



CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS
AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**“Uso de la nanotecnología para optimizar la biodisponibilidad
de curcumina”**

TESIS

Que presenta

Ana Maria López González

Para obtener el grado de

**MAESTRA EN CIENCIAS EN LA ESPECIALIDAD DE
FARMACOLOGÍA**

Directores de la Tesis:
Dr. Gilberto Castañeda Hernández
Dra. Aracely Evangelina Chávez Piña

Ciudad de México

Diciembre, 2020

El presente trabajo de investigación se desarrolló bajo la dirección del Dr. Gilberto Castañeda Hernández y la Dra. Aracely Evangelina Chávez Piña.

Dedicatoria:

A mi mamá, quien siempre ha creído en mi y me alienta a luchar por mis sueños, sin importar las adversidades y obstáculos que se presenten en el camino. Por apoyarme de forma incondicional e inspirarme a nunca rendirme. Gracias por todos los sacrificios y esfuerzos que has hecho, si he logrado llegar hasta aquí ha sido en gran parte gracias a ti ¡TE AMO!

A mis abuelos, tía Angélica, tío Pascual y Víctor por su apoyo en cada etapa de mi vida y los valores que han inculcado a mi persona, los cuales han sido de suma importancia en mi vida personal y profesional.

A mis hermanos, Angélica y Rubén por estar a mi lado cuando más los he necesitado.

A Joshua, por tu cariño, apoyo, comprensión e infinito amor. Por ser mi compañero en esta aventura y por estar a mi lado en los momentos de desanimo y ayudarme a retomar el camino.

Al tío Armando, por acogerme como parte de su familia y apoyarme a lograr esta meta. Gracias por abrirme las puertas de su casa y por confiar en mi.

Agradezco al Consejo Nacional de ciencia y Tecnología
(CONACYT) por la beca otorgada para llevar a cabo este
proyecto (CVU 966442)

Agradecimientos

Al Dr. Gilberto Castañeda Hernández por brindarme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo para el desarrollo de mi tesis. Aprecio y valoro cada consejo realizado a mi proyecto y formación profesional. Su guía durante esta etapa de mi vida, hicieron de mi estancia en el laboratorio una experiencia enriquecedora y divertida.

A la Dra. Aracely Chávez Piña, por sus aportaciones y asesoramiento a mi trabajo de maestría. Gracias por brindarme sus conocimientos y guía durante este proyecto.

A la Dra. Claudia Pérez Cruz y al Dr. Pablo Muriel por aceptar y formar parte de mi comité tutorial. Gracias por sus consejos, lo cuales enriquecieron mi trabajo de tesis.

A Lulu, por su apoyo y asistencia técnica durante mi estadía en el laboratorio. Gracias por todos los consejos y la disciplina que, sin duda, me ayudaran en mi futuro profesional y personal.

A mis compañeros y amigos del laboratorio, Suset, Ari, Alan, Alex y Lore por la convivencia, pláticas, risas, apoyo y consejos que compartieron conmigo. Gracias a ustedes hacer ciencia fue gratificante y divertido.

A mis compañeros y amigos de maestría, Yazmín, Ari, Esael, Alex, Omar, Wili, sin ustedes esta etapa no hubiera sido la misma. Gracias por el apoyo, risas, consejos y conocimiento que compartieron conmigo ¡Los echare de menos!
En especial a ti Yazmín, gracias por esa amistad sincera que me has brindado y por levantarme el animo con tus ocurrencias ¡te extrañare amiga!

A mis amigas Dani, Susi, Lety, Sara y Janet, gracias porque a pesar del tiempo y la distancia su amistad ha perdurado fiel y sincera ¡las quiero!

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS.....	1
ÍNDICE DE TABLAS.....	2
ABREVIATURAS	3
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. APORTACIONES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y NARRATIVA	7
1.1.1. Revisión sistemática	7
1.1.2. Revisión narrativa	8
1.2. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS.....	9
1.3. NANOTECNOLOGÍA	10
1.3.1. Nanopartículas	11
1.3.2. Aplicación de nanopartículas lipídicas	14
1.3.3. Efecto de las nanopartículas sobre principios Activos administrados por vía oral	14
1.3.4. Modificaciones superficiales de las nanopartículas.....	15
1.4. CURCUMINA.....	17
1.4.1. Propiedades biológicas de la curcumina	17
1.4.2. Características químicas de la curcumina	19
1.4.3. Farmacocinética de la curcumina.....	21
1.5. BIODISPONIBILIDAD DE CURCUMINA.....	24
1.6. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE LA CURCUMINA..	26
1.7. ALTERNATIVAS PARA MEJORAR LA BIODISPONIBILIDAD DE LA CURCUMINA	27
1.8. MEDICINA TRADICIONAL	30
1.8.1. Medicamento herbolario	31
1.8.2. Remedio herbolario	32
1.8.3. Suplementos alimenticios	33
2. JUSTIFICACIÓN.....	34
3. OBJETIVOS.....	35
4. METODOLOGÍA	36

5. RESULTADOS.....	39
6. DISCUSIÓN.....	51
7. CONCLUSIÓN.....	56
8. REFERENCIAS	57

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modificaciones superficiales de las nanopartículas administradas por vía oral	16
Figura 2. Resumen de algunos efectos terapéuticos de la curcumina	18
Figura 3. Características químicas de la curcumina.....	20
Figura 4. Metabolitos de curcumina tras el efecto de diferentes reacciones de degradación y enzimáticas.....	23
Figura 5. Presentaciones de curcumina y su efecto en Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación (ADME)	26
Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de lagunas moléculas empleadas para modificaciones superficiales de las nanopartículas	17
Tabla 2. Ejemplos de nanopartículas cargadas con curcumina y sus ventajas sobre algunos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos	28
Tabla 3. Términos de búsqueda	36
Tabla 4. Criterios de inclusión	37
Tabla 5. Criterios de exclusión.....	37
Tabla 6. Resumen de estudios realizados en modelos animales.....	40
Tabla 7. Resumen de estudios realizados en humanos	48

ABREVIATURAS

AC	Aceite volátil
ADME	Administración, Distribución, Metabolismo y Eliminación
AL	Administración con leche
AP	Administración con piperidina
AUC	Área bajo la curva
CAA	Cuerpos de aceite artificial
CC	Complejo con curcumina
CD	Ciclodextrina
Cmax	Concentración máxima
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
COX	Ciclooxigenasa
DHC	Dihidrocurcumina
DS	Dispersión sólida
EFSA	Autoridad Europea de seguridad alimentaria (European Food Safety Authority)
FDA	Agencia de Medicamentos y Alimentación (Food and Drugs Administration)
FL	Fosfolípidos
HHC	Hexahidrocurcumina
hr	Horas
IUPAC	Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)
JECFA	Comité Mixto de Expertos en Aditivos Alimentarios (The Joint Expert Committee on Food Additives)
Kg	Kilogramos
LGS	Ley General de Salud
LP	Liposomas
MC	Micelas
ME	Microemulsiones
mg	Miligramos
ml	Mililitros
MS	Microsuspensión
NA	Nanoacarreadores
NADPH	Nicotiamida-Adenina Dinucleotido fosfato
NC	Nanocristales
ND	Nanodiamante
NE	Nanoemulsión
ng	Nanogramos
NLP	Nanopartículas de lipopolisacáridos
NP	Nanopartículas

NPF	Nanopartículas de fosfolípidos
NPLS	Nanopartículas lipídicas sólidas
NPP	Nanopartículas poliméricas
NS	Nanosuspensiones
OHC	Octahidrocurcumina (OHC)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PO	Per oral
ROS	Especie reactiva de oxígeno
SA	Suspensión acuosa
SP	Suspensión de piperidina + curcumina no formulada
THC	Tetrahidrocurcumina
µg	Picogramos

RESUMEN

La curcumina ha sido utilizada ampliamente para el tratamiento de una amplia gama de patologías como: enfermedades inflamatorias, metabólicas, neurológicas, alteraciones en la piel, diferentes tipos de cáncer, por mencionar algunas. Sin embargo, su principal inconveniente es la baja biodisponibilidad que presenta debido a su limitada solubilidad acuosa, baja estabilidad y poca absorción. Esto ha llevado al desarrollo de nuevas formas farmacéuticas a base de lípidos complejos, conocidos como nanopartículas lipídicas, que logran mejorar la biodisponibilidad, absorción y protección de diferentes fármacos. Actualmente, varios grupos de investigación han desarrollado diferentes nanopartículas cargadas con curcumina, con el objetivo de aumentar la biodisponibilidad de esta. Por lo tanto, es importante analizar si el uso de nanopartículas logra mejorar los parámetros farmacocinéticos de la curcumina para poder ser utilizados como posibles formas farmacéuticas. En este estudio se llevó a cabo una revisión narrativa, con la finalidad de resumir, explicar e interpretar la evidencia sobre el uso de la nanotecnología para optimizar la biodisponibilidad de la curcumina. Se realizó una búsqueda exhaustiva, aplicando criterios de inclusión y exclusión, en 3 bases de datos electrónicas (PubMed, ScienceDirect y Web of Science), recuperándose 56 artículos que evaluaron y compararon los parámetros farmacocinéticos de diferentes nanoformulaciones cargados con curcumina y los cuales fueron incluidos en el presente trabajo. Tras el análisis de resultados, la información recabada sugiere que las nanopartículas son sistemas capaces de mejorar la biodisponibilidad de la curcumina en humanos y modelos animales. En conclusión, los sistemas como las nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas, micelas, nanoemulsiones y ciclodextrinas reportaron los mejores valores de C_{max} y AUC para la curcumina. Sin embargo, es difícil hacer comparaciones precisas, ya que la metodología y formulación fue completamente distinta en cada artículo, lo cual explica las variaciones observadas entre los estudios respecto a la biodisponibilidad de la curcumina.

ABSTRACT

Curcumin has been widely used as a part of the treatment of a wide range of pathologies such as inflammatory, metabolic, and neurological diseases as well as skin disorders and different types of cancer, to name a few. Its wide use has been due to its effects on said conditions. However, its main drawback is its low bioavailability due to its limited aqueous solubility, low stability, and poor absorption. This drawback has led to the development of new pharmaceutical forms based on complex lipids, known as lipid nanoparticles, that improve the bioavailability, absorption, and protection of different drugs. Currently, various research groups are working to develop different nanoparticles loaded with curcumin to increase its bioavailability. Therefore, it is necessary to analyze whether the use of nanoparticles can improve the pharmacokinetic parameters of curcumin and whether they can be used as possible pharmaceutical forms to administer curcumin. In this study it was carried out a narrative review summarized, explained, and interpreted the evidence on the use of nanotechnology to optimize the bioavailability of curcumin. An inclusive and exclusive search took place in three electronic databases, PubMed, ScienceDirect, and Web of Science. This search found 56 articles that evaluated the pharmacokinetic parameters of different nanoformulations filled with curcumin. The results of these articles were included in this work. After analyzing the results, the information gathered suggests that nanoparticles are systems capable of improving the bioavailability of curcumin in human and animal models. In conclusion, systems such as solid lipid nanoparticles, nanoparticles, micelles, nanoemulsions, and cyclodextrins reported the best C_{max} and AUC values for curcumin. However, precise comparisons are difficult to make since the methodology and formulations used were completely different in each article. This difference explains the variations observed between the studies regarding the bioavailability of curcumin.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. APORTACIONES DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y NARRATIVA

Los artículos de revisión representan una herramienta que permite a la comunidad científica y médica el actualizar sus conocimientos sobre un tema de interés. Un artículo de revisión no es una publicación original, por lo tanto, su principal objetivo consiste en examinar y sintetizar la bibliografía disponible y situarla bajo cierta perspectiva (Ramos *et al.*, 2003). Las revisiones son útiles para el diseño de propuestas de investigación (Gülpınar *et al.*, 2013), ya que permiten la generación de nuevas ideas y teorías a partir de la evidencia discutida. Incluso, en la práctica médica las revisiones son fuentes bibliográficas que ayudan a esclarecer controversias clínicas y facilitan la interpretación de la evidencia disponible (Bolderston, 2008). Por lo tanto, los artículos de revisión son fuentes de información fundamental, debido al aumento exponencial de la información científica (Linares-Espinós *et al.*, 2018). Incluso, las revisiones son más citadas, en revistas, tesis y libros de texto, que cualquier otro tipo de artículos lo cual contribuye al impacto de las revistas que publican revisiones (Gasparyan, 2010).

Cuando se decide realizar una revisión científica, es importante identificar que tipo de revisión resulta ser la más apropiada, lo cual en gran medida dependerá de la información disponible sobre el tema de interés. Los artículos de revisión están divididos en dos grupos principales: los sistemáticos (información cuantitativa) y los narrativos (información cualitativa).

1.1.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Una revisión sistemática es un resumen crítico y reproducible sobre los resultados de estudios primarios utilizando técnicas que reducen el riesgo de sesgo (Linares-Espinós *et al.*, 2018). Estos trabajos requieren una revisión bibliográfica detallada que tiene como objetivo el recopilar y evaluar

estadísticamente la información sobre un tema de interés (Gülpinar *et al.*, 2013). Estas revisiones se caracterizan por ser metódicas, replicables y transparentes.

Cuando los estudios a incluir en la revisión han probado la misma hipótesis y por lo tanto son sistemáticamente similares (metodología o diseño de investigación similar), se requiere de una revisión sistemática. Por lo tanto, una revisión sistemática es apropiada cuando los estudios recabados reportan resultados cuantitativos en lugar de hallazgos cualitativos o teoría y los diseños de las investigaciones son similares (Siddaway *et al.*, 2019).

1.1.2. REVISIÓN NARRATIVA

Otro tipo de revisiones se enfocan en el análisis de información cualitativamente, con una metodología rigurosa y transparente, como en el caso de las sistemáticas. Existen dos tipos de investigación cualitativa: narrativas y meta-síntesis. Una revisión narrativa resulta apropiada cuando se incluyen estudios cuantitativos, pero con diversas metodologías o que han examinado diferentes conceptualizaciones teóricas. Estas revisiones sintetizan los resultados de estudios cuantitativos sin evaluar de forma estadística la información recabada. Incluso, son útiles para vincular estudios sobre diferentes temas y así lograr una interconexión con la finalidad de evaluar o desarrollar una nueva teoría.

Por otra parte, una meta-síntesis es apropiado cuando el objetivo de la revisión es el integrar información cualitativa sobre un tema de interés con la finalidad de identificar temas, teorías o conceptos que generen explicaciones más novedosas para el tema que se analiza (Siddaway *et al.*, 2019).

Por lo tanto, con lo mencionado anteriormente y debido al tipo de información recabada sobre el efecto de las nanoformulaciones sobre la farmacocinética de la curcumina, en el presente trabajo se realizó una revisión narrativa.

1.2. TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA Y EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

La preparación y formulación de medicamentos se ha convertido en una rama de la farmacología que requiere la aplicación de un conjunto de conocimientos, con alto rigor científico, que aseguren la eficacia, seguridad y costo-beneficio del medicamento (Vila Jato, 2001). La disciplina que se encarga de llevar a cabo el diseño, la elaboración y control de calidad de las distintas formas farmacéuticas es conocida como tecnología farmacéutica, cuyo objetivo es el generar medicamentos de fácil administración con una adecuada repuesta terapéutica (Vila Jato, 2001). Por lo tanto, el desarrollo de una forma farmacéutica tiene como objetivos (Vila Jato, 2001):

- Permitir la administración de principios activos empleados a dosis bajas.
- Mejorar sus características organolépticas y propiedades fisicoquímicas.
- Proteger al principio activo de agentes atmosféricos y efectos destructivos del medio gástrico.
- Controlar la absorción de un principio activo y permitir su administración a través de una vía.
- Mejorar la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos, modulando de esta forma sus parámetros farmacocinéticos.
- Dirigir de forma selectiva el principio selectivo a ciertos tejidos y órganos.

Para lograr dichos objetivos, se requiere el empleo de técnicas analíticas (control de calidad), procesos industriales (operaciones básicas) y la incorporación de excipientes o vehículos, que en su conjunto logren el desarrollo de una forma farmacéutica de fácil administración (Vila Jato, 2001). Los excipientes son sustancias que acompañan a un principio activo y las cuales se consideran carentes de actividad farmacológica. Sin embargo, los excipientes pueden desempeñar ciertos efectos sobre la liberación de un

principio activo y como resultado modificar la actividad terapéutica de un fármaco. En la literatura existen varios ejemplos del efecto de la formulación sobre parámetros farmacocinéticos como la liberación, absorción y biodisponibilidad (Chen *et al.*, 2007; Shaw, 1974; Viçosa *et al.*, 2009), lo cual demuestra que los excipientes no son simples soportes de principios activos ya que pueden modificar la eficacia y seguridad de un fármaco.

Además, es importante el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los principios activos y excipientes, ya que son parámetros que permitirán la transformación de un fármaco en un medicamento (Vila Jato, 2001).

Finalmente, con el paso de los años la tecnología farmacéutica ha presentado un desarrollo acelerado en el estudio de nuevos excipientes capaces de generar nuevas formas de dosificación que mejoren el perfil terapéutico de fármacos conocidos. Como ejemplo se encuentra la nanotecnología, la cual representa una alternativa para el diseño de formas farmacéuticas capaces de contener principios activos no convencionales (péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, etc.) y con limitantes farmacocinéticas (estabilidad, solubilidad, biodisponibilidad, etc.).

1.3. NANOTECNOLOGÍA

La nanotecnología representa una alternativa para el diseño y desarrollo de materiales, dispositivos, estructuras y sistemas con propiedades novedosas debido a su tamaño pequeño (Santamaria, 2012). De acuerdo con la iniciativa nacional de nanotecnología, la nanotecnología es la rama que se encarga de la compresión, control y desarrollo de la materia a nanoescala, en dimensiones de varios cientos de nanómetros (National Nanotechnology Initiative, 2020). El término nanotecnología es usado por primera vez en 1974, pero no es hasta el año 1900 cuando se logra un mayor desarrollo en esta rama, con la incorporación de nanomateriales en diferentes sectores como: automotriz, electrónica, aeroespacial, energía, agricultura, construcción, médico, farmacéutico y cosmético (Santamaria, 2012). La aplicación de la

nanotecnología en la administración de fármacos representa una oportunidad que permite el uso de terapias novedosas, ya que el empleo de nanotecnología puede (Farokhzad *et al.*, 2009):

- Mejorar la solubilidad, absorción y biodisponibilidad de principios activos poco solubles en agua.
- Lograr una terapia dirigida a células o tejidos.
- Favorecer el paso del principio activo a través de barreras epiteliales y endoteliales.
- Lograr el paso de macromoléculas a sitios de acción intracelulares.
- Permitir la coadministración de dos o más fármacos.
- Disminuir la toxicidad de un fármaco.
- Proteger al fármaco de la degradación.

Con el paso del tiempo, se ha hecho uso de la nanotecnología para el diseño de varios medicamentos que han sido aprobados para uso clínico (Wagner *et al.*, 2006) y que, en su mayoría, han logrado mejorar la dosificación y eficacia terapéutica del principio activo (Farokhzad *et al.*, 2009).

1.3.1. NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas son estructuras coloidales sólidas con un rango de tamaño de 1 a 1,000 nm, en las cuales el principio activo puede estar disuelto, encapsulado o enlazado covalentemente a la nanopartícula (Leyva, 2013). Con el paso de los años, se han desarrollado y descubierto varios tipos de nanopartículas como: las micelas, dendrímeros, liposomas, nanopartículas sólidas, etc. Sin embargo, se pueden crear diferentes combinaciones de moléculas y nanomateriales que den lugar a diferentes sistemas de administración de fármacos.

De forma general las nanopartículas se dividen en tres grupos principales: nanopartículas metálicas, poliméricas y lipídicas. Sin embargo, las nanopartículas lipídicas son las empleadas para la administración de

fármacos, debido a su buena biocompatibilidad y seguridad. Además, los lípidos empleados para su fabricación suelen ser biodegradables, lo cual reduce el riesgo de intoxicación aguda y crónica (Ahmed *et al.*, 2020). A continuación, se revisarán las características de algunas de las nanopartículas más comunes empleadas para la administración de principios activos.

Liposomas

Estos sistemas se forman a partir de fosfolípidos y colesterol para dar lugar a vesículas esféricas, al asociarse en bicapas lipídicas, con un núcleo acuoso que permite encapsular principios activos con diferentes grados de solubilidad. De esta forma, los compuestos de interés pueden encapsularse en la bicapa de fosfolípidos, en la interfaz de la bicapa o en el núcleo acuoso. Aunque el tamaño es variable, la mayoría mide 400 nm o menos. Algunas de sus limitantes son: su estabilidad, mala reproducibilidad al fabricarse, dificultades en la esterilización y baja carga de fármacos. Sin embargo, actualmente existen diferentes formulaciones basadas en liposomas que han sido aprobadas para uso clínico (Bawarski *et al.*, 2008).

Micelas

Las micelas son estructuras esféricas con un núcleo hidrofóbico y el exterior hidrofílico, con un tamaño menor a los 50 nm. Estas nanoformulaciones suelen ser empleadas para contener tanto agentes solubles en agua como aquellos poco solubles, quedando estos últimos atrapados en el núcleo o enlazados covalentemente a la superficie de la estructura micelar (Bawarski *et al.*, 2008).

Dendrímeros

Los dendrímeros son macromoléculas poliméricas, cuya estructura se repite ramificándose alrededor de un núcleo. Estos sistemas se asemejan a esferas con una gran cantidad de ramas, lo cual permite que los espacios entre las ramas puedan contener principios activos de interés. El núcleo suele ser

hidrofóbico, mientras que las ramificaciones son hidrofílicas, debido a la presencia de múltiples grupos funcionales (Bawarski *et al.*, 2008).

Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)

Las nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) son sistemas producidos en solución empleando material lipídico sólido (matriz lipídica) y tensoactivos, estos últimos aportando estabilidad a la formulación. (De Jesus *et al.*, 2015; Kotmakci *et al.*, 2017). Entre sus principales ventajas se encuentra su estabilidad, protección de principios activos de la degradación, buena tolerabilidad y su empleo como sistemas de liberación sostenida. Además, pueden ser administradas por diferentes rutas como la parenteral, cutánea, pulmonar, oral, rectal y ocular (Bawarski *et al.*, 2008).

Ciclodextrinas

Las ciclodextrinas son sistemas hechos a base de azúcares que al unirse forman oligosacáridos cíclicos de glucosa, que pueden estar unidos a otras moléculas. Estructuralmente presentan un núcleo hidrofóbico, mientras que el exterior suele ser hidrofílico permitiendo al sistema una buena solubilidad en medios acuosos (Mensual *et al.*, 2007).

Nanogeles

Los nanogeles están conformados por redes reticuladas de cadenas de polímeros generados por enlaces covalentes y los poros entre las redes es donde se pueden colocar las moléculas de interés protegiéndolas del medio exterior y así evitar su degradación. Incluso, se pueden agregar una amplia variedad de ligandos para dirigir fármacos al sitio deseado, lograr una liberación sostenida y mejorar la biodisponibilidad de biomacromoléculas y fármacos de bajo peso molecular (Kabanov *et al.*, 2009).

1.3.2. APLICACIONES DE NANOPARTÍCULAS LIPÍDICAS

Las nanopartículas lipídicas suelen ser empleadas como sistemas de administración de aquellos principios activos que (Ahmed *et al.*, 2020):

- Sus concentraciones son bajas o muy variables una vez que son administrados por vía oral.
- Presentan desventajas como una baja absorción, metabolismo rápido y alta eliminación.
- Tiene una baja solubilidad en agua.
- Presentan alta toxicidad en otros tejidos (medicamentos contra el cáncer).

Además, presentan ciertas ventajas que: permiten la entrada de medicamentos a través de la piel, controlan la liberación de fármacos, dirigen al sistema a un órgano o sitio de interés y protegen a las moléculas lábiles de las condiciones externas (Ahmed *et al.*, 2020). Estas características y ventajas han permitido que las nanopartículas lipídicas sean empleadas para el desarrollo de nanoformulaciones a base de una amplia variedad de principios activos como: agentes antineoplásicos, antiinfecciosos, inmunomoduladores, hormonas, etc. Incluso, las nanopartículas lipídicas son ampliamente utilizadas en la industria cosmética para la aplicación tópica de filtros solares y vitaminas (Ahmed *et al.*, 2020; Farokhzad *et al.*, 2009; Wagner *et al.*, 2006).

1.3.3. EFECTO DE LAS NANOPARTÍCULAS SOBRE PRINCIPIOS ACTIVOS ADMINISTRADOS POR VÍA ORAL

Es conocido que un gran número de medicamentos son administrados por vía oral, sin embargo, muchos principios activos presentan una baja solubilidad en medios acuosos, lo cual limita la absorción intestinal de la molécula y como resultado se presenta una baja biodisponibilidad. Es por ello que la tecnología farmacéutica hace uso de diferentes excipientes o vehículos que logren

mejorar las características fisicoquímicas de la molécula de interés y así mejorar los parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, en muchas ocasiones los excipientes empleados en la elaboración del medicamento pueden modificar las propiedades de solubilidad, absorción y biodisponibilidad. Además, el pH gástrico puede degradar al compuesto y disminuir su biodisponibilidad y en algunos casos moléculas muy lipídicas requieren de la presencia de sales biliares para generar micelas y que estas puedan ser absorbidas (Vila Jato, 2001).

Por tal motivo, las nanopartículas lipídicas han resultado ser una buena opción para potenciar la baja solubilidad acuosa y permitir una liberación sostenida, ya que encapsulan a los principios activos, y esto mejora su biodisponibilidad y los protege de la degradación gástrica (Ahmed *et al.*, 2020). Incluso, se puede desarrollar formulaciones más cómodas de administrar para el paciente con respecto a la dosificación convencional (tableta, cápsula, etc.), mediante dispositivos de dosificación especial que permitan al paciente tomar la cantidad necesaria por medio de una cuchara (Ahmed *et al.*, 2020).

1.3.4. MODIFICACIONES SUPERFICIALES DE LAS NANOPARTÍCULAS

La administración oral representa la ruta principal de administración de medicamentos, debido a que es simple de administrar, de bajo costo y no invasiva (Bernkop-Schnurch, 2013). Las nanopartículas lipídicas han sido utilizadas como vectores de principios activos con limitantes fisicoquímicas, que condicionan el proceso de absorción intestinal, esto debido a su capacidad de encapsular moléculas y de esta forma protegen a las moléculas de la degradación enzimática y química del medio gastrointestinal. No obstante, debido a la naturaleza lipofílica de estos sistemas, las condiciones fisiológicas gastrointestinales (alta acidez, enzimas, barrera mucosa que recubre el tracto gastrointestinal y las uniones estrechas de las células epiteliales) representan una limitante ya que pueden llegar a degradar a la nanoformulación y al

principio activo que contienen. Por lo tanto, esto ha llevado a generar estrategias que mejoren la estabilidad de las nanopartículas y así favorezcan el proceso de absorción intestinal (Gamboa *et al.*, 2013; Mrsny, 2012; Thanki *et al.*, 2013).

Las estrategias implican una serie de modificaciones en la superficie de las nanopartículas como: la incorporación de surfactantes (sales biliares, Tween 80, etc.), polímeros, múltiples capas, multivesículas, entre otras. (figura 1). Además, la elección del material o compuestos empleados para dichas modificaciones dependerá de las características que se deseen mejorar (estabilidad, solubilidad, adherencia a la mucosa intestinal, liberación sostenida y biodisponibilidad), como se muestra en la tabla 1 (Nguyen *et al.*, 2016).

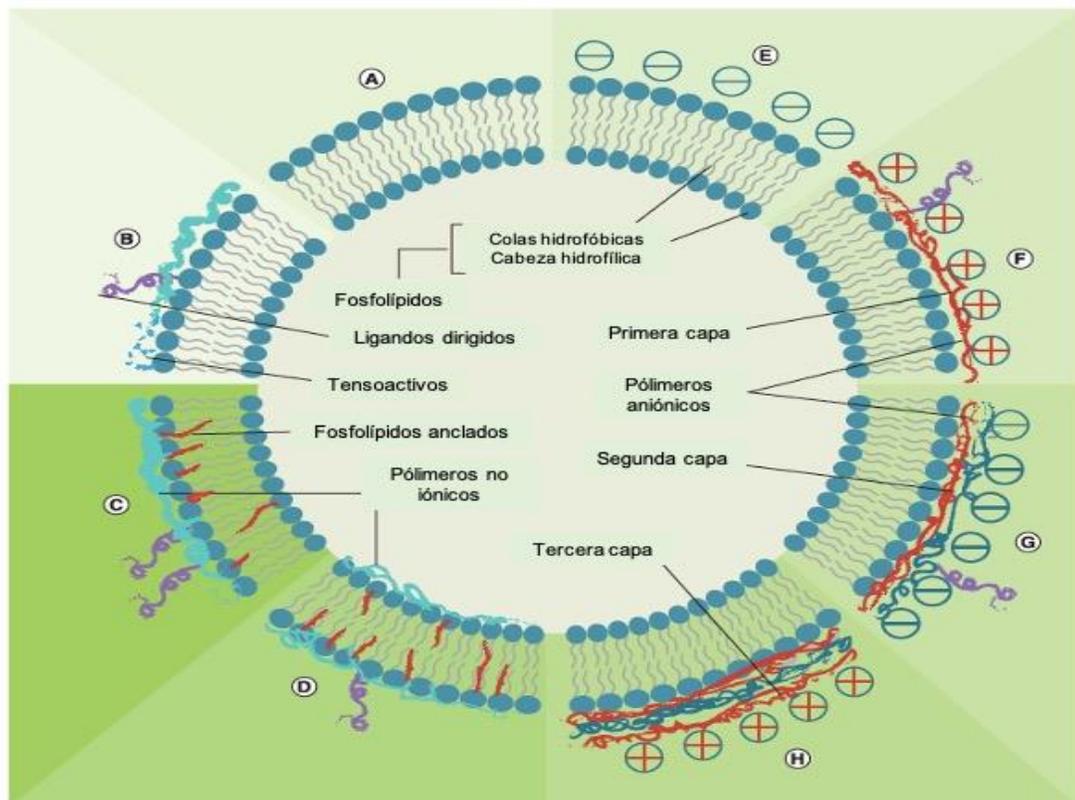


Figura 1. Modificaciones superficiales de las nanopartículas administradas por vía oral. A) Nanopartículas con carga neutra, (B) recubierta de polímeros unidos por grupos hidrofílicos o tensoactivos, (C y D) recubierta con polímeros unidos por grupos hidrofóbicos, (E) nanopartículas con carga negativa, (F) revestimiento con una capa de polímero con carga positiva, (G) revestimiento con una segunda capa de polímero con carga negativa y (H) revestimiento con una tercera capa de polímero con carga positiva. (imagen tomada y modificada de Nguyen *et al.*, 2016)

Tabla 1. Resumen de algunas moléculas empleadas para modificaciones superficiales de las nanopartículas

Compuesto	Motivos
Quitosano, sales biliares, pectina, sílice, etc.	Mejorar la estabilidad
Pectina, quitosano, glicerofosfato, polímeros mucoadhesivos, aglutinina de germen de trigo, etc.	Mejorar la adherencia a la mucosa intestinal
Quitosano, sílice, alcohol de polivinilo, sales biliares, aglutinina de <i>Ulex europaeus</i> , etc.	Mantener la liberación sostenida
Biotina, quitosano, sales biliares, polietilenglicol, manosa, aglutinina de germen de trigo, etc.	Mejorar la biodisponibilidad

Como se revisó en este apartado, las nanopartículas lipídicas tienen ciertas propiedades que permiten que sean utilizadas para la administración de principios activos con baja solubilidad, esto último importante ya que puede modificar los parámetros farmacocinéticos y limitar los efectos terapéuticos. Un claro ejemplo es la curcumina, una molécula poco soluble en agua, con baja absorción y como resultado baja biodisponibilidad y cuyas características se describirán en la siguiente sección.

1.4. CURCUMINA

La curcumina suele ser cultivado en regiones tropicales y subtropicales, siendo la India el principal productor (Priyadarsini, 2014). La curcumina suele ser utilizada en la cultura oriental como especia, colorante de alimentos y remedio herbolario (Tsuda, 2017) y suele ser el principal constituyente aislado de la *Curcuma longa*. En los últimos años su uso se ha extendido en diferentes regiones del mundo debido a las propiedades benéficas para la salud (Toden *et al.*, 2017; Tsuda, 2017).

1.4.1. PROPIEDADES BIOLÓGICAS DE LA CURCUMINA

Durante más de cuatro décadas, la curcumina ha demostrado tener una amplia variedad de efectos farmacológicos, lo cual ha provocado que sea utilizada como parte del tratamiento y prevención de diferentes afecciones clínicas (He

et al., 2015; Toden *et al.* 2017). Diversos estudios han reportado que la curcumina tiene actividad contra enfermedades como el cáncer, la diabetes, obesidad, enfermedades autoinmunes, pulmonares, cardiovasculares, neurológicas e infecciones (He *et al.*, 2015; Kunnumakkara *et al.*, 2017; Toden *et al.* 2017; Tsuda, 2017) (figura 2).



Figura 2. Resumen de algunos efectos terapéuticos de la curcumina (Imagen tomada y modificada de Xu Y.X. *et al.*, 2018).

La curcumina es un producto natural que ha despertado el interés de grupos científicos debido a sus propiedades biológicas, lo cual ha ido acompañado del estudio de sus propiedades químicas (Priyadarsini, 2014). A pesar de que la curcumina fue aislada por primera vez alrededor del 1815, no fue hasta los años setenta cuando se comenzó a investigar y reportar sus propiedades químicas (Gupta *et al.* 2012; Kotha *et al.*, 2019; Priyadarsini, 2014). El estudio de las características químicas de la curcumina ha permitido dilucidar el mecanismo de acción responsable de las propiedades biológicas, su perfil farmacocinético y el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas (Priyadarsini, 2014).

1.4.2. CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS DE LA CURCUMINA

La curcumina es un polifenol presente en la cúrcuma (*Curcuma longa*) conocido químicamente como diferuloilmetano y cuyo nombre IUPAC es (1E,6E)-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, su fórmula molecular es $C_{21}H_{20}O_6$ y su peso molecular es de 368.38 Daltons (Lestari *et al.*, 2014; NCB, 2020; Priyadarsini, 2014). El extracto de cúrcuma contiene tres curcuminoides principales (figura 3A) los cuales son: la curcumina (60-70%), demetoxicurcumina (20-27%) y bisdemetoxicurcumina (10-15%), (Kocaadam *et al.*, 2017; Tsuda, 2017; Xu *et al.*, 2018), aún que las concentraciones de curcuminoides pueden variar dependiendo del origen y de las condiciones del suelo donde se cultiva (Priyadarsini, 2014). Además de los curcuminoides (3-5%), la cúrcuma está compuesta por: carbohidratos (70%), proteínas (6%), aceites esenciales (6%), minerales (3%), grasas (5%) y trazas de vitaminas (Kotha *et al.*, 2019).

Su estructura química está conformada por tres sistemas: dos anillos aromáticos, los cuales presentan grupos o-metoxifenólicos, unidos simétricamente a través de una cadena de siete carbonos conformada por una β -dicetona- $\alpha\beta$ -insaturada (figura 3A), (Lestari *et al.*, 2014; Priyadarsini, 2014). La curcumina presenta tautomerismo ceto-enólico, lo cual da lugar a la existencia de diferentes conformeros dependiendo del medio en el que se encuentren. En medios alcalinos la forma enol predomina, mientras que en medios ácidos y neutros la forma presente es ceto (figura 3B), (Lestari *et al.*, 2014; Priyadarsini, 2014). Debido a su naturaleza lipofílica, la curcumina es insoluble en agua a temperatura ambiente a pH neutro y ácido. Por el contrario, a pH básicos la solubilidad se ve incrementada, sin embargo, la curcumina se degrada rápidamente en medios alcalinos y neutros (Kotha *et al.*, 2019; Priyadarsini, 2009).

Por otra parte, la inestabilidad asociada a la curcumina puede explicarse por los diferentes conformeros que pueden generarse. La región dicetona en la

molécula de curcumina es la responsable de la transferencia de átomos de hidrógeno intramolecular, lo que da lugar a las conformaciones ceto y enol tautoméricas (figura 3B), las cuales a su vez pueden existir en diferentes formas cis y trans. Esto resulta importante, ya que se ha observado que la forma cis-enólica aporta mayor estabilidad a la molécula, al mantener una resonancia perfecta entre los anillos fenólicos y una densidad de electrones distribuida por toda la molécula con respecto a otros posibles conformeros. Además, se ha observado que la forma ceto es menos polar que la forma cis-enol y lo cual influye en el grado de solubilidad (Priyadarsini, 2009).

Otra limitante de la curcumina es su baja solubilidad acuosa producto de su naturaleza lipofílica, lo cual repercute directamente en la capacidad para ser absorbida a través de las barreras fisiológicas. Incluso, la curcumina suele ser degradada a pH básico, lo cual limita su estabilidad en condiciones fisiológicas (Priyadarsini, 2009). Como resultado, las características fisicoquímicas de la curcumina la hacen una molécula con baja solubilidad acuosa, poca absorción y cuyas concentraciones plasmáticas suelen ser bajas.

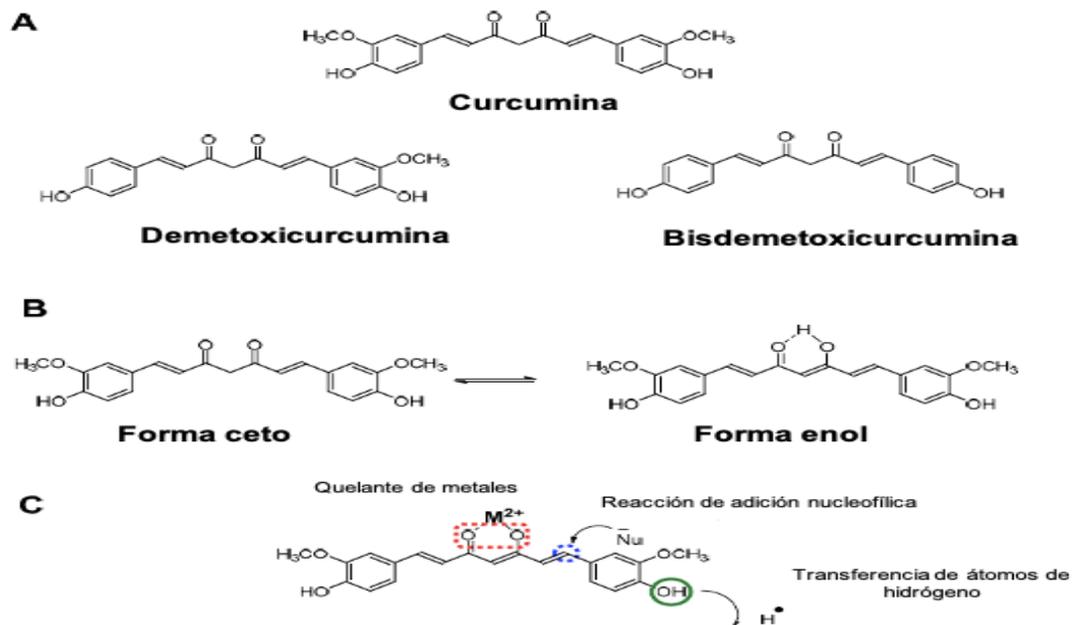


Figura 3. Características químicas de la curcumina. A) Estructura química de los curcuminoides, B) Tautomerismo ceto-enol de la curcumina, C) Sitios activos de la curcumina (imagen tomada y modificada de *Kotha R.R. and Luthria D.L., 2019*).

Con base a la estructura química de la curcumina, esta presenta tres sitios activos como se muestra en la figura 3C. Entre las reacciones químicas asociadas a la curcumina se encuentran: la donación de hidrógenos (dando lugar a la oxidación de la curcumina), reacciones de adición nucleofílica reversible e irreversible (reacción de Michael), degradación, reacciones enzimáticas y la hidrólisis. Estas reacciones químicas explican algunas de las propiedades biológicas asociadas a la curcumina (Priyadarsini, 2014). La región β -dicetona- $\alpha\beta$ -insaturada tiene la capacidad de formar complejos con diferentes iones metálicos, debido a su acción como agente quelante (Kotha *et al.*, 2019; Priyadarsini, 2014). Es precisamente esta propiedad quelante lo que explica su efecto biológico en diferentes trastornos como el Alzheimer, cáncer, artritis, depresión y daño gastrointestinal (Ghosh *et al.*, 2015; Priyadarsini, 2014). Con respecto a las reacciones de adición nucleofílica, estas se llevan a cabo entre la cetona insaturada (aceptor) y aniones de -SH,-OH,-SeH (donador), en las que el pH juega un papel importante para que se lleve a cabo la reacción (Awasthi *et al.*, 2000; Gupta *et al.*, 2011; Priyadarsini, 2014). Además, se ha reportado que la curcumina tiene actividad antioxidante, al actuar como un eliminador de ROS (especies reactivas de oxígeno). Los tres sitios activos de la curcumina pueden actuar como oxidantes de radicales libres mediante la transferencia de electrones o la abstracción de hidrógeno. Incluso, se ha reportado que el hidrógeno puede ser abstraído más fácilmente es el grupo fenol-OH, lo que da lugar a la formación de radicales fenoxilo que son estabilizados por resonancia mediante la estructura ceto-enólica (Jovanovic *et al.*, 2001; Priyadarsini, 1977, 2014).

1.4.3. FARMACOCINÉTICA DE LA CURCUMINA

El conocimiento de las propiedades farmacocinéticas de la curcumina es igual de importante que el conocimiento de la farmacodinamia, que en conjunto explican los efectos terapéuticos atribuidos a la cúrcuma (Hewlings *et al.*, 2017). Por lo tanto, este apartado tiene como objetivo abordar las propiedades

farmacocinéticas de la curcumina que ayudan a entender su baja biodisponibilidad y perfil farmacocinético (Kotha *et al.*, 2019).

Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (ADME)

A pesar de sus características lipofílicas, la curcumina por vía oral presenta un proceso de absorción intestinal deficiente, lo cual repercute y limita las concentraciones de curcumina presentes en plasma (Ravindranath *et al.*, 1980, 1981). Incluso, se ha reportado que el proceso de biotransformación ocurre tanto a nivel intestinal como hepático, dando lugar a diferentes metabolitos (Pan *et al.*, 1999; Ravindranath *et al.*, 1981). En el humano, la curcumina puede presentarse en tres formas principales: libre, conjugada y reducida (Xu *et al.*, 2018). Por lo tanto, el metabolismo de la curcumina ocurre por dos vías principales, mediante una conjugación o reducción (figura 4) (Kotha *et al.*, 2019; Prasad *et al.*, 2014; Schneider *et al.*, 2015). Las principales reacciones de conjugación (sulfonación y glucuronidación) son mediadas por diferentes enzimas, como la isoenzima sulfotransferasa (SULT1A1 y SULT1A3) y la UDP-glucuronosiltransferasa (Hoehle *et al.*, 2007; Kotha *et al.*, 2019; Prasad *et al.*, 2014), mientras que las reacciones de reducción son llevadas a cabo por la acción de enzimas como, el alcohol deshidrogenasa, la reductasa dependiente de NADPH y diferentes enzimas microsomales no identificadas (Kotha *et al.*, 2019; Schneider *et al.*, 2015). Además, debido a la baja estabilidad que presenta la curcumina, en condiciones fisiológicas, puede degradarse mediante solvolisis dando lugar a diferentes productos como el aldehído ferúlico, la vanillina, ácido ferúlico, etc. (Kotha *et al.*, 2019; Nelson *et al.*, 2017; Priyadarsini, 2014). Como resultado, tras el efecto de las enzimas encargadas de la biotransformación de la curcumina, se generan metabolitos como la dihidrocurcumina (DHC), tetrahidrocurcumina (THC) y hexahidrocurcumina (HHC), siendo estos dos últimos metabolitos los que se encuentran predominantemente en plasma (Hoehle *et al.*, 2006; Prasad *et al.*, 2014; Xu *et al.*, 2018).

Por otra parte, se ha observado que la curcumina tiende acumularse en cerebro, hígado, pulmones y bazo, lo cual implica cierto grado de afinidad por diversos tejidos (Ryu *et al.*, 2006).

Finalmente, la curcumina administrada por vía oral se excreta principalmente a través de las heces, mientras que la curcumina por vía intravenosa o intraperitoneal se elimina por heces y orina (Holder *et al.*, 1978; Mesa *et al.*, 2000; Pulido-Moran *et al.*, 2016; Wahlstrom *et al.*, 1978).

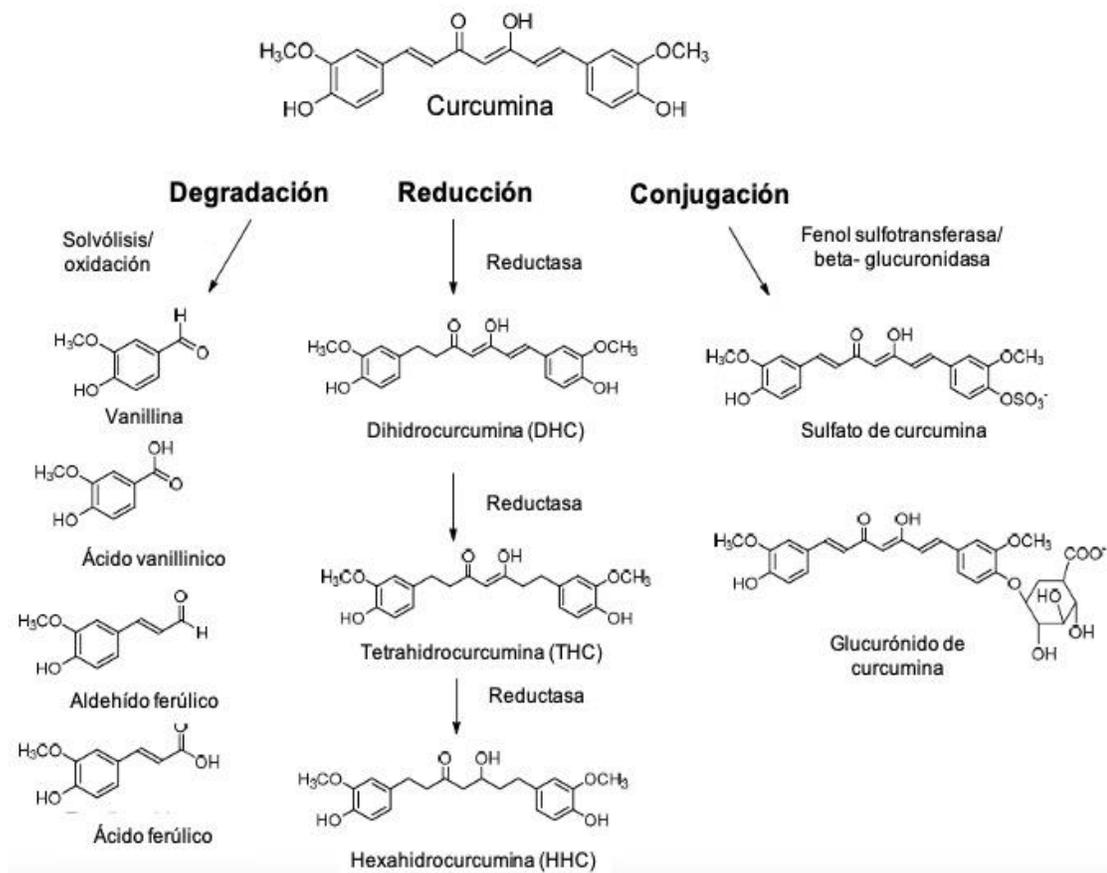


Figura 4. Metabolitos de curcumina tras el efecto de diferentes reacciones de degradación y enzimáticas (imagen tomada y modificada de Kotha R.R. and Luthria D.L.,2019).

1.5. BIODISPONIBILIDAD DE CURCUMINA

Las características químicas de la curcumina la hacen una molécula poco estable y de rápido metabolismo. Lo cual implica una baja biodisponibilidad ya que, al ser administrada por vía oral, sus concentraciones plasmáticas resultan ser muy limitadas (Tsuda, 2017). Actualmente, son varios los estudios que han mostrado que la curcumina presenta una baja biodisponibilidad, tras la administración de dosis altas (Pulido-Moran *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2007). La baja biodisponibilidad es debida a tres factores principales: baja solubilidad acuosa, poca absorción y activa degradación, lo cual la hace una molécula inestable en condiciones fisiológicas (Prasad *et al.*, 2014; Pulido-Moran *et al.*, 2016; Toden *et al.* 2017; Tsuda, 2017). Por lo tanto, en plasma puede encontrarse la curcumina libre y sus metabolitos. Es por ello, que en los últimos años algunos autores han considerado la posibilidad de que los metabolitos podrían ser en parte los responsables de los efectos terapéuticos atribuidos a la curcumina (Schneider *et al.*, 2015; Tsuda, 2017).

Estas teorías cobran importancia ya que algunas de las estructuras de los metabolitos suelen ser similares a la curcumina, lo cual incluso le brinda mayor estabilidad química y absorción a nivel intestinal (Dempe *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2018), esto sugiere que la degradación que sufre la curcumina no implica la pérdida de su actividad (Dempe *et al.*, 2013; Huang *et al.*, 2018; Schneider *et al.*, 2015).

De acuerdo a Shen y colaboradores, los metabolitos generados contribuyen a las propiedades biológicas de la curcumina, ya que el ácido ferúlico y la vanillina han mostrado poseer actividad anti-inflamatoria (Shen *et al.*, 2009, 2012).

El tetrahidrocurcumina (THC) es otro metabolito que ha reportado presentar actividad antioxidante, anticancerígena y antiinflamatoria, incluso suele ser mas estable que la curcumina y uno de los principales productos generados tras el metabolismo de la curcumina (Pan *et al.*, 1999; Prasad *et al.*, 2014). Incluso, el hexahidrocurcumina (HHC) ha demostrado inhibir de forma parcial

la expresión de la COX-2, mientras que la octahidrocurcumina (OHC) ha presentado actividad antioxidante y antiinflamatoria (Ireson *et al.*, 2001; Prasad *et al.*, 2014; Sompam *et al.*, 2007). Sin embargo, son pocos los estudios que evalúen los efectos biológicos de los metabolitos y algunos de los existentes no muestran el mismo nivel de actividad que la curcumina, por lo tanto, mas investigación al respecto requiere ser realizada (Prasad *et al.*, 2014; Tsuda, 2017).

Por otra parte, se ha propuesto que los efectos de la curcumina podrían en parte explicarse a su efecto sobre la microbiota gastrointestinal. Esto resulta importante ya que existe evidencia científica que propone una correlación entre la microbiota intestinal y el desarrollo de diferentes condiciones médicas, además de favorecer la salud intestinal (Chang, 2004; Nellesen *et al.*, 2013). Por tanto, la curcumina ha demostrado tener efectos sobre la microbiota intestinal (Bereswill *et al.*, 2010; Feng *et al.*, 2017; McFadden *et al.*, 2015), la permeabilidad intestinal (Kim, 2016; Song *et al.*, 2010; Tian *et al.*, 2016), las infecciones intestinales (bacterias, parásitos y hongos), (Dyab *et al.*, 2016; Khonche *et al.*, 2016; Koosirirat *et al.*, 2010; Neelofar *et al.*, 2011; Yun *et al.*, 2016), así como la inflamación y estrés oxidativo a nivel intestinal (Churchill *et al.*, 2000; Lopresti, 2018; Yucel *et al.*, 2011).

No obstante, debido a los efectos terapéuticos y a la seguridad que representa el consumo de curcumina para el humano, con el paso del tiempo, se han estudiado y desarrollado nuevas formas farmacéuticas a base de nanopartículas (liposomas, fosfolípidos complejos, micelas, etc.) que logren mejorar la biodisponibilidad, permeabilidad y disminución del metabolismo hepático (figura 5), (Prasad *et al.*, 2014).

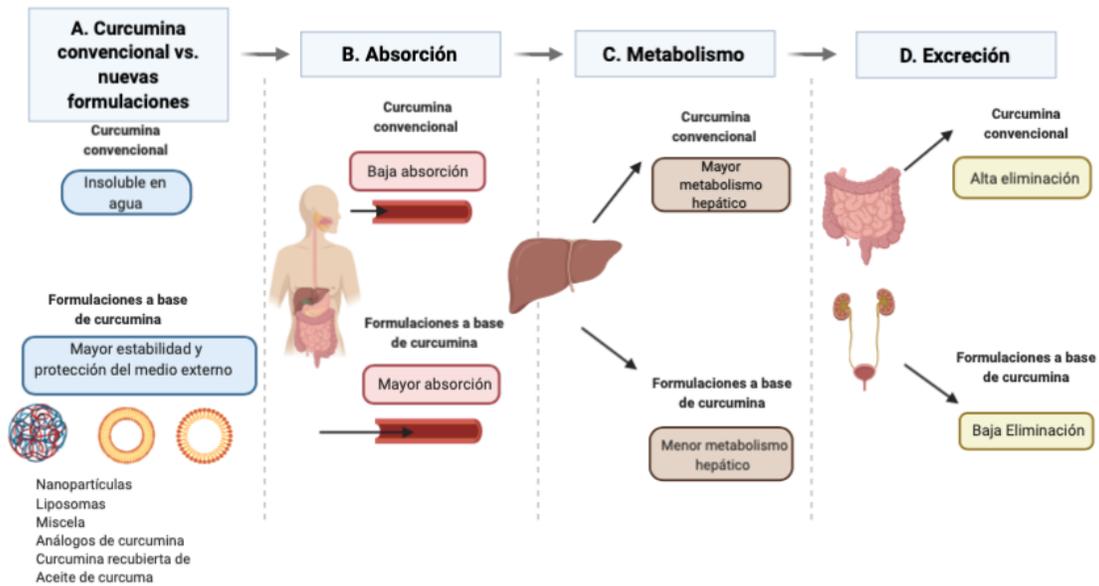


Figura 5. Presentaciones de curcumina y su efecto en Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción (ADME). A. Diferentes presentaciones de curcumina y sus características. B. El efecto de las nuevas formulaciones de curcumina suele ser una mejor absorción. C. El metabolismo de las presentaciones innovadoras suele ser menor, debido a la estabilidad y protección del medio externo que confieren estas formulaciones. D. Por lo tanto, la excreción será mayor para la curcumina convencional, eliminándose principalmente por heces, mientras que las nuevas formulaciones presentan una menor eliminación.

1.6. SEGURIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE LA CURCUMINA

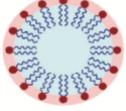
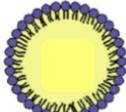
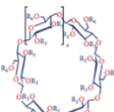
De acuerdo con diferentes organismos internacionales como: la FDA (Food and Drug Administration), JECFA (The Joint Expert Committee on Food Additives) y la EFSA (European Food Safety Authority), consideran que la curcumina es un compuesto seguro para el consumo en humanos, ya que carece de efectos tóxicos severos (Kocaadam *et al.*, 2017; Kunnumakkara *et al.*, 2017) y sus reacciones adversas son: náusea y vómito (Shep *et al.*, 2019). Lo cual permite una amplia variedad de dosificación sin el riesgo de presentar toxicidad. Incluso se ha reportado que el consumo de una dosis de 12g/día de curcumina ha resultado ser seguro en el humano (Kocaadam *et al.*, 2017; Kunnumakkara *et al.*, 2017). En la búsqueda de confirmar la seguridad de la curcumina, se han empleado diversos modelos de estudio: cultivos celulares, animales (Soleimani *et al.*, 2018), pacientes sanos y con diversas patologías

(Kunnumakkara *et al.*, 2017). Como resultado se ha obtenido que la curcumina no es un agente mutagénico ni teratogénico (Soleimani *et al.*, 2018).

1.7. ALTERNATIVAS PARA MEJORAR LA BIODISPONIBILIDAD DE LA CURCUMINA

La baja biodisponibilidad de la curcumina ha llevado al desarrollo de nuevas estrategias para tratar de resolver este problema, entre las cuales se encuentra, el empleo de curcumina en combinación con otros compuestos y el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas, como las nanopartículas lipídicas, cuyo objetivo es mejorar la biodisponibilidad y proteger a la curcumina de la degradación del medio externo (Sou *et al.*, 2008). En la tabla 2 se resumen algunas de las nanopartículas lipídicas a base de curcumina que han sido desarrolladas y el efecto sobre algunos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos. Se puede apreciar que los liposomas, micelas, lípidos sólidos, ciclodextrina y nanogel, logran mejorar parámetros farmacocinéticos importantes, como la solubilidad y biodisponibilidad.

Tabla 2. Ejemplos de nanopartículas cargadas con curcumina y sus ventajas sobre algunos parámetros farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Tipos de nanopartículas	Características farmacodinámicas				Características farmacocinéticas						
	Anticancerígenos	Antiinflamatorios	Antioxidantes	Antiinfecciosos	Curación de heridas	Estabilidad	Solubilidad	Biodisponibilidad	Circulación sanguínea	Penetración en piel	Mejor suministro cerebral
Liposomas 	✓	✓		✓		✓	✓	✓			
Micela 	✓		✓				✓	✓	✓		
Lípido Sólido 		✓					✓	✓	✓		✓
Noisoma 	✓			✓					✓	✓	
Ciclodextrina 	✓	✓					✓	✓			

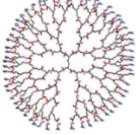
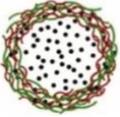
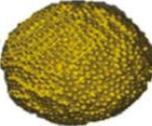
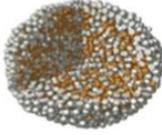
Dendrímero		✓			✓	
Nanogel		✓			✓	✓ ✓
Quitosano		✓	✓	✓ ✓		✓
Oro		✓	✓		✓	
Plata		✓		✓ ✓		

Tabla tomada y modificada de Ghalandarlaki *et al.*, 2014.

Por lo mencionado anteriormente, el desarrollo de nanoformulaciones a base de curcumina, que logren mejorar la biodisponibilidad de esta molécula, resultan aportaciones interesantes e importantes al campo de la medicina, ya que en los últimos años ha existido un aumento en el empleo de la medicina tradicional como parte del tratamiento de diferentes patologías clínicas (Chen *et al.*, 2017; Dossett *et al.*, 2017; Deng G., 2019) y debido a las propiedades terapéuticas de la curcumina, su empleo se ha extendido a diferentes regiones.

1.8. MEDICINA TRADICIONAL

La medicina tradicional es el conjunto de conocimientos, aptitudes y prácticas de atención de la salud que no están integradas en el sistema de salud habitual (OMS, 2020). En algunos países, suele denominarse medicina complementaria o alternativa, la cual hace uso de la medicina occidental y tradicional como parte del tratamiento de diferentes patologías clínicas (Chen *et al.*, 2017; OMS, 2020).

En la mayoría de los países, la medicina complementaria ha sido subestimada, sin embargo, con el paso del tiempo su demanda ha ido en aumento debido a los beneficios que representa su empleo en la prevención y tratamiento de enfermedades crónicas (OMS, 2020), en las cuales la terapia convencional no es suficiente para mejorar la calidad de vida del paciente. Por tal motivo, la OMS ha desarrollado la estrategia sobre medicina tradicional para fomentar su empleo y cuyos principales objetivos son:

- Aprovechar la contribución potencial de la medicina complementaria a la salud y bienestar en las personas.
- Promover la utilización segura, eficaz y de calidad de la medicina complementaria por medio de la investigación y reglamentación de productos, profesionales y prácticas en los sistemas de salud.

Con respecto a México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es el organismo que se encarga del control sanitario

de los insumos y los remedios herbolarios, así como el de los establecimientos, actividades y servicios relacionados con los mismos (Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra riesgos Sanitarios, 2004).

De acuerdo al artículo 221 de la reciente reforma de la Ley General de Salud (LGS) un medicamento se define como: “Toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitador, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios”, (Ley General de Salud, 2020).

A su vez, de acuerdo con el artículo 224 Sección B de la LGS, los medicamentos se clasifican por su naturaleza en alopáticos, homeopáticos y herbolarios (Ley General de Salud, 2020).

1.8.1. MEDICAMENTO HERBOLARIO

De acuerdo a la LGS, un medicamento herbolario se define como “Los productos elaborados con material vegetal o algún derivado de éste, cuyo ingrediente principal es la parte aérea o subterránea de una planta o extractos y tinturas, así como jugos, resinas, aceites grasos y esenciales, presentados en forma farmacéutica, cuya eficacia terapéutica y seguridad ha sido confirmada científicamente en la literatura nacional o internacional” (Ley General de Salud, 2020). Cuya definición es complementada con lo mencionado en el artículo 68 del Reglamento de Insumos Sanitarios que menciona que “Los medicamentos herbolarios, además de contener material vegetal, podrán adicionar en su formulación excipientes y aditivos. No se

consideran medicamentos herbolarios aquéllos que estén asociados a principios activos aislados y químicamente definidos, ni aquéllos propuestos como inyectables. En la formulación de un medicamento herbolario no podrán incluirse sustancias estupefacientes o las psicotrópicas de origen sintético, ni las mezclas con medicamentos alopáticos, procaína, efedrina, yohimbina, chaparral, germanio, hormonas animales o humanas u otras sustancias que contengan actividad hormonal o antihormonal o cualquier otra que represente riesgo para la salud” (Reglamento de Insumos Sanitarios, 2014; Gómez Castellanos, 2009).

1.8.2. REMEDIO HERBOLARIO

A pesar de que el término remedio herbolario no se define en la LGS, si es mencionado a lo largo del texto (artículos 257 y 310) en lo referente a los tipos de establecimientos destinados a la fabricación, almacenaje y distribución de los remedios herbolarios. Por esta razón, en el artículo 88 del reglamento de insumos para la salud, se define como remedio herbolario al “preparado de plantas medicinales, o sus partes, individuales o combinadas y sus derivados, presentado en forma farmacéutica, al cual se le atribuye por conocimiento popular o tradicional, el alivio para algunos síntomas participantes o aislados de una enfermedad. Los Remedios Herbolarios no contendrán en su formulación sustancias estupefacientes o psicotrópicas ni ningún otro tipo de fármaco alopático u otras sustancias que generen actividad hormonal, antihormonal o cualquier otra sustancia en concentraciones que represente riesgo para la salud” (Reglamento de Insumos Sanitarios, 2014; Gómez Castellanos, 2009).

Tomando en cuenta las definiciones, se puede apreciar que lo que hace diferentes a un medicamento herbolario es la evidencia científica de su beneficio para la prevención, curación y alivio de alguna patología, mientras que los remedios herbolarios se basan en el conocimiento popular o tradicional y se usan como auxiliares sintomáticos.

1.8.3. SUPLEMENTOS ALIMENTICIOS

De acuerdo al artículo 215 de la Ley General de Salud, el suplemento alimenticio se define como “Los Productos a base de hierbas, extractos vegetales, alimentos tradicionales, deshidratados o concentrados de frutas, adicionados o no, de vitaminas o minerales, que se puedan presentar en forma farmacéutica y cuya finalidad de uso sea incrementar la ingesta dietética total, complementarla o suplir alguno de sus componentes” (Ley General de Salud, 2020).

Los medicamentos y remedios herbolarios se diferencian de los suplementos alimenticios en que estos últimos tienen como finalidad el completar o incrementar la alimentación y los cuales incluso pueden considerarse como vitamínicos. Por lo tanto, si existe duda de la categoría regulatoria a la cual pertenece un producto y como debe ser registrado, basta con establecer el propósito o indicación del producto (Gómez Castellanos, 2009).

Finalmente, con las definiciones mencionadas anteriormente y debido al registro sanitario con el que cuentan algunos productos a base de curcumina (COFEPRIS 2002, 2015), en México la curcumina se encuentra registrada como un medicamento herbolario que puede ser efectivo como parte del tratamiento de diferentes condiciones clínicas.

2. JUSTIFICACIÓN

La curcumina es una molécula que ha sido utilizada como parte del tratamiento de diferentes patologías clínicas, sin embargo, presenta algunas limitantes como: la baja solubilidad acuosa, poca absorción y baja biodisponibilidad. Esto asociado a su naturaleza lipofílica y a su inestabilidad fisicoquímica producto de los diferentes conformeros que pueden generarse dependiendo de las condiciones fisiológicas en las que se encuentre la molécula. Como resultado, en los últimos años ha existido un aumento en la investigación y desarrollo de nuevas formas farmacéuticas a base de nanopartículas lipídicas cargadas con curcumina cuyo objetivo es lograr mejor los parámetros farmacocinéticos de la curcumina. En consecuencia, debido a la información disponible (variaciones en metodología o diseño de investigación) sobre el uso de la nanotecnología para optimizar la biodisponibilidad de la curcumina, en este trabajo se realizó una revisión narrativa con la finalidad de averiguar, resumir y analizar si las nanopartículas son buenos candidatos para administrar la curcumina.

3. OBJETIVOS

Objetivo General

Realizar una revisión narrativa sobre el uso de la nanotecnología para optimizar la biodisponibilidad de curcumina.

Objetivos particulares

- Averiguar el efecto de las nanoformulaciones sobre los parámetros farmacocinéticos de la curcumina.
- Analizar si las nanoformulaciones son buenos candidatos para administrar la curcumina y mejorar su biodisponibilidad.

4. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión narrativa, con la finalidad de resumir, explicar e interpretar la evidencia sobre el uso de la nanotecnología para optimizar la biodisponibilidad de curcumina. Esta revisión se considera integral y flexible, ya que permite la inclusión de diferentes diseños de investigación (Batbaatar *et al.*, 2015; Walker *et al.*, 2019; Zhong *et al.*, 2017). La metodología se basó en trabajos realizados con anterioridad (Collins *et al.*, 2005; Mays *et al.*, 2005) y tomando en cuenta los estándares de publicación sugeridos por Geoff Wong (Wong *et al.*, 2013).

Estrategia de búsqueda

Primero, se realizó una búsqueda a partir del año 1992 hasta la fecha, ya que el primer artículo que cumplió con el objetivo de la revisión se publicó en 1992. La estrategia implicó una revisión exhaustiva en 3 bases de datos electrónicas, PubMed, ScienceDirect y Web of Science, cuyo contenido estaba relacionado con los temas de interés en la revisión.

En segundo lugar, se emplearon palabras de búsqueda, frases y sinónimos (tabla 3). La selección de los estudios en la revisión fue complementada con la aplicación de criterios de inclusión y exclusión (tabla 4).

En tercer lugar, se realizaron búsquedas manuales en las referencias de los artículos incluidos en esta revisión para identificar estudios adicionales.

Tabla 3. Términos de búsqueda

Tema	Palabras, frases y sinónimos
Farmacocinética de curcumina	Curcumin AND bioavailability/ curcumin bioavailability
	Curcumin AND pharmacokinetics
	Curcuma AND bioavailability
	Curcuma AND pharmacokinetics
Farmacocinética de nanocurcumina	Curcumin nanoparticles
	Curcumin nanotechnology
	Nanocurcumin

Tabla 4. Criterios de inclusión

Criterios de inclusión
Publicaciones entre 1992 hasta 2020
Artículos en inglés y español
Estudios en modelos animales y en humanos
Acceso libre

Resultados de la búsqueda

Tras la búsqueda de información se recuperaron 10, 397 registros en las tres bases de datos utilizadas, de los cuales 6,148 eran duplicados. Posteriormente, se realizó un primer filtro que consistió en revisar los títulos de los registros restantes (4, 249) y descartar aquellos que no estuvieran relacionados con el objetivo de la revisión (4,007). Es decir, aquellos artículos que estuvieran enfocados en la evaluación de propiedades terapéuticas (eficacia) asociadas a la curcumina y en los aspectos tecnológicos de la fabricación de nanoformulaciones a base de curcumina. Tras esta primera evaluación de la información, 242 artículos fueron seleccionados para un segundo filtro basado en la revisión del resumen de los artículos. Dando un total de 185 artículos excluidos y cuyos criterios de exclusión aplicados en esta fase se detallan en la tabla 5. Finalmente, 56 artículos fueron incluidos en esta revisión, 46 de los cuales fueron realizados en modelos animales (ratas) y 10 en humanos (figura 6). Dado que esta revisión narrativa es de naturaleza inclusiva, la fiabilidad se realizó mediante la evaluación de los métodos de estudio de los artículos incluidos.

Tabla 5. Criterios de exclusión

Criterios de exclusión	Motivos
Revisiones	Enfoque en las características de la curcumina y no abordaban ampliamente el tema de las nanoformulaciones.
Artículos que evaluaban aspectos fisicoquímicos de las nanoformulaciones	Enfoque en medir la estabilidad, solubilidad, liberación y formulaciones de las nanopartículas a base de curcumina.
Modelos de estudio diferentes al humano y ratas	Lograr conclusiones más precisas ya que el metabolismo entre cada modelo varía.

	Por otra parte, había una mayor cantidad de estudios realizados en ratas con respecto a otros modelos.
Farmacocinética de curcumina	Evaluación de la farmacocinética de curcumina sin formular.
Administración de las nanoformulaciones diferente a la oral	Los parámetros farmacocinéticos varían dependiendo de la vía de administración. Además, esta es la vía comúnmente utilizada para la administración de las nanopartículas a base de curcumina.
Medición de metabolitos de curcumina	Medición de parámetros farmacocinéticos de los metabolitos de la curcumina.
Estudios de eficacia	Enfoque en las propiedades terapéuticas de la curcumina y no en la biodisponibilidad.
Evaluación de otras formulaciones	No se evalúan nanoformulaciones
Farmacocinética de curcumina en otros tejidos	Medición de algunos parámetros farmacocinéticos en cerebro, hígado, etc.

Presentación de los datos

La información incluida fue organizada en tablas de datos con la siguiente información: tipo de formulación, dosis, vía de administración, participantes, parámetros farmacocinéticos, autor (es), año de publicación, tamaño de muestra, metodología y conclusiones.

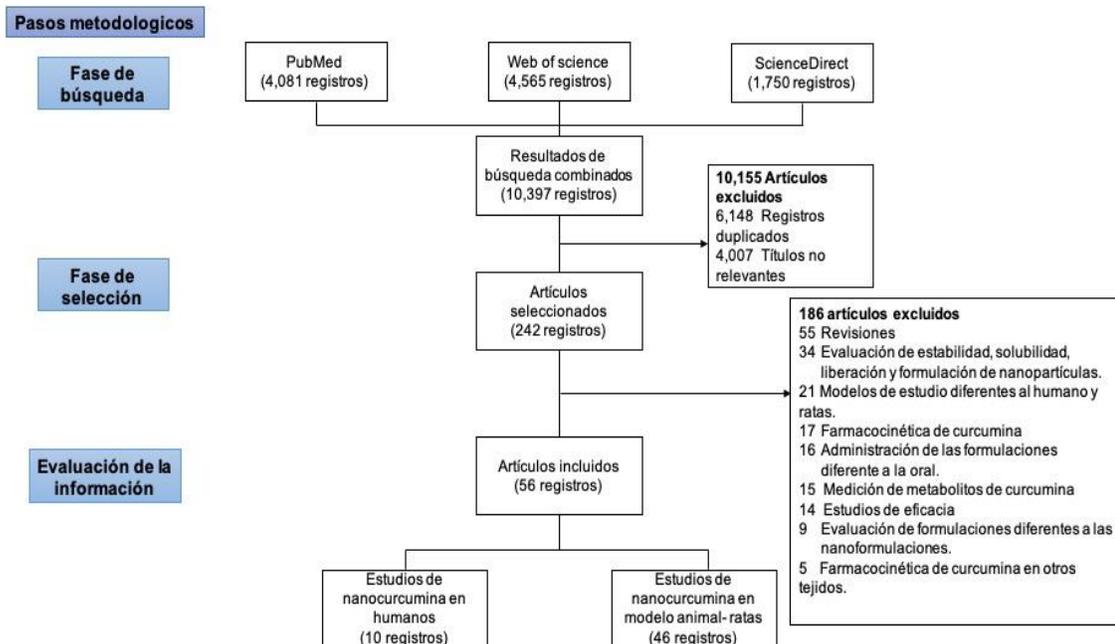


Figura 6. Diagrama de flujo del proceso de selección de artículos.

5. RESULTADOS

56 artículos fueron incluidos en esta revisión, de los cuales 46 se realizaron en modelos animales (ratas) y 10 en humanos. En la tabla 6 se resumen aquellos estudios realizados en ratas que evalúan y comparan el efecto de nanoformulaciones a base de curcumina con respecto a la curcumina administrada sin formular. En la tabla se especifica la dosis administrada y parámetros farmacocinéticos, como la concentración máxima (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC), relacionados con la biodisponibilidad de la curcumina. A su vez, la tabla 7 resume los estudios realizados en humanos. Del total, 50 artículos reportaron que las nanopartículas aumentaron de forma significativa la biodisponibilidad de la curcumina, mientras que los 6 restantes no reportaron incremento significativo en los parámetros farmacocinéticos (tabla 6 y 7).

Por otra parte, diferentes nanoformulaciones fueron evaluadas en los artículos incluidos en esta revisión, como: nanopartículas lipídicas sólidas (19), nanopartículas (12), micelas (5), nanoemulsiones (3), liposomas (2), ciclodextrinas (2), nanopartículas poliméricas (2), nanopartículas de fosfolípidos (1), cuerpos de aceite artificial (1), nanopartículas de lipopolisacáridos (1), nanodiamantes (1), nanosuspensiones (1), complejos con curcumina (1), nanoacarreadores (1), microemulsión (1). Incluso, tres artículos evaluaron diferentes nanoformulaciones, en los cuales las nanopartículas lograron optimizar los parámetros farmacocinéticos. Entre las principales diferencias de las nanoformulaciones se encuentran: los excipientes o materiales y la metodología empleados para su desarrollo, razón por la cual reciben diferentes nombres. Finalmente, como se puede apreciar, las nanopartículas lipídicas sólidas fueron las nanoformulaciones que predominaron en los estudios incluidos en esta revisión.

Tabla 6. Resumen de estudios realizados en modelos animales.

Formulación	Dosis (como curcumina) y vía de administración	Estudio en humanos/animales	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng hr/ml)	Autores/año de publicación	Conclusiones
Nanopartículas poliméricas (NPP)	10 mg/Kg, PO	Ratas Sprague-dawley	Curcumina (Cur) libre: 704.68 ± 73.18 ng/ml NPP-CUR: 1000.57 ± 15.23 ng/ml	Curcumina (Cur) libre: 2397.97 ± 216.07 ng hr/ml NPP-CUR: 10041.94 ± 1859.78 ng hr/ml	Alkhader <i>et al.</i> , 2018	Se mejoró 4 veces la biodisponibilidad.
Nanopartículas de fosfolípidos (NPF)	340 mg/Kg, PO	Ratas Wistar	Cur: No detectada NPF-CUR: 1.6 µg/ml	N/A	Allam <i>et al.</i> , 2015	Se mejoró la biodisponibilidad
Nanopartículas (NP)	100 mg/Kg, PO	Ratas macho Wistar	Cur: 51.33 ± 5.03 ng/ml NP-cur: 440.68 ± 31.39 ng/ml	Cur: 135.41 ± 16.44 ng hr/ml NP-cur: 1583.48 ± 216.21 ng hr/ml	Anwar <i>et al.</i> , 2015	Se mejoró 12 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas (NP)	500 mg/Kg, P.O.	Ratas hembra Sprague-dawley	Cur: 2.7 ± 0.60 ng/ml NP-cur: 2.7 ± 0.66 ng/ml	Cur: 4.1 ± 0.78 ng hr/ml NP-cur: 3.4 ± 0.44 ng hr/ml	Arozal <i>et al.</i> , 2019	No se mejoró significativamente la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 0.29 ± 0.11 µg/ml NPLS-cur: 0.73 ± 0.31 µg/ml	Cur: 0.56 ± 0.14 ng hr/ml NPLS-cur: 4.98 ± 2.28 ng hr/ml	Baek <i>et al.</i> , 2017	Se mejoró 9 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	Cur: 50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 2.7 ± 3 ng/ml	Cur: 40 ± 4 ng hr/ml	Ban <i>et al.</i> , 2019	Se mejoró 3.5 veces la biodisponibilidad

	NPLS-cur: 25 mg/Kg, P.O.		NPLS-cur: 108 ± 10 ng/ml	NPLS-cur: 139 ± 42 ng hr/ml		
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	100 mg/Kg	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 30.56 ± 10.22 ng/ml NPLS-cur: 171.23 ± 67.88 ng/ml	Cur: 95.64 ± 34.77 ng hr/ml NPLS-cur: 1174.42 ± 567.99 ng hr/ml	Bapat <i>et al.</i> , 2019	Se mejoró 12 veces la biodisponibilidad
Cuerpos de aceite artificial (CAA)	Cur: 1000 mg/Kg, P.O. CAA-cur: 50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 15 ± 12 ng/ml CAA-cur: 37 ± 28 ng/ml	Cur: 1480 ± 1290 ng min/mL CAA-cur: 3530 ± 3010 ng min/mL	Chang <i>et al.</i> , 2013	Se mejoró 2 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas de lipopolisacáridos (NLP)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas Wistar	Cur: 9.582 ± 0.391 ng/ml NLP-cur: 1004.177 ± 48.553 ng/ml	Cur: 23.225 ± 0.477 ng hr/ml NLP-cur: 3030.846 ± 58.141 ng hr/ml	Chaurasia <i>et al.</i> , 2015	Se mejoró 130 veces la biodisponibilidad
Liposomas (LP)	Cur: 250 mg/Kg, P.O. LP-cur: 40 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 35.46 ± 12.81 µg/L LP-cur: 46.13 ± 5.31 µg/L	Cur: 247.77 ± 76.50 µg h/L LP-cur: 416.58 ± 48.16 µg h/L	Chen H. <i>et al.</i> , 2011	Se Mejoró 2 veces la biodisponibilidad
Nanodiamante (ND)	75 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 69.20 ± 15.92 ng/ml ND-cur: 311.13 ± 78.52 ng/ml	Cur: 84.12 ± 30.34 ng hr/ml ND-cur: 897.75 ± 258.81 ng hr/ml	Cheng B. <i>et al.</i> , 2018	Se mejoró 11 veces la biodisponibilidad.
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	20 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 27 ± 8 ng/ml	Cur: 1615 ± 114 ng min/mL	Chuah <i>et al.</i> , 2014	Se Mejoró 13 veces la biodisponibilidad

			NPLS-cur: 184 ± 14 ng/ml	NPLS-cur: 20685 ± 836 ng min/mL		
Micelas (MC)	75 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 27 ± 1.37 ng/ml	Cur: 0.23 ± 0.10 µg h/ml	Duan <i>et al.</i> , 2016	Se mejoró 9 veces la biodisponibilidad
			MC-cur: 197.88 ± 61.71 ng/ml	MC-cur: 2.05 ± 2.22 µg h/ml		
Nanosuspensiones (NS)	250 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 12.58 ± 4.28 µg/L	Cur: 90.12 ± 16.85 µg h/L	Gao <i>et al.</i> , 2012	Se mejoró 7 veces la biodisponibilidad
			NS-cur: 174.75 ± 49.05 µg/L	NS-cur: 612.82 ± 70.92 µg h/L		
Complejo con curcumina (CC)	1 g/Kg, P.O.	Ratas Wistar	Cur: 258.64 ng/ml	Cur: 2483.32 ng h/mL	Gupta <i>et al.</i> , 2010	Se mejoró 4 veces la biodisponibilidad
			CC-cur: 803.86 ng/ml	CC-cur: 9127.49 ng h/mL		
Nanopartículas (NP)	10 mg/Kg, P.O.	Ratas macho	Cur: No detectada	Cur: No detectada	Hartono <i>et al.</i> , 2016	Se mejoró la biodisponibilidad
			NP-cur: 0.0105 ± 0.0016 µg/ml	NP-cur: 2.6714 ± 0.3832 µg min/ml		
Nanopartículas (NP)	Cur: 1000 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 0.95 ± 0.12 µg/ml	Cur: 3.48 ± 0.59 µg h/ml	Hu L. <i>et al.</i> , 2015	Se mejoró 2.5 veces la biodisponibilidad
	NP-cur: 400 mg/Kg, P.O.		NP-cur: 2.62 ± 0.74 µg/ml	NP-cur: 9.01 ± 1.52 µg h/ml		
Microemulsiones (ME)	Cur: 1000 mg/Kg, P.O.	Ratas Sprague Dawley	Cur: 830 ± 830 ng/ml	Cur: 153.21 ± 30.33 µg min/ml	Hu L. <i>et al.</i> , 2012	Se mejoró 4.5 veces la biodisponibilidad
	ME-cur: 200 mg/Kg, P.O.		ME-cur: 3570 ± 1180 ng/ml	ME-cur: 690.49 ±		

				150.05 µg min/ml		
Nanopartículas (NP)	40 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 25.2 ± 7 ng/ml NP-cur: 48.7 ± 7.4 ng/ml	Cur: 775.4 ± 35.7 ng h/ml NP-cur: 1047.6 ± 41.2 ng h/ml	Huang et al., 2019	No se mejoró significativamente la biodisponibilidad
Nanoemulsión (NE)	100 mg/Kg, P.O.	Ratas Sprague Dawley	Cur: 8.5 ± 2.4 ng/ml NE-cur: 102.4 ± 37.2 ng/ml	Cur: 24.2 ± 7.6 ng h/ml NE-cur: 171 ± 45.1 ng h/ml	Jang et al., 2014	Se mejoró 7 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 2.12 ± 0.34 µg/ml NPLS-cur: 7.51 ± 0.44 µg/ml	Cur: 14.29 ± 1.58 µg h/ml NPLS-cur: 136.27 ± 10.85 µg h/ml	Ji et al., 2016	Se mejoró 9.5 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 0.292 ± 0.06 µg/ml NPLS-cur: 14.29 ± 0.15 µg/ml	Cur: 1.075 ± 0.12 µg h/ml NPLS-cur: 41.990 ± 6.18 µg h/ml	Kakkar et al., 2011	Se mejoró 39 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 4.066 ± 0.564 ng/ml NPLS-cur: 29.778 ± 4.632 ng/ml	Cur: 8.762 ± 1.862 ng h/ml NPLS-cur: 485.941 ± 54.663 ng h/ml	Khalil et al., 2012	Se mejoró 55 veces la biodisponibilidad
Nanoacarreadores (NA)	Cur: 100 mg/Kg, P.O. NA-cur: 50 mg/Kg, P.O.	Ratas Wistar	Cur: 126 ± 13.56 ng/ml NA-cur: 803 ± 24.06 ng/ml	Cur: 173.01 ± 18.5 ng h/ml NA-cur: 1027.86 ± 30.76 ng h/ml	Kumar A. et al., 2016	Se mejoró 6 veces la biodisponibilidad

Ciclodextrinas (CD)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 0.189 ± 0.088 µg/ml CD-cur: 0.701 ± 0.308 µg/ml	Cur: 41.58 ± 19.57 µg min/ml CD-cur: 96.23 ± 18.31 µg min/ml	Li N. <i>et al.</i> , 2018	Se mejoró 2 veces la biodisponibilidad
Nanoemulsión (NE)	100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 0.12 µg/ml NE-cur: 0.14 µg/ml	Cur: 155.31 µg min/ml NE-cur: 246.80 µg min/ml	Lu P. <i>et al.</i> , 2018	No se mejoró significativamente la biodisponibilidad
Liposomas (LP)	340 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 6.5 ± 4.5 nM LP-cur: 33.4 ± 7.1 nM	Cur: 4.8 µg min/ml LP-cur: 26.7 µg min/ml	Marczylo et al., 2007	Se mejoró 6 veces la biodisponibilidad
Administrado con leche (AL)	250 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	SA: 28.9 ± 7.1 ng/ml	SA: 26.9 ± 8.1 ng h/ml	Munjal <i>et al.</i> , 2011	Se mejoró la biodisponibilidad. CD (6 veces) NPLS-cur (4 veces) NS (2.5 veces) MS (1 vez) AP (2 veces) AL incluso disminuye la Cmax y AUC.
Administración con piperidina (AP)			MS-cur: 32.2 ± 2.9 ng/ml	MS-cur: 27.8 ± 7.3 ng h/ml		
Ciclodextrina (CD)			NS-cur: 117.1 ± 13.2 ng/ml	NS-cur: 67.4 ± 2.8 ng h/ml		
Microsuspensión (MS)			NPLS-cur: 78.1 ± 13.7 ng/ml	NPLS-cur: 119.8 ± 35.9 ng h/ml		
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)			CD-cur: 120 ± 17.4 ng/ml	CD-cur: 152.2 ± 19.6 ng h/ml		
Nanosuspensión (NS)			AP-cur: 40.3 ± 8.1 ng/ml	AP-cur: 45.6 ± 12.2 ng h/ml		
Suspensión acuosa (SA)			AL-cur: 10.6 ± 8.8 ng/ml	AL-cur: 2.6 ± 2.2 ng h/ml		
Nanocristales (NC)	Cur: 100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 35 ± 8.0 ng/ml	Cur: 11 ± 0.5 µg min/ml	Onoue <i>et al.</i> , 2009	Se mejoró la biodisponibilidad

Nanopartícula lipídica sólida (NPLS)	NC, NDS, NE-cur: 20 mg/Kg, P.O.		NC-cur: 194 ± 58 ng/ml	NC-cur: 36.2 ± 10.8 µg min/ml		para las tres formulaciones. NC-cur (3 veces) NPLS-cur (2 veces) NE-cur (2 veces)
Nanoemulsión (NE)			NPLS-cur: 147 ± 53 ng/ml	NPLS-cur: 27.1 ± 6.7 µg min/ml		
			NE-cur: 451 ± 166 ng/ml	NE-cur: 20 ± 6.4 µg min/ml		
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 89.67 ng/ml	Cur: 418.02 ng h/ml	Paolino <i>et al.</i> , 2016	Se mejoró 7 veces la biodisponibilidad
			NPLS-cur: 478.45 ng/ml	NPLS-cur: 3080.06 ng h/ml		
Micelas (MC)	Cur: 150 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 19.73 ± 9.90 ng/ml	Cur: 905.4 ± 412.63 ng min/ml	Parikh <i>et al.</i> , 2018	Se mejoró 37 veces la biodisponibilidad
	MC-cur: 47 mg/Kg, P.O.		MC-cur: 523.64 ± 123.53 ng/ml	MC-cur: 33,310.05 ± 6025.34 ng min/ml		
Nanopartículas (NP)	100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 0.47 ± 0.18 µg/ml	Cur: 1.43 ± 0.33 µg h/ml	Peng S. <i>et al.</i> , 2018 (a)	Se mejoró 10 veces la biodisponibilidad
			NP-cur: 6.91 ± 0.96 µg/ml	NP-cur: 14.12 ± 1.50 µg h/ml		
Micelas (MC)	100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 0.47 ± 0.18 µg/ml	Cur: 1.43 ± 0.33 µg h/ml	Peng S. <i>et al.</i> , 2018 (b)	Se mejoró 4.5 veces la biodisponibilidad
			MC-cur: 2.74 ± 0.50 µg/ml	MC-cur: 6.51 ± 0.85 µg h/ml		
Nanopartículas (NP)	300 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 37.4 ± 36.1 ng/ml	Cur: 134 ± 114 ng h/ml	Sasaki <i>et al.</i> , 2011	Se mejoró 43 veces la biodisponibilidad.
			NP-cur: 1697 ± 578 ng/ml	NP-cur: 5734 ± 1697 ng h/ml		

Nanopartículas (NP)	50mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 15.65 ± 12.6 ng/ml NP-cur: 95.60 ± 53.8 ng/ml	Cur: 15.31 ± 19.7 ng h/ml NP-cur: 72.84 ± 36.4 ng h/ml	Seo <i>et al.</i> , 2011	Se mejoró 5 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas (NP) Suspensión de piperidina + curcumina (SP) no formulada	Cur: 250 mg/Kg, P.O. SP-cur: 250 mg/Kg, P.O. NP-cur: 100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 90.3 ± 15.5 ng/ml SP-cur: 121.2 ± 23.1 ng/ml NP-cur: 260.5 ± 26.4 ng/ml	Cur: 312 ± 9 ng h/ml SP-cur: 872 ± 43 ng h/ml NP-Cur: 3224 ± 329 ng h/ml	Shaikh <i>et al.</i> , 2009	Se mejoró la biodisponibilidad NP-Cur (10 veces) SP-cur (3 veces)
Nanopartículas poliméricas (NPP)	Cur: 250 mg/Kg, P.O. NPP-cur: 50 mg/Kg, P.O.	Ratas	Cur: 35.46 ± 12.78 µg/L NPP-cur: 43.53 ± 25.57 µg/L	Cur: 244.81 ± 76.52 µg h/L NPP-cur: 419.62 ± 102.74 µg h/L	Sun <i>et al.</i> , 2013	Se mejoró 2 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	200 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 0.022 ± 0.006 µg/ml NPLS-cur: 6.46 ± 1.45 µg/ml	Cur: 0.11 ± 0.04 µg h/ml NPLS-cur: 7.15 ± 2.54 µg h/ml	Tian <i>et al.</i> , 2017	Se mejoró 65 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas (NP)	Cur: 1 g/Kg, P.O. NP-cur: 50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 0.022 ± 0.0002 µg/ml NP-cur: 0.044 ± 0.004 µg/ml	Cur: 6.44 ± 2.0 µg min/ml NP-cur: 7.32 ± 0.8 µg min/ml	Tsai <i>et al.</i> , 2011	No se mejoró significativamente la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: No detectada NPLS-cur: 32.3 ± 6.55 ng/ml	Cur: No detectada NPLS-cur: 74.09 ± 14.26 ng h/ml	Vijayakumar <i>et al.</i> , 2017	Se mejoró la biodisponibilidad

Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 0.190 ± 0.04 µg/ml NPLS-cur: 4.92 ± 0.29µg/ml	Cur: 0.503 ± 0.12 µg h/ml NPLS-cur: 13.06 ± 0.76 µg h/ml	Vijayan <i>et al.</i> , 2020	Se mejoró 26 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Wistar	Cur: 87.06 ± 24.02 ng/ml NPLS-cur: 187.03 ± 34.59 ng/ml	Cur: 156.36 ± 37.68 ng h/ml NPLS-cur: 1,192.34 ± 223.28 ng h/ml	Wan <i>et al.</i> , 2011	Se mejoró 8 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 64.78 ± 32.81 ng/ml NPLS-cur: 171.02 ± 57 ng/ml	Cur: 642.23 ± 95.13 ng h/ml NPLS-cur: 1384.02 ± 174.42 ng h/ml	Wang <i>et al.</i> , 2019	Se mejoró 2 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas lipídicas sólidas (NPLS)	100 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 1.55 ± 0.21 µg/ml NPLS-cur: 6.75 ± 1.54 µg/ml	Cur: 367 ± 21 µg min/ml NPLS-cur: 2066 ± 332 µg min/ml	Xie <i>et al.</i> , 2011	Se mejoró 6 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas (NP)	150 mg/Kg, P.O.	Ratas macho Sprague Dawley	Cur: 1.48 ± 0.03 µg/ml NP-cur: 29.87 ± 2.71 µg/ml	Cur: 14.26 ± 0.72 µg h/ml NP-cur: 279.50 ± 12.11 µg h/ml	Zhang Q. <i>et al.</i> , 2018	Se mejoró 17 veces la biodisponibilidad
Nanopartículas (NP)	50 mg/Kg, P.O.	Ratas	Cur: 53.05 ± 8.72 nmol/ml NP-cur: 114.4 ± 17.01 nmol/ml	Cur: 107.6 ± 4.84 ng h/ml NP-cur: 932.4 ± 46.38 ng h/ml	Zhang H. <i>et al.</i> , 2020	Se mejoró 9 veces la biodisponibilidad

Tabla 7. Resumen de estudios realizados en humanos.

Formulación	Dosis (como curcumina) y vía de administración	Estudio en humanos (numero de participantes)	C_{max}	AUC	Metodología	Autores/año de publicación	Conclusiones
Meriva® (nanopartícula lipídica sólida-NPLS)	Curcumina (Cur) libre: 2920 mg/día (múltiples dosis por 7 días)	Pacientes sanos (n= 12)	Curcumina (Cur) libre: 57 ng/ml	Curcumina (Cur) libre: 731.6 ng h/ml	Estudio cruzado, aleatorizado y ciego.	Asher <i>et al.</i> , 2017	No se mejoró la biodisponibilidad de forma significativa.
	NPLS- cur: 303 mg/día (dosis única por 7 días)		NPLS.cur: 71 ng/ml	NPLS-cur: 669.4 ng h/ml			
	Administrado por vía oral						
LipiSperse (nanopartícula lipídica sólida-NPLS)	750 mg/día (dosis única)	Pacientes sanos de ambos sexos (n= 18)	Cur: 215 ± 224 ng/ml	Cur: 1621 ± 113 ng h /ml	Estudio cruzado, aleatorizado y doble ciego.	Briskey <i>et al.</i> , 2019	No se mejoró la biodisponibilidad de forma significativa.
	Administrado por vía oral		NPLS-cur: 691 ± 124ng/ml	NPLS-cur: 1998 ± 288 ng h/ml			
Cureit™/Acumin /™ (nanopartícula lipídica sólida-NPLS)	500 mg/día (dosis única)	Pacientes varones sanos (n= 45)	NPLS-Cur: 170.14 ± 104.6 ng/ml	NPLS-Cur: 812.2 ± 559.6 ng h/ml	Diseño comparativo aleatorizado y ciego, de tres grupos de tratamiento.	Gopi <i>et al.</i> , 2017	La formulación de NPLS presentó mayor biodisponibilidad en comparación con las otras formulaciones.
			AC-cur: 47.54 ± 26.4 ng/ml	AC-cur: 105.3 ± 40.3 ng h/ml			
			FL-cur: 69.63 ± 51.1 ng/ml	FL-cur: 120.1 ± 61.6 ng h/ml			
	Administrado por vía oral				Grupo 1 (NPLS)		
					Grupo 2 (aceite volátil- AC)		
					Grupo 3 (Fosfolípidos-FL)		

Nanopartícula lipídica sólida (NPLS)	Curcumina (Cur): 100 mg/día (dosis única) Administrado por vía oral	Pacientes varones sanos (n= 6)	Cur: 87.7 ± 17.9 ng/ml NPLS-cur: 636 ± 122 ng/ml	Cur: 1360 ± 18.4 ng h/ml NPLS-cur: 7021 ± 92.7 ng h/ml	Estudio doble ciego y aleatorizado.	Govindaraju <i>et al.</i> , 2019	Se mejoró 5 veces la biodisponibilidad
Nanopartícula lipídica sólida (NPLS)	376 mg/día (múltiples dosis por 7 días) Administrado por vía oral	Pacientes sanos de ambos sexos (n= 12)	Cur: 2.3 ± 0.3 ng/ml NPLS-cur: 27.3 ± 6.4 ng/ml	Cur: 10.8 ± 1.7 ng h/ml NPLS-cur: 307.6 ± 44.6 Ng h/ml	Estudio doble ciego y aleatorizado.	Jäger <i>et al.</i> , 2014	Se mejoró 28 veces la biodisponibilidad
Curene® (nanoemulsión-NE)	500 mg/día (dosis única) Administrado por vía oral	Pacientes sanos (n= 12)	Cur: 86.41 ± 29.57 pg/ml NE-Cur: 1,545.83 ± 672.92 pg/ml	Cur: 206.62 ± 215.38 pg h/ml NE-Cur: 6,302.85 ± 3,451.58 pg h/ml	Diseño abierto, aleatorizado.	Panda <i>et al.</i> , 2019	Se mejoró 30 veces la biodisponibilidad
Ciclodextrina (CD)	Curcumina (Cur) libre: 1774.2 mg/día (múltiples dosis por 5 días) CD- cur: 348 mg/día (múltiples dosis por 5 días) Administrado por vía oral	Pacientes sanos (n= 12)	Cur: 2.3 ± 0.4 ng/ml CD-cur: 73.2 ± 17.5 ng/ml	Cur: 19.7 ± 2.6 ng h/ml CD-cur: 327.7 ± 58.1 ng h/ml	Estudio aleatorio, cruzado, doble ciego.	Purpura <i>et al.</i> , 2018	Se mejoró 17 veces la biodisponibilidad
Theracurmin (nanopartículas-NP)	30 mg/día (dosis única)	Pacientes sanos de ambos sexos (n= 23)	Cur: 1.8 ± 2.8 ng/ml NP-cur: 29.5 ± 12.9 ng/ml	Cur: 4.1 ± 7 ng h/ml NP-cur: 113 ± 61 ng h/ml	Estudio cruzado, aleatorizado, simple ciego	Sasaki <i>et al.</i> , 2011	Se mejoró 27 veces la biodisponibilidad

Micelas (MC)	410 mg/día (dosis única) Administrado por vía oral	Pacientes sanos de ambos sexos (n= 23)	Cur: 7.1 ± 13.2 nmol/L CD-cur: 3228 ± 1408.2 nmol/L	Cur: 65.6 ± 115.6 nmol h/L CD-cur: 12147.7 ± 4547.5 nmol h/L	Estudio cruzado, simple ciego.	Schiborr et al., 2014	Se mejoró 185 veces la biodisponibilidad
BioCurc (micelas-MC)	Curcumina (Cur): 380 mg/día (dosis única) MC- cur: 76 mg/día (dosis única) Administrado por vía oral	Pacientes sanos de ambos sexos (n= 12)	Cur: 1.22 ± 0.31 ng/ml MC-cur: 277.24 ± 58.75 ng/ml	Cur: 4.16 ± 1.25 ng h/ml MC-cur: 391.5 ± 86.42 ng h/ml	Estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego	Stohs <i>et al.</i> , 2018	Se mejoró 94 veces la biodisponibilidad

6. DISCUSIÓN

La curcumina es un compuesto activo presente y extraído de la planta *Curcuma longa*, y la cual ha reportado tener propiedades terapéuticas como: antiinflamatorio, antioxidante, modulador inmunológico, anticancerígeno, entre otros. (Alkhader *et al.*, 2018). Sin embargo, su empleo por vía oral se ha limitado por su baja biodisponibilidad, producto de su escasa solubilidad acuosa, rápida degradación, metabolismo extenso y alta eliminación (Baek *et al.*, 2017). Esto resulta importante para los principios activos administrados por vía oral, ya que la solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal son factores que limitan en gran medida su biodisponibilidad (Anwar *et al.*, 2015). Por esta razón, se han desarrollado nuevas estrategias como el empleo de nanopartículas y potenciadores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina (Shaikh *et al.*, 2009).

La piperina es un compuesto obtenido de la pimienta negra que ha reportado mejorar la biodisponibilidad de la curcumina tanto en estudios preclínicos como en estudios en humanos, debido a su capacidad para inhibir la UDP-glucuronosiltransferasa, enzima implicada en el metabolismo de la curcumina, evitando el metabolismo de primer paso (Atal *et al.*, 1985; Shoba *et al.*, 1998). Incluso, puede modular la actividad (Khajuria *et al.*, 2002) y expresión (Lee *et al.*, 2018) de la glicoproteína-P, un transportador transmembranal asociado con la expulsión del fármaco de las células, la cual representa un impedimento para la absorción de fármacos a nivel intestinal (Bapat *et al.*, 2019). Sin embargo, se ha reportado que tras la administración oral de nanopartículas cargadas con curcumina (100 mg/Kg) y la administración de una suspensión de curcumina y piperina (250 mg/Kg) en un modelo animal, la C_{max} y el AUC de la curcumina formulada en nanopartículas fue mayor (C_{max}= 260.5 ± 26.4 ng/ml; AUC= 3224 ± 329 ng h/ml) con respecto a la suspensión de curcumina-piperina (C_{max}= 121.2 ± 23.1 ng/ml; AUC= 872 ± 43 ng h/ml). Además, la formulación de nanopartículas pudo mantener los niveles plasmáticos por un

periodo de 48 horas, mientras que la suspensión curcumina-piperina los mantuvo por 2 horas (Shaikh et al., 2009). Otro ejemplo que busca mejorar la biodisponibilidad de curcumina sin el empleo de nanopartículas, es la fabricación de una formulación a base de fibra dietética soluble que da lugar a un gel hidrocoloide no digerible que se fermenta en el colon y que puede brindar protección a la curcumina de la degradación enzimática a nivel gástrico. Los resultados mostraron que tras la administración oral (250 mg/Kg) en un modelo animal, la C_{max} y AUC de la curcumina fue mayor para la formulación a base de fibra (C_{max}= 0.21 ± 0.007 µg/ml; AUC= 20777 ± 867 µg h/ml) con respecto a la curcumina administrada sin formular (C_{max}= 0.02 ± 0.006 µg/ml; AUC= 1039 ± 118 µg h/ml), (Im et al., 2012). Ambos estudios muestran que incluso aquellas formulaciones que no hacen uso de la nanotecnología pueden mejorar la biodisponibilidad, sin embargo, al comparar la C_{max} de la nanopartícula cargada con curcumina obtenida en el estudio de shaikh con respecto a la C_{max} de la formulación a base de fibra, así como las dosis administradas en cada estudio, se puede asumir que la biodisponibilidad de la curcumina se ve aumentada mayoritariamente cuando se hace uso de nanopartículas.

Por otra parte, es lógico pensar que al combinar las nanopartículas con piperina se podría aumentar significativamente la biodisponibilidad de la curcumina. Razón por la cual en el 2019 Wang *et al.*, generan una nanopartícula cargada con curcumina y piperina para determinar si la combinación aumenta la biodisponibilidad. Los autores reportan que tras la administración oral de curcumina (100 mg/Kg) en un modelo animal, la curcumina administrada sin formular presentó valores menores de C_{max} y AUC (C_{max}= 64.78 ± 32.81 ng/ml; AUC= 642.23 ± 95.13 ng h/ml) con respecto a las nanopartículas cargadas con curcumina (C_{max}= 70.96 ± 18.06 ng/ml; AUC= 719.55 ± 167.70 ng h/ml). A su vez, la C_{max} y AUC son superiores en la nanoformulación a base de curcumina y piperina (C_{max}= 171.02 ± 57 ng/ml; AUC= 1384.02 ± 174.42 ng h/ml) con respecto a la curcumina sin formular y la encapsulada en nanopartículas (Wang *et al.*, 2019). Estos resultados muestran

que el uso de formulaciones alternativas a las nanopartículas, logran mejorar la biodisponibilidad de la curcumina. Sin embargo, las nanoformulaciones muestran un aumento mayor de la biodisponibilidad con respecto al resto de las formulaciones.

Por esta razón, se ha hecho uso de las nanoformulaciones, las cuales puede mejorar la absorción intestinal de principios activos administrados por vía oral, al aumentar la solubilidad y el transporte transmembranal, y como resultado incrementar los niveles plasmáticos de la molécula de interés (Arozal et al., 2019). Además, las nanopartículas presentan ciertas ventajas con respecto al resto de formulaciones como: el mejorar la solubilidad, favorecer el paso de las moléculas a través de barreras epiteliales y endoteliales (por su tamaño), permite la coadministración de fármacos, disminuir la toxicidad y proteger al principio activo de la degradación (Farokhzad *et al.*, 2009). Esto último es importante, ya que la curcumina es una molécula que se degrada fácilmente en condiciones neutras- básicas, lo que lleva a la destrucción de su estructura (Wang *et al.*, 1997). Por otra parte, el tamaño de las nanopartículas favorece a que se absorban mejor a través del moco del tracto gastrointestinal, el cual presenta poros y canales de un tamaño entre 100 a 1000 nm (Lai et al., 2009). Incluso, el tamaño, la carga y la forma favorecen la adhesión de las nanopartículas a la capa de moco, disminuyendo su eliminación debido a la peristalsis gastrointestinal (Gaucher et al., 2010). Como resultado, y debido a las propiedades terapéuticas de la curcumina, con el paso de los años se han desarrollado nanoformulaciones que prometen mejorar la farmacocinética de la curcumina y el evaluar la veracidad de esta información resulta importante para asegurar la eficacia del compuesto.

Por lo mencionado anteriormente, en esta revisión se analizó si las nanoformulaciones son buenos candidatos para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina. En el estudio se incluyeron 46 artículos realizados en modelos animales (ratas) y 10 artículos en humanos. Del total, 50 reportaron que las nanopartículas aumentaron de forma significativa la biodisponibilidad

de la curcumina, mientras que los 6 restantes no reportaron incremento en los parámetros farmacocinéticos como la C_{max} y el AUC (tabla 6 y 7). Estos resultados nos hacen pensar que las nanoformulaciones son excelentes candidatos para administrar la curcumina de forma oral y así aumentar su biodisponibilidad. Sin embargo, asegurar que estos sistemas logran optimizar los parámetros farmacocinéticos es apresurado, ya que los estudios analizados presentan ciertas limitantes que impiden realizar una comparación precisa y certera de los datos.

En primer lugar, cada artículo incluido en la revisión evalúa una nanoformulación completamente diferente, es decir ningún artículo analizó la misma formulación más de una vez. Esto es relevante ya que los materiales empleados para la fabricación de las nanopartículas pueden influir en la biodisponibilidad de la curcumina. Se ha reportado que algunos excipientes tienen la capacidad de modular la actividad de la glicoproteína P, la cual es una proteína presente en el epitelio intestinal que representa una barrera para la biodisponibilidad de principios activos con baja absorción (Johnson et al., 2001). Excipientes como el succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000) y polisorbatos han mostrado ser inhibidores de la glicoproteína P y de esta forma podrían favorecer la permeabilidad y biodisponibilidad de la curcumina (Werle, 2008). Esto resulta importante, ya que la curcumina es sustrato de la glicoproteína P (Romiti et al., 1998). Además, muchas nanoformulaciones son revestidas con polímeros para mantener la estabilidad del sistema, al ser expuesto a las condiciones fisiológicas gastrointestinales (enzimas, ácido gástrico, bilis, mucosidad del epitelio intestinal, uniones estrechas, etc.), (Duan et al., 2016). Por lo cual, la carencia de estos revestimientos limitaría la estabilidad de la formulación y como resultados la biodisponibilidad del principio activo. Esto podría ser una razón por la cual existe variabilidad entre los diferentes estudios respecto a los parámetros farmacocinéticos reportados, ya que cada estudio utilizó una formulación completamente diferente al resto.

En segundo lugar, las diferentes metodologías empleadas para cada artículo impiden realizar una comparación adecuada. Aspectos como: el desarrollo de formulaciones con diferentes excipientes, la diferencia en las dosis de curcumina administrada, la forma de administración (con o sin alimentos), los procedimientos para el desarrollo de las nanoformulaciones, las condiciones de almacenamiento, el diseño del estudio, los métodos analíticos de cuantificación y el cálculo de resultados, son parámetros que contribuyen a la variabilidad de los estudios. Incluso, esto justifica el motivo por el cual es difícil realizar una revisión sistemática sobre el uso nanoformulaciones para la optimización de la farmacocinética de la curcumina y la razón por la cual se decidió realizar una revisión narrativa.

Por las razones mencionadas anteriormente, es necesario realizar más estudios que utilicen metodologías similares que permita conocer con exactitud la farmacocinética de las nanopartículas a base de curcumina. Además, sería interesante estudiar el posible efecto del sexo sobre la biodisponibilidad, ya que se han reportado diferencias entre sexos respecto a la absorción de la curcumina. Yang *et al.* encontraron que los machos presentan mayores concentraciones plasmáticas con respecto a las hembras (Yang et al., 2007), mientras que Schiborr *et al.* reportaron que las mujeres presentan mayor absorción de la curcumina que los hombres (schiborr et al., 2014). Lo cual son aspectos para tomar en cuenta, ya que esto puede estar influyendo en la variabilidad observada en los parámetros farmacocinéticos de los diferentes estudios incluidos en esta revisión, aunque esto no esté relacionado directamente con las nanoformulaciones.

Por otra parte, en base a las nanoformulaciones incluidas en este estudio, las nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas, micelas, nanoemulsiones y ciclodextrinas fueron los sistemas que reportaron los mejores resultados respecto a la biodisponibilidad de la curcumina. Incluso, las nanopartículas poliméricas y de lipopolisacáridos también lograron mejorar significativamente la biodisponibilidad. Sin embargo, fueron pocos los estudios que se realizaron a base de estos dos sistemas, lo cual limita el hacer conclusiones precisas.

7. CONCLUSIÓN

En su mayoría, los artículos incluidos en esta revisión narrativa sugieren que las nanopartículas son sistemas capaces de mejorar la biodisponibilidad de la curcumina. Los sistemas como las nanopartículas lipídicas sólidas, nanopartículas, micelas, nanoemulsiones y ciclodextrinas reportaron los mejores valores de Cmax y AUC para la curcumina. Sin embargo, es difícil hacer comparaciones precisas ya que cada artículo utilizó una metodología y formulación diferente, lo cual explica la variabilidad observada entre los estudios respecto a la biodisponibilidad de la curcumina. Por lo tanto, se requiere de estudios adicionales que mantengan protocolos similares y permitan llegar a conclusiones precisas.

8. REFERENCIAS

- Ahmed, A.A. A., Ahmed, A. H., & Mowafaq, M. G. (2020). Solid Lipid Nanoparticles (SLN) as a Novel Drug Delivery System: A Theoretical Review. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11 (5), 259-273.
- Alkhader, E., Roberts, C. J., Rosli, R., Yuen, K. H., Seow, E. K., Lee, Y. Z., *et al.* (2018). Pharmacokinetic and anti-colon cancer properties of curcumin-containing chitosan-pectinate composite nanoparticles. *Journal of Biomaterials Science. Polymer edition*, 29(18), 2281-2298.
- Allam, A. N., Komeil, I. A., Fouda, M. A., & Abdallah, O. Y. (2015). Preparation, characterization and in vivo evaluation of curcumin self-nano phospholipid dispersion as an approach to enhance oral bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 489(1-2), 117-123.
- Anwar, M., Ahmad, I., Warsi, M. H., Mohapatra, S., Ahmad, N., Akhter, S., *et al.* (2015). Experimental investigation and oral bioavailability enhancement of nano-sized curcumin by using supercritical anti-solvent process. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 96, 162-172.
- Arozal, W., Ramadanty, W. T., Louisa, M., Satyana, R. P. U., Hartono, G., Fatrin, S., *et al.* (2019). Pharmacokinetic Profile of Curcumin and Nanocurcumin in Plasma, Ovary, and Other Tissues. *Drug Research (Stuttg)*, 69(10).
- Asher, G. N., Xie, Y., Moaddel, R., Sanghvi, M., Dossou, K. S. S., Kashuba, A. D. M., *et al.* (2017). Randomized Pharmacokinetic Crossover Study Comparing 2 Curcumin Preparations in Plasma and Rectal Tissue of Healthy Human Volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 57(2), 185-193.
- Atal, C. K., Dubey, R. K., & Singh, J. (1985). Biochemical basis of enhanced drug bioavailability by piperine: evidence that piperine is a potent inhibitor of drug metabolism. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 232(1), 258–262.
- Awasthi, S., Pandya, U., Singhal, S.S., Lin, J. T., Thiviyathan, V., Seifert, W.E., *et al.* (2000). Curcumin-glutathione interactions and the role of human glutathione S-transferase P1-1. *Chemico-Biological Interactions*, 128(1), 19-38.
- Baek, J. S., & Cho, C. W. (2017). Surface modification of solid lipid nanoparticles for oral delivery of curcumin: Improvement of bioavailability through enhanced cellular uptake, and lymphatic uptake. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 117, 132-140.
- Ban, C., Jo, M., Park, Y. H., Kim, J. H., Han, J. Y., Lee, K. W., *et al.* (2019). Enhancing the oral bioavailability of curcumin using solid lipid nanoparticles. *Food Chemistry*, 302, 125328.
- Bapat, P., Ghadi, R., Chaudhari, D., Katiyar, S. S., & Jain, S. (2019). Tocophersolan stabilized lipid nanocapsules with high drug loading to improve the permeability and oral bioavailability of curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, 560, 219-227.

- Batbaatar, E., Dorjdagva, J., Luvsannyam, A. & Amenta, P. (2015). Conceptualisation of patient satisfaction: a systematic narrative literature review. *Perspectives in Public Health*, 135(5), 243–250.
- Bawarski, W. E., Chidlow, E., Bharali, D. J., & Mousa, S. A. (2008). Emerging nanopharmaceuticals. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 4(4), 273–282.
- Bereswill, S., Munoz, M., Fischer, A., Plickert, R., Haag, L.M., Otto, B., *et al.* (2010). Antiinflammatory effects of resveratrol, curcumin and simvastatin in acute small intestinal inflammation. *Plos One*, 5 (12), e15099.
- Bernkop-Schnurch, A. (2013). Nanocarrier systems for oral drug delivery: do we really need them? *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 49(2), 272–277.
- Bolderston, A. (2008). Writing an Effective Literature Review. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*, 39(2), 86–92.
- Briskey, D., Sax, A., Mallard, A. R., & Rao, A. (2019). Increased bioavailability of curcumin using a novel dispersion technology system (LipiSpense (R)). *European Journal of Nutrition*, 58(5), 2087-2097.
- Chang, L. (2004). Review article: epidemiology and quality of life in functional gastrointestinal disorders. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 20, 31–9.
- Chang, M. T., Tsai, T. R., Lee, C. Y., Wei, Y. S., Chen, Y. J., Chen, C. R., *et al.* (2013). Elevating Bioavailability of Curcumin via Encapsulation with a Novel Formulation of Artificial Oil Bodies. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(40), 9666-9671.
- Chaurasia, S., Patel, R. R., Chaubey, P., Kumar, N., Khan, G., & Mishra, B. (2015). Lipopolysaccharide based oral nanocarriers for the improvement of bioavailability and anticancer efficacy of curcumin. *Carbohydrate Polymers*, 130, 9-17.
- Chen, H. L., Wu, J., Sun, M., Guo, C. Y., Yu, A. H., Cao, F., *et al.* (2011). N-trimethyl chitosan chloride-coated liposomes for the oral delivery of curcumin. *Journal of Liposome Research*, 22(2), 100-109.
- Chen, L., & Michalsen, A. (2017). Management of chronic pain using complementary and integrative medicine. *British Medical Journal (Clinical Research ed.)*, 357, j1284.
- Chen, M. L., Straughn, A. B., Sadrieh, N., Meyer, M., Faustino, P. J., Ciavarella, A. B., *et al.* (2007). A modern view of excipient effects on bioequivalence: case study of sorbitol. *Pharmaceutical Research*, 24(1), 73–80.
- Cheng, B., Pan, H., Liu, D., Li, D., Li, J., Yu, S., *et al.* (2018). Functionalization of nanodiamond with vitamin E TPGS to facilitate oral absorption of curcumin. *International Journal of Pharmaceutics*, 540(1-2), 162-170.
- Chuah, A. M., Jacob, B., Jie, Z., Ramesh, S., Mandal, S., Puthan, J. K., *et al.* (2014). Enhanced bioavailability and bioefficacy of an amorphous solid dispersion of curcumin. *Food Chemistry*, 156, 227-233.
- Churchill, M., Chadburn, A., Bilinski, R.T., & Bertagnolli, M.M. (2000). Inhibition of intestinal tumors by curcumin is associated with changes in the intestinal immune cell profile. *The Journal of Surgical Research*, 89, 169–75.
- Collins, J. A., & Fauser, B. C. (2005). Balancing the strengths of systematic and narrative reviews. *Human Reproduction Update*, 11(2), 103–104.

- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (8 de Octubre del 2020). Listado de Registro Sanitarios de Medicamentos Herbolarios expedidos durante el 2002. <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/145609/REGHERB2002.pdf>.
- Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. (8 de Octubre del 2020). Listado de Registro Sanitarios de Medicamentos Herbolarios expedidos en 2015. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/145854/Herbolarios_2015.pdf.
- De Jesus, M. B., & Zuhorn, I. S. (2015). Solid lipid nanoparticles as nucleic acid delivery system: properties and molecular mechanisms. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 201, 1-13.
- Dempe, J.S., Scheerle, R.K., Pfeiffer, E., & Metzler, M. (2013). Metabolism and permeability of curcumin in cultured Caco-2 cells. *Molecular Nutrition and Food Research*, 57, 1543–1549.
- Deng G. (2019). Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*, 25(5), 343–348.
- Dossett, M. L., Cohen, E. M., & Cohen, J. (2017). Integrative Medicine for Gastrointestinal Disease. *Primary Care*, 44(2), 265–280.
- Duan, Y., Zhang, B., Chu, L., Tong, H. H., Liu, W., & Zhai, G. (2016). Evaluation in vitro and in vivo of curcumin-loaded mPEG-PLA/TPGS mixed micelles for oral administration. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces Colloids*, 141, 345-354.
- Dyab, A.K., Yones, D.A., Ibraheim, Z.Z., & Hassan, T.M. (2016). Anti-giardial therapeutic potential of dichloromethane extracts of *Zingiber officinale* and *Curcuma longa* in vitro and in vivo. *Parasitology Research*, 115, 2637–45.
- Farokhzad, O. C., & Langer, R. (2009). Impact of nanotechnology on drug delivery. *ACS nano*, 3(1), 16–20.
- Feng, W., Wang, H., Zhang, P., Gao, C., Tao, J., Ge, Z., *et al.* (2017). Modulation of gut microbiota contributes to curcumin-mediated attenuation of hepatic steatosis in rats. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1861, 1801–12.
- Gamboa, J.M., & Leong, K.W. (2013). In vitro and in vivo models for the study of oral delivery of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(6), 800–810.
- Gao, Y., Wang, C., Sun, M., Wang, X., Yu, A., Li, A., *et al.* (2012). In vivo evaluation of curcumin loaded nanosuspensions by oral administration. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 8(4), 659-668.
- Gasparyan, A. Y. (2010). Thoughts on impact factors and editing of medical journals. *Inflammation and Allergy Drug Targets*, 9(1), 2–5.
- Gaucher, G., Satturwar, P., Jones, M. C., Furtos, A., & Leroux, J. C. (2010). Polymeric micelles for oral drug delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76(2), 147–158.
- Ghalandarlaki, N., Alizadeh, A. M., & Ashkani-Esfahani, S. (2014). Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy. *BioMed Research International*, 2014 (3), 394264.
- Ghosh, S., Banerjee, S., & Sil, P.C. (2015). The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food and Chemical Toxicology*, 83, 111-124.

- Gómez Castellanos, J.R. (2009). El ambiente regulatorio de los medicamentos herbolarios en México. Antecedentes, situación actual y perspectivas al año 2025. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 8 (1), 33-40
- Gopi, S., Jacob, J., Varma, K., Jude, S., Amalraj, A., Arundhathy, C. A., *et al.* (2017). Comparative Oral Absorption of Curcumin in a Natural Turmeric Matrix with Two Other Curcumin Formulations: An Open-label Parallel-arm Study. *Phytotherapy research*, 31(12), 1883-1891.
- Govindaraju, R., Karki, R., Chandrashekarappa, J., Santhanam, M., Shankar, A., Joshi, H. K., *et al.* (2019). Enhanced Water Dispersibility of Curcumin Encapsulated in Alginate-Polysorbate 80 Nano Particles and Bioavailability in Healthy Human Volunteers. *Pharmaceutical Nanotechnology*, 7(1), 39–56.
- Gülpınar, Ö., & Güçlü, A. G. (2013). How to write a review article? *Turkish Journal of Urology*, 39(Suppl 1), 44–48.
- Gupta, N. K., & Dixit, V. K. (2010). Bioavailability enhancement of curcumin by complexation with phosphatidyl choline. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 100(5), 1987-1995.
- Gupta, S. C., Patchva, S., Koh, W., & Aggarwal, B. B. (2012). Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 39(3), 283–299.
- Gupta, S.C, Prasad, S., Kim, J.H., Patchva, S., Webb, L.J., Priyadarsini I.K., *et al.* (2011). Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Natural Product Reports*, 28(12), 1937-1955.
- Hartono, S. B., Hadisoewignyo, L., Yang, Y. N., Meka, A. K., Antaresti, & Yu, C. Z. (2016). Amine functionalized cubic mesoporous silica nanoparticles as an oral delivery system for curcumin bioavailability enhancement. *Nanotechnology*, 27(50).
- He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S., & Du, Z. (2015). Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules*, 20(5), 9183–9213.
- Hewlings, S.J., & Kalman, D.S. (2017). Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods*, 6(10), 92.
- Hoehle, S.I., Pfeiffer, E., & Metzler, M. (2007). Glucuronidation of curcuminoids by human microsomal and recombinant UDP-glucuronosyltransferases. *Molecular Nutrition and Food Research*, 51 (8), 932–938.
- Hoehle, S.I., Pfeiffer, E., Solyom, A.M., & Metzler, M. (2006). Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54, 756–764.
- Holder, G.M., Plummer, J.L., & Ryan, A.J. (1978). The metabolism and excretion of curcumin (1,7-bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the rat. *Xenobiotica*, 8, 761–768.
- Hu, L., Jia, Y., Niu, F., Jia, Z., Yang, X., & Jiao, K. (2012). Preparation and enhancement of oral bioavailability of curcumin using microemulsions vehicle. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(29), 7137-7141.

- Hu, L., Shi, Y., Li, J. H., Gao, N., Ji, J., Niu, F., *et al.* (2015). Enhancement of Oral Bioavailability of Curcumin by a Novel Solid Dispersion System. *AAPS PharmSciTech*, 16(6), 1327-1334.
- Huang, Y., Deng, S., Luo, X., Liu, Y., Xu, W., Pan, J., *et al.* (2019). Evaluation of Intestinal Absorption Mechanism and Pharmacokinetics of Curcumin-Loaded Galactosylated Albumin Nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 9721-9730.
- Huang, Y.Y., Cao, S.J., Zhang, Q., Zhang, H.Y., Fan, Y.Q., Qiu, F., *et al.* (2018). Biological and pharmacological effects of hexahydrocurcumin, a metabolite of curcumin. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 646, 31–37.
- Ireson, C., Orr, S., Jones, D.J., Verschoyle, R., Lim, C.K., Luo, J.L., *et al.* (2001). Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat in vivo, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E2 production. *Cancer research*, 61, 1058–64.
- Jäger, R., Lowery, R. P., Calvanese, A. V., Joy, J. M., Purpura, M., & Wilson, J. M. (2014). Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition Journal*, 13-11.
- Jang, D. J., Kim, S. T., Oh, E., & Lee, K. (2014). Enhanced oral bioavailability and antiasthmatic efficacy of curcumin using redispersible dry emulsion. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 24(1), 917-930.
- Ji, H. Y., Tang, J. L., Li, M. T., Ren, J. M., Zheng, N. N., & Wu, L. H. (2016). Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles with Brij78 and TPGS improved in vivo oral bioavailability and in situ intestinal absorption of curcumin. *Drug Delivery*, 23(2), 459-470.
- Johnson, B.M., Charman, W.N., & Porter, C.J. (2001). The impact of P-glycoprotein efflux on enterocyte residence time and enterocytebased metabolism of verapamil. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 53:1611–19.
- Jovanovic, S. V., Boone, C. W., Steenken, S., Trinoga, M., & Kaskey, R.B. (2001). How Curcumin Works Preferentially with Water Soluble Antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 123 (13), 3064-3068.
- Kabanov, A.V., & Vinogradov, S.V. (2009). Nanogels as pharmaceutical carriers: finite networks of infinite capabilities. *Angewandte Chemie—International Edition*, 48 (30), 5418–5429
- Kakkar, V., Singh, S., Singla, D., & Kaur, I. P. (2011). Exploring solid lipid nanoparticles to enhance the oral bioavailability of curcumin. *Molecular Nutrition and Food Research*, 55(3), 495-503.
- Khajuria, A., Thusu, N., & Zutshi, U. (2002). Piperine modulates permeability characteristics of intestine by inducing alterations in membrane dynamics: influence on brush border membrane fluidity, ultrastructure and enzyme kinetics. *Phytomedicine*, 9,224–231.
- Khalil, N. M., do Nascimento, T. C. F., Casa, D. M., Dalmolin, L. F., de Mattos, A. C., Hoss, I., *et al.* (2013). Pharmacokinetics of curcumin-loaded PLGA and PLGA-PEG blend nanoparticles after oral administration in rats. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 101, 353-360.

- Khonche, A., Biglarian, O., Panahi, Y., Valizadegan, G., Soflaei, S.S., Ghamarchehreh, M.E., *et al.* (2016). Adjunctive therapy with curcumin for peptic ulcer: a randomized controlled trial. *Drug research*, 66, 444–8.
- Kim, C.Y. (2016). Inhibition of interleukin-1 α -induced intestinal epithelial tight junction permeability by curcumin treatment in Caco-2 Cells in Caco-2 cells. *Journal of Life Sciences*, 26, 1082–7.
- Kocaadam, B., & Şanlıer, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2889-2895.
- Koosirirat, C., Linpisarn, S., Changsom, D., Chawansuntati, K., & Wipasa, J. (2010). Investigation of the anti-inflammatory effect of curcuma longa in helicobacter pylori-infected patients. *International Immunopharmacology*, 10, 815–8.
- Kotha, R.R., & Luthria, D.L. (2019). Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*, 24(16), 2930.
- Kotmakçı, M., Akbaba, H., Erel, G., Ertan, G., & Kantarcı, G. (2017). Improved Method for Solid Lipid Nanoparticle Preparation Based on Hot Microemulsions: Preparation, Characterization, Cytotoxicity, and Hemocompatibility Evaluation. *AAPS PharmSciTech*, 18(4), 1355–1365.
- Kumar, A., Ahuja, A., Ali, J., & Baboota, S. (2016). Curcumin-loaded lipid nanocarrier for improving bioavailability, stability and cytotoxicity against malignant glioma cells. *Drug Delivery*, 23(1), 214-229.
- Kunnumakkara, A.B., Bordoloi, D., Padmavathi, G., Monisha, J., Roy, N.K., Prasad, S., *et al.* (2017). Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology*, 174(11),1325-1348.
- Lai, S. K., Wang, Y. Y., & Hanes, J. (2009). Mucus-penetrating nanoparticles for drug and gene delivery to mucosal tissues. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61(2), 158–171.
- Lee, S.H., Kim, H.Y., Back, S.Y. & Han, H.K. (2018). Piperine-mediated drug interactions and formulation strategy for piperine: recent advances and future perspectives. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 14, 43–57.
- Lestari, M.L., & Indrayanto, G. (2014). Curcumin. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, 39, 113-204.
- Leyva Gomez, G. (2013). Nanopartículas de plata: tecnología para su obtención, caracterización y actividad biológica. *Investigación en Discapacidad*, 2(1), 18-22.
- Li, N., Wang, N., Wu, T. N., Qiu, C. L., Wang, X. T., Jiang, S., *et al.* (2018). Preparation of curcumin-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin inclusion complex by cosolvency-lyophilization procedure to enhance oral bioavailability of the drug. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 44(12), 1966-1974.
- Linares-Espinós, E., Hernández, V., Domínguez-Escrig, J. L., Fernández-Pello, S., Hevia, V., Mayor, J., *et al.* (2018). Metodología de una revisión sistemática. *Actas Urológicas Españolas*, 42(8), 499–506.
- Lopresti, A.L. (2018). The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-Enhancing Effects? *Advances in Nutrition*, 9(1), 41-50.

- Lu, P. S., Inbaraj, B. S., & Chen, B. H. (2018). Determination of oral bioavailability of curcuminoid dispersions and nanoemulsions prepared from *Curcuma longa* Linnaeus. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 98(1), 51-63.
- Marczylo, T. H., Verschoyle, R. D., Cooke, D. N., Morazzoni, P., Steward, W. P., & Gescher, A. J. (2007). Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*, 60(2), 171-177.
- Mays, N., Pope, C., & Popay, J. (2005). Systematically reviewing qualitative and quantitative evidence to inform management and policy-making in the health field. *Journal of Health Services Research and Policy*, 10(Suppl. 1), 6–20.
- McFadden, R.M., Larmonier, C.B., Shehab, K.W., Midura-Kiela, M., Ramalingam, R., Harrison, C.A., *et al.* (2015). The role of curcumin in modulating colonic microbiota during colitis and colon cancer prevention. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21, 2483–94.
- Menuel, S., Joly, J.P., Courcot, B., Elys'ee, J., Ghermani, N.E., & Marsura, A. (2007). Synthesis and inclusion ability of a bis- β -cyclodextrin pseudo-cryptand towards Busulfan anticancer agent. *Tetrahedron*, 63 (7), 1706–1714.
- Mesa, M.D., Ramírez-Tortosa, M.C., Aguilera, C.M., Ramírez-Boscá, A., & Gil, A. (2000). Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma L.* y de los curcuminoides. *Ars Pharmaceutica*, 41(3), 307-321.
- Mrsny, R.J. (2012). Oral drug delivery research in Europe. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 247–253.
- Munjal, B., Pawar, Y. B., Patel, S. B., & Bansal, A. K. (2011). Comparative oral bioavailability advantage from curcumin formulations. *Drug Delivery and Translational Research*, 1(4), 322-331.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubChem Compound Summary for CID 969516, Curcumin. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Curcumin>. Accessed Jul. 14, 2020.
- National Nanotechnology Initiative (NNI). (4 de octubre del 2020). *What It Is and How It Works*. <https://www.nano.gov/nanotech-101/what>.
- Neelofar, K., Shreaz, S., Rimple, B., Muralidhar, S., Nikhat, M., & Khan, L.A. (2011). Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest. *Canadian Journal of Microbiology*, 57, 204–10.
- Nellesen, D., Chawla, A., Oh, D.L., Weissman, T., Lavins, B.J., & Murray, C.W. (2013). Comorbidities in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic idiopathic constipation: a review of the literature from the past decade. *Postgraduate Medicine*, 125, 40–50.
- Nelson, K.M., Dahlin, J.L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G.F., & Walters, M.A. (2017). The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin: Miniperspective. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60, 1620–1637.
- Nguyen, T. X., Huang, L., Gauthier, M., Yang, G., & Wang, Q. (2016). Recent advances in liposome surface modification for oral drug delivery. *Nanomedicine*, 11(9), 1169–1185.
- Onoue, S., Takahashi, H., Kawabata, Y., Seto, Y., Hatanaka, J., Timmermann, B., *et al.* (2009). Formulation design and photochemical studies on nanocrystal solid

- dispersion of curcumin with improved oral bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Science*, 99(4), 1871-1881.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (7 de Octubre del 2020). Medicina tradicional: definiciones. https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/es/.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (7 de octubre del 2020). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. https://www.who.int/topics/traditional_medicine/WHO-strategy/es/.
- Pan, M.H., Huang, T.M., & Lin, J.K. (1999). Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate*, 27, 486–494.
- Panda, S. K., Somashekara, Parachur, V. A., Mohanty, N., Swain, T., & Sahu, S. (2019). A comparative pharmacokinetic evaluation of bioavailable curcumin formulation Curene (R) with curcumin formulation containing turmeric volatile oil and standard curcuminoids 95% in healthy human subjects. *Functional Foods in Health and Disease*, 9(2), 134-144.
- Paolino, D., Vero, A., Cosco, D., Pecora, Z. M. G., Cianciolo, S., Fresta, M., et al. (2016). Improvement of Oral Bioavailability of Curcumin upon Microencapsulation with Methacrylic Copolymers. *Frontiers in Pharmacology*, 7.
- Parikh, A., Kathawala, K., Song, Y. M., Zhou, X. F., & Garg, S. (2018). Curcumin-loaded self-nanomicellizing solid dispersion system: part I: development, optimization, characterization, and oral bioavailability. *Drug Delivery and Translational Research*, 8(5), 1389-1405.
- Peng, S., Li, Z., Zou, L., Liu, W., Liu, C., & McClements, D. J. (2018a). Enhancement of Curcumin Bioavailability by Encapsulation in Sophorolipid-Coated Nanoparticles: An in Vitro and in Vivo Study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(6), 1488-1497. doi:10.1021/acs.jafc.7b05478
- Peng, S., Li, Z., Zou, L., Liu, W., Liu, C., & McClements, D. J. (2018b). Improving curcumin solubility and bioavailability by encapsulation in saponin-coated curcumin nanoparticles prepared using a simple pH-driven loading method. *Food and Function*, 9(3), 1829-1839. doi:10.1039/c7fo01814b
- Prasad, S., Gupta, S.C., Tyagi, A.K., & Aggarwal, B.B. (2014). Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*, 32(6), 1053-1064.
- Prasad, S., Tyagi, A.K., & Aggarwal, B.B. (2014). Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice. *Cancer Research. Treat*, 46, 2–18.
- Priyadarsini, K. I. (2014). The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*, 19(12), 20091–20112.
- Priyadarsini, K.I. (1977). Free Radical Reactions of Curcumin in Membrane Models. *Free Radical Biology and Medicine*, 23(6), 838-834.
- Priyadarsini, K.I. (2009). Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *Journal of Photochemistry and Photobiology*, 10 (2), 81-95.
- Pulido-Moran, M., Moreno-Fernandez, J., Ramirez-Tortosa, C., & Ramirez-Tortosa, M.C. (2016). Curcumin and health. *Molecules*, 21, 264.

- Purpura, M., Lowery, R. P., Wilson, J. M., Mannan, H., Munch, G., & Razmovski-Naumovski, V. (2018). Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *European Journal of Nutrition*, 57(3), 929-938.
- Ramos, M.H. (2003). Como escribir un artículo de revisión. *Revista de Posgrado de la Via Cátedra de Medicina*, 126, 1-3.
- Ravindranath, V., & Chandrasekhara, N. (1980). Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. *Toxicology*, 16, 259–265.
- Ravindranath, V., & Chandrasekhara, N. (1981). In vitro studies on the intestinal absorption of curcumin in rats. *Toxicology*, 20, 251–257.
- Ravindranath, V., & Chandrasekhara, N. (1981). Metabolism of curcumin—Studies with [3H] curcumin. *Toxicology*, 22, 337–344.
- Romiti, N., Tongiani, R., Cervelli, F., & Chieli, E. (1998). Effects of curcumin on P glycoprotein in primary cultures of rat hepatocytes. *Life Sciences*, 62, 2349–58.
- Ryu, E.K., Choe, Y.S., Lee, K.H., Choi, Y., & Kim, B.T. (2006). Curcumin and dehydrozingerone derivatives: Synthesis, radiolabeling, and evaluation for beta-amyloid plaque imaging. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 6111–6119.
- Santamaria A. (2012). Historical overview of nanotechnology and nanotoxicology. *Methods in Molecular Biology*, 926, 1–12.
- Sasaki, H., Sunagawa, Y., Takahashi, K., Imaizumi, A., Fukuda, H., Hashimoto, T., et al. (2011). Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biological Pharmaceutical Bulletin*, 34(5), 660-665.
- Schiborr, C., Kocher, A., Behnam, D., Jandasek, J., Toelstede, S., & Frank, J. (2014). The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular Nutrition and Food Research*, 58(3), 516-527.
- Schneider, C., Gordon, O.N., Edwards, R.L., & Luis, P.B. (2015). Degradation of Curcumin: From Mechanism to Biological Implications. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63, 7606–7614.
- Secretaría de Salud y Asistencia. 1998. Reglamento de Insumos para la Salud, (última Reforma, 14 de Marzo del 2014).
- Secretaría de Salud y Asistencia. 2004. Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
- Seo, S. W., Han, H. K., Chun, M. K., & Choi, H. K. (2011). Preparation and pharmacokinetic evaluation of curcumin solid dispersion using Solutol (R) HS15 as a carrier. *International Journal of Pharmaceutics*, 424(1-2), 18-25.
- Shaikh, J., Ankola, D. D., Beniwal, V., Singh, D., & Kumar, M. (2009). Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 37(3-4), 223-230.
- Shaw T. R. (1974). Trade names or approved names. Part III. Special cases. The digoxin affair. *Postgraduate Medical Journal*, 50(580), 98–102.
- Shen, L., & Ji, H.F. (2009). Contribution of degradation products to the anticancer activity of curcumin. *Clinical Cancer Research*, 15, 7108–7019.
- Shen, L., & Ji, H.F. (2012). The pharmacology of curcumin: is it the degradation products? *Trends in Molecular Medicine*, 18, 138–144.

- Shep, D., Khanwelkar, C., Gade, P., & Karad, S. (2019). Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. *Trials*, 20(1), 214-225.
- Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P.S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers, *Planta Medica*, 64, 353–356.
- Siddaway, A. P., Wood, A. M., & Hedges, L. V. (2019). How to Do a Systematic Review: A Best Practice Guide for Conducting and Reporting Narrative Reviews, Meta-Analyses, and Meta-Syntheses. *Annual Review of Psychology*, 70, 747–770.
- Soleimani, V., Sahebkar, A., & Hosseinzadeh, H. (2018). Tumeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytotherapy Research*, 32 (6), 985-995.
- Somporn, P., Phisalaphong, C., Nakornchai, S., Unchern, S., & Morales, N.P. (2007). Comparative antioxidant activities of curcumin and its demethoxy and hydrogenated derivatives. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30, 74–8.
- Song, W.B., Wang, Y.Y., Meng, F.S., Zhang, Q.H., Zeng, J.Y., Xiao, L.P., et al. (2010). Curcumin protects intestinal mucosal barrier function of rat enteritis via activation of MKP-1 and attenuation of p38 and NF-kappaB activation. *Plos One*, 5 (9), e12969.
- Sou, K., Inenaga, S., Takeoka, S., & Tsuchida, E. (2008). Loading of curcumin into macrophages using lipid-based nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 352(1-2), 287–293.
- Stohs, S. J., Ji, J., Bucci, L. R., & Preuss, H. G. (2018). A Comparative Pharmacokinetic Assessment of a Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation with 95% Curcumin: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *Journal of the American College of Nutrition*, 37(1), 51–59.
- Sun, J., Bi, C., Chan, H. M., Sun, S., Zhang, Q., & Zheng, Y. (2013). Curcumin-loaded solid lipid nanoparticles have prolonged in vitro antitumour activity, cellular uptake and improved in vivo bioavailability. *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, 111, 367-375.
- Thanki, K., Gangwal, R.P., Sangamwar, A.T., & Jain, S. (2013). Oral delivery of anticancer drugs: challenges and opportunities. *Journal of Controlled Release*, 170(1), 15–40 (2013).
- Tian, C., Asghar, S., Wu, Y., Chen, Z., Jin, X., Yin, L., et al. (2017). Improving intestinal absorption and oral bioavailability of curcumin via taurocholic acid-modified nanostructured lipid carriers. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 7897-7911.
- Tian, S., Guo, R., Wei, S., Kong, Y., Wei, X., Wang, W., et al. (2016). Curcumin protects against the intestinal ischemia-reperfusion injury: involvement of the tight junction protein ZO-1 and TNF-alpha related mechanism. *Korean Journal of Physiology and Pharmacology*, 20, 147–52.
- Toden, S., & Goel, A. (2017). The Holy Grail of Curcumin and its Efficacy in Various Diseases: Is Bioavailability Truly a Big Concern? *Journal of Restorative Medicine*, 6(1), 27–36.

- Tsai, Y. M., Jan, W. C., Chien, C. F., Lee, W. C., Lin, L. C., & Tsai, T. H. (2011). Optimised nano-formulation on the bioavailability of hydrophobic polyphenol, curcumin, in freely-moving rats. *Food Chemistry*, 127(3), 918-925.
- Tsuda, T. (2017). Curcumin as a functional food-derived factor: degradation products, metabolites, bioactivity, and future perspectives. *Royal Society of Chemistry*, 9(2), 705-714.
- Viçosa, A. L., Chatah, E. N., Santos, T. C., Jones, L. F., Jr, Dantas, C. B., Dornelas, C. B., *et al.* (2009). Bioequivalence studies and sugar-based excipients effects on the properties of new generic ketoconazole tablets formulations and stability evaluation by using direct compression method. *Pharmaceutical Development and Technology*, 14(5), 530–539.
- Vijayakumar, A., Baskaran, R., Maeng, H. J., & Yoo, B. K. (2017). Ginsenoside improves physicochemical properties and bioavailability of curcumin-loaded nanostructured lipid carrier. *Archives of Pharmacal Research*, 40(7), 864-874.
- Vijayan, U. K., Varakumar, S., Sole, S., & Singhal, R. S. (2020). Enhancement of loading and oral bioavailability of curcumin loaded self-microemulsifying lipid carriers using Curcuma oleoresins. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(6), 889-898.
- Vila Jato, J.L. (2001). *Tecnología farmacéutica Volumen I: Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas*. Madrid España. Editorial Síntesis.
- Wagner, V., Dullaart, A., Bock, A. K., & Zweck, A. (2006). The emerging nanomedicine landscapes. *Nature Biotechnology*, 24(10), 1211–1217.
- Wahlstrom, B., & Blennow, G. A. (1978). Study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacologica y Toxicologica*, 43, 86–92.
- Walker, W., & Gavin, C. (2019). Family presence during resuscitation: A narrative review of the practices and views of critical care nurses. *Intensive and Critical Care Nursing*, 53, 15–22.
- Wan, S. X., Sun, Y. Q., Qi, X. X., & Tan, F. P. (2011). Improved Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drug Curcumin in Cellulose Acetate Solid Dispersion. *AAPS PharmSciTech*, 13(1), 159-166.
- Wang, R., Han, J., Jiang, A., Huang, R., Fu, T., Wang, L., *et al.* (2019). Involvement of metabolism-permeability in enhancing the oral bioavailability of curcumin in excipient-free solid dispersions co-formed with piperine. *International Journal of Pharmaceutics*, 561, 9-18.
- Wang, Y.J., Pan, M.H., Cheng, A.L., Lin, L.I., Ho, Y.S., Hsieh, C.Y., *et al.* (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15, 1867–1876.
- Werle, M. (2008). Natural and synthetic polymers as inhibitors of drug efflux pumps. *Pharmaceutical Research*, 25, 500–11.
- Wong, G., Greenhalgh, T., Westhorp, G., Buckingham, J., & Pawson, R. (2013). RAMESES publication standards: meta-narrative reviews. *BMC medicine*, 11, 20.
- Xie, X., Tao, Q., Zou, Y., Zhang, F., Guo, M., Wang, Y., *et al.* (2011). PLGA nanoparticles improve the oral bioavailability of curcumin in rats:

- characterizations and mechanisms. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 59(17), 9280-9289.
- Xu, Y.X., Meng, X., Li, S., Gan, R.Y., Li, Y., & Li, H.B. (2018). Bioactivity, Health Benefits, and Related Molecular Mechanisms of Curcumin: Current Progress, Challenges, and Perspectives. *Nutrients*, 10(10),1553.
- Yang, K.Y., Lin, L.C., Tseng, T.Y., Wang, S.C., & Tsai, T.H. (2007). Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 853, 183–189.
- Yucel, A.F., Kanter, M., Pergel, A., Erboğa, M., & Guzel, A. (2011). The role of curcumin on intestinal oxidative stress, cell proliferation and apoptosis after ischemia/reperfusion injury in rats. *Journal of Molecular Histology*, 42, 579–87.
- Yun, D.G., & Lee, D.G. (2016). Antibacterial activity of curcumin via apoptosislike response in *Escherichia coli*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100, 5505–14.
- Zhang, H., Chen, B., Zhu, Y., Sun, C., Adu-Frimpong, M., Yu, J., *et al.* (2020). Enhanced oral bioavailability of self-Assembling curcumin-vitamin E prodrug-nanoparticles by co-nanoprecipitation with Vitamin E TPGS. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 1-28.
- Zhang, Q., Polyakov, N. E., Chistyachenko, Y. S., Khvostov, M. V., Frolova, T. S., Tolstikova, T. G., *et al.* (2018). Preparation of curcumin self-micelle solid dispersion with enhanced bioavailability and cytotoxic activity by mechanochemistry. *Drug Delivery*, 25(1), 198-209.
- Zhong, Y., McKenna, L., & Copnell, B. (2017). What are Chinese nurses' experiences whilst working overseas? A narrative scoping review. *International Journal of Nursing Studies*, 74, 101–111.