L.W. Battenberg (ed.) *Cancer Chemo prevention*, CRC Press, Boca Raton, 1992, págs. 375-91.
- 15 13. Huang, M. T., et al, *Cancer Res.*, 1991, 51:813-19.
14. Zhang, F. et al, *Carcinogenesis*, 1999, 20:445-51.
15. Plummer, S. et al, *Oncogene*, 1999, 18:6013-20.
16. Funk, C.D. et al, *FASEB J.*, 1991, 5:2304-12.
17. Subbaramiah, K. et al, 1996, *Cancer Res.*, 1996, 56:4424-29.
- 20 18. DuBois, R.N. et al, *J. Clin. Invest.*, 1994, 93:493-98.
19. Kelley, D.J. et al, *Carcinogenesis*, 1997, 18:795-99.
20. Huang, M.T., et al *Cancer Res.*, 1988, 48:5941-46; 1991, 51:813-19.
21. Rao, C.V. et al., *Cancer Res.*, 1995, 55:259-66.
22. Ireson, C.R. et al, *Cancer Res.*, 2001, 41:1058-64.
- 25 23. Sharma, R.A. et al, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7:1834-1900.
24. Pan, M.H. et al, *Drug Metabol. Dispos.*, 1999, 27:486-94.
25. Asai, A., et al, *Life Sci.*, 2000, 67:2785-93.
26. Ireson et al, loc. cit.
27. Ireson, C.R. et al, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2002, 11:105-11.
- 30 28.3 Ravindranath, V. y Chandrasekhara, N., *Toxicology*, 1981, 20:251-57.
29. Asai et al, loc cit.
30. Ireson, C.R., et al, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2002, 11:105-11.
31. Perkins, S. et al, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2002, 11:535-40.
32. Limtrakul, P., et al, *Cancer Lett.*, 1997, 116:197-203.
- 35 33. Chiang, S.E. et al, *Carcinogenesis*, 2000, 21:331-35.
34. Inano, H. et al, *Carcinogenesis*, 2000, 21:1835-41; *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2002, 52:212- 23; *ibidem*, 2002, 53:735-43.

35. Garcea, G. et al, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2005, 14:120-25.
36. Shobha et al, *Planta Med.*, 1998, 64:353-56

REIVINDICACIONES

1. Una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido, en la que la mezcla de curcuminoides comprende curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y en la que el aceite esencial de cúrcuma comprende un 45% de Ar-turmerona, para el uso en el tratamiento de la depresión, en la que la proporción en peso de la mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma es 10:1, y en la que la composición se administra en una dosis de 500 mg dos veces al día durante 8 semanas.
5
2. Una composición para el uso en el tratamiento de la depresión según la reivindicación 1, en la que se requiere
 - a) una tasa de respuesta mejorada en la escala de depresión de Hamilton o
 - b) una impresión clínica global mejorada por la gravedad global o
 - 10 c) una impresión clínica global mejorada por la escala de cambio global.
3. Una composición para el uso en el tratamiento de la depresión según la reivindicación 1, en la que da como resultado
 - a) una tasa de respuesta mejorada en la escala de depresión de Hamilton o
 - b) una impresión clínica global mejorada por la gravedad global o
 - 15 c) una impresión clínica global mejorada por la escala de cambio global.
4. Una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido, en la que la mezcla de curcuminoides comprende curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y en la que el aceite esencial de cúrcuma comprende un 45% de Ar-turmerona, para el uso en el tratamiento de la artritis reumatoide, en la que la proporción en peso de la mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma es 10:1, y en la que la composición se administra en una dosis de 500 mg dos veces al día durante 8 semanas.
20
5. Una composición para el uso en el tratamiento de la artritis reumatoide según la reivindicación 4, en la que se requiere a) la mejora de la respuesta del paciente respecto de los criterios del ACR o b) la reducción de los niveles de proteína C reactiva.
6. Una composición para el uso en el tratamiento de la artritis reumatoide según la reivindicación 4, en la que a) da como resultado la mejora de la respuesta del paciente respecto de los criterios del ACR o b) reduce los niveles de proteína C reactiva.
25
7. Una composición para el uso en el tratamiento de la artritis reumatoide según la reivindicación 4, en la que el tratamiento incluye el tratamiento del dolor articular.
8. Una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido, en la que la mezcla de curcuminoides comprende curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y en la que el aceite esencial de cúrcuma comprende un 45% de Ar-turmerona, para el uso en el tratamiento de la osteoartritis en seres humanos, en la que la proporción en peso de la mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma es 10:1, y en la que la composición se administra en una dosis de 500 mg dos veces al día durante 12 semanas.
30
9. Una composición de una mezcla de curcuminoides y aceite esencial de cúrcuma añadido, en la que la mezcla de curcuminoides comprende curcumina, desmetoxicurcumina y bisdesmetoxicurcumina, y en la que el aceite esencial de cúrcuma comprende un 45% de Ar-turmerona, para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en la que la proporción en peso de la mezcla de curcuminoides respecto del aceite esencial de cúrcuma es 10:1, y en la que la composición se administra en una dosis de 3 g/día.
35
10. Una composición para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer según la reivindicación 9, en la que se requiere a) índices mejorados en un mini-examen del estado mental o b) desagregación de beta amiloide.
40
11. Una composición para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer según la reivindicación 9, en la que a) da como resultado índices mejorados en un mini-examen del estado mental o b) da como resultado la desagregación de beta amiloide.

Fig 1.

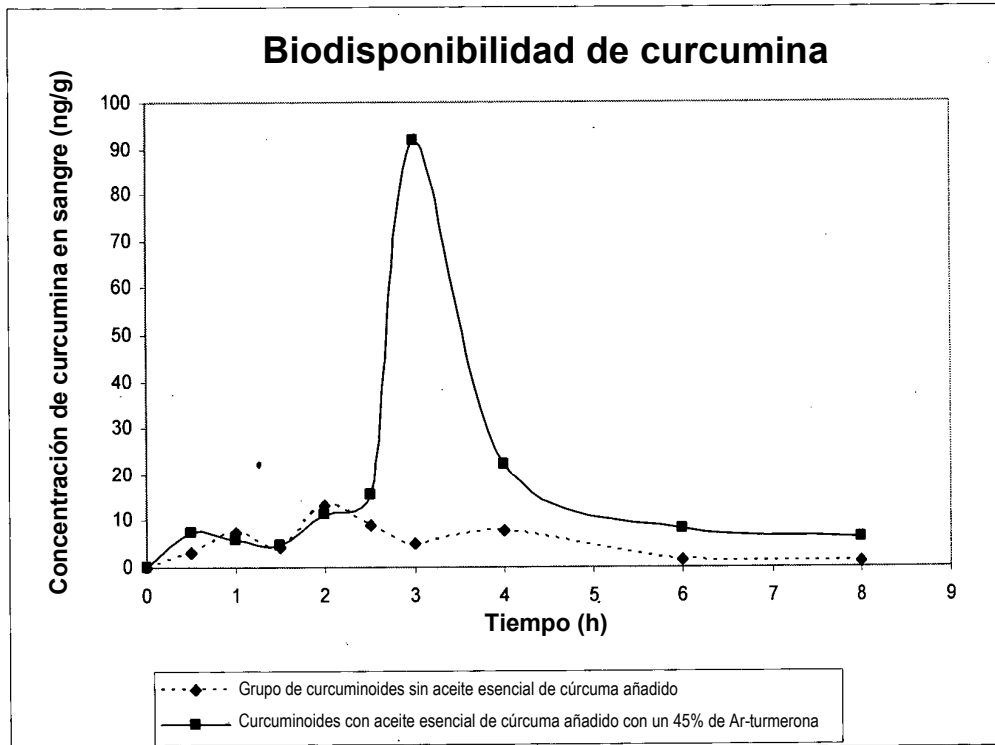


Fig:2

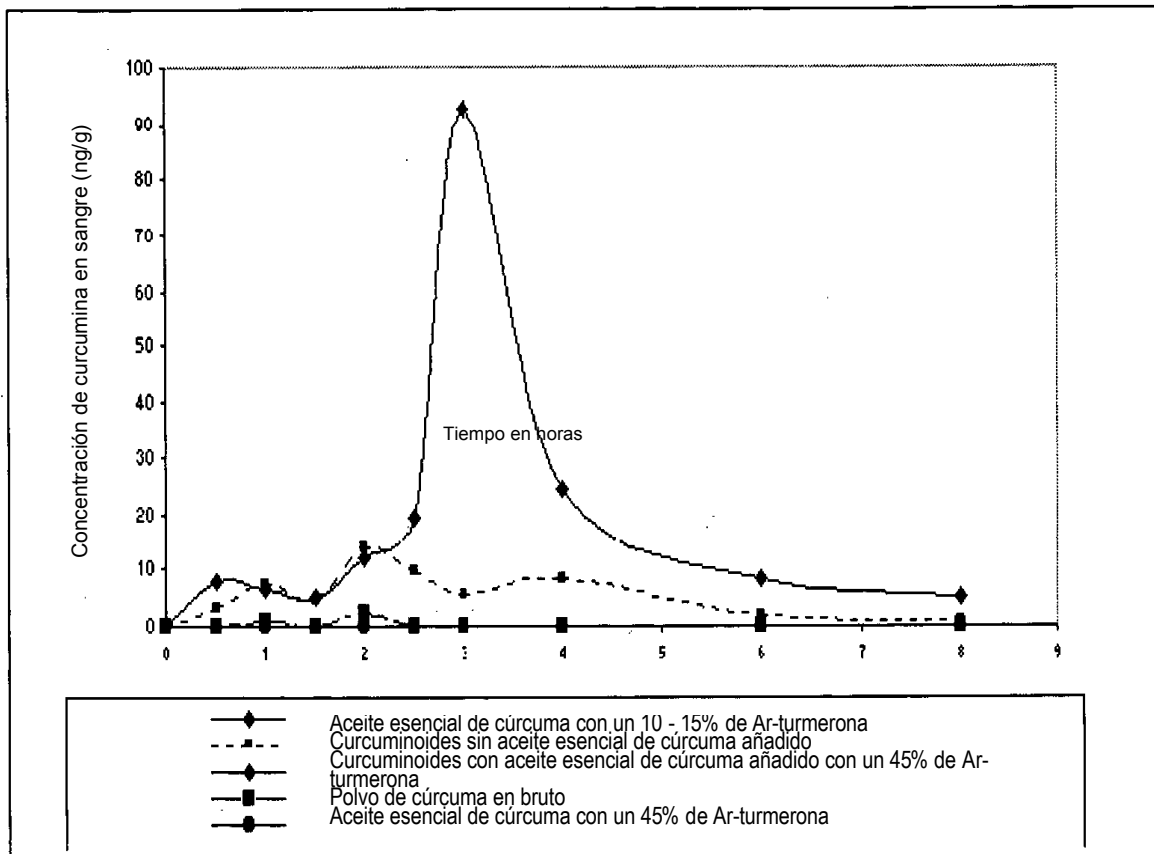


Fig: 3

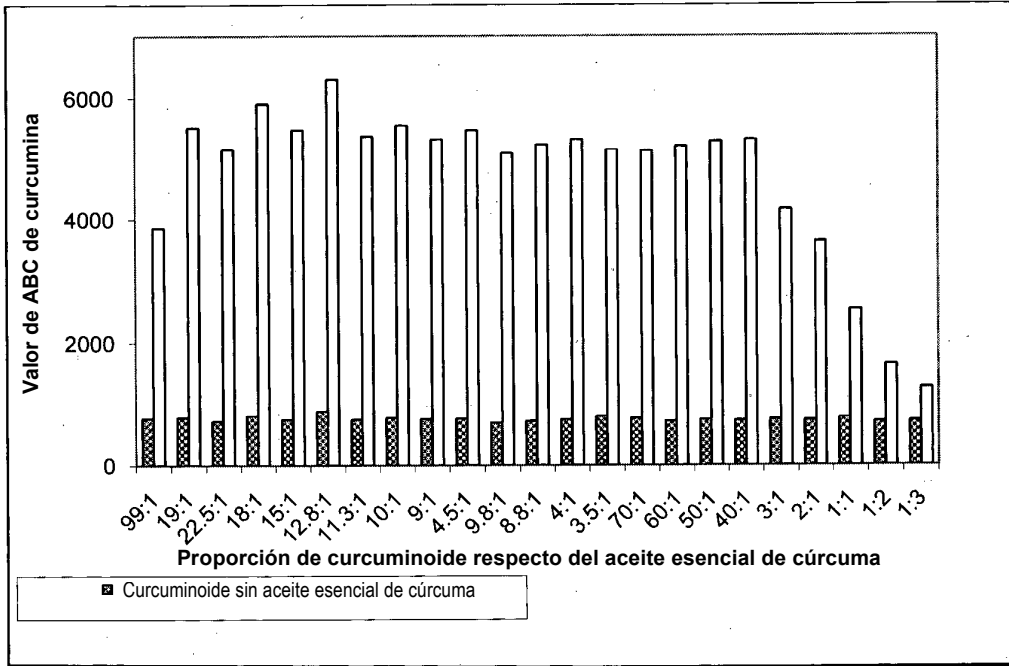


Fig: 4

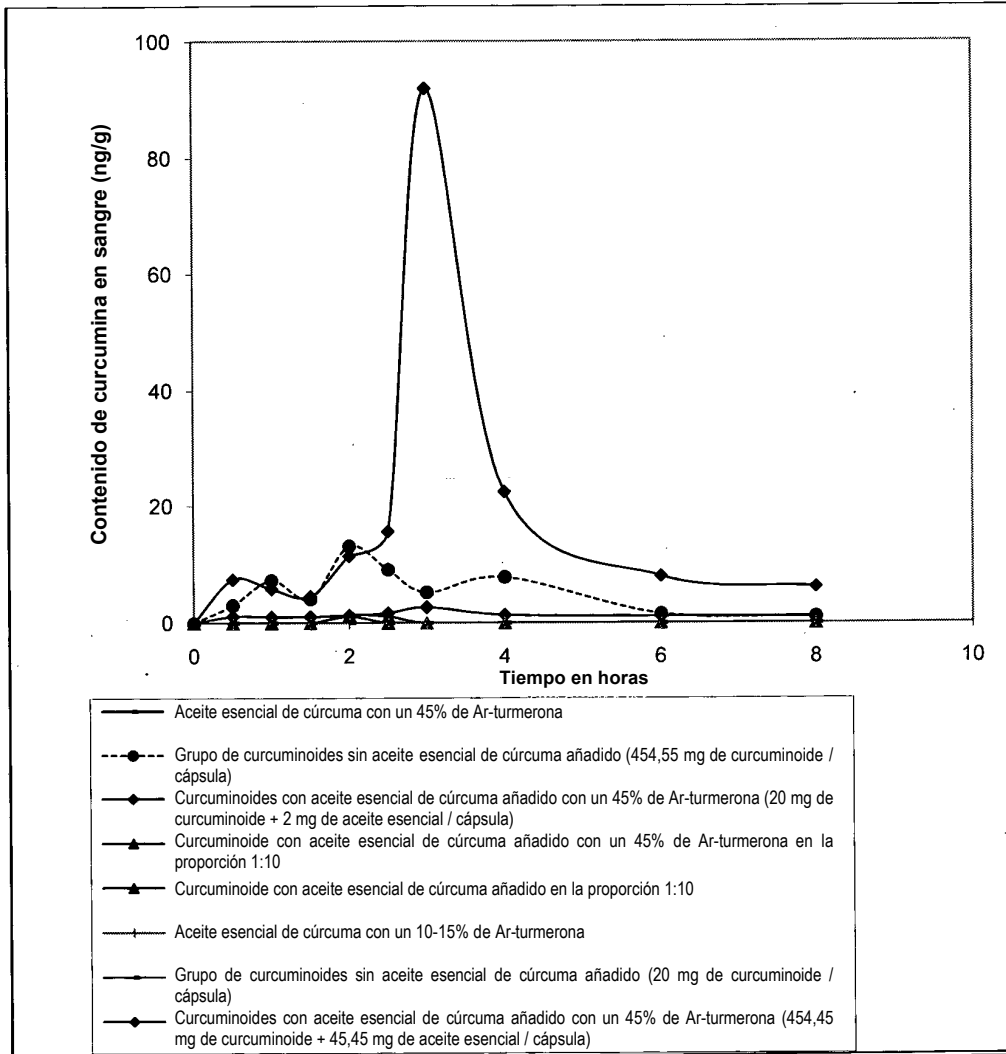


Fig. 5: Método de preparación de aceite esencial de cúrcuma con una concentración variable de Ar-turmerona

