

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 874**

51 Int. Cl.:

A61K 36/9066 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61N 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2008 PCT/ES2008/000787**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.07.2009 WO09080850**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008 E 08863766 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2236150**

54 Título: **Método para incrementar la actividad terapéutica de los curcuminoides**

30 Prioridad:

21.12.2007 WO PCT/ES2007/000753

22.02.2008 EP 08003253

31.10.2008 EP 08019146

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

04.02.2020

73 Titular/es:

ASAC COMPAÑÍA DE BIOTECNOLOGÍA E INVESTIGACIÓN SA (100.0%)

Calle Sagitario 14

03006 Alicante, ES

72 Inventor/es:

SÁNCHEZ-COVISA VILLA, ÁNGEL;

DÍAZ ALPERI, JOAQUÍN;

RAMÍREZ BOSCA, ANA ADELA y

BERND, AUGUST

74 Agente/Representante:

PARDO ZAPATA, José

ES 2 739 874 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

Campo técnico de la invención

5 La presente invención describe un método para aumentar la eficacia terapéutica de las formulaciones que comprenden curcuminoides cuando son administradas por vía sistémica. El método se caracteriza porque concomitantemente con la administración de la formulación se irradia sobre el paciente una radiación visible-ultravioleta cuantificable.

Se describe equipos de fototerapia que emiten una radiación de luz visible sobre una superficie mayor de 0.20 m² y una irradiancia mayor de 2 mW/cm² y su uso en enfermedades dermatológicas y/o proliferativas.

10 Estado de la técnica

15 La curcumina y sus análogos terapéuticos: rizomas de Curcuma, extractos, curcuminoides (desmetoxicurcumina, bisdesmetoxicurcumina, tetrahidrocurcumina), profármacos y metabolitos han mostrado diferentes actividades farmacológicas tales como antioxidante, agente antiproliferativo, inductor de la apoptosis, etc. En base a los resultados *in Vitro* la Curcuma es un agente potencial para el tratamiento de las enfermedades descritas en el estado de la técnica, por ejemplo, psoriasis, cáncer, procesos inflamatorios o vitíligo, etc.

20 Mas la curcumina y sus equivalentes tienen una biodisponibilidad casi nula. Br J Cancer. 2004 Mar 8;90 (5):1011-5 describe que tras la administración de curcumina sólo se encontraron trazas de sus metabolitos en hígado y no curcumina, por consiguiente, los curcuminoides adolecen de eficacia *in vivo* o es muy reducida en comparación con la actividad mostrada *in vitro*. J Am Acad Dermatol. 2008 Apr; 58(4):625-31 corrobora este hecho (publicado después de la fecha de prioridad). Este documento relata que un ensayo en fase II, no controlado, en pacientes mayores de 18 años a los que se les administraron 4,5 gramos curcuminoides/día tuvo que ser abandonado porque sólo el 17% de los
25 pacientes respondieron al tratamiento con una reducción del 75% de la placa psoriática.

El experto en la materia, como describe Anand et al Biochem Pharmacol. 2008 Aug 19. [Epub ahead of print] (publicado después de la fecha de prioridad), estaba y está motivado a buscar soluciones para aumentar la eficacia de las formulaciones de curcuminoides *in vivo* y encontrar la "supercurcumina".
30 Las soluciones encontradas han sido, por ejemplo, modificaciones en la estructura de la curcumina para aumentar la absorción (EP1837030), nuevas formulaciones galénicas (WO/2008/030308) o administrar elevadas dosis de droga junto con otros principios activos (US5925376, WO03088986).

35 La fototerapia es una herramienta útil para el tratamiento de diferentes enfermedades como patologías proliferativas y/o dermatológicas (psoriasis, cáncer), acné o ictericia y basa su actividad en los cambios estructurales producidos por la radiación. La fototerapia se utiliza para el tratamiento de la ictericia de neonatos. El neonato, con una superficie corporal 0.20 m², es irradiado con una luz visible, preferentemente con un máximo de emisión a 550 nm, con una irradiancia aproximada de 40 W/m² para destruir la bilirrubina.
40

La luz actínica (emisión máxima 420 nm) en base a sus propiedades bactericidas se está utilizando para el tratamiento del acné. La superficie irradiada por estas lámparas es menor 400 cm².

45 La foto quimioterapia, administración concomitante de psoralenos e irradiación con luz ultravioleta es el tratamiento de elección en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave, pero el tratamiento tiene muchos efectos secundarios: hiperpigmentaciones, hepatotoxicidad o reacciones de hipersensibilización y se debe ajustar cuidadosamente la dosis irradiada.

50 El ácido aminolevulínico combinado con luz azul se ha mostrado eficaz en el tratamiento de queratosis actínicas, y sobre este hecho J Invest Dermatol. 2002 Jul;119(1):77-83 describe su uso sistémico (vía oral) combinado una radiación de 1-20 J/cm² de luz visible (LED emisión máxima 417 nm) en el tratamiento psoriasis, pero la efectividad del tratamiento es limitada y el tratamiento no se puede utilizar en psoriasis moderada-grave. Los resultados obtenidos muestran que sobre 15 placas de 1.5*1.5 cm (34 cm²) la severidad de las placas sólo mejoró en un 42% respecto al basal.

55 En los ensayos *in vitro* y en vía tópica los fotorradicales o artefactos generados *in situ* por la irradiación son inestables y son los responsables de la actividad farmacológica. La fotosensibilización tras la administración de un agente fotosensibilizante por vía sistémica no se puede producir al instante; la droga se tiene que metabolizar y posteriormente se debe foto activar. En resumen, la efectividad de la

fototerapia no se puede predecir *a priori*, ya que depende de la biodisponibilidad del fármaco administrado y de la actividad farmacológica de los artefactos formados durante la irradiación.

5 En el caso particular de la curcumina, el estado de la técnica muestra que es muy poco biodisponible y, además, también es conocido que los curcuminoides muestran foto descomposición cuando son irradiados con luz visible-ultravioleta tanto en solución como en estado sólido. El mayor producto de degradación es un producto de ciclación de curcumina formado por la pérdida de 2 átomos de hidrógeno.

10 La psoriasis es una enfermedad crónica de etiología desconocida. Clínicamente está caracterizada por la presencia de pápulas o placas eritematosas de tamaño diverso y tono rojo oscuro, bordes delimitados y habitualmente cubierta de escamas que son debidas alteraciones en la proliferación celular marcada por mecanismos genéticos e inmunológicos. De esta forma, la psoriasis es considerada como una enfermedad proliferativa.

15 La gravedad de la psoriasis se determina mediante el PASI (Índice de Área y Gravedad de la Psoriasis o *Psoriasis Area Severity Index*), BSA (área de superficie corporal) y PGA (valoración clínica global) así la según la PGA la psoriasis se puede clasificar como:

-Psoriasis leve o moderada: Buen control de las lesiones con tratamiento tópico; BSA < 10% PASI < 10,

-Psoriasis moderada: Aún es posible controlar la enfermedad con tratamiento tópico; BSA > 10 % PASI 10 ó superior,

20 -Psoriasis moderada-grave: El tratamiento tópico no puede controlar la enfermedad; BSA > 10% PASI 10-20; lesiones de gran espesor en regiones difíciles de tratar,

-Psoriasis grave: Se necesita tratamiento sistémico para controlar la enfermedad; BSA > 20% ó PASI > 20 %; signos locales muy importantes con lesiones de gran espesor con BSA > 10%.

25 En el momento actual no existe ningún modelo animal para evaluar la eficacia terapéutica de los fármacos *in vivo* en psoriasis. La eficacia de un fármaco se debe testar en humanos que padecen psoriasis o en modelos animales estudiando la inhibición de la proliferación tumoral, como por ejemplo en la proliferación de celular de la línea A431 (células de carcinoma epidérmico).

30 El PASI, índice objetivo que mide la gravedad de la Psoriasis, es utilizado para evaluar la eficacia terapéutica de los fármacos. Los criterios de la Agencia Europea del Medicamento establecen que un paciente es respondedor y el tratamiento es eficaz si el PASI se reduce en más de un 75% sobre el basal.

El Efalizumab, autorizado recientemente para el tratamiento de la psoriasis tiene una eficacia. Los estudios a 12 semanas muestran porcentajes del 22-35% de pacientes que alcanzan el PASI-75 (mejoría del 75%).

35 La foto quimioterapia con ácido aminolevulinico y luz visible solamente produjo una mejoría del 42% sobre el basal en las placas psoriáticas. Si se sigue el criterio de la Agencia Europea del Medicamento, la terapia es ineficaz, especialmente, en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave y grave.

40 Los pacientes psoriáticos tienden a esconder sus lesiones y es habitual que abandonen los tratamientos por vía tópica ya que manchan la ropa. En este sentido, de acuerdo con un sondeo realizado por la Federación Europea de Asociaciones de Pacientes con Psoriasis, existe un elevado grado de insatisfacción en los enfermos de psoriasis en cuanto a la eficacia de los tratamientos para esta enfermedad y se abandona el tratamiento.

45 EP1133992 describía la actividad fotosensibilizante con luz visible-UV de los curcuminoides administrados en forma de extracto por vía tópica para el tratamiento de la psoriasis. La crema descrita en EP1133992 debe aplicarse antes de la radiación, pero el tratamiento es abandonado por los pacientes, ya que los extractos de Curcuma son productos coloreados y manchan la ropa. La psoriasis moderada-grave, que afecta a más de un 10% de la superficie corporal, no puede ser tratada por vía tópica, porque los pacientes no responden a los tratamientos por vía tópica.

Los resultados obtenidos en fototerapia por vía tópica no pueden extrapolarse a la vía sistémica como se ha descrito para el ácido aminolevulínico.

5 Otro tipo de fototerapia utilizada en la actualidad es la terapia fotodinámica. Se administra un fármaco y se irradia al paciente con una alta irradiancia de luz pulsada, aproximadamente 300 mW/cm², durante un corto intervalo de tiempo para irradiar 100 J/cm² en una pequeña superficie, pero esta terapia produce dolor en los pacientes.

Los equipos de fototerapia más cercanos a la invención son:

- 10 - cabinas que irradian 2-30 mW/cm² de luz ultra-violeta sobre toda la superficie corporal del paciente, pero sin emitir luz visible,
- equipos de luz visible que irradian una pequeña superficie, aproximadamente 500 cm², pero en todo caso una superficie menor al 10% de la superficie corporal de un adulto,
15 -Tubos de descarga que emiten en el visible 400-550 nm y que son acoplables en las cabinas de UV, por ejemplo tubos Phillips TLK 40 W/03 ó TLK 140 W/03 pero estos tubos se utilizan para la iluminación de acuarios y en fotoimpresión.

También existen filtros pueden absorber selectiva ciertas longitudes de onda y transtimir las radiaciones con longitud de onda 400-430 nm.

20 Dado que hasta la fecha ningún fármaco ha mostrado eficacia en fototerapia con luz visible, el experto en la materia no hubiera combinado las características de los equipos anteriores para fabricar equipo de fototerapia que irradie más de 2 mW/cm² de luz visible sobre una superficie mayor de 0.2 m².

25 **Objeto de la invención**

El problema que resuelve la invención es aumentar la eficacia terapéutica de los curcuminoides y sus equivalentes terapéuticos cuando son administrados por vía sistémica.

30 La solución encontrada los inventores es combinar la administración sistémica de curcuminoides con una radiación de luz visible- ultravioleta cuantificable.

Mediante la solución encontrada por los inventores se reduce el PASI en más del 75% tras ser irradiados tanto con luz visible como con luz UV de 1-18 J/cm² en más del 80% de los pacientes psoriáticos, con una probabilidad del 80% y se alcanza la eficacia terapéutica especificada por la EMEA.

35 Contrariamente a J Am Acad Dermatol. 2008 Apr; 58(4): 625-31, que relataba que los curcuminoides a dosis de 4,5 gramos/día en el tratamiento de la psoriasis es ineficaz, la combinación curcuminoides, tanto con luz visible como con luz ultravioleta, es eficaz y permite alcanzar en todos los pacientes una reducción del PASI del 75% y ningún paciente abandona el tratamiento. A mitad del ensayo, en 40 semanas (8 sesiones de fototerapia), el 50 % de los pacientes alcanzaron una reducción del PASI mayor al 75% sobre el basal. La eficacia a mitad del tratamiento superior a la eficacia del Efalizumab después de 12 semanas de tratamiento sin sus efectos secundarios.

45 En los modos preferentes para el tratamiento de la psoriasis, los equivalentes terapéuticos de la curcumina son extractos Curcuma (hidroalcohólico al 12% en curcuminoides o alcohólico 90% en curcuminoides).

50 En otro modo preferente la curcumina se administra por vía parenteral (intraperitonealmente) para inhibir el crecimiento de tumores en ratones combinada con luz visible mientras que la curcumina solamente o con luz solamente no inhibieron el crecimiento de los tumores.

55 La combinación de luz visible y/o UV con curcuminoides produce un efecto sinérgico y puede ser utilizada para el tratamiento de todas patologías en las que la curcumina había sugerido una potencial actividad. Sin embargo, la luz visible es preferida ya El uso de curcuminoides o sus equivalentes por vía sistémica permite administrar el fármaco con las comidas principales y no dos horas antes de la radiación.

La administración de curcumina, curcuminoides, sus metabolitos o sus pro fármacos por vía oral para el tratamiento de la psoriasis concomitantemente con una radiación visible- UV evita los problemas habituales asociados a la quimiofototerapia. Mediante la administración de curcumina o sus análogos por vía sistémica e irradiación:

- se aumenta la eficacia terapéutica in vivo la curcumina y se alcanza una efectividad mayor que en los tratamientos autorizados,
 - no se necesita ajustar la dosis de curcuminoides administrados ni radiación suministrada cuando se utiliza luz visible.
- 5
- los pacientes no manchan la ropa,
 - se mejora el estado emocional y mejoran las relaciones personales de los pacientes tratados,
 - si se combina luz visible y UV tras el tratamiento los pacientes se hallan bronceados homogéneamente, sin hiperpigmentaciones,
 - por la ausencia de efectos adversos es posible utilizar la terapia en pacientes pediátricos,
- 10
- se evita proteger al paciente de la luz después de la fototerapia,
 - las transaminasas están normalizadas y el producto en combinación con la radiación no es hepatotóxico,
 - se evita o, al menos, se reduce la aplicación de corticoides y antihistamínicos tras la irradiación,
 - se aumenta la adherencia al tratamiento y los pacientes no lo abandonan,
- 15
- se aumenta la dosis irradiada por sesión de fototerapia, reduciéndose el número de sesiones de fototerapia y se acortan los tiempo de blanqueado de las lesiones psoriáticas,
- en el caso de la luz visible, se evitan los efectos secundarios producidos por la acumulación de luz ultravioleta con la misma eficacia terapéutica.

20 Se describe un equipo de fototerapia para el tratamiento enfermedades proliferativas, especialmente la psoriasis moderada-grave y/o grave. La solución encontrada por los inventores es un sistema de fototerapia caracterizado porque irradia luz visible con una irradiancia mayor de 2 mW/cm^2 sobre una superficie mayor de 0.2 m^2 . En un modo preferente la longitud de onda máxima de emisión son 420 nm y la fuente luminosa son los LEDs y opcionalmente el equipo puede tener una fuente de luz ultravioleta para producir una óptima pigmentación y un bronceado saludable.

25 El uso de éste sistema de fototerapia junto con la administración por vía sistémica de curcumina o sus equivalentes terapéuticos tiene mayor eficacia que la producida por las cabinas de UV usadas actualmente.

Descripción detallada de la invención

30 Los curcuminoides, en forma de curcumina, extractos alcohólicos de Curcuma (90% curcuminoides) o extractos hidroalcohólicos de Curcuma (12% curcuminoides), aumentan su eficacia terapéutica in vivo cuando se combina su administración por vía sistémica con una radiación de luz visible-UV (315-550 nm).

35 Alternativamente, otros equivalentes terapéuticos o análogos de los curcuminoides descritos en el estado de la técnica, por ejemplo, los descritos en Anand et al Biochem Pharmacol. 2008 Aug 19. [Epub ahead of print], rizomas de Curcuma o curcumina ciclada por la acción de la irradiación aumentarán su eficacia in vivo cuando se administren concomitantemente con una radiación visible-UV.

40 Cuando se administran por vía oral curcuminoides la combinación luz visible/curcuminoides tiene la misma efectividad en psoriasis moderada- grave que la combinación luz ultravioleta.

45 En un modelo murino la luz visible irradiada sobre los ratones combinada con curcumina por vía intraperitoneal produjo una inhibición del 70% de la proliferación de las células de carcinoma humano epidérmico (A431). La combinación luz visible-ultravioleta con curcuminoides por vía sistémica sería efectiva en el tratamiento de cualquier tipo de tumores por ejemplo, epidérmicos, esófago, duodeno, colon, mama, hígado, riñón o próstata. En el caso de usar la luz visible se podrá utilizar cualquier

irradiancia y cualquier tipo de luz, incoherente, polarizada, pulsada o láser por la ausencia de efectos secundarios. En un modo preferente se pueden utilizar irradiancias entre $2 - 300 \text{ mW/cm}^2$ y más preferentemente irradiancias entre $2-30 \text{ mW/cm}^2$ para irradiar entre $1- 18 \text{ J/cm}^2$.

5 La combinación curcuminoides/ luz visible-UV es eficaz terapéuticamente a dosis más bajas que las descritas en el estado de la técnica, por ejemplo 1 mg/kg día en psoriasis por vía oral ó 50 mg/Kg día en la inhibición de tumores en un modelo murino en la administración intraperitoneal.

10 En un estudio en vitiligo la combinación luz UV/ curcuminoides produce una pigmentación en los pacientes tratados sin producir quemaduras, la combinación de curcuminoides/luz visible más luz UV permitirá la pigmentación homogénea de todos pacientes que sean tratados con curcuminoides/luz visible.

15 De esta forma, se pueden desarrollar formulaciones que comprendan al menos un curcuminóide o análogo junto a excipientes aceptables para administración sistémica, y opcionalmente otros principios activos.

20 Una vez descubierto que existe un fármaco capaz de aumentar su eficacia *in vivo* cuando se administra concomitantemente con luz visible, el experto en la materia puede desarrollar cualquier sistema de fototerapia que comprenda medios para irradiar una longitud de onda visible ($400-550 \text{ nm}$) con una irradiancia mayor de 2 mW/cm^2 sobre una superficie mayor a 0.20 m^2 . Como fuentes de luz se pueden utilizar, por ejemplo tubos de descarga, LEDs, luz polarizada, un haz de láseres o la radiación solar filtrada.

25 Entre los tubos de descarga que emiten en el rango de $400-550 \text{ nm}$ con un máximo a 420 nm se pueden citar los tubos Phillips TLK 40W/03 ó Phillips TLK 140W/03. Las dimensiones de los tubos son $60*4 \text{ cm}$ y $140*4 \text{ cm}$ respectivamente. 10 tubos Phillips TLK 40W/03 a una distancia de 45 cm emiten 5500 lx que corresponden una irradiancia de 3 mW/cm^2 . Lógicamente, si la distancia entre la fuente y la superficie irradiada disminuye la irradiancia aumentara. Si un fuente con una irradiancia de 3 mW/cm^2 emite durante 20 minutos dosis radiada serán $3*20*60/1000 \text{ J/cm}^2 = 3.6 \text{ J/cm}^2$. Los tubos anteriores se pueden acoplar sin dificultad a las cabinas de fototerapia actuales que utilizan tubos de descarga de luz UV.

35 El desarrollo de la tecnología de los LEDs permite obtener radiaciones con un mayor rendimiento lumínico y con una longitud de onda de emisión muy estrecha ($\pm 5 \text{ nm}$) y uso en fototerapia. J Invest Dermatol. 2002 Jul;119 (1):77-83 utiliza paneles de LED para irradiar una superficie de 30 cm^2 irradiando de $9-11 \text{ mW/cm}^2$, pero sin especificar la distancia entre la fuente y la placa psoriática. Si disminuye la distancia entre la fuente de emisión la superficie irradiada disminuirá pero la irradiancia aumentará. Irradiando a una distancia de 5 cm es posible conseguir con los LEDs comercializados actualmente irradiancias de 30 mW/cm^2 .

45 De la misma manera, aumentando el número de paneles de LEDs se aumenta la superficie irradiada, 60 paneles de $12*25 \text{ cm}$ similares al descrito en J Invest Dermatol. 2002 Jul;119 (1):77-83 podrían irradiar la toda superficie corporal de un adulto con una irradiancia 30 mW/cm^2 a una distancia de 5 cm para tratar la psoriasis moderada-grave.

Se debe hacer notar que pequeñas variaciones espectrales en la radiación y en los ángulos de incidencia provocan variaciones en las medidas radiométricas.

50 Ejemplos:

I Efecto de un extracto hidroalcohólico de *Curcuma longa* administrado por vía oral en combinación con luz ultravioleta en psoriasis moderada-grave

55 Se diseñó un ensayo clínico piloto para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placas moderada-grave, en los que habían fracasado otros tratamientos tales como tratamiento con cicloesporina, psoralenos/UVA o corticoides. Los parámetros del estudio fueron:

- Número de pacientes: 22

-Duración del ensayo: 8 semanas// 16 sesiones de radiaciones UV

60 -Medicación: 24 mg de curcuminoides en forma de un extracto hidroalcohólico de *Curcuma longa* al 12% en curcuminoides. Los excipientes utilizados en la formulación fueron: celulosa, estearato magnésico, almidón de maíz, almidón glicolato sódico, hidrógeno fosfato potásico y dióxido de silicio. El pH de una dispersión en agua de un comprimido al $5\%(p/v)$ fue 5.

El extracto de Curcuma se obtuvo según el siguiente proceso: extracción de los rizomas de Curcuma longa con etanol, evaporación del disolvente y cuantificación del contenido en curcuminoides expresados como curcumina; Extracción de los rizomas en la fase anterior con agua y evaporación del disolvente; mezcla de los extractos anteriores para obtener un extracto con 10-15% en curcuminoides.

5

-Régimen de administración: 3 comprimidos al día antes de las comidas. (72 mg curcuminoides/día)
 -Fuente radiación: Cabina PUVA COMBI LIGHT equipada con 32 lámparas de UVA Philips UVA 100 W (315-400 nm máximo 365 nm).

10

-Superficie irradiada: Todo el cuerpo desnudo, excepto los genitales, aproximadamente 2 m²
 -Dosis: Se realizaron dos sesiones de fototerapia por semana. Inicialmente se irradiaron 2.5 J/cm². La dosis se aumentó en 0.5-1 J/cm² hasta conseguir un ligero eritema y posteriormente en 2 J/cm² por sesión hasta alcanzar 16 J/cm². Los tiempos de exposición para alcanzar los 16 J/cm² fueron 30 minutos aproximadamente.

15

-Medicación de rescate:
 -un emoliente que contiene vitamina B3 para el alivio sintomático de las manifestaciones cutáneas.
 -Desloratadina si se presentara prurito.

20

Los pacientes estudiados tenían fototipo de piel tipo I, II, III, IV. El peso medio de los pacientes era de 70 kg.

La reducción del PASI en las diferentes visitas V1...V16 (2 visitas por semana) se detalla a continuación. Los pacientes que alcanzaron una reducción del PASI del 90% salieron del estudio.

PACIENTE	Reducción PASI																						
	No visista	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
v1		11	36	42	0	15	24	35	25	0	7	20	13	11	17	32	40	34	48	31	53	49	49
V2		31	51	63	21	43	65	53	35	6	45	17	25	32	21	47	60	61	52	49	54	58	69
v3		25	36	54	35	35	54	55	54	21	39	39	38	44	54	55	78	82	82	61	60	73	65
V4		47	41	63	33	44	69	55	26	30	36	36	47	59	45	40	80	83	84	63	75	79	67
V5		49	50	59	26	47	73	63	42	36	45	51	39	68	66	53	86	85	87	78	75	82	79
V6		26	56	52	40	47	78	70	42	38	37	72	54	73	73	52	82	89	96	80	78	85	85
V7		37	67	47	35	69	78	73	52	40	54	79	63	69	73	62	88	93		84	79	87	85
V8		45	67	59	69	69	78	80	67	48	42	77	37	69	77	62	89			85	85	92	88
V9		57	67	64	67	73	92	80	67	46	50	76	63	69	79	70	89			91	87		93
V10		76	73	71	68	66		93	83	44	67	78	67	82	82	70	90					88	
V11		80	77	74	80	69			81	47	57	86	69	82	85	76	91					90	
V12		79	77	77	74	80			80	59	69	82	82	89	84	80							
V13		79	81	84	77	87			80	70	70	82	86	91	87	80							
V14		79	87	82	75	89			83	70	66	89	87		86	81							
V15		81	81	82	77	89			87	75	78	86	85		88	82							
V16		91	89	87	88	93			93	76	86	94	87		88	82							

25

A título de ejemplo, las dosis irradiadas a los pacientes 1, 2, 3 y 9 fueron:

Paciente	1	2	3	9	Paciente	1	2	3	9
Fototipo	III	II	I	IV	fototipo	III	II	I	IV
visita 1	2,5	2,5	2,5	2,5	visita 10	15,5	16	15,5	15
visita 2	3,5	3,5	3,5	3,5	visita 11	16	16	16	15,5
Visita3	4,5	4,5	4,5	4	visita 12	16	16	16	16
visita 4	5,5	5,5	5,5	5	visita 13	16	16	16	16
visita 5	5,5	7,5	6,5	6	visita 14	16	16	16	16
visita 6	7,5	9,5	8,5	8	visita 15	16	16	16	16
visita 7	9,5	11,5	10,5	10	visita 16	16	16	16	16
visita 8	11,5	13,5	12,5	12					
Visita 9	13,5	15,5	14,5	14					

Los 22 pacientes alcanzaron la radiación de 16 J/cm² y las dosis acumuladas fueron del orden de 170 - 180 J/cm².

- 5 Ningún paciente abandonó el tratamiento y la radiación fue bien tolerada no manifestándose reacciones fototóxicas de gravedad, solamente a un paciente se le administró un comprimido de desloratadina 5 mg.
- 10 Después de la 7ª sesión de fototerapia, los pacientes mostraban un bronceado saludable sin manchas ni hiperpigmentaciones. En ningún caso aparecieron hiperpigmentaciones.
- Los parámetros hepáticos fueron los normales y no se estimó hepatotoxicidad. Se observó un aumento en la serie roja.
- 15 Terminado el tratamiento, los pacientes se encontraron satisfechos con la terapia y confesaron que había aumentado su autoestima, optimismo y sus relaciones personales habían mejorado.
- 20 Los resultados anteriores muestran el potencial de la curcumina, curcuminoides, metabolitos o profármacos de los mismos como filtro solar contra la radiación visible- ultravioleta, es decir, no se producen hiperpigmentaciones en los fototipos III y IV y se evita la aparición de eritema y léntigo en los fototipos de piel clara.
- 25 A mitad del ensayo, 4 semanas y con sólo 8 sesiones de fototerapia, el 50 % de los pacientes alcanzaron una reducción del PASI mayor al 75%. La eficacia a mitad del tratamiento es similar a la eficacia con Efalizumab en doce semanas sin efectos secundarios.
- La reducción del PASI para todos los pacientes alcanzó el 80%.

30 II Efecto de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa administrado por vía oral en combinación con luz visible en psoriasis moderada grave

- Los parámetros fueron:
- Número de pacientes: 10
 - Duración del ensayo: 8 semanas// 16 sesiones de radiación con luz visible
 - 35 -Medicación: 24 mg de curcuminoides en forma de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa al 12% en curcuminoides. Los excipientes utilizados en la formulación fueron: celulosa, estearato magnésico, almidón de maíz, almidón glicolato sódico, hidrógeno fosfato potásico y dióxido de silicio. El pH de una dispersión en agua de un comprimido al 5%(p/v) fue 5. El extracto de Curcuma se obtuvo de la misma forma que en el estudio citado anteriormente.
 - 40 -Régimen de administración: 3 comprimidos al día antes de las comidas. (72 mg curcuminoides/día)
 - Fuente radiación: Lámpara Philips TLK 40W/03 5500 visible-light 100*40 W) 400-550 nm, emisión máxima 420 nm
 - Superficie irradiada: 100*60*4 cm = 2.4 m² sobre el cuerpo desnudo.
 - Dosis: Se realizaron dos sesiones de fototerapia por semana. La dosis irradiada fue de 18 J/cm², tiempo irradiación 1 hora 40 minutos.
 - 45 -Medicación de rescate:
 - un emoliente que contiene vitamina B3 para el alivio sintomático de las manifestaciones cutáneas.
 - Desloratadina si se presentara prurito.
- 50 Los pacientes estudiados tenían fototipo de piel tipo II y III. El peso medio de los pacientes era de 70 kg.

La reducción del PASI en las diferentes visitas (V1, V2,...V16) (2 visitas por semana) se detalla a continuación. Los pacientes que alcanzaron una reducción del PASI del 90% salieron del estudio.

Paciente VISITA	Reducción PASI									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
V1	23	17	48	30	40	42	37	25	0	30
V2	25	40	54	42	35	50	49	54	12	42
V3	31	38	63	61	44	57	65	46	25	57
V4	39	50	77	62	47	69	69	66	26	66
V5	47	70	80	70	47	75	81	72	39	73
V6	56	78	83	68	69	79	83	72	45	67
V7	45	78	85	69	69	78	86	77	48	67
V8	68	79	89	70	75	88	87	79	59	78
V9	65	86	92	78	79	93	91	83	65	83
V10	70	82		80	85			85	73	85
V11	79	85		84	85			80	76	86
V12	79	84		87	91			84	80	95
V13	79	87		85				87	84	
V14	82	81		86				88	84	
V15	85	89		88				88	86	
V16	85	90		89				88	87	

5

Los resultados obtenidos indican que se alcanza la misma eficacia terapéutica utilizando luz visible que luz ultravioleta. Todos los pacientes redujeron el PASI al 80% antes de las 8 semanas de tratamiento.

El tratamiento fue bien tolerado y no se administraron anti histamínicos, ni corticoides

10

III Efecto de un extracto alcohólico de Curcuma longa administrado por vía oral en combinación con luz visible en psoriasis moderada grave

15

Se realizó un estudio clínico sobre 4 pacientes, edad media 48 años, peso medio 68 kg., diagnosticados de psoriasis moderada-grave.

Los criterios diagnósticos fueron el PASI sobre una placa de 30-35 cm² en espalda o glúteos.

20

Las irradiaciones se realizaron con una lámpara de LEDs emisión máxima a 420 nm a una distancia de 5 cm una irradiancia de 30 mW/cm². La superficie irradiada fueron 40 cm².

Tras la visita de inclusión en las que se realizaron las analíticas y electrocardiograma se incluyen los pacientes, de cada paciente se eligió la placa más significativa con una superficie entre 30-35 cm².

25

Los pacientes recibieron 280 miligramos de curcuminoides en una sola cápsula al día, en forma de un extracto alcohólico al 90% en curcuminoides. A la semana de la primera toma se iniciaron las irradiaciones en la placa seleccionada y las irradiaciones continuaron 2 veces por semana. La dosis inicial irradiada fue 2 J/cm² y se fue aumentando progresivamente hasta alcanzar 16 J/cm².

30

Los cuatro pacientes alcanzaron una reducción del PASI del 90% respecto al inicial a la octava semana en la placa irradiada.

IV Efecto de un extracto hidroalcohólico de Curcuma longa administrado por vía oral en combinación con luz ultravioleta en vitiligo

35

Seis pacientes afectados de vitiligo fueron tratados con 3 comprimidos al día de un extracto hidroalcohólico de Curcuma (72 mg curcuminoides/día) e irradiando en una cabina de UVA (315-400 nm, máximo 365 nm). La dosis inicial fue 1 J/cm² y se fue aumentando en 2 J/cm² hasta 7 J/cm² y las últimas sesiones se irradiaron 8 J/cm².

40

-Paciente 1 Vitiligo generalizado, gran afectación facial. 8 sesiones de fototerapia . Se produce un rápido aumento del bronceado, sin eritema ni quemaduras.

- Paciente 2. Vitiligo, afectación en manos, barbilla y piernas. 8 sesiones de fototerapia sobre las manos de 12 J/cm². Aparecen en bordes de algunas manchas focos de pigmentos.
- Paciente 3 Vitiligo extenso asociado a fibromialgia y a trastorno tiroideo. 8 sesiones de fototerapia. Inicia movimiento pigmentario en el cuello. Buen bronceado.
- 5 -Paciente 4. Vitiligo extenso 8 sesiones de fototerapia. Hipotiroidismo. Aumento rápido del bronceado sin quemaduras. Aparición de pigmento en la zona del abdomen.
- Paciente 5. Vitiligo extenso con gran afectación facial. 8 sesiones de fototerapia. Buen bronceado sin quemaduras. Aparición de pigmento en cara y cuello.
- Paciente 6. Vitiligo extenso con gran afectación facial. 8 sesiones de fototerapia. Buen bronceado.
- 10 Vitiligo de localización articular. Presencia de nidos pigmentarios en codos.

V. Efecto de la curcumina administrada intraperitonealmente en la inhibición del crecimiento tumoral en ratones

- 15 5*10⁶ células A431 (carcinoma epidérmico humano) fueron inyectadas subcutáneamente en los flancos derecho e izquierdo de ratones atímicos (NMRI) de 5-6 semanas y 20-24 g. Los ratones fueron alimentados en condiciones libres de patógenos. Los animales fueron alimentados *ad libitum* con comida esterilizada. Los animales fueron esterilizados con ketamina/xylazina. Para el tratamiento, 5 mg de curcumina se disolvieron primero en 50 µl de etanol, se diluyeron en 2 ml de una solución al 1% de metilcelulosa y se esterilizaron. Los ratones fueron alimentados por vía intraperitoneal 2 veces al día con 200 µl de solución o con metilcelulosa sola. 50 mg curcuminoides/kg día.
- 20

- 25 Un grupo de ratones (curcumina y metilcelulosa) tras la inyección fueron irradiados durante 20 minutos con 5500 lx. El sistema de irradiación estaba formado por 10 lámparas Phillips TLK 40W/03 (60 cm longitud *4 cm diámetro), a una distancia de 45 cm. Las lámparas tenían un rango de emisión entre 400-550 nm con un máximo a 420 nm.

- 30 Los grupos de control, grupo metilcelulosa y grupo de curcumina sin irradiar, fueron protegidos de la luz después de una hora de la inyección. El tumor fue medido inicialmente y a los 10-12 días, posteriormente el volumen del tumor y el peso se determinó 2 veces por semana. Al final del experimento 29 días, los animales fueron anestesiados y sacrificados.

- 35 Los resultados muestran que sólo el grupo tratado con curcumina/luz mostró una diferencia significativa en la inhibición del crecimiento tumoral comparado con el grupo de control. El volumen medio del tumor a los 12 días se redujo al 70% en comparación con los grupos de control. El volumen del tumor del grupo tratado con curcumina, pero sin radiar, no produjo ninguna disminución significativa (p=0.16), es decir que la luz visible aumenta la efectividad in vivo de los curcuminoides.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un curcuminoide para uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas en donde el curcuminoide es sistemáticamente administrado en combinación con una radiación visible-UVA (315-550 nm) en una dosis mayor de 1 J/cm^2 .

2. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1 en donde la dosis de curcuminoide es 1 mg/kg/día , las placas son irradiadas sobre una superficie mayor al 10% de la superficie del paciente para el uso en el tratamiento de la psoriasis moderada-grave.