

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 976 407**

51 Int. Cl.:

A61K 31/12 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2020** **PCT/AU2020/050081**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2020** **WO20163899**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2020** **E 20754139 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024** **EP 3897598**

54 Título: **Soluciones de curcuminoides no acuosas en dosis altas administrables terapéuticamente**

30 Prioridad:

11.02.2019 AU 2019900438

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2024

73 Titular/es:

HALSTEAD, JOSEPH (100.0%)
c/- Patentec Patent Attorneys L11, 65 York St.
Sydney, New South Wales 2000, AU

72 Inventor/es:

HALSTEAD, JOSEPH

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 976 407 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

Soluciones de curcuminoides no acuosas en dosis altas administrables terapéuticamente

Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a soluciones de curcuminoides no acuosas en dosis altas administrables terapéuticamente.

Antecedentes de la invención

La curcumina es una sustancia química de color amarillo brillante producida por algunas plantas y es el principal curcuminóide de la cúrcuma (*Curcuma longa*), un miembro de la familia del jengibre, Zingiberaceae. La curcumina es un diarilheptanoide, perteneciente al grupo de los curcuminoides, que son fenoles naturales responsables del color amarillo del turmérico. Los principales curcuminoides incluyen la curcumina, la demetoxicurcumina, la bisdemetoxicurcumina y la tetrahidrocurcumina.

Los curcuminoides cristalizan en soluciones acuosas ácidas y se degradan en soluciones acuosas alcalinas. Por ejemplo, el documento US20090324703A1 (Frautschy) del 31 de diciembre del 2009 señala que la curcumina es inestable en soluciones acuosas por encima de un pH 7,0, en donde la curcumina se hidroliza en ácido ferúlico y productos de degradación de vainillina. Además, según *Physical and Chemical Stability of Curcumin in Aqueous Solutions and Emulsions: Impact of pH, Temperature, and Molecular Environment*. Journal of Agricultural and Food Chemistry. Kharat, Mahesh & Du, Zheyuan & Zhang, Guodong & McClements, David. (2016) 65. 10.1021/acs.jafc.6b04815, "La curcumina era muy inestable frente a una degradación química en soluciones acuosas alcalinas (pH $\geq$ 7,0) y tendía a cristalizar en soluciones acuosas ácidas (pH $<$ 7)".

Por consiguiente, no es práctico administrar inyecciones de curcuminoides en soluciones a base de agua. Además, aunque los curcuminoides son solubles en soluciones no acuosas como el dimetilsulfóxido (DMSO), la acetona y el etanol y, potencialmente, en otros disolventes orgánicos, el etanol, sin embargo, es doloroso y tóxico cuando se inyecta y el DMSO generalmente no se utiliza para inyección, se ha mostrado que es una neurotoxina en determinadas circunstancias y provoca un olor desagradable durante varias horas después de la inyección.

El documento WO 2012/146057 A1 (Chen et al.) del 1 de noviembre del 2012 intenta resolver ese problema mediante un procedimiento en dos etapas: en primer lugar, una que comprende preparar una solución de curcumina con agentes de ajuste del pH (ácido láctico y carbonato de sodio como agentes para ajustar el pH para mantener un ambiente ácido a pH de 5,9) y una segunda etapa en la que una emulsión acuosa alcalina se añade justo antes del uso (o se usa en las 18 horas posteriores a la mezcla).

Por ejemplo, el Ejemplo 4 de Chen describe una mezcla de curcumina en una solución de propilenglicol y glicerina y ajustada con agentes de ajuste del pH que comprenden ácido láctico y carbonato de sodio para mantener un ambiente ácido a pH de 5,9. Chen describe además que la solución debe mezclarse con una emulsión que contenga una preparación acuosa "en el momento del uso para evitar la precipitación de los curcuminoides durante el almacenamiento" para evitar una cristalización.

Para ello, Chen usa agentes de ajuste del pH para mantener un ambiente ácido para evitar la degradación de la curcumina y añade una emulsión acuosa justo antes de la aplicación para reducir los efectos de una precipitación.

Sin embargo, de forma problemática, el procedimiento descrito por Chen requiere la adición de la emulsión acuosa justo antes de la aplicación para evitar la precipitación y, por lo tanto, la solución descrita por Chen no puede almacenarse en la forma lista para el uso durante períodos de más de 18 horas (véase, Chen, Resumen).

Otra técnica anterior relacionada con la administración de curcuminoides describe de manera similar soluciones acuosas.

Por ejemplo, el documento WO 2015/086516A1 (Grahm et al.) del 18 de junio del 2015 reivindica una solución de glicerol en agua, junto con sales alcalinas y curcumina con el fin de preparar lubricantes acuosos biodegradables. Sin embargo, dado que según Grahm se requiere agua como parte del lubricante y curcumina disuelta, la solución descrita por Grahm se degradará rápidamente en el entorno alcalino hidratado. Además, según Grahm, la curcumina solo se añade como antioxidante, por lo que la degradación de la curcumina no afectará necesariamente de forma negativa al propósito antioxidante de la invención. Sin embargo, la solución descrita por Grahm no sería adecuada para inyección en seres humanos.

Similarmente, el documento WO 2011/002929 A1 (Modak et al.) del 6 de enero del 2011 describe composiciones de ingredientes botánicos, que a veces incluyen curcuminoides, tamponadas a un pH ácido mediante ácido láctico e hidróxido de sodio, y que comprenden un mínimo de un 50% en peso de agua. Sin embargo, como se muestra en la Tabla 1 anterior, la curcumina no se solubiliza fácilmente en agua o glicerol y probablemente se incluye en esas diversas composiciones como parte de una crema tópica, a diferencia de la administración interna mediante inyección.

Además, el documento WO 2008/042944 A2 (Modak) del 10 de abril del 2008 describe una composición para administración oral que comprende 5 mg/ml de curcuminoides y más del 50% de agua, sin mencionar el pH. Las

composiciones descritas por Modak no están destinadas ni son adecuadas para una administración interna mediante inyección o cualquier otro medio, debido a la adición de ingredientes tales como dióxido de titanio que no es soluble en agua y es altamente tóxico cuando se inyecta de una manera dependiente de la dosis.

El documento CN 104585730 A del 6 de mayo del 2015 describe una solución de curcumina en agua estabilizada disolviendo primero la curcumina en propilenglicol y ácido acético, seguido de un aumento del pH a 4-5 mediante la adición de una solución de acetato de sodio y luego diluyendo con agua en una proporción 10:1 de agua frente a solución. Las soluciones resultantes contienen aproximadamente 10-15 mg/ml a un pH de 4-5. La inyección de ácido acético a un pH de 4-5 es extremadamente dolorosa y, por consiguiente, esa solución no es adecuada para una administración que no sea en alimentos.

Alternativamente, puede ser posible aumentar la solubilidad o la capacidad de suspensión de los curcuminoides en soluciones acuosas con tensioactivos o cotensioactivos, o crear emulsiones o nanosuspensiones de curcumina en disolventes no acuosos como el polietilenglicol-200/400/600 u otros disolventes orgánicos. Por ejemplo, en *Preparation and characterization of intravenously injectable curcumin nanosuspension, Drug Delivery*, 18:2 Yan Gao et al. (2011), se muestra que las nanopartículas de curcumina en suspensión pueden ser bien toleradas en comparación con las inyecciones de curcumina preparadas en PEG-400.

Además, haciendo referencia a la siguiente tabla, los curcuminoides tienen poca solubilidad en agua:

Tabla 1 Solubilidad de los curcuminoides a pH neutro, procedente de *Effect of hydrogen bond formation/replacement on solubility characteristics, gastric permeation and pharmacokinetics of curcumin by application of powder solution technology*; autores Vijay Sharma, Kamla Pathak, Acta Pharmaceutica Sinica B, volumen 6, número 6, noviembre del 2016

Agua	0,003 mg/ml
Glicerol	0,80 mg/ml
Propilenglicol	1,60 mg/ml
Polietilenglicol 200	8,41 mg/ml
Polietilenglicol 400	9,92 mg/ml

Por consiguiente, Chen depende del propilenglicol (véase, por ejemplo, el Ejemplo 4 de Chen) para aumentar la solubilidad de la curcumina a aproximadamente 1,5 mg/ml (véase el resumen de Chen).

Sin embargo, como la dosis máxima de una inyección intramuscular es de 5 ml, la dosis máxima de inyección subcutánea es de 2 ml, la dosis máxima de administración intranasal es de 0,1 ml y la dosis máxima de supositorio es de 2 ml, la solución descrita por Chen solo podría administrar dosis relativamente pequeñas de 7,5 mg, 3 mg, 0,15 mg o 3 mg respectivamente. (Véase, por ejemplo, *Drawing up and administering intramuscular injections: a review of the literature*. Journal of Advanced Nursing volumen 31, número 3 Rodger, Michael A.; King, Lindy que afirma "la inyección en un grupo de músculos grande no debe exceder los 5 ml en adultos"; *Subcutaneous Injection of Drugs: Literature Review of Factors Influencing Pain Sensation of the Injection Site*. Advances in Therapy. Noviembre 2019, volumen 36, número 11. Iris Usach Rafael MartínezTeodora Festini José-Esteban Peris, que afirma "el volumen máximo generalmente aceptado es de alrededor de 1,5 ml, aunque se toleran bien volúmenes de hasta 3 ml cuando se inyectan en el abdomen" y *Drug Discovery and Development - From Molecules to Medicine*. Degenhard Marx, Gerallt Williams y Matthias Birkhoff. Publicado: 3 de junio de 2015. que afirma "la dosis [intranasal] prevista se debe adaptar a un volumen de aproximadamente 100-200 µl").

Además, los curcuminoides se degradan, metabolizan o excretan rápidamente desde el cuerpo hasta el punto de que el nivel plasmático máximo después de la administración oral se produce al cabo de 1 a 2 horas. La curcumina administrada mediante inyección intravenosa en modelos de ratas suele aclararse del plasma en un 99% entre 1 y 24 horas después de la administración.

Por consiguiente, como una inyección intravenosa solo se puede administrar en un entorno clínico y dado que los curcuminoides administrados se habrán eliminado del cuerpo al cabo de aproximadamente 24 horas desde la administración, la solución que tiene una dosis de 1,5 mg/ml según Chen, requeriría visitas diarias a una clínica u hospital.

El documento CN 102225048 A 26 de octubre del 2011 se refiere al campo técnico de la medicina, y particularmente se refiere a una inyección de un compuesto de curcumina y una preparación para inyección intravenosa del mismo. La inyección del compuesto de curcumina comprende principalmente un compuesto de curcumina, un disolvente para inyección y una pequeña cantidad de regulador de pH.

El documento EP 3080234 A del 19 de octubre del 2016 se refiere a una composición lubricante acuosa, caracterizada porque comprende: 50% en peso de agua, 0,01-20% en peso de un agente espesante, 0,5-10% en peso de un antioxidante, 0,5-5% en peso de un agente regulador del pH y glicerol. También se proporciona un método para

preparar la composición lubricante acuosa.

Por consiguiente, existe por tanto la necesidad de una solución de curcuminoide no acuosa, en dosis alta y de larga vida útil (es decir, superior a 24 horas) que pueda administrarse tal cual, sin necesidad de una preparación adicional en el momento de la aplicación.

- 5 Debe entenderse que, si en el presente documento se hace referencia a cualquier información de la técnica anterior, esa referencia no constituye una admisión de que la información forme parte del conocimiento general común en la técnica, en Australia o en cualquier otro país.

Compendio de la divulgación

- 10 En el presente documento se proporciona un método que comprende preparar una solución de curcuminoides, administrable no acuosa y, más específicamente, que comprende disolver un curcuminoide en glicerol. El glicerol es un disolvente no acuoso apto para consumo humano o inyección. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, la curcumina es apenas soluble en glicerol.

- 15 Nuestra experimentación encontró que la curcumina inesperadamente se vuelve más fácilmente soluble en glicerol con la adición de una sal alcalina, por razones que hasta ahora aún no se comprenden completamente, pero probablemente porque los curcuminoides son típicamente ácidos débiles.

- 20 Por consiguiente, se añade una sal alcalina al glicerol para que el curcuminoide se disuelva a una concentración mayor que la que se puede lograr usando vehículos tales como propilenglicol, polietilenglicol 200 y polietilenglicol 400 que, haciendo referencia a la tabla anterior, solo pueden lograr dosis máximas de aproximadamente 10 miligramos de curcuminoide por mililitro de solución. Una sal alcalina que encontramos adecuada era el carbonato de sodio, aunque potencialmente se pueden usar otras sales alcalinas, incluyendo el hidróxido de calcio y el carbonato de calcio.

Por ejemplo, encontramos que añadiendo 0,1 mg a 20 mg de carbonato de sodio por mililitro de glicerol, se lograban concentraciones de 0-300 mg de curcumina por mililitro de glicerol.

- 25 Por consiguiente, la presente solución administrable permite una dosis superior a 20 mg de curcuminoide por mililitro de glicerol (típicamente 20 - 250 mg de curcuminoide por mililitro de glicerol) que, por ejemplo, permite un depósito intramuscular de solución en dosis alta que se disuelve lentamente en el líquido intersticial y en el torrente sanguíneo en el transcurso de días/semanas, evitando inyecciones/visitas a la clínica diarias.

- 30 Por consiguiente, a diferencia de las soluciones de la técnica anterior, la presente formulación no es acuosa, evitando así problemas de precipitación y degradación de los curcuminoides. Por lo tanto, la presente solución administrable puede almacenarse durante más de 24 horas sin precipitación o degradación química y no se tiene que usar en un plazo de 18 horas como la solución descrita por Chen.

Además, la presente solución administrable se puede aplicar directamente tal cual, sin necesidad de la adición previa de una emulsión acuosa.

- 35 La técnica anterior, incluyendo a Chen, no describe ni sugiere obviamente preparar una solución administrable no acuosa de un curcuminoide y glicerol, en donde se añade una sal alcalina al glicerol para aumentar la solubilidad del curcuminoide en el glicerol a más de 20 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.

Según un aspecto, se proporciona un método para preparar una solución administrable tal y como se indica en la reivindicación 1.

Se añade una sal alcalina al glicerol para aumentar la solubilidad del curcuminoide en el glicerol.

Se puede añadir más de 1 miligramo de sal alcalina al glicerol.

- 40 La solución administrable puede comprender una concentración superior a 100 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.

Se pueden añadir al glicerol más de 6 miligramos de sal alcalina.

La solución administrable puede comprender una concentración de aproximadamente 200 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.

- 45 Se pueden añadir al glicerol más de 13 miligramos de sal alcalina.

La solución administrable puede comprender una concentración de aproximadamente 250 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.

Se pueden añadir al glicerol más de 16 miligramos de sal alcalina.

La administración puede comprender la administración de la solución administrable más de 24 horas después de

disolver el curcuminoide en el glicerol.

La administración puede comprender la administración de la solución administrable tal cual.

La administración puede comprender la administración de la solución administrable sin la adición de agua.

La solución administrable puede no comprender propilenglicol o polietilenglicol.

5 El curcuminoide puede ser curcumina.

El curcuminoide puede ser al menos uno entre un curcuminoide seleccionado a partir del grupo que consiste en curcumina, metabolitos de curcumina, tetrahidrocurcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina y ésteres de curcumina.

La sal alcalina puede comprender carbonato de sodio.

10 La sal alcalina puede comprender al menos uno entre hidróxido de calcio y carbonato de calcio.

El método puede comprender además calentar el glicerol entre el punto de fusión y el de ebullición del glicerol.

El método puede comprender además filtrar la solución de curcuminoide para eliminar cualquier sal alcalina no disuelta.

El método puede comprender además permitir que la solución de curcuminoide se enfríe y filtrar la solución de curcuminoide para eliminar cualquier curcuminoide precipitado o no disuelto.

15 El método puede comprender además una filtración antibacteriana de la solución de curcuminoide a través de un filtro de 0,02 - 0,22 μm .

La administración puede comprender una inyección.

La inyección puede comprender una inyección intramuscular.

La inyección puede comprender al menos una inyección subcutánea, intradérmica, intraperitoneal e intraabdominal.

20 La administración puede comprender al menos una entre administración mediante pulverización intranasal, administración usando cápsulas con recubrimiento entérico para evitar el ácido del estómago y administración rectal o colónica mediante supositorios.

Según otro aspecto, se proporciona una solución administrable según se expone en la reivindicación 18.

25 La solución administrable puede comprender una concentración de aproximadamente 200 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol y se pueden añadir más de 13 miligramos de sal alcalina al glicerol.

También se describen otros aspectos de la invención.

Breve descripción de los dibujos

30 Sin perjuicio de cualquier otra forma que pueda estar dentro del alcance de la presente invención, ahora se describirán las realizaciones preferidas de la divulgación, únicamente a modo de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 muestra un método para preparar una solución de curcumina administrable.

Descripción de las realizaciones

35 La Figura 1 muestra un método 100 para la preparación de una solución de curcumina administrable de acuerdo con una realización. Cabe señalar que el método 100 es una realización ejemplar del método de preparación y se pueden realizar variaciones dentro del alcance intencional de la presente invención.

El método 100 puede comprender calentar un glicerol entre el punto de fusión y el punto de ebullición (17°C - 290°C) del mismo en la etapa 101.

40 En la etapa 102, se disuelve una sal alcalina, tal como carbonato de sodio, en la solución calentada de glicerol y sal alcalina para aumentar la cantidad de curcumina que se puede diluir en el glicerol a más de 20 miligramos por mililitro de glicerol.

La etapa 103 puede implicar filtrar la solución resultante para eliminar cualquier residuo y/o cualquier sal no disuelta.

La etapa 104 comprende la adición de un curcuminoide (tal como curcumina) a la solución y agitar o mezclar o remover de otro modo la solución hasta que el curcuminoide se disuelva parcial o sustancialmente. En realizaciones alternativas, el curcuminoide se puede añadir antes de la adición de la sal alcalina. En realizaciones alternativas, el

curcuminoide puede comprender metabolitos de curcumina, tetrahidrocurcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, ésteres de curcumina y mezclas de los mismos.

5 Descubrimos que la adición entre aproximadamente 0,1 - 20 mg de carbonato de sodio o más por mililitro de glicerol da como resultado la solubilidad de una proporción correspondiente de aproximadamente 0 - 300 mg de curcumina o más por mililitro de glicerol. Tanto el carbonato de sodio como la curcumina se pueden usar en concentraciones más altas si es necesario.

La etapa 105 puede comprender filtrar la solución resultante para eliminar cualquier residuo de partículas, tales como curcumina no disuelta o sal alcalina no disuelta, u otros contaminantes potenciales.

10 La etapa 106 puede comprender filtrar la solución resultante en un sistema estéril, tal como a través de un filtro de 0,02-0,22 µm, para eliminar cualquier contaminante y microbios incluyendo esporas, o cualquier otro método adecuado para esterilizar la solución, incluyendo la prefiltración del glicerol, prefiltración de la curcumina mientras está disuelta en etanol seguida de evaporación del etanol, esterilización térmica de ingredientes individuales o combinados, o esterilización ultravioleta.

15 La etapa 107 puede comprender la administración terapéutica/aplicación a humanos de la solución preparada, tal como mediante inyección.

La inyección puede comprender una inyección intramuscular, pero en unas realizaciones, también puede comprender una inyección subcutánea, intradérmica, intraperitoneal e intraabdominal.

Alternativamente, la solución se puede administrar en forma de aerosol intranasal, potencialmente con la adición de diluyentes a la solución o con el uso de un atomizador.

20 La solución también se puede usar para crear una nanosuspensión adecuada para la administración mediante inyección mezclándola con agua u otro disolvente antes de la inyección, lo que puede causar que la curcumina precipite en la solución como partículas muy finas en suspensión. La solución también se puede usar en supositorios o cápsulas con cubierta entérica para uso intestinal, o potencialmente para aumentar la absorción en el hígado o el torrente sanguíneo a través de la absorción en el intestino.

25 De acuerdo con una realización preferida, la solución de curcuminoide administrable a seres humanos puede comprender:

1 - Glicerol;

2 - una sal alcalina o un compuesto que pueda disolverse en el glicerol y no reaccionar excesivamente con la curcumina o el disolvente como el carbonato de sodio;

30 3 - un curcuminoide (que incluye curcumina, metabolitos de curcumina, tetrahidrocurcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, ésteres de curcumina y mezclas de los mismos); y

4 - un conservante o conservantes en unas realizaciones (o un agente antifúngico o antibacteriano tal como ácido benzoico que es soluble en glicerol).

35 Aunque el carbonato de sodio puede ser adecuado debido a su solubilidad relativamente alta en glicerina, el carbonato de sodio puede elevar el pH del tejido circundante cuando se inyecta, especialmente para soluciones de curcumina con proporciones de dosis correspondientemente altas. Por consiguiente, posibles alternativas adecuadas incluyen hidróxido de calcio, carbonato de calcio o cualquier sal alcalina de glicerol, o cualquier molécula alcalina que sea soluble en un disolvente no acuoso adecuado.

40 Además, debido a que la solución preparada puede ser relativamente viscosa, especialmente para soluciones de dosis elevadas, la solución puede tratarse antes de la inyección para reducir su viscosidad. Eso puede incluir calentar la solución antes de la inyección o la adición de un diluyente antes de la inyección o durante el proceso de fabricación. Preferiblemente, el diluyente comprende menos del 50% del volumen de la solución inyectada.

45 La descripción anterior, con fines explicativos, ha empleado una nomenclatura específica para proporcionar una comprensión a fondo de la invención. Sin embargo, será evidente para un experto en la técnica que no se requieren detalles específicos para poner en práctica la invención. Por tanto, las descripciones anteriores de realizaciones específicas de la invención se presentan con fines ilustrativos y descriptivos. No pretenden ser exhaustivas ni limitar la invención a las formas precisas descritas; obviamente, son posibles muchas modificaciones y variaciones de cara a las enseñanzas anteriores. Las realizaciones se eligieron y describieron para explicar mejor los principios de la invención y sus aplicaciones prácticas, de modo que se permita que otros expertos en la técnica utilicen lo mejor posible la invención y diversas realizaciones con varias modificaciones que sean adecuadas para el uso particular contemplado. Se entiende que las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes definen el alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar una solución administrable, comprendiendo el método:
añadir una sal alcalina al glicerol, en donde la sal alcalina se añade proporcionalmente por mililitro de glicerol para aumentar la solubilidad del curcuminoide en el glicerol; y
- 5 disolver más de 20 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.
2. Un método según la reivindicación 1, en el que se añade al glicerol más de 1 miligramo de sal alcalina.
3. Un método según la reivindicación 1, en el que la solución administrable comprende una concentración superior a 100 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.
4. Un método según la reivindicación 3, en el que se añaden al glicerol más de 6 miligramos de sal alcalina.
- 10 5. Un método según la reivindicación 1, en el que la solución administrable comprende una concentración de aproximadamente 200 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.
6. Un método según la reivindicación 5, en el que se añaden al glicerol más de 13 miligramos de sal alcalina.
7. Un método según la reivindicación 1, en el que la solución administrable comprende una concentración de aproximadamente 250 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.
- 15 8. Un método según la reivindicación 7, en el que se añaden al glicerol más de 16 miligramos de sal alcalina.
9. Un método según la reivindicación 1, en el que la solución administrable no comprende propilenglicol ni polietilenglicol.
10. Un método según la reivindicación 1, en el que el curcuminoide es curcumina.
11. Un método según la reivindicación 1, en el que el curcuminoide es al menos uno entre un curcuminoide seleccionado a partir del grupo que consiste en curcumina, tetrahidrocurcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina y ésteres de curcumina.
- 20 12. Un método según la reivindicación 1, en el que la sal alcalina comprende carbonato de sodio.
13. Un método según la reivindicación 1, en el que la sal alcalina comprende al menos uno entre hidróxido de calcio y carbonato de calcio.
14. Un método según la reivindicación 1, que comprende además calentar el glicerol entre el punto de fusión y el de ebullición del glicerol.
- 25 15. Un método según la reivindicación 14, que comprende además filtrar la solución de curcuminoide para eliminar cualquier sal alcalina no disuelta.
16. Un método según la reivindicación 14, que comprende además permitir que la solución de curcuminoide se enfríe y filtrar la solución de curcuminoide para eliminar cualquier curcuminoide precipitado o no disuelto.
- 30 17. Un método según la reivindicación 1, que comprende además una filtración antibacteriana de la solución de curcuminoide a través de un filtro de 0,02 - 0,22 μm .
18. Una solución administrable que comprende:
sal alcalina en glicerol, en donde la sal alcalina se añade proporcionalmente por mililitro de glicerol para aumentar la solubilidad del curcuminoide en el glicerol; y
- 35 se disuelven más de 20 miligramos de curcuminoide por mililitro de glicerol.

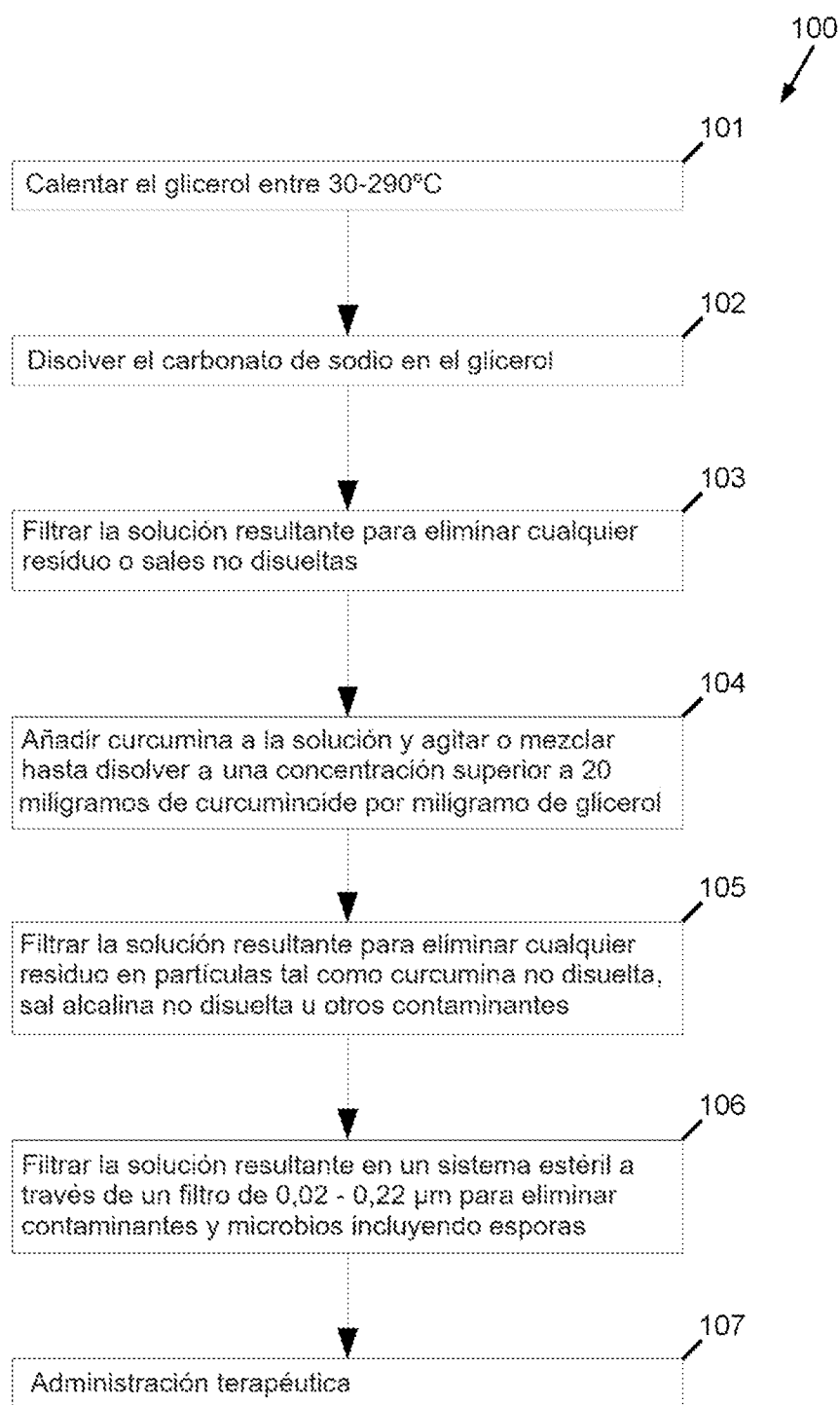


Figura 1