

(12)

Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 737/2010
(22) Anmeldetag: 30.04.2010
(45) Veröffentlicht am: 15.03.2012

(51) Int. Cl. : **A61K 36/9066** (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
WO 2006/027248A2
EP 2057995A2

(73) Patentinhaber:
ORPHANIDIS PHARMA RESEARCH GMBH
A-1160 WIEN (AT)

(72) Erfinder:
OBWALLER ANDREAS
WIEN (AT)

(54) **ADHESIVE RETARDFORMULIERUNGEN ZUR LOKALEN VERABREICHUNG VON CURCUMIN**

(57) Durch den kombinierten Einsatz von Lösungsmitteln mit Polyacrylsäure können Curcumin Formulierungen hergestellt werden, die in flüssiger Form stabil sind, sowohl mukoadhäsive als auch retardierende Eigenschaften aufweisen und eine Löslichkeit des Wirkstoffes von bis zu 2,5% (m/v) gewährleisten.

Beschreibung

ADHESIVE RETARDFORMULIERUNGEN ZUR LOKALEN VERABREICHUNG VON CURCUMIN

[0001] Curcumin ist eine intensiv orange-gelbe Verbindung, die in natürlicher Form in der Gelbwurzel, auch als *Curcuma longa* bekannt, vorkommt. Neue Studien haben gezeigt, dass Curcumin einen entzündungshemmenden und antimikrobiellen Effekt bei topischer Anwendung zeigt. Dabei ist es notwendig den Wirkstoff möglichst lange am zu behandelnden Gewebe zu halten.

[0002] Das Erreichen dieses Zieles stellt eine große pharmazeutisch technologische Herausforderung und ein Problem dar, das bisher formulierungstechnisch nicht gelöst werden konnte. Der Grund dafür liegt vor allem darin, dass in flüssigen und halbfesten Zubereitungen zum einen die Adhäsion des Wirkstoffes an der Schleimhaut wie die Mund-, Vaginal- oder Rektalschleimhaut bzw. an der Haut verlängert werden muss und zum anderen der Wirkstoff retardiert freigegeben werden muss, um den gewünschten Effekt zu erzielen. Für das Erreichen möglichst großer Flächen mit dem Wirkstoff kommen jedoch feste Darreichungsformen nicht in Betracht, bei denen Eigenschaften wie Anhaftung und Retardierung bereits state-of-the-art sind. Hinzu kommt das Problem, dass Curcumin selbst keine Ladung aufweist, was eine Retardierung des Wirkstoffes mit geladenen Trägerpolymeren aufgrund von ionischen Wechselwirkungen ermöglichen würde. Ein weiteres Problem liegt darin, dass Trägersysteme, die adhäsive Eigenschaften an Schleimhäuten aufweisen, diese mukoadhäsiven Eigenschaften verlieren, wenn gleichzeitig ein Wirkstoff an diesen gebunden wird, was jedoch für eine Retardierung essentiell ist. Zudem ist Curcumin im wässrigen Milieu sehr schwer löslich.

[0003] Aufgabe der Erfindung ist es daher, eine Formulierung zur Verfügung zu stellen, in der Curcumin stabil in Lösung vorliegt und die bevorzugt mukoadhäsive und retardierende Eigenschaften aufweist.

[0004] Die Aufgabe der Erfindung wird durch eine Zusammensetzung gelöst, die Curcumin, Polyacrylsäure, ein Lösungsmittel und wahlweise weitere Hilfsstoffe enthält.

[0005] In der hier offenbarten Erfindung konnte überraschenderweise ein Weg gefunden werden, beide Eigenschaften - Anhaftung und Retardierung - in einer flüssigen Formulierung zu vereinen und Curcumin selbst in hohen Konzentrationen in Lösung zu halten. Es zeigte sich, dass Polyacrylsäure, die als adhäsives und vor allem mukoadhäsives Polymer bekannt ist [Grabovac V, Guggi D, Bernkop-Schnürch A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. Adv Drug Deliv Rev. 2005 Nov 3;57(11):1713-23] in Kombination mit einem Lösungsmittel in der Lage ist, selbst in flüssigen Zubereitungen für eine retardierte Wirkstofffreigabe Sorge zu tragen ohne dabei an Anhaftungsvermögen zu verlieren.

[0006] Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann Curcumin in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,1 bis 2,5 %, bevorzugt von 1 bis 2 % vorliegen.

[0007] Das Lösungsmittel kann im speziellen ausgewählt sein aus der Gruppe bestehend aus Dimethylacetamide, Labrafil, Pyrrolidone, N-Ethyl-2-pyrrolidone, N-Methyl-2-pyrrolidone, Polyethylenglykole, oder Polyoxamere wie Pluronic L44. Bevorzugt kann Polyethylenglykol verwendet werden, das eine Molekülmasse von 106 bis 10.000 Da, bevorzugt von 300 bis 6000 Da aufweist.

[0008] Polyacrylsäure weist im Besonderen eine Molekülmasse von 1 bis 10.000 kDa auf und kann optional quervernetzt vorliegen.

[0009] Die Zusammensetzung kann weitere Hilfsstoffe enthalten wie beispielsweise, aber nicht eingeschränkt auf, Wasser, Neutralisationsmittel, Viskositätserhöher, Geschmackskorrigenzen, Farbstoffe, Konservierungsmittel und Stabilisatoren.

[0010] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann die Zusammensetzung in jeder Form vorliegen,

die für die Verwendung des Curcumin anwendbar ist, bevorzugterweise handelt es sich um eine flüssige oder gelförmige Formulierung wie beispielsweise eine Creme oder eine Salbe oder eine Spülung. Alternativ kann die erfinderische Formulierung als feste Formulierung, beispielsweise als Zäpfchen, bevorzugt als Vaginalzäpfchen vorliegen.

[0011] Bevorzugterweise kommt es durch die Zusammensetzung gemäß der Erfindung zu einer zumindest 10 %igen, bevorzugt zumindest 20 %igen Retardierung von Curcumin in der flüssigen Form der Formulierung innerhalb von 30 Minuten. Die Erfindung umfasst auch eine pharmazeutische Präparation enthaltend die erfindungsgemäße Formulierung und deren therapeutische Anwendung.

[0012] Figuren:

[0013] Figur 1: Freisetzung von Curcumin aus einer PEG 300 Lösung mit verschiedenen Konzentrationen von quervernetzter Polyacrylsäure (Carbopol 974P NF) gezeigt (grau: 0 % Polyacrylsäure; schwarz: 0,05 % Polyacrylsäure, grau strichliert: 0,1 % Polyacrylsäure; schwarz strichliert: 0,5 % Polyacrylsäure). Die gezeigten Werte entsprechen dem Durchschnitt von zumindest drei Experimenten ($\pm$ Standardabweichung).

[0014] Figur 2: graphische Darstellung der mukoadhesiven Eigenschaften von reiner quervernetzter Polyacrylsäure (Carbopol 974P NF) und dieser mit 2 % Curcumin. Die gezeigten Werte entsprechen dem Durchschnitt von zumindest drei Experimenten ($\pm$ Standardabweichung).

[0015] Figur 3: das HPLC Spektrum vor (oben) und nach (unten) einem Monat Lagerung.

[0016] Figur 4: Salbe Nummer 1, hergestellt aus 2 % Curcumin, 12,5 % PEG 6000, 19 % PEG 600 und 66,5 % PEG 300 war bei Lagerung für 4 Wochen bei 40 °C / 75 % relativer Luftfeuchtigkeit stabil. Die gezeigten Werte entsprechen dem Durchschnitt von zumindest drei Experimenten ($\pm$ Standardabweichung).

[0017] Die Erfindung umfasst eine Zusammensetzung enthaltend Curcumin, Polyacrylsäure und ein Lösungsmittel in dem Curcumin löslich ist, wobei diese Zusammensetzung vorteilhafterweise eine verzögerte Wirkstofffreisetzung aufweist.

[0018] Der Begriff „Curcumin“ gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst Curcumin und Metaboliten oder Analoga des Curcumin unter der Voraussetzung, dass die Metaboliten oder Analoga einen entzündungshemmenden oder antimikrobiellen Effekt aufweisen. Beispiele für Metabolite sind Dihydroferulasäure, Ferulasäure, Glycoside von Tetrahydrocurcumin oder Hydroxyhydrocurcumin.

[0019] Curcumin kann ein Isolat aus der natürlichen Quelle *Curcuma longa* L. oder chemisch synthetisiert sein. Curcumin umfasst auch Isomere des Curcumin, pharmazeutisch akzeptable Salze davon, Vorläufer des Curcumin oder Polymorphe oder Tautomere davon. Curcumin kann auch als Metallchelate formuliert sein, beispielsweise als Kupferchelate.

[0020] Die verzögerte Wirkstofffreisetzung könnte auf der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den phenolischen Teilstrukturen des Curcumin mit den Carbonsäure Teilstrukturen der Polyacrylsäure basieren, die durch das Vorhandensein eines Lösungsmittels, wie beispielsweise Polyethylenglykol (PEG) stabilisiert werden.

[0021] Überraschenderweise konnte gezeigt werden, dass, obwohl Lösungsmittel wie beispielsweise PEGs mit phenolischen Verbindungen in höheren Konzentrationen normalerweise unverträglich sind, dieser Effekt beim kombinierten Einsatz von Polyacrylsäure mit Lösungsmittel wie beispielsweise PEG auch bei höheren Konzentrationen nicht auftritt.

[0022] Trotz der Bindung von Curcumin an Polyacrylsäure zeigte sich, dass das Polymer dadurch überraschenderweise nicht seine adhäsiven Eigenschaften verliert. Die erfindungsgemäße Formulierung weist daher auch adhäsive Eigenschaften auf Körperoberflächen bzw. Hautoberflächen auf, bevorzugt mukoadhäsive Eigenschaften, beispielsweise bei Mund-, Vaginal oder Rektalschleimhaut. Diese adhäsiven Eigenschaften sind besonders vorteilhaft auch für die Retardierung des Wirkstoffs auf der Oberfläche, auf die die Formulierung aufgetragen wird.

Dadurch kann der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum auf der Hautoberfläche anhaften, durch die Hautoberfläche abgegeben werden und seine Wirksamkeit auch über einen längeren Zeitraum entfalten.

[0023] Die erfindungsgemäße Formulierung weist bevorzugt auch eine hohe Lagerstabilität auf. Curcumin, welches in flüssigen Zubereitungen aufgrund seiner Oxidationsempfindlichkeit normalerweise sehr instabil ist, weist überraschenderweise in den erfindungsgemäßen Formulierungen eine hohe Lagerungsstabilität auf.

[0024] Der Gehalt an Curcumin kann gemäß den therapeutischen Erfordernissen der Zusammensetzung ausgewählt werden. Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann Curcumin in der Zusammensetzung auch in höheren Konzentrationen stabil enthalten sein, beispielsweise in einer Konzentration bis zu 2,5 % (m/v). Bevorzugt liegt Curcumin in einer Konzentration von 0,1 bis 2,5 %, bevorzugt von 1 bis 2 % vor.

[0025] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann jedes Lösungsmittel gewählt werden, in dem Curcumin gelöst werden kann und in dem Curcumin eine ausreichend hohe Lagerstabilität aufweist.

[0026] Als „Lösungsmittel“ wird gemäß der vorliegenden Erfindung jede Mischung oder chemische Verbindung verstanden, die die Löslichkeit des Curcumin unter physiologischen Bedingungen verbessert. Unter physiologischen Bedingungen werden ein pH Bereich von 4-8 und eine Temperatur von 30-42°C verstanden.

[0027] Bevorzugt wird mindestens 0,5 % Löslichkeit, bevorzugt mindestens 1 % Löslichkeit. Die Löslichkeit von Curcumin kann vom Fachmann in einfacher Weise mittels bekannter Verfahren zur Löslichkeitsbestimmung getestet werden.

[0028] Bevorzugt ist das Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dimethylacetamid, Labrafil, Pyrrolidon, N-Ethyl-2-pyrrolidon, N-Methyl-2-pyrrolidon, Polyethylenglykol, ein Polyethylenglykolderivat und Polyoxamere wie Pluronic L44 oder eine Mischung davon. Bevorzugt wird Polyethylenglykol mit einer Molekülmasse von 106 bis 10.000 Da, bevorzugt von 300 bis 6000 D verwendet.

[0029] Die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendete Polyacrylsäure weist im Besonderen eine Molekülmasse von 1 bis 10.000 kDa auf. Die Polyacrylsäure kann linear oder quervernetzt vorliegen.

[0030] Die Zusammensetzung kann weitere Hilfsstoffe enthalten wie sie für pharmazeutische oder kosmetische Zusammensetzung bekannt sind. Diese können beispielsweise Wasser, Neutralisationsmittel wie NaOH, KOH, Tromethamol, Triethanolamin oder Diisopropanolamin, Viskositätserhöher wie Poloxamere, Zellulosederivate oder Alginate, Geschmackskorrigenzen wie ätherische Öle oder Süßstoffe, Farbstoffe wie beispielsweise Lebensmittelfarben, Konservierungsmittel wie Sorbinsäure, Benzoessäure, Chlorhexidin, Benzalkonium Chlorid oder Parabene und Stabilisatoren sein.

[0031] Gemäß der vorliegenden Erfindung kann die Zusammensetzung in jeder Form vorliegen, die für die erfinderische Formulierung anwendbar ist.

[0032] Bevorzugt sind flüssige oder gelförmige oder halbfeste Formulierungen wie beispielsweise Gele, Cremes oder Salben für die dermale oder mukosale Applikation oder feste Formulierungen wie Zäpfchen. Alternativ kann die erfinderische Formulierung auch als Zäpfchen, bevorzugt als Vaginal- oder Rektalzäpfchen vorliegen.

[0033] Für die festen Formulierungen werden flüssige PEGs oder andere Lösungsmittel beispielsweise durch bei Raumtemperatur halbfeste bzw. feste PEGs oder andere Lösungsmittel ersetzt.

[0034] Bei Verwendung von PEG liegt die Molekülmasse im Bereich von 106 bis 10.000 Da und im Besonderen zwischen 300 und 6000 Da. Da es bei der Anwendung höher molekularer PEGs durch die Erwärmung auf Körpertemperatur und/oder den Zutritt von wässrigem Milieu zu einer

Verflüssigung dieser kommt, ist die hier offenbarte Erfindung auf diese sinngemäß umzulegen.

[0035] Flüssige Formulierungen können Spülungen sein, die oral, nasal, vaginal oder rektal verwendet werden können. Mundspülungen sind eine besondere Ausführungsform. Auch als Nasenspülung oder Nasenspray kann die erfindungsgemäße Formulierung verwendet werden.

[0036] Die erfindungsgemäße Formulierung weist eine retardierte Freisetzung des Curcumin auf. Bevorzugterweise kommt es durch die Zusammensetzung gemäß der Erfindung zu einer zumindest 10 %igen, bevorzugt zumindest 20 %igen Retardierung von Curcumin in der flüssigen Form der Formulierung innerhalb von 30 Minuten.

[0037] Die Erfindung umfasst auch eine pharmazeutische Präparation enthaltend die erfindungsgemäße Formulierung und deren therapeutische Anwendung.

[0038] Die Zusammensetzung kann verwendet werden zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von mikrobiellen Infektionen, inflammatorischen Erkrankungen oder zur Behandlung von Krebs, oder durch Krebstherapien hervorgerufene sekundäre Krankheiten und Krankheitsbilder.

BEISPIELE:

[0039] Die folgenden Beispiele sind rein exemplarisch und sollen die hier offenbarte Erfindung besser illustrieren. Änderungen und Variationen der folgenden Beispiele im Rahmen der vorliegenden Patentansprüche können durchgeführt werden.

BEISPIEL 1

LÖSLICHKEITSSTUDIEN MIT CURCUMIN

[0040] Für intraorale Lösungen muss Curcumin gelöst werden. Die in Tabelle 1 aufgelisteten Lösungsmittel wurden dazu getestet. Für jedes Lösungsmittel ist die maximale Konzentration an Curcumin, die gelöst werden konnte, gelistet. Sofern Curcumin löslich war, wurde zu den Lösungsmitteln Wasser zugegeben und die Löslichkeit in dieser Mischung ebenfalls bestimmt:

[0041] Tabelle 1: Löslichkeit von Curcumin in organischen Lösungsmitteln

Nr.	Lösungsmittel	Organische Lösungsmittel + Wasser Mischungen	% Löslichkeit (m/v)
1	Dimethylacetamid		4
2	Labrafil		3
3	N-Ethyl-2-pyrrolidon	6 + 4	4
4	N-Ethyl-2-pyrrolidon	7 + 3	5
6	N-Ethyl-2-pyrrolidon		30
7	N-Methyl-2-pyrrolidon	6 + 4	4
8	N-Methyl-2-pyrrolidon	7 + 3	4
10	N-Methyl-2-pyrrolidon		30
11	PEG 300		2,5
12	PEG 300	9 + 1	2,5
13	PEG 300	8 + 2	2,5
14	Pluronic L44		3
15	Pyrrolidon	1 + 9	1
16	Pyrrolidon	5 + 5	2,5
17	Pyrrolidon	6 + 4	3
18	Pyrrolidon	7 + 3	5
19	Pyrrolidon	9 + 1	5
20	Pyrrolidon		20
21	Capmul		0

Nr.	Lösungsmittel	Organische Lösungsmittel + Wasser Mischungen	% Löslichkeit (m/v)
22	Raffiniertes Maisöl		0
23	Cremophor		0
24	Glycerin		0
25	Kollidon 12	5 + 5	0
26	Kollidon 12	4 + 6	0
27	Kollidon 17	5 + 5	0
28	Kollidon 17	4 + 6	0
29	Labrasol		0
30	Hydriertes Erdnußöl		0
31	Pluronic F-68	3 + 7	0
32	Propylenglykol		0
33	PVA		0
34	PVP	3 + 7	0

BEISPIEL 2

HERSTELLUNG VON FLÜSSIGEN CURCUMIN FORMULIERUNGEN

[0042] 0,1 bis 2 g Curcumin und 0,01 -1 g Carbopol 974 NF werden in 100 ml PEG 300 gelöst bzw. suspendiert. Optionell können 1-20 % des PEG 300 Anteils durch Wasser ersetzt werden. Zudem kann Polyacrylsäure durch Zugabe von Laugen wie NaOH, KOH oder Tromethamol teilweise oder zur Gänze neutralisiert werden. Die Lösungen sind dunkelgelb bis braun und haben einen fein-würzigen Geruch. Sie schmecken leicht bitter und es tritt keine Reizungen der Mundschleimhaut oder des Zahnfleisches auf. Mundspülungen mit einem vergleichsweise höheren Carbopol Anteil schmecken leicht sauer. Es tritt generell keine Färbung der Zähne auf, allerdings wird die Zunge intensiv gelb verfärbt, was aber nach einigen Stunden oder dem Essen wieder verschwindet. Wegen des angenehmen Geschmacks der Mundspülungen kann auf weitere Hilfsstoffe die den Geschmack beeinflussen verzichtet werden.

BEISPIEL 3

LAQUERUNGSSTABILITÄTSSTUDIEN MIT FLÜSSIGEN CURCUMIN FORMULIERUNGEN

[0043] Lagerungsstabilitätsstudien der unter Beispiel 2 beschriebenen wasserfreien Lösungen unter akzellerierten Bedingungen (40° C; relative Luftfeuchtigkeit 75 %) zeigten auch nach einem Monat noch keinerlei Oxidation bzw. Abbau von Curcumin. In Figur 3 ist das HPLC Spektrum vor (oben) und nach (unten) einem Monat Lagerung gezeigt.

BEISPIEL 4

HERSTELLUNG VON HALBFESTEN CURCUMIN FORMULIERUNGEN

[0044] Curcumin-Salben wurden auf Basis von PEG hergestellt. Dafür wurden Polyethylenglykole in verschiedenen Konzentrationen und Kombinationen gemeinsam mit Polyacrylsäure (Carbopol 974NF) verwendet. Eine genaue Auflistung der hergestellten Salben ist in Tabelle 2 und Tabelle 3 gezeigt.

[0045] Tabelle 2: Curcumin Salben hergestellt mit unterschiedlichen Konzentrationen von PEG 6000, PEG 600 und PEG 300 sowie Polyacrylsäure

Gel Nummer	% PEG 6000	% PEG 600	% PEG 300	Carbopol 974 NF	% Curcumin	Summe
1	12,5	19	66,5	0	2	100
2	10	0	87,9	0,1	2	100
3	8	0	89,9	0,1	2	100

[0046] Tabelle 3: Curcumin Salben hergestellt mit unterschiedlichen Konzentrationen von PEG 4000, PEG 1000 und PEG 400 sowie Polyacrylsäure

Gel Nummer	% PEG 4000	% PEG 1000	% PEG 400	Carbopol 974 NF	% Curcumin	Summe
4	5	20	72,8	0,2	2	100
5	7	18	72,8	0,2	2	100
6	9	16	72,8	0,2	2	100

[0047] Alle Salben waren rot-braun und hatten einen fein - würzigen Geruch. Bei Anwendung wurde die Haut intensiv gelb gefärbt aber nicht gereizt. Die Färbung konnte leicht mit Wasser und Seife gewaschen werden. Salbe Nummer 1, hergestellt aus 2 % Curcumin, 12,5 % PEG 6000, 19 % PEG 600 und 66,5 % PEG 300 war bei Lagerung für 4 Wochen bei 40 °C/75 % relativer Luftfeuchtigkeit wie aus Figur 4 ersichtlich stabil. Die gezeigten Werte entsprechen dem Durchschnitt von zumindest drei Experimenten ($\pm$ Standardabweichung). Außerdem waren die Salben auch nach Sterilisation durch 15-minütiges autoklavieren stabil.

BEISPIEL 5

HERSTELLUNG VON FESTEN CURCUMIN FORMULIERUNGEN

[0048] Curcumin Suppositorien zur vaginalen bzw. rektalen Anwendung wurden auf Basis von PEG und Polyacrylsäure hergestellt. Um eine zu schnelle Verflüssigung der Zäpfchen bei Körpertemperatur zu verhindern, wurde Poloxamer 408 (= Pluronic F-127) beigefügt. Die genaue Formulierung ist in Tabelle 4 aufgelistet.

[0049] Tabelle 4: Formulierung für Curcumin Suppositorien

%	Component
2	Curcumin
43	PEG 1000
24,5	PEG 4000
0,5	Carbopol 974 NF
30	Pluronic F- 127

[0050] Die Suppositorien verformten sich nicht bei Raumtemperatur. Sie waren orange-braun. Curcumin Suppositorien waren bei Raumtemperatur über einen Zeitraum von drei Wochen stabil.

BEISPIEL 6

RETARDIERENDER EFFEKT VON POLYACRYLSÄURE

[0051] 10 ml Curcumin-Lösung bestehend aus 2 % (m/v) Curcumin gelöst in PEG 300 und verschiedenen Konzentrationen an Carbopol 974 NF wurden in einen Dialyseschlauch gefüllt und dieser mit Klammern verschlossen. Ein Becherglas wurde mit 500 ml des gleichen Lösungsmittels, das für die Curcumin Lösung verwendet wurde, befüllt, und der befüllte Dialyseschlauch in das Becherglas gelegt. Das Lösungsmittel im Becherglas wurde permanent vorsichtig gerührt. Nach 0, 5, 10, 15, 20 und 30 Minuten wurden Proben gezogen und die Extinktion bei 400 nm mit einem „FLUOStar OPTIMA microplate reader“ gemessen. Die Ergebnisse dieser Studie werden in Fig. 1 gezeigt (grau: 0 % Carbopol; schwarz: 0,05 % Carbopol, grau strichliert: 0,1 % Carbopol; schwarz strichliert: 0,5 % Carbopol). Es zeigte sich, dass je mehr an Polyacrylsäure der flüssigen Formulierung zugesetzt wird, desto langsamer der Wirkstoff aus der Formulierung freigegeben wird.

[0052] Dieses Phänomen dürfte auf der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den phenolischen Teilstrukturen des Curcumin mit den Carbonsäure Teilstrukturen der Polyacrylsäure basieren, die durch PEG ausreichend stabilisiert werden. Wenngleich es bekannt ist, dass PEGs mit phenolischen Verbindungen in höheren Konzentrationen unverträglich sind, so konnte dieser Effekt beim kombinierten Einsatz von Polyacrylsäure mit PEG nicht festgestellt werden. Trotz der Bindung von Curcumin an Polyacrylsäure zeigte sich, dass das Polymer dadurch jedoch überraschenderweise nicht seine (muko)adhäsiven Eigenschaften verliert.

BEISPIEL 7

MUKOADHÄSIVE EIGENSCHAFTEN VON CURCUMIN FORMULIERUNGEN

[0053] Der Einfluß von Curcumin auf die mukoadhäsiven Eigenschaften von Polyacrylsäure wurde mittels rotierender Zylinder Methode getestet [Grabovac V, Guggi D, Bernkop-Schnürch A. Comparison of the mucoadhesive properties of various polymers. Adv. Drug Deliv Rev. 2005 Nov 3;57(11):1713-23]. Die mukoadhäsiven Eigenschaften von reinem Carbopol 71G NF wurden dabei mit jenen von Carbopol 71G NF 2 % Curcumin enthaltend verglichen. Dazu wurden bei konstantem Druck 30 mg Carbopol mit und ohne 2 % Curcumin zu Testdisks von einem Durchmesser von 5.0 mm verpresst. Die Testdisks wurden auf frische bovine bukkale Mukosa gelegt. Die Mukosa war zuvor mittels Cyanoacrylate Kleber an einem rostfreien Stahlzylinder (Durchmesse: 4,4 cm; Höhe 5,1 cm) geklebt worden.

[0054] Der Zylinder wurde bei $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$ im Dissolutionstester (Erweka DT600), der 0,1 M salinen Phosphatpuffer pH 7,2 enthielt, gegeben. Der komplett eingetaucht Zylinder wurde bei 125 Umdrehungen pro Minute gerührt. Das Anhaften der Testdisks wurde nach 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 und 180 Minuten sowie nach 4, 6, 8, 23 und 24 Stunden überprüft.

[0055] Die Ergebnisse zur Anhaftung sind in Fig. 2 graphisch dargestellt. Es zeigte sich, dass es durch die Zugabe von Curcumin sogar zu einer Verbesserung der Anhaftung kam.

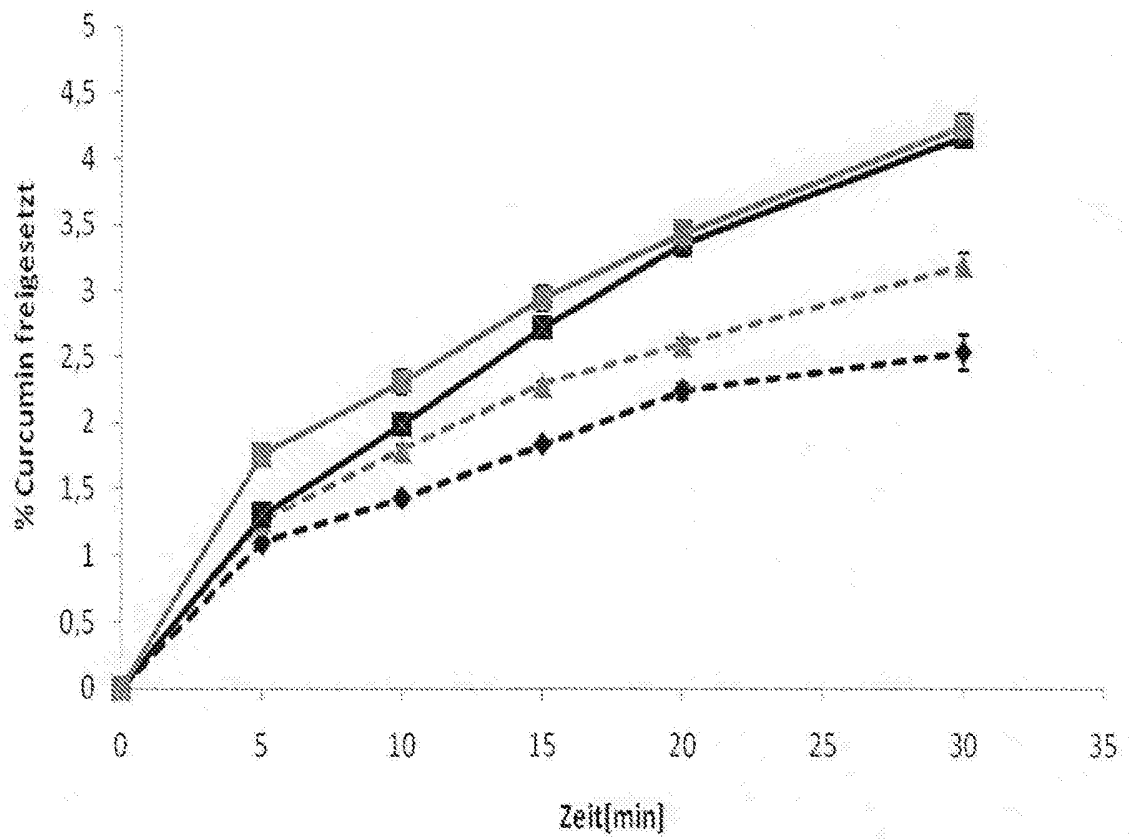
[0056] Desweiteren zeigte sich, dass Curcumin, welches in flüssigen Zubereitungen aufgrund seiner Oxidationsempfindlichkeit sehr instabil ist, in PEG Formulierungen eine vergleichsweise hohe Lagerungsstabilität aufweist.

Patentansprüche

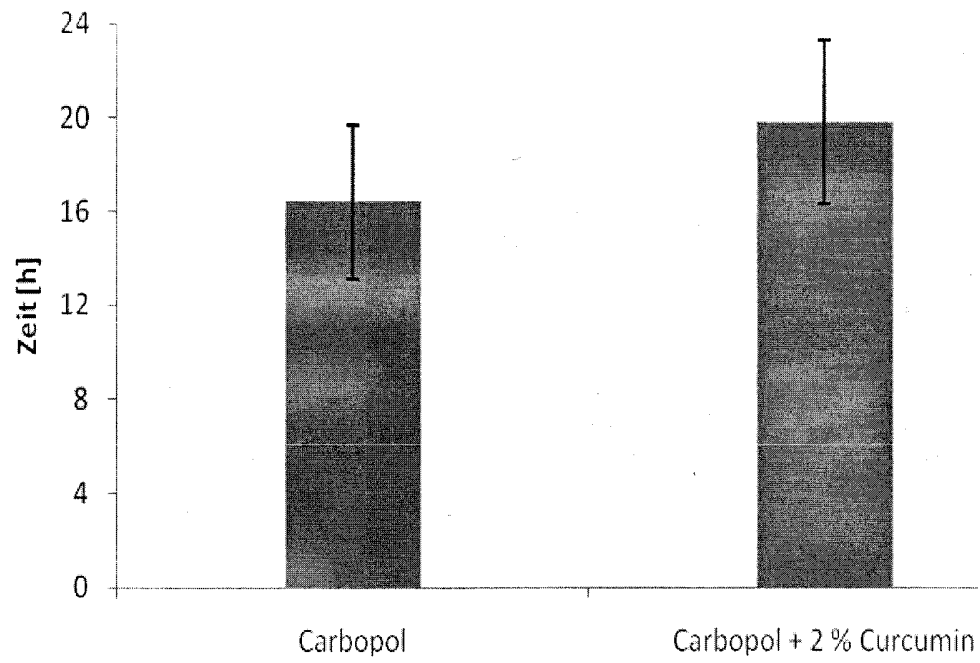
1. Zusammensetzung enthaltend Curcumin, ein Lösungsmittel, Polyacrylsäure und wahlweise weitere Hilfsstoffe, wobei Polyacrylsäure eine Molekülmasse von 1 bis 10.000 kDa aufweist und optional quervernetzt vorliegen kann.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass Curcumin in einer Konzentration von 0,1 bis 2,5 %, bevorzugt von 1 bis 2 % vorliegt.
3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Dimethylacetamid, polyoxyethylierte Ölsäureglyzeride, Pyrrolidon, N-Ethyl-2-pyrrolidon, N-Methyl-2-pyrrolidon, Polyethylenglykol, Polyoxamere, 2-Methyloxiran.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass Polyethylenglykol eine Molekülmasse von 106 bis 10.000 Da, bevorzugt von 300 bis 6000 Da aufweist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die weiteren Hilfsstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Neutralisationsmittel, Viskositätserhöher, Geschmackskorrigenzen, Farbstoffe, Konservierungsmittel und Stabilisatoren.
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine flüssige oder halbfeste Formulierung ist.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine Mundspülung ist.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass es ein Gel oder eine Salbe ist.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine feste Formulierung ist.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 oder 9, **dadurch gekennzeichnet**, dass es ein Zäpfchen, bevorzugt ein Vaginalzäpfchen ist.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass es eine flüssige Retardformulierung ist.
12. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 als Medikament.
13. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Krebs.
14. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 in der Kosmetik.

Hierzu 4 Blatt Zeichnungen

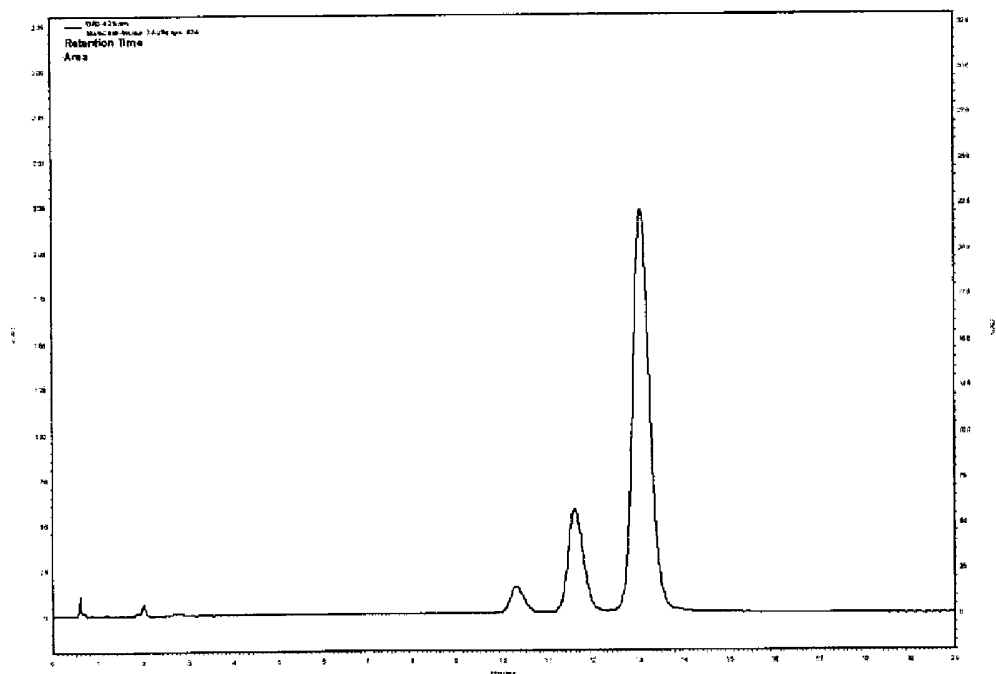
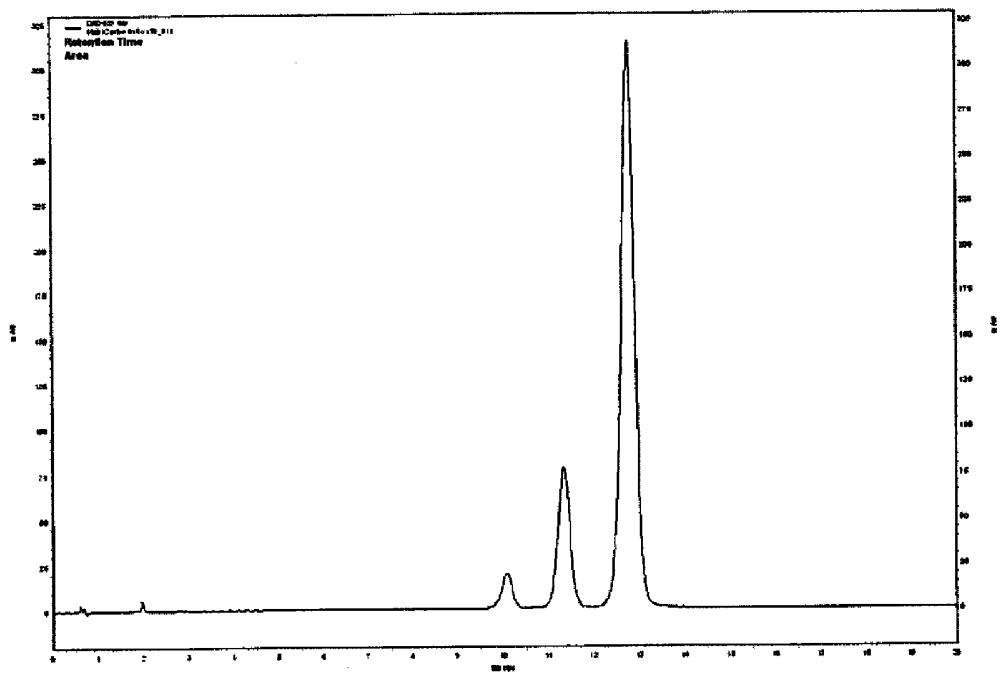
Figur 1



Figur 2



Figur 3



Figur 4

