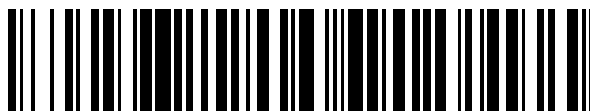


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 621**

51 Int. Cl.:

A61K 36/9068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2013 PCT/EP2013/065661**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14063844**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2013 E 13740296 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019 EP 2908836**

54 Título: **Formulación farmacéutica que contiene curcumina**

30 Prioridad:
22.10.2012 DE 102012219219

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2020

73 Titular/es:
**BRIU GMBH (100.0%)
Limburger Strasse 50
61462 Königstein, DE**

72 Inventor/es:
ROSE, UWE-BERND

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones:

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

ES 2 759 621 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 farmacéutica que contiene curcumina

5 La invención se refiere a una formulación farmacéutica que en calidad de sustancia activa contiene curcumina o un derivado de curcumina.

10 La curcumina puede extraerse de fuentes naturales (por ejemplo, de la cúrcuma javanesa) o prepararse sintéticamente. La curcumina presenta propiedades antineoplásicas, aunque no pueden producirse niveles en sangre requeridos para un efecto sistémico ya que la curcumina es hidrosoluble.

15 La publicación WO 2011/101859 A1 describe nanopartículas hidrosolubles que contienen curcumina para tratamiento del cáncer. En tal caso, la incorporación de curcumina en nanopartículas ha de conducir a una estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad incrementadas.

En la publicación WO 2009/061152 A2 está descrita una composición para la prevención y tratamiento de dolor que comprende curcumina o una sal de la misma farmacéuticamente compatible.

20 La publicación de Zhao et al. (2011) divulga una microemulsión de bisdemetoxicurcumina con ayuda de diagramas de fases pseudoternarios, combinados con un ensayo ortogonal en un sistema de tres fases.

La publicación de Wu et al. (2011) describe un sistema de administración de medicamentos auto-micro-emulsionante para el incremento de la biodisponibilidad de la curcumina.

25 En la publicación de Mosely et al. (2007) se describe, entre otras cosas, la efectividad farmacológica de diferentes derivados de curcumina tal como, por ejemplo, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina y EF-24.

30 El objetivo fundamental de la presente invención es desarrollar una formulación farmacéutica del tipo mencionado al principio que proporciona curcumina en una forma recientemente estable durante el almacenamiento y la cual hace posible una administración intravenosa sencilla y segura.

35 Es objeto de la invención una formulación farmacéutica que contiene curcumina y/o un derivado de curcumina disueltos en un alcohol y, además, un ácido y un solubilizante, en cuyo caso el derivado de curcumina se selecciona del grupo compuesto por demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina y EF-24. La formulación según la invención contiene máximo 12% en peso de agua.

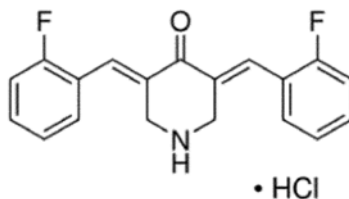
40 Primero se explicarán algunos términos usados en el contexto de la invención. Una formulación farmacéutica es una formulación que puede emplearse directamente como producto final para propósitos farmacéuticos o sino como producto intermedio (de preferencia producto intermedio almacenable) puede llevarse a una forma lista para aplicación de manera sencilla en un ambiente clínico por parte del personal médico. Por lo tanto, contiene solamente componentes farmacéuticamente aceptables.

45 El término derivado de curcumina designa en el contexto de la invención derivados de curcumina naturales y sintéticos. A manera de ejemplo pueden mencionarse curcuminoides de procedencia natural. Estos son ingredientes vegetales secundarios que se encuentran en los rizomas de diferentes plantas de cúrcuma, por ejemplo, *Curcuma longa*. Bajo el término curcuminoides se recopilan las tres sustancias curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina. Considerados desde el punto de vista químico los curcuminoides son diarilheptanoides conjugados, es decir que en el sentido más amplio son polifenoles.

50 Tabla 1: Propiedades físicas y químicas de curcuminoides [Govindarajan, 1980; Pedersen et al., 1985; Tønnesen et al., 1995].

Nombre trivial	CUR	Demetoxi-CUR	Bisdemetoxi-CUR
Nombre químico	Diferuloilmetano	4-Hidroxicinamoilferuloilmetano	Bis-4-Hidroxicinamoilmetano
Fórmula total	C ₂₁ H ₂₀ O ₆	C ₂₀ H ₁₈ O ₅	C ₁₉ H ₁₆ O ₄
Peso molecular (g/mol)	368,39	338,36	308,33
Aspecto	Polvo cristalino, amarillo	Producto amorfo, anaranjado-amarillo	Placas amarillas
Punto de fusión (°C)	182-183	172-174	223-224
Máximo de absorción. (EtOH)	427	424	418
Solubilidad	Insoluble en agua, hexano, éter; soluble en alcohol, acetona, ácido acético glacial, disolventes orgánicos		

Además, pueden prepararse moléculas sintéticamente modificadas que presentan propiedades fisicoquímicas iguales o similares, pero pueden ser fisiológicamente más efectivas. Un ejemplo de esto es EF-24:



5

EF-24 es un inhibidor de I kappa B cinasa y análogo sintético de curcumina. EF-24 es más potente que la curcumina y presenta una biodegradabilidad ostensiblemente más alta; además, posee una potencia 10 veces superior en la inducción de muerte celular. En anti-tumor-screening (examen por cribado antitumoral) estará más efectivo que el cisplatino con potencial de efectos secundarios esencialmente más bajo.

10

Por lo tanto, los derivados de curcumina se seleccionan preferiblemente según la invención de grupo compuesto de demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina y EF-24.

La curcumina se encuentra presente en diferentes formas tautoméricas, existe una tautomería ceto-enólica entre una forma ceto y dos formas enol equivalentes. La estructura ceto-enólica representa el sitio inestable de la molécula de curcumina.

15

La estabilidad química de curcumina en soluciones acuosas es dependiente del pH. En condiciones neutras a básicas la curcumina no es estable en solución acuosa. En solución alcalina se efectúa primero la disociación del enol (pKa 7,8), por lo cual la carga negativa se estabiliza mediante los compuestos aromáticos y se destruye la estructura de dieno conjugada. En el medio alcalino sigue además la disociación sucesiva de los fenoles (pKa 8,5 y 9,0).

20

Puesto que los grupos hidroxilo a un valor de pH ácido se encuentran presentes en forma no disociada, los curcuminoides tienen en este medio una estabilidad superior. La invención ha reconocido que la curva curcumina, si llega al torrente sanguíneo no se descompone por el valor de pH fisiológico más alto, sino que se enlaza a la albúmina de plasma y, por lo tanto, permanece en el sistema circulatorio. Un intento de explicación que no es vinculante para la solicitante y no restringe el alcance de protección es que la curcumina representa compuesto lipofílico y polifenólico y, por lo tanto, es capaz de una interacción con macromoléculas.

25

La formulación según la invención contiene preferiblemente a lo sumo 5% en peso, más preferentemente a lo sumo 3% en peso de agua, aún más preferentemente es anhidra. Anhidra significa que agua no está presente o, en cualquier caso, está presente en cantidades tales que no se perturba el balance ceto-enólico antes descrito.

30

La invención proporciona curcumina o un derivado de curcumina en forma de solución almacenable, proporcionalmente concentrada; a partir de la formulación según la invención puede prepararse una solución de infusión de manera sencilla y un ambiente clínico en la cual la curcumina está disuelta en ambiente acuoso, por lo tanto, puede administrarse sencillamente por vía intravenosa. La invención ha reconocido que la curcumina puede llevarse a una solución alcohólica proporcionalmente concentrada en la cual es almacenable de manera estable; la capacidad de almacenamiento de un concentrado tal puede ser según la invención de 2 años o más.

35

40

El ácido presente en el concentrado alcohólico conduce a que durante la preparación de una solución de infusión a partir de la formulación según la invención en el entonces medio acuoso se ajuste un valor de pH fisiológicamente aceptable. La solución de infusión resultante presenta preferiblemente un valor de pH en el medio débilmente ácido. A manera de ejemplo, adicionando ácido cítrico en el concentrado se ajusta un valor de pH de 5,5 - 6,0 en la solución de infusión acuosa, el cual permanece estable mientras dure la infusión. El solubilizante según la invención garantiza que la curcumina permanezca en solución después de la preparación de una solución de infusión acuosa a partir de la formulación farmacéutica y no se precipite en el ambiente acuoso.

45

De modo particularmente preferido el alcohol usado como disolvente es etanol. El contenido de alcohol es preferiblemente de 40 a 90% en peso, más preferiblemente de 40 a 70% en peso.

50

Como ácido se toman en consideración en principio ácidos inorgánicos como, por ejemplo, ácido fosfórico o ácido clorhídrico. Se prefieren ácidos orgánicos. Ácidos orgánicos adecuados deben estar presentes preferiblemente en forma cristalina pura, aunque de manera ventajosa al menos en una forma anhidra. Preferiblemente deben ser solubles en el alcohol usado en al menos 1% en peso. El anión del ácido no puede ser una sustancia tóxica ya que tiene que ser compatible al administrarse por vía intravenosa. Ácidos orgánicos preferidos son ácido tartárico, ácido succínico, ácido acético; de modo particularmente preferido ácido cítrico y ácido ascórbico.

55

El ácido ascórbico detiene la descomposición de curcumina en medio acuoso y, por lo tanto, también estabiliza una solución de infusión acuosa preparada a partir del concentrado según la invención. El ácido ascórbico es fisiológicamente activo e igualmente se emplea terapéuticamente en forma de solución de infusión.

5 Los solubilizantes se seleccionan preferiblemente del grupo de sustancias con actividad superficial (tensioactivos o surfactantes) y polímeros solubilizantes. Entre los polímeros solubilizantes particularmente se prefieren las polivinilpirrolidonas, los productos de adición de óxido de etileno a aceite de ricino, polietilenglicoles y polisorbatos. Solubilizantes adecuados se encuentran disponibles, por ejemplo, en la compañía BASF y se describen en el folleto "Solubility Enhancement with BASF Pharma Polymers" [Mejoramiento de la solubilidad con polímeros de BASF Pharma] (Solubilizer Compendium, octubre de 2011, editor Thomas Reintjes).

Un producto de adición de óxido de etileno a aceite de ricino se encuentra disponible, por ejemplo, en BASF bajo la denominación Kolliphor ELP.

15 Entre los polisorbatos es adecuado, por ejemplo, Polysorbat 80 (también llamado Tween 80).

La formulación farmacéutica según la invención puede contener preferiblemente 0,2 a 3 % en peso, de preferencia 0,5 a 2 % en peso, más preferentemente de 0,5 a 1,5 % en peso de curcumina o derivado de curcumina. El contenido de ácido cítrico (si está contenido) es preferiblemente de 0,2 a 1 % en peso, más preferentemente 0,3 a 0,5 % en peso. El contenido de ácido ascórbico (si está contenido) es preferiblemente de 0,05 a 0,4 % en peso, de preferencia 0,07 a 0,15 % en peso.

La proporción de ácido cítrico (si está contenido) a curcumina o derivado de curcumina según la invención es de preferiblemente 10 a 100 partes en peso, de preferencia 15 a 50 partes en peso de ácido cítrico por 100 partes en peso de curcumina o derivado de curcumina. Al agregar ácido ascórbico preferiblemente se emplean 3 a 30 partes en peso, de preferencia 4 a 20 partes en peso de ácido ascórbico por 100 partes en peso de curcumina o derivado de curcumina.

La proporción en peso de alcohol y solubilizante es preferiblemente de 2:1 a 1:4, más preferentemente de 1:1 a 1:3.

Además, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de una formulación farmacéutica según la invención. El procedimiento presenta las siguientes etapas:

- a. Disolver la curcumina o el derivado de curcumina en alcohol,
- b. Adicionar el ácido,
- c. Mezclar el solubilizador con alcohol,
- d. Mezclar los componentes obtenidos en b) y c).

Primero se prepara una solución de curcumina en alcohol (preferiblemente etanol); en este caso puede ser preferible calentar (por ejemplo, a aproximadamente 70° C) para favorecer la operación de disolución. El ácido puede estar presente ya disuelto en el alcohol o disolverse en la solución alcohólica caliente de curcumina.

En otra etapa se prepara una mezcla monofásica del solubilizante con alcohol, se agrega esta solución preparada en la etapa c) a la solución de curcumina hasta que se logra el volumen deseado de la formulación farmacéutica.

Además, es objeto de la invención una solución de infusión que contiene una solución portadora y una formulación farmacéutica suelta en la misma según la presente invención. La solución portadora puede ser según la invención principalmente una solución isotónica de cloruro de sodio, una solución de glucosa (por ejemplo, solución acuosa de glucosa al 5%) o alguna otra solución aceptable para propósitos de infusión.

La solución de infusión según la invención es una solución monofásica en la cual se encuentra presente en forma disuelta la curcumina o el derivado de curcumina. Los solubilizantes contenidos en la formulación farmacéutica según la invención provocan que al preparar la solución de infusión según la invención a partir de la formulación farmacéutica según la invención y de la solución portadora no se precipite la curcumina o el derivado de curcumina, sino que permanezca en solución. El ácido contenido en la formulación farmacéutica regula el valor de pH fisiológico deseado en el medio acuoso de la solución de infusión.

Al usar una solución isotónica de cloruro de sodio en calidad de solución portadora, en la solución de infusión según la invención surge un amortiguador de ácido cítrico/citrato el cual regula el valor de pH deseado (preferiblemente 5 a 7, más preferentemente 5,5 a 6,5) y lo amortigua.

Una solución de infusión según la invención puede contener preferiblemente 0,2 a 4 mg, más preferentemente 0,5 a 1 mg de curcumina o derivado de curcumina por ml de solución de infusión. Por ejemplo, en el contexto de la invención

500 ml de solución de infusión pueden contener entre 250 y 450 mg de curcumina. Administrando la solución de infusión durante un período de tiempo de, por ejemplo, 90 minutos puede proporcionarse una cantidad de curcumina requerida para una terapia sistémica.

5 Además, es objeto de la invención una formulación o solución de infusión farmacéutica para usar como medicamento, principalmente medicamento antineoplásico.

A continuación, se describen ejemplos de realización de la invención.

10 Ejemplo 1

100 mg de curcumina se disuelven en 3,8 ml de etanol absoluto mientras se agita y se calienta a aproximadamente 70 °C. Después de 15 minutos se ha formado una solución transparente, de color amarillo oscuro.

15 En esta solución se disuelven 40,7 mg de ácido cítrico anhidro.

25,88 g de Kalliphor ELP se mezclan con 12,37 g de etanol absoluto. La solución de curcumina preparada previamente se completa con la mezcla preparada de esta manera hasta 10 ml.

20 La solución obtenida se filtra de manera estéril y se pone en una autoclave a 121 °C.

De esta manera se obtiene una formulación farmacéutica almacenable que contiene curcumina en forma disuelta.

Ejemplo 2

25 Para la preparación de una solución de infusión, la formulación farmacéutica según el ejemplo 1 se pone en una solución portadora (preferiblemente solución isotónica de cloruro de sodio o solución de glucosa al 5%) de manera que en esta solución de infusión se ajusta preferiblemente una concentración de la curcumina de 0,5 a 1 mg/ml.

30 Ejemplo 3

En este ejemplo, en calidad de disolvente, se usa un alcohol con una fracción de agua.

35 100 mg de curcumina se disuelven en 3,8 ml de etanol al 70% (el resto es agua) mientras se agita y se calienta a aproximadamente 70 °C. Después de 15 minutos se ha formado una solución transparente de color amarillo oscuro.

En esta solución se disuelven 10 mg de ácido ascórbico anhidro.

40 25,88 g de Kalliphor ELP se mezclan con 12,37 g de etanol absoluto. La solución de curcumina preparada anteriormente se completa con la mezcla preparada de esta manera a 10 ml.

La solución obtenida se filtra de modo estéril y se pone en autoclave a 121 °C.

45 De esta manera se obtiene una formulación farmacéutica almacenable que contiene curcumina en forma disuelta. La fracción de agua es de aproximadamente 12 % en peso.

En los siguientes ejemplos 4 y 5 se lleva a solución una concentración elevada de curcumina en la formulación farmacéutica.

50 Ejemplo 4

150 mg de curcumina se disuelven en 4 ml de etanol absoluto mientras se agita y se calienta a aproximadamente 70 °C. Después de 15 minutos se ha formado una solución transparente de color amarillo oscuro.

55 En esta solución se disuelven 34 mg de ácido cítrico anhidro.

25,88 g de Kalliphor ELP se mezclan con 12,37 g de etanol absoluto. La solución de curcumina preparada anteriormente se completa con la mezcla preparada de esta manera a 10 ml.

60 La solución obtenida se filtra de modo estéril y se pone en autoclave a 121 °C.

De esta manera se obtiene una formulación farmacéutica almacenable que contiene curcumina en forma disuelta.

Ejemplo 5

65

ES 2 759 621 T3

150 mg de curcumina se disuelven en 4 ml de etanol absoluto mientras se agita y se calienta a aproximadamente 70 °C. Después de 15 minutos se ha formado una solución transparente de color amarillo oscuro.

En esta solución se disuelven 10 mg de ácido cítrico anhidro.

5 25,88 g de Kalliphor ELP se mezclan con 12,37 g de etanol absoluto. La solución de curcumina preparada anteriormente se completa con la mezcla preparada de esta manera a 10 ml.

La solución obtenida se filtra de modo estéril y se pone en autoclave a 121 °C.

10 De esta manera se obtiene una formulación farmacéutica almacenable que contiene curcumina en forma disuelta.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n farmac3utica, caracterizada porque contiene curcumina y/o un derivado de curcumina, un alcohol, un 3cido, as3 como un solubilizante y contiene a lo sumo 12% de agua, en cuyo caso el derivado de curcumina se selecciona del grupo compuesto por demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina y EF-24.
2. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1, caracterizada porque el alcohol es etanol y/o en donde el contenido de alcohol puede ser de 40 a 90 % en peso, de preferencia 40 a 70 % en peso.
- 10 3. Formulaci3n farmac3utica seg3n la reivindicaci3n 1 o 2, caracterizada porque contiene a lo sumo 5% en peso de agua, m3s preferentemente a lo sumo 3 % en peso de agua, m3s preferentemente es anhidra.
- 15 4. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque el 3cido es 3cido asc3rbico o un 3cido alimenticio, de preferencia 3cido c3trico.
- 20 5. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque los solubilizantes se seleccionan del grupo compuesto por sustancias con actividad superficial (tensioactivos) y pol3meros solubilizantes, en donde los pol3meros solubilizantes pueden seleccionarse del grupo compuesto por polivinilpirrolidonas, productos de adici3n de 3xido de etileno a aceite de ricino y polisorbatos.
- 25 6. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque contiene 0,2 a 3 % en peso, de preferencia 0,5 a 2 % en peso, m3s preferentemente 0,5 a 1,5 % en peso de curcumina o derivado de curcumina.
- 30 7. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque contiene 0,2 a 1 % en peso, de preferencia 0,3 a 0,5 % en peso de 3cido c3trico o porque contiene 0,05 a 0,4 % en peso, de preferencia 0,07 a 0,15 % en peso de 3cido asc3rbico.
- 35 8. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque contiene 10 a 100 partes en peso, de preferencia 15 a 50 partes en peso de 3cido c3trico por 100 partes en peso de curcumina o derivado de curcumina, o porque contiene 3 a 30 partes en peso, de preferencia 4 a 20 partes en peso de 3cido asc3rbico por 100 partes en peso de curcumina o derivado de curcumina.
9. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la proporci3n en peso de alcohol y solubilizante es de 2:1 a 1:4, de preferencia 1:1 a 1:3.
- 40 10. Procedimiento para la preparaci3n de una formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada por las siguientes etapas:
- 45 a) disolver la curcumina o el derivado de curcumina en alcohol,
- b) adici3n del 3cido,
- 50 c) mezclar el solubilizante con alcohol,
- d) mezclar ponentes obtenidos en b) y c).
11. Soluci3n de infusi3n caracterizada porque contiene una soluci3n portadora y una formulaci3n farmac3utica disuelta en la misma seg3n una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde la soluci3n portadora puede seleccionarse del grupo de soluci3n isot3nica de cloruro de sodio y soluci3n de glucosa.
- 55 12. Soluci3n de infusi3n seg3n la reivindicaci3n 11, caracterizada porque contiene 0,2 a 4 mg/ml, preferiblemente 0,5 a 1 mg/ml de curcumina o derivado de curcumina.
13. Formulaci3n farmac3utica seg3n una de las reivindicaciones 1 a 9 para usar como medicamento.
14. Soluci3n de infusi3n seg3n la reivindicaci3n 11 o 12, para usar como medicamento.