

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
3. November 2011 (03.11.2011)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2011/135073 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 31/12 (2006.01) A61K 47/32 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2011/056836

(22) Internationales Anmeldedatum:  
29. April 2011 (29.04.2011)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
A 737/2010 30. April 2010 (30.04.2010) AT

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **ORPHANIDIS PHARMA RESEARCH GMBH** [AT/AT]; Wilhelminenstr. 91/IIf, A-1160 Vienna (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **OBWALLER, Andreas** [AT/AT]; Dr. Eberleg. 10/5/12, A-1100 Vienna (AT).

(74) Anwälte: **LOIDL, Manuela** et al.; REDL Life Science Patent Attorneys, Donau-City-Straße 1, A-1220 Vienna (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)



**WO 2011/135073 A1**

(54) Title: ADHESIVE SLOW-RELEASE FORMULATIONS FOR THE LOCAL ADMINISTRATION OF CURCUMIN

(54) Bezeichnung : ADHESIVE RETARDFORMULIERUNGEN ZUR LOKALEN VERABREICHUNG VON CURCUMIN

(57) Abstract: As a result of the combined use of solvents and polyacrylic acids, curcumin formulations can be produced that are stable in liquid form, exhibit both mucoadhesive and slow-releasing properties, and assure solubility of the active ingredient of up to 15% (m/v).

(57) Zusammenfassung: 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 15 % (m/v) gewährleisten.

## Adhesive Retardformulierungen zur lokalen Verabreichung von Curcumin

Curcumin ist eine intensiv orange-gelbe Verbindung, die in natürlicher Form in der  
5 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.

Das Erreichen dieses Zieles stellt eine große pharmazeutisch technologische Heraus-  
10 forderung und ein Problem dar, das bisher formulierungstechnisch nicht gelöst werden  
konnte. Der Grund dafür liegt vor allem darin, dass in flüssigen und halbfesten Zube-  
reitungen 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  
15 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 Wechsel-  
20 wirkungen 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.

25 WO 2006/027248 A2 beschreibt die Verwendung eine Vielzahl verschiedenster  
Pflanzenextrakte, u.a. auch aus der Ordnung Zingiberales zur Inhibierung der Dextran  
Sucrase.

30 Ein Verfahren zur Herstellung eines Curcuma Pflanzenextraktes und eine  
Zusammensetzung für kosmetische Anwendungen enthaltend ein Extrakt aus  
Curcuma Pflanzen wird in EP 2 057 995 A2 beschrieben,

WO2010/070664 A1 beschreibt die Verwendung von Curcuminoiden wie Curcumin für die Behandlung von Augenerkrankungen.

5 In der WO2010/115852 A1 wird die Verwendung von Curcuminoiden in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Krebserkrankungen beschrieben, wobei die Verabreichung des Curcumin bevorzugt oral erfolgt

10 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.

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

15 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.

25 Gemäß einer besonderen Ausführungsform der Erfindung kann Curcumin in der Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,1 bis 15%, bevorzugt von 1 bis 10% vorliegen.

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

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

Die Zusammensetzung kann weitere Hilfsstoffe enthalten wie beispielsweise, aber nicht eingeschränkt auf, Wasser, Neutralisationsmittel, Viskositätserhöher,

5 Geschmackskorrigenzien, Farbstoffe, Konservierungsmittel und Stabilisatoren.

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  
10 Creme oder eine Salbe oder eine Spülung. Alternativ kann die erfinderische Formulierung als feste Formulierung, beispielsweise als Zäpfchen, bevorzugt als Vaginalzäpfchen vorliegen. Curcumin kann beispielsweise als flüssige Retardformulierung formuliert sein.

Bevorzugterweise kommt es durch die Zusammensetzung gemäß der Erfindung zu  
15 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. Weiters umfasst die Erfindung auch die Verwendung der Zusammensetzung in Kombination mit einem Analgetikum.

20

#### **Figuren:**

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).  
25

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

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

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).

5

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

10 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, Ferulsäure, Glycoside von Tetrahydrocurcumin oder Hydroxyhydrocurcumin.

15

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 Metallchelat formuliert sein, beispielsweise als

20 Kupferchelat.

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  
25 eines Lösungsmittels, wie beispielsweise Polyethylenglykol (PEG) stabilisiert werden.

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  
30 Polyacrylsäure mit Lösungsmittel wie beispielsweise PEG auch bei höheren Konzentrationen nicht auftritt.

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
- 5 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.
- 10 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.
- 15 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 15%, bevorzugt von 1 bis
- 20 10% vor.
- Gemäß der vorliegenden Erfindung kann jedes Lösungsmittel gewählt werden, in dem Curcumin gelöst werden kann und in dem Curcumin eine ausreichend hohe Lagerstabilität aufweist.
- 25 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.
- 30 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.

Bevorzugt ist das Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Dimethylacetamid, polyoxyethylierte Ölsäureglyzeride (Labrafil), Pyrrolidon, *N*-Ethyl-2-pyrrolidon, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, Polyethylenglykol, ein Polyethylenglykolderivat und Polyoxamere wie Methyloxiran (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.

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.

Als spezielle Ausführungsform umfasst die erfindungsgemäße Zusammensetzung Curcumin, ein Lösungsmittel, Polyacrylsäure und wahlweise weitere Hilfsstoffe, wobei die Polyacrylsäure eine Molekülmasse von 1 bis 10.000 kDa aufweist und optional quervernetzt vorliegt.

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, Geschmackskorrigenzien wie ätherische Öle oder Süßstoffe, Farbstoffe wie beispielsweise Lebensmittelfarben, Konservierungsmittel wie Sorbinsäure, Benzoesäure, Chlorhexidin, Benzalkonium Chlorid oder Parabene und Stabilisatoren sein.

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

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.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Zusammensetzung auch als Kombinationspräparat mit einem Analgetikum vorliegen. Dabei

können Schmerzmittel verwendet werden, wie sie aus dem Stand der Technik bekannt sind. Beispielsweise können es Opioid Analgetika sein wie beispielsweise Morphine, Fentanyl oder Methadon oder Nichtopioide-Analgetika wie beispielsweise Nikotinerge Analgetika oder saure antiphlogistische und antipyretische Analgetika wie zum Beispiel

5 Salicylsäurederivate wie Acetylsalicylsäure, Phenyllessigsäurederivate wie Diclofenac, 2-Phenylpropionsäurederivate wie beispielsweise Ibuprofen und Naproxen; Oxicame wie Meloxicam oder Piroxicam, nicht-saure Analgetika, wie etwa 4-Aminophenol-Derivate wie beispielsweise Paracetamol, Pyrazolone wie Metamizol oder Phenazon oder sonstige Nichtopioide-Analgetika wie Flupirtin.

10

Weiters umfasst die Erfindung auch die Verwendung der Zusammensetzung in Kombination mit einem Analgetikum

15

Für die festen Formulierungen werden flüssige PEGs oder andere Lösungsmittel beispielsweise durch bei Raumtemperatur halb feste bzw. feste PEGs oder andere Lösungsmittel ersetzt.

20

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.

25

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.

30

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.

Im speziellen ist die erfindungsgemäße Zusammensetzung eine flüssige Retardformulierung.

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

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 wie zum Beispiel Schleimhautentzündungen und Infektionen der Schleimhäute im Mund- und Rachenraum sowie des Verdauungstraktes.

10

### Beispiele:

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.

15

### BEISPIEL 1

#### Löslichkeitsstudien mit Curcumin

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:

20

**Tabelle 1: Löslichkeit von Curcumin in organischen Lösungsmitteln**

Nr.	Lösungsmittel	Organische Lösungsmittel + Wasser Mischungen	% Löslichkeit (m/v)
1	Dimethylacetamid		4
2	Labrafil		3
3	<i>N</i> -Ethyl-2-pyrrolidon	6 + 4	4
4	<i>N</i> -Ethyl-2-pyrrolidon	7 + 3	5
6	<i>N</i> -Ethyl-2-pyrrolidon		30
7	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	6 + 4	4
8	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	7 + 3	4
10	<i>N</i> -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

Nr.	Lösungsmittel	Organische Lösungsmittel + Wasser Mischungen	% Löslichkeit (m/v)
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
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**

0,1 bis 2 g Curcumin und 0,01 - 1 g Carbopol 974 NF werden in 100 ml PEG 300  
5 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  
10 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****Lagerungsstabilitätsstudien mit flüssigen Curcumin Formulierungen**

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**

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.

**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

**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

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**

### 5 **Herstellung von festen Curcumin Formulierungen**

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.

10

**Tabelle 4:** Formulierung für Curcumin Suppositorien

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

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

15

## **BEISPIEL 6**

### **Retardierender Effekt von Polyacrylsäure**

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

20

25

flüssigen Formulierung zugesetzt wird, desto langsamer der Wirkstoff aus der Formulierung freigegeben wird.

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**

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.

Der Zylinder wurde bei  $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$  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.

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.

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.
- 5 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Curcumin in einer Konzentration von 0,1 bis 15%, bevorzugt von 1 bis 10% vorliegt.
3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend  
10 aus Dimethylacetamid, Labrafil, Pyrrolidon, *N*-Ethyl-2-pyrrolidon, *N*-Methyl-2-pyrrolidon, Poylethylenglykol, Polyoxamere, Pluronic L44.
4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass Polyethylenglykol eine Molekülmasse von 106 bis 10.000  
15 Da, bevorzugt von 300 bis 6000 Da aufweist.
5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Polyacrylsäure eine Molekülmasse von 1 bis 10.000 kDa aufweist und optional quervernetzt vorliegen kann.  
20
6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die weiteren Hilfsstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasser, Neutralisationsmittel, Viskositätserhöher, Geschmackskorrigenzen, Farbstoffe, Konservierungsmittel und Stabilisatoren.  
25
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es eine flüssige oder halbfeste Formulierung ist.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es eine Mundspülung ist.  
30
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Gel oder eine Salbe ist.

10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass es eine feste Formulierung ist.

5 11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder 10, dadurch gekennzeichnet, dass es ein Zäpfchen, bevorzugt ein Vaginalzäpfchen ist.

12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es eine flüssige Retardformulierung ist.

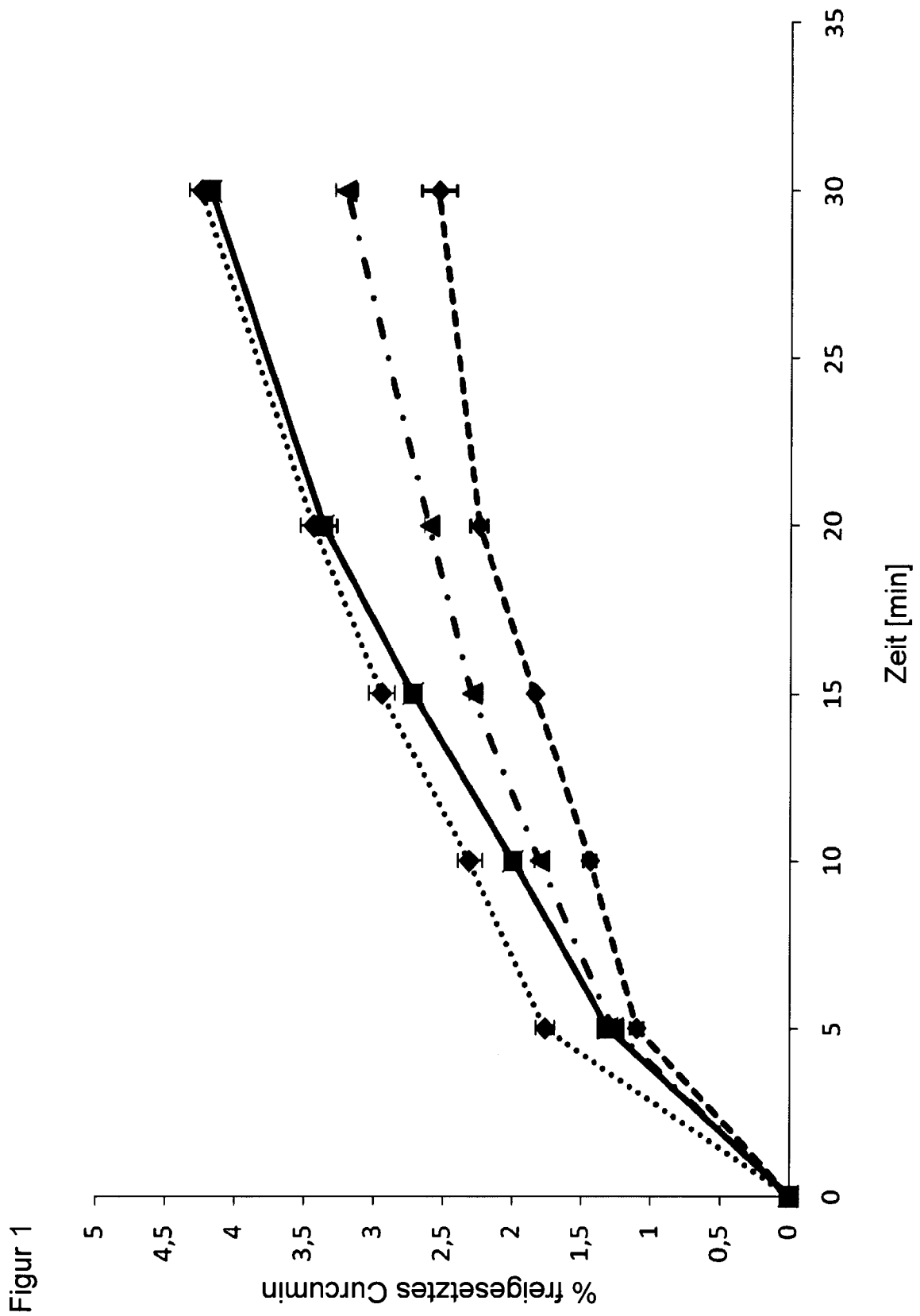
10 13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 als Kombinationspräparat mit mindestens einem Analgetikum

14. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung einer pharmazeutischen oder kosmetischen Präparation.

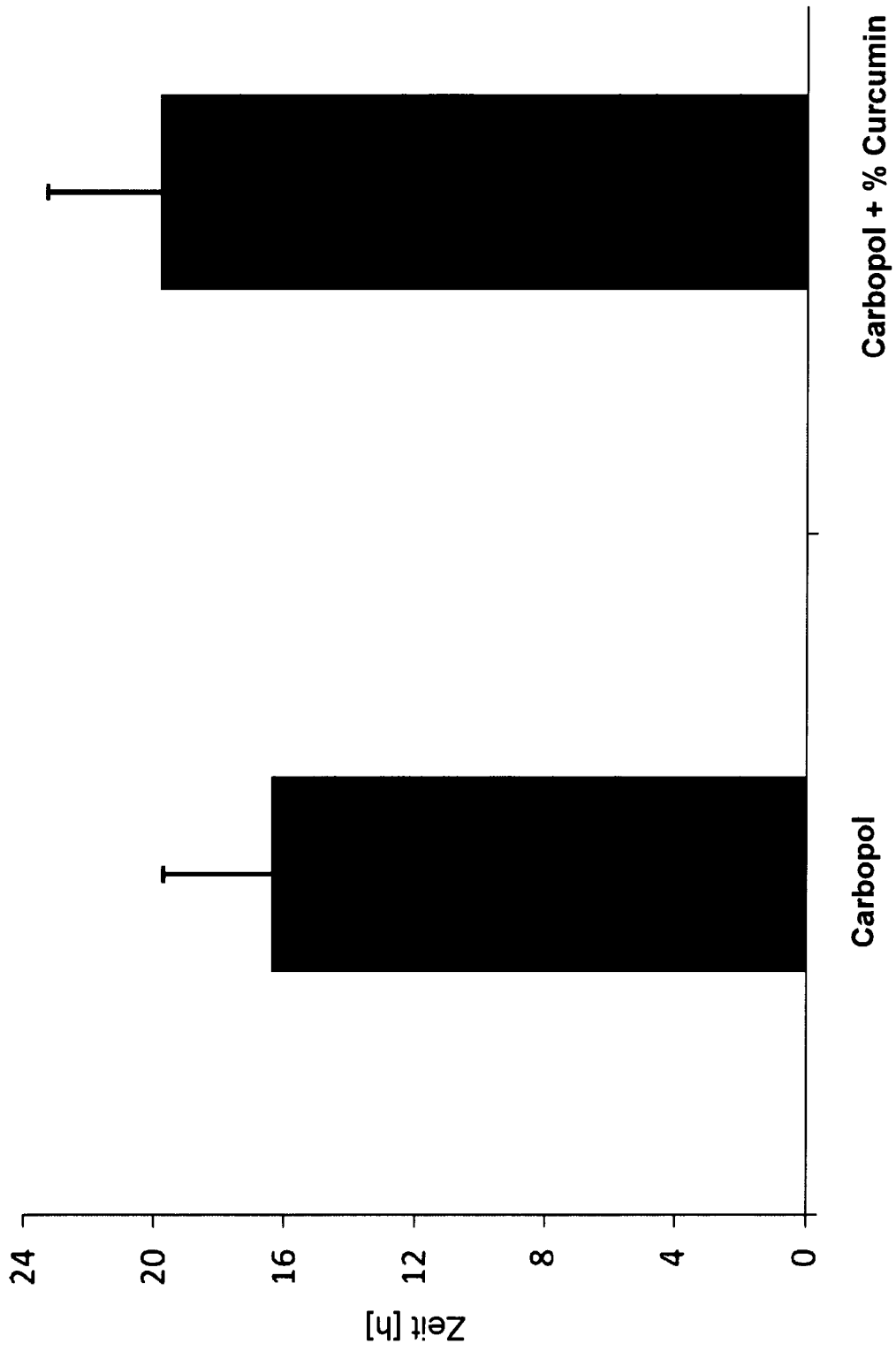
15

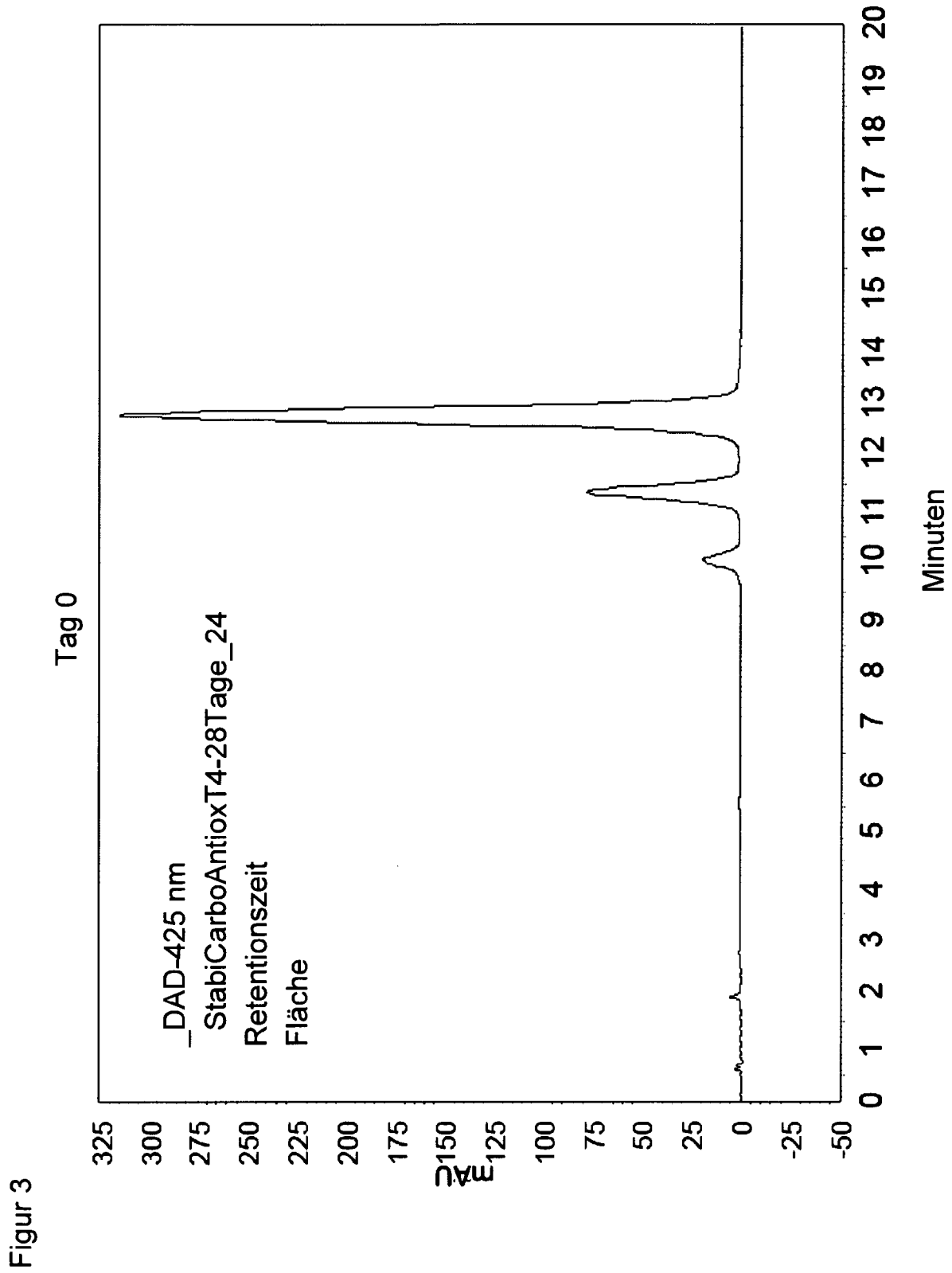
15. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung von mikrobiellen Infektionen, inflammatorischen Erkrankungen oder von Krebs und durch Krebstherapien hervorgerufene sekundäre Erkrankungen und Symptome.

20

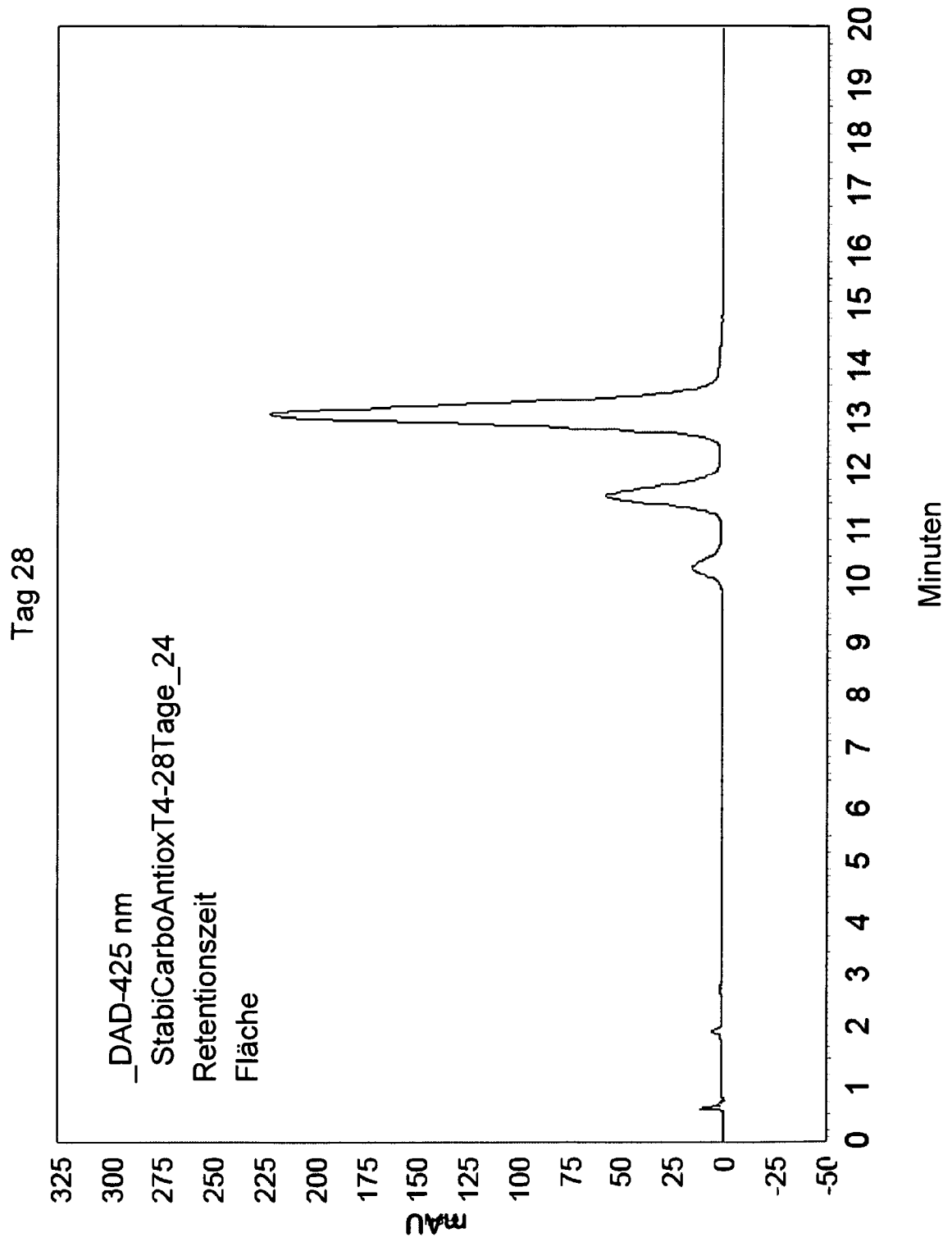


Figur 2

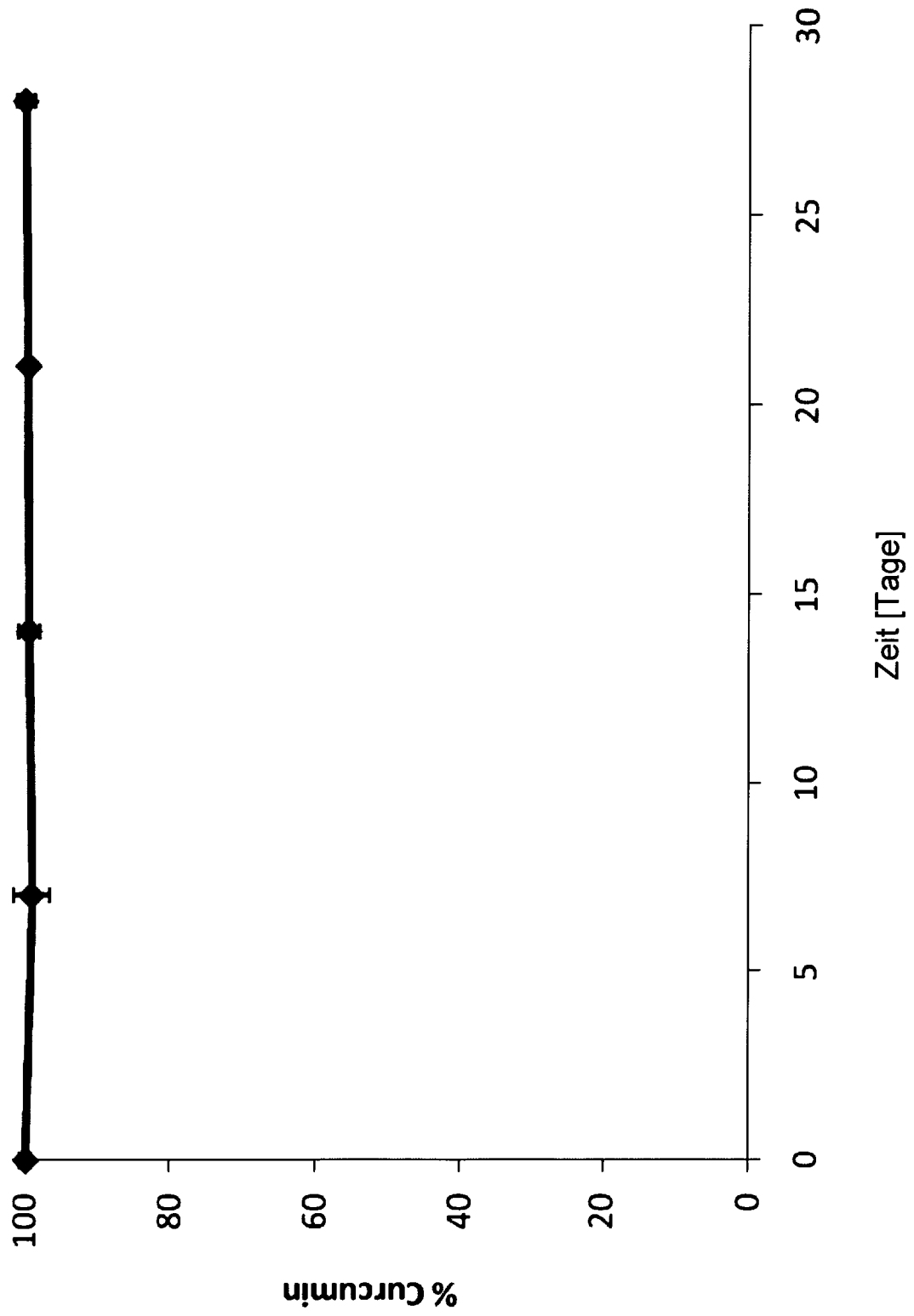




Figur 3 (fortgesetzt)



Figur 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/056836

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K31/12 A61K47/10 A61K47/32  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K  
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/001325 A2 (NICHOLAS PIRAMAL INDIA LTD [IN]; PIRAMAL SWATI AJAY [IN]; JATHAR SHRIP) 3 January 2008 (2008-01-03) the whole document insbesondere Beispiel 10 -----	1-15
X	EP 2 057 995 A2 (EVONIK GOLDSCHMIDT GMBH [DE]) 13 May 2009 (2009-05-13) cited in the application Beispiel 3, F1 und F2; paragraph [0002] - paragraphs [0004], [052] -----	1-15
X	US 2005/244522 A1 (CARRARA DARIO NORBERTO R [CH] ET AL) 3 November 2005 (2005-11-03) paragraphs [0017], [0018], [0029], [0033], [0075], [0076], [0090], [0098]; examples 13,14,16 -----	1-15
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of Box C.  See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search  6 July 2011	Date of mailing of the international search report  18/07/2011
--	--

Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer  Sproll, Susanne
--	---

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2011/056836

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>US 2007/003582 A1 (HENG MADALENE C [US]) 4 January 2007 (2007-01-04) abstract paragraphs [0014], [0016], [0031]; claim 1</p>	1-15
Y	<p>-----</p> <p>WO 2006/027248 A2 (HENKEL KGAA [DE]; GERKE THOMAS [DE]; JANSSEN FRANK [DE]; WEIDENHAUPT R) 16 March 2006 (2006-03-16) cited in the application abstract Seite 11, 2. Absatz Seite 12, letzter Absatz Tabelle Seite 20</p>	1-15
Y	<p>-----</p> <p>TONNESEN H H ET AL: "Studies on curcumin and curcuminoids. XL stabilization of photolabile drugs in serum samples by addition of curcumin", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 41, no. 1-2, 1 January 1988 (1988-01-01), pages 75-81, XP025530951, ISSN: 0378-5173, DOI: DOI:10.1016/0378-5173(88)90138-X [retrieved on 1988-01-01] abstract</p> <p>-----</p>	1-15

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2011/056836

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2008001325	A2	03-01-2008	AU 2007264709 A1	03-01-2008
			CA 2656308 A1	03-01-2008
			CN 101505769 A	12-08-2009
			EP 2046360 A2	15-04-2009
			JP 2009542620 A	03-12-2009
			KR 20090027752 A	17-03-2009
			RU 2009102390 A	10-08-2010
			US 2009297644 A1	03-12-2009
			ZA 200900712 A	31-03-2010
EP 2057995	A2	13-05-2009	CN 101427989 A	13-05-2009
			DE 102007049612 A1	10-06-2009
			US 2009104294 A1	23-04-2009
US 2005244522	A1	03-11-2005	NONE	
US 2007003582	A1	04-01-2007	AU 2007293500 A1	13-03-2008
			CA 2659404 A1	13-03-2008
			CN 101500525 A	05-08-2009
			EP 2059214 A1	20-05-2009
			JP 2010502700 A	28-01-2010
			WO 2008030308 A1	13-03-2008
WO 2006027248	A2	16-03-2006	DE 102004043945 A1	30-03-2006

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K31/12 A61K47/10 A61K47/32 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2008/001325 A2 (NICHOLAS PIRAMAL INDIA LTD [IN]; PIRAMAL SWATI AJAY [IN]; JATHAR SHRIP) 3. Januar 2008 (2008-01-03) das ganze Dokument insbesondere Beispiel 10 -----	1-15
X	EP 2 057 995 A2 (EVONIK GOLDSCHMIDT GMBH [DE]) 13. Mai 2009 (2009-05-13) in der Anmeldung erwähnt Beispiel 3, F1 und F2; Absatz [0002] - Absätze [0004], [0 52] -----	1-15
X	US 2005/244522 A1 (CARRARA DARIO NORBERTO R [CH] ET AL) 3. November 2005 (2005-11-03) Absätze [0017], [0018], [0029], [0033], [0075], [0076], [0090], [0098]; Beispiele 13,14,16 -----	1-15
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
6. Juli 2011	18/07/2011	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter  Spröll, Susanne	

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2007/003582 A1 (HENG MADALENE C [US]) 4. Januar 2007 (2007-01-04) Zusammenfassung Absätze [0014], [0016], [0031]; Anspruch 1	1-15
Y	----- WO 2006/027248 A2 (HENKEL KGAA [DE]; GERKE THOMAS [DE]; JANSSEN FRANK [DE]; WEIDENHAUPT R) 16. März 2006 (2006-03-16) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung Seite 11, 2. Absatz Seite 12, letzter Absatz Tabelle Seite 20	1-15
Y	----- TONNESEN H H ET AL: "Studies on curcumin and curcuminoids. XL stabilization of photolabile drugs in serum samples by addition of curcumin", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, Bd. 41, Nr. 1-2, 1. Januar 1988 (1988-01-01), Seiten 75-81, XP025530951, ISSN: 0378-5173, DOI: DOI:10.1016/0378-5173(88)90138-X [gefunden am 1988-01-01] Zusammenfassung	1-15
	-----	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2011/056836

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2008001325	A2	03-01-2008	
		AU 2007264709 A1	03-01-2008
		CA 2656308 A1	03-01-2008
		CN 101505769 A	12-08-2009
		EP 2046360 A2	15-04-2009
		JP 2009542620 A	03-12-2009
		KR 20090027752 A	17-03-2009
		RU 2009102390 A	10-08-2010
		US 2009297644 A1	03-12-2009
		ZA 200900712 A	31-03-2010
-----			
EP 2057995	A2	13-05-2009	
		CN 101427989 A	13-05-2009
		DE 102007049612 A1	10-06-2009
		US 2009104294 A1	23-04-2009
-----			
US 2005244522	A1	03-11-2005	KEINE
-----			
US 2007003582	A1	04-01-2007	
		AU 2007293500 A1	13-03-2008
		CA 2659404 A1	13-03-2008
		CN 101500525 A	05-08-2009
		EP 2059214 A1	20-05-2009
		JP 2010502700 A	28-01-2010
		WO 2008030308 A1	13-03-2008
-----			
WO 2006027248	A2	16-03-2006	
		DE 102004043945 A1	30-03-2006
-----			