

УДК 615.074

А.А. Хисамова

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИЗУЧЕНИЮ УЛУЧШЕНИЯ РАСТВОРИМОСТИ КУРКУМИНА ПРИ РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ С МЕТИОНИНОМ И ЭКСТРАКТОМ КУРКУМЫ ДЛИННОЙ (CURCUMA LONGA)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
«Российский университет дружбы народов», г. Москва, Российская Федерация

**Резюме. Введение.** Куркума длинная (*Curcuma longa*) — лекарственное растение и приправа, которая широко используется в кулинарии и медицине в качестве биологически активной добавки. Куркумин (диферулоилметан) — основное действующее вещество, гидрофобный биоактивный компонент, содержащийся в корневищах куркумы длинной (*Curcuma longa*). В последние годы куркумин привлек огромное внимание не только применением в кулинарии, но и своими плеiotропными биологическими и фармакологическими эффектами. Однако его плохая растворимость в воде, низкая биодоступность и быстрый метаболизм представляют собой серьезные недостатки для внедрения в терапевтическую практику. Поэтому исследователями предпринимаются попытки повысить биологическую и фармакологическую активность куркумина с помощью эффективных систем доставки и добавления биоэнхансеров. **Цель исследования.** Обобщение и анализ данных, представленных в базах данных PubMed, Web of science, Scopus, Google.Scholar о методах повышения растворимости и биодоступности куркумина при разработке фармацевтических композиций на его основе. **Материалы и методы.** Объектом исследования и поиска в базах данных PubMed, Web of science, Scopus, Google.Scholar являлся полифенол природного происхождения куркумин, полученный из растительного сырья куркумы длинной (*Curcuma longa*). Нами были проанализированные данные, представленные в открытой печати за последние 20 лет (2000-2021), запрос включал в себя показатели растворимости и биодоступности куркумина *in vitro* и *in vivo*. **Результаты и обсуждение.** Различные фармацевтические исследования применения комбинаций для перорального приема, включая твердые дисперсии, нано/микрочастицы, полимерные мицеллы, наносуспензии, наноносители на основе липидов, циклодекстрины, конъюгаты, были разработаны для улучшения пероральной биодоступности куркумина. Они доказанно повышают растворимость куркумина, улучшают кишечную стабильность, изменяют путь абсорбции. **Заключение.** Было выявлено, что некоторые фармацевтические технологии или особые комбинации с другими соединениями, такими как пиперин или лецитин, нанокапсулирование, инкапсуляции в мицеллы, повышают растворимость куркумина, продлевают пребывание в плазме и улучшают фармакокинетический профиль и поглощение клетками. Различные новые системы доставки, такие как твердые липидные частицы, мицеллярная система или гидрофильные наночастицы, могут увеличивать концентрацию куркумина в несколько раз.

**Ключевые слова:** куркумин, корневища куркумы длинной, растворимость, биодоступность

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Хисамова Анна Александровна

Khismova.ann@gmail.com

Дата поступления 08.02.2021 г.

Образец цитирования:

Хисамова А.А. Исследования по изучению улучшения растворимости при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (*Curcuma Longa*) [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2021, Том 18, №1, с. 43–51, DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-1-43-51

С архаичных времен люди во всем мире использовали возможности растительного сырья в лечебных целях. С течением времени интерес к изучению лечебных преимуществ естественной среды обитания возрастает и теперь стал одним из основных направлений научных исследований [1, 2]. Куркума длинная (*Curcuma longa*), называемая куркумой, принадлежит к семейству имбирных (*Zingiberaceae*) и широко используется в качестве ингредиента приправы карри [3, 4]. История использования куркумы длинной (*Curcuma longa*) восходит к вре-

менам Аюрведы, обычно встречающейся в тропических, субтропических и юго-восточных регионах, которые широко культивируются для использования в качестве ингредиента специи. Растение куркума длинная (*Curcuma longa*) содержит крахмал, эфирные масла, куркумин,  $\delta$ -фелландрен, цингиберен (2,5%), сабинен. Куркумин, который составляет 2–5% от состава куркумы длинной, является наиболее изученным с точки зрения использования в медицине компонентом [5].

Среди большого количества компонентов, выделенных из куркумы, куркумин оказался наиболее активным извлеченным полифенолом, о чем на данный момент имеется огромное количество ссылок в литературе [6]. Куркумин — природное нутрицевтическое соединение, обладающее рядом терапевтических и биологических активностей, таких как антиоксидантная, противовоспалительная, противодиабетическая, противоопухолевая и кардиозащитная. Традиционно куркумин как пряность используется в кулинарии, аюрведе и народной медицине для лечения ряда заболеваний и ликвидации последствий стресса, депрессии. Современная наука предоставила научную основу для обоснования использования куркумы против различных патологических состояний. Из этой специи были выделены различные химические составляющие, включая полифенолы, сесквитерпены, дитерпены, тритерпеноиды, стеролы и алкалоиды [7].

**Целью** данного обзора является обобщение и анализ данных, представленных в базах данных PubMed, Web of science, Scopus, Google.Scholar о методах повышения растворимости и биодоступности куркумина при разработке фармацевтических композиций на его основе.

### Материалы и методы

Сбор и обобщение данных в базах PubMed, Web of science, Scopus, Google Scholar. Ключевое слово для поиска — «Куркумин», полученное из растительного сырья куркумы длинной (*Curcuma longa*). Проанализированы данные, представленные в открытой печати 2000-2021, запрос включал в себя показатели растворимости и биодоступности куркумина.

### Результаты

Куркумин представляет собой химическое вещество с большим биологическим и фармацевтическим потенциалом действия в направлении активации сигнальных путей клетки и антиоксидантными свойствами [8].

Номенклатура куркумина по IUPAC — 1,7-бис (4-гидрокси-3-метоксифенил) -1,6-гептадиен-3,5-дион (1E-6E), состоящий из двух арильных колец, содержащих орто-метоксифенольный OH - группы симметрично связаны с фрагментом  $\beta$ -дикетона. Это уникальное полифенольное соединение, состоящее из гептадиендионовой группы, было обнаружено в куркумине с молекулярной массой 368,37 г/моль и температурой плавления 183°C [9]. Куркумин содержит две парагидроксильные группы, кетогруппы, метоксигруппы, активную метиленовую группу [10].

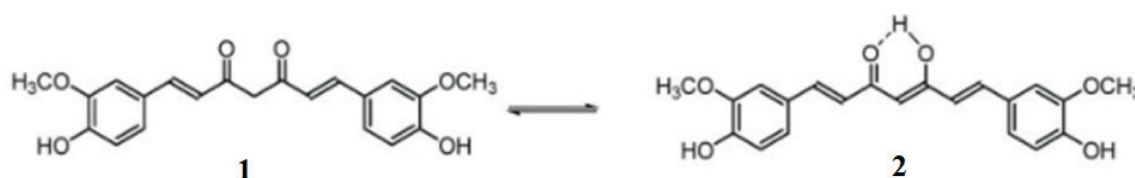


Рисунок 1. Химическая структура молекулы куркумина (1 - кето-форма), (2 - енольная-форма).

Раствор куркумина имеет енольную группу, хотя значительно большую стабильность он проявляет в кето-форме [11]. Куркумин является гидрофобным полифенольным соединением, нерастворим в воде как в кислых, так и нейтральных условиях pH, растворим в метаноле, этаноле, диметилсульфоксиде и ацетоне [12]. Температура плавления 176,0 $\pm$ 2,0°C.

Куркумин может стать активным компонентом лекарственных средств, применяемых в комплексной терапии воспалительных и дегенеративных заболеваний, в патогенезе которых присутствуют явления окислительного стресса. Проявляя противовоспалительные, противоопухолевые, антиоксидантные и антиангиогенные свойства за счет модуляции многочисленных биохимических медиаторов он способен модулировать процессы активации факторов роста, повышать активность ферментов антиоксидантной защиты, усиливать активность факторов транскрипции, регулировать проапоптотическую и антиапоптотическую активность белков.

Клинические и экспериментальные исследования показали, что куркумин восстанавливает содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови: фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ), интерлейкин-1 (IL-1), ядерный фактор- $\kappa$ B (NfK-B) [13].

Однако куркумин имеет некоторые недостатки, такие как низкая биодоступность, высокая скорость метабо-

лизма и быстрое выведение из организма. Ограниченная растворимость не только препятствует биодоступности лекарственного средства, но также может привести к значительным побочным эффектам [14]. Для повышения биодоступности плохо растворимых биологически активных веществ используют различные подходы и методы, среди которых выделяют: физические, химические, физико-химические методы и некоторые технологические приемы [15].

Для преодоления низкой растворимости куркумина в обзоре рассмотрены некоторые способы и формы доставки. В том числе куркумин, заключенный в нано-капсулы для повышения биодоступности, более длительной циркуляции, повышенным биораспределением, что дает значительный фармакологический эффект [16].

Последние данные говорят, что куркумин при приеме отдельно и в сочетании с биоэнхансерами ослабляет окислительный стресс, уменьшая перекисное окисление липидов и повышая активность антиоксидантных ферментов [17].

Результаты исследования, проведенное Liu Jiping с соавторами показали, что куркумин и деметоксикуркумин могут нормализовать апоптотическую активность лимфоцитов, индуцированную конечными продуктами гликирования, до нормальных уровней ( $IC_{50}=3,874 \times 10^{-11}$  М для куркумина и  $IC_{50}=6,085 \times 10^{-11}$  М для деметоксикуркумина), значительно уменьшают образование активных форм кислорода в мезангиальных клетках. В экспериментальных условиях куркумин и деметоксикуркумин резко повышали сниженную активность супероксиддисмутазы при одновременном значительном снижении содержания малонового диальдегида в супернатанте клеточной культуры [18].

Низкая биодоступность куркумина при пероральном приеме может рассматриваться как вероятный фактор, ограничивающий его воздействие. Следовательно, использование новаторских подходов к увеличению биодоступности может улучшить клинические исходы при его использовании. Lujing Wang и соавт. показали, что абсолютная пероральная биодоступность исходного куркумина как правило является низкой, но при этом прием куркумина *per os* демонстрировал высокие показатели фармакодинамики в результате индукции Nrf2-генов, ответственных за синтез антиоксидантов, что указывает на высокий потенциал куркумина, способствующего общему положительному влиянию на терапию [19].

Растворимость куркумина в воде составляет  $11 \pm 1,2$  нг/мл [20], кроме того, он подвергается разложению в щелочной среде. При  $pH < 7$  катаболизм куркумина происходит намного медленнее, показано, что менее 20% от общего количества куркумина разлагается в течение 60 минут [21].

В исследованиях Ajaikumar B. Kunnumakkara с соавторами показано, что низкая биодоступность куркумина может быть нивелирована при использовании более высоких концентраций в нетоксичных пределах либо в композиции с другими соединениями [22]. Для увеличения биодоступности куркумина, его более длительной циркуляции, лучшей проницаемости и устойчивости к метаболическим процессам были проведены исследования составов, которые включали наночастицы, липосомы, мицеллы и фосфолипидные комплексы. Описано использование состава наноэмульсии на основе нано-глобул для оценки потенциала и повышения растворимости куркумина. Во время эксперимента *ex vivo* авторами было обнаружено, что высвобождение куркумина из наноэмульсии намного выше, чем из суспензии куркумина, что свидетельствовало о повышении растворимости куркумина в водном растворе [23]. Исследование D. Guzman-Villanueva показало, что инкапсуляция куркумина в наночастицы гидрогеля давала гомогенную дисперсию куркумина в водном растворе по сравнению с его свободной формой. Профиль высвобождения куркумина *in vitro* показал высвобождение до 95% куркумина из разработанных наносистем [24].

Проблему низкой растворимости пытаются решить добавлением циклических олигосахаридов — циклодекстрина. Было обнаружено, что инкапсулированный в циклодекстрин куркумин имел большее клеточное поглощение и более длительный период полураспада в раковых клетках по сравнению со свободным куркумином, что указывает на то, что лекарственная форма имеет лучшие характеристики по сравнению со свободным куркумином в отношении клеточного поглощения [25].

Некоторые природные соединения используются для увеличения биодоступности куркумина. Одним из них является пиперин — компонент черного перца, известный как ингибитор глюкуронизации печени и кишечника. Показано, что влияние пиперина на фармакокинетику куркумина намного сильнее у людей, чем, например у лабораторных животных (крыс). У людей биодоступность куркумина увеличилась на 2000% через 45 минут после одновременного перорального приема куркумина с пиперином, тогда как у крыс одновременное введение пиперина 20 мг/кг с куркумином 2 г/кг увеличивало сывороточную концентрацию куркумина только на 154% в течение короткого периода 1-2 часа после приема. Исследование показывает, что в используемых дозировках пиперин увеличивает концентрацию куркумина в сыворотке крови. [26].

Высказаны предположения, что фосфолипидно-фитохимические комплексы (фитосомы) улучшают всасывание в желудочно-кишечном тракте плохо растворимых в воде фитохимических веществ за счет амфипатических свойств фосфолипидов [27]. Перекрестное исследование было проведено на здоровых добровольцах ( $n=9$ ) для измерения концентраций куркуминоидов в плазме после приема двух доз смеси куркуминоидов в составе с

лецитином (200 или 400 мг/день) и одной дозы смеси куркуминоидов без рецепта (около 2 г/день). После ферментативного гидролиза концентрации общего куркуминоида составляли: (1)  $206,9 \pm 164,7$  нг / мл через  $2,7 \pm 1$  ч после введения 400 мг составленного препарата, (2)  $68,9 \pm 50,8$  нг / мл через  $3,3 \pm 1$  ч после введение 200 мг сформулированного препарата и (3)  $14,4 \pm 12,5$  нг / мл через  $6,9 \pm 6,7$  ч после введения приготовленной куркуминоидной смеси. Что касается только куркумина, концентрации (нг/мл) составляли  $50,3 \pm 12,7$  при  $3,8 \pm 0,6$  ч (400 мг приготовленного препарата),  $24,2 \pm 5,9$  при  $4,2 \pm 0,8$  часов (200 мг приготовленного препарата) и  $9,0 \pm 2,8$  через  $6,9 \pm 2,2$  часа (неочищенный порошок куркумина) соответственно. Состав фосфолипидов с лецитином увеличивал биодоступность куркуминоидов [28].

Использование коллоидных наночастиц выявили 15-кратное увеличение концентрации введенного куркумина в результате усиленного всасывания в желудочно-кишечном тракте в результате коллоидной дисперсии [29]. Состав, содержащий экстракт куркумы длинной, (гидрофильный носитель - поливинилпирролидон), производные целлюлозы и природные антиоксиданты (токоферол и аскорбилпальмитат), сравнивали со стандартным куркумином у здоровых добровольцев. Этот препарат с повышенной растворимостью обеспечил 46-кратное увеличение перорального всасывания по сравнению с необработанным куркумином [30].

### Заключение

Куркумин тысячелетиями использовался в традиционной азиатской медицине из-за его противовоспалительного и антиоксидантного профиля. Пероральный прием куркумина продемонстрировал терапевтическую эффективность во многих клинических испытаниях, но его нутрицевтическая активность невысока из-за низкой абсорбции, ограниченной биодоступности, быстрого метаболизма и выведения. Некоторые фармацевтические технологии или особые комбинации с другими соединениями, такими как пиперин или лецитин, нанокапсулирование, инкапсуляции в мицеллы, увеличивают растворимость куркумина, продлевают пребывание в плазме и улучшают фармакокинетический профиль и поглощение клетками. Различные новые системы доставки, такие как твердые липидные частицы, мицеллярная система или гидрофильные наночастицы, могут увеличивать концентрацию куркумина до 15-20 раз.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cragg G.M., Newman D.J. Medicinals for the Millennia. *Ann N. Y. Acad Sci.* 953:3–25. 2001.
2. Schmidt B.M., Ribnicky D.M., Lipsky P.E., Raskin I. Revisiting the ancient concept of botanical therapeutics. *Nat Chem Biol.* 3:360–66. 2007.
3. Duvoix A., Blasius R., Delhalle S., Schneckenger M., Morceau F., Henry E, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett.* 223:181–90. 2005.
4. Li H.L., Liu C., de Couto G., Ouzounian M., Sun M., Wang A.B., Huang Y, He C.W., Shi Y., Chen X., Nghiem M.P., Liu Y., Chen M., Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest.* 118:879–93. 2008
5. Kocaadam B., Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 57 (13): 2889–2895. 2017.
6. Tyagi A.K., Prasad S, Yuan W., Li S., Aggarwal B.B. Identification of a novel compound ( $\beta$ -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: comparison with curcumin. *Invest New Drugs.* 33:1175–86. 2015.
7. Гизингер О.А., Хисамова А.А. Куркумин в коррекции окислительных и иммунных нарушений при физических нагрузках // Вопросы питания. 2021. Т 90, № 1. С. 65-73. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-65-73>
8. Хисамова А. А., Ханферьян Р. А. Куркумин в коррекции окислительных нарушений при физических нагрузках. *Терапевт.* 4:4-12. 2020.
9. Jovanovic S.V., Steenken S, Boone C.W., Simic M.G. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *J Am Chem Soc.* 121:9677–81. 1999.
10. Sreejayan N., Rao M.N. Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittelforschung.* 46:169–71. 1996.
11. Hoehle S.I., Pfeiffer E., Solyom A.M., Metzler M. Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver. *J Agric Food Chem.* 54:756–64. 2006.
12. Priyadarsini K.I. Photophysics photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions bio-mimetics and living cells. *J Photochem Photobiol.* 10:81–95. 2009.
13. Barchitta M., Maugeri A., Favara G., Magnano San Lio R., Evola G., Agodi A., Basile G. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int. J. Mol. Sci.* 20:1119. 2019.
14. Sleziona D, Mattusch A, Schaldach G, Ely DR, Sadowski G, Thommes M. Determination of Inherent Dissolution Performance of Drug Substances. *Pharmaceutics.* 2021 Jan 22;13(2):146. doi: 10.3390/pharmaceutics13020146.
15. Гулякин И.Д., Николаева Л.Л., Оборотова Н.А., Дмитриева М.В., Ланцова А.В., Санарова Е.В., Орлова О.Л., Полозкова А.П., Лаврухин Н.И., Бунятян Н.Д. Основные методы повышения растворимости гидрофобных и труднорастворимых веществ. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016;(2):52-59



16. Sahni J.K., Baboota S., Ali J. Promising role of nanopharmaceuticals in drug delivery. *Pharm Times*. 43:16–18. 2011.
17. Abdel-Diam M.M., Samak D.H., El-Sayed Y.S., Aleya L., Alarifi S, Alkahtani S. Curcumin, and quercetin synergistically attenuate subacute diazinon-induced inflammation and oxidative neurohepatic damage, and acetylcholinesterase inhibition in albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 26(4):3659-3665. 2019.
18. Liu J.P., Feng L, Zhu M.M., Wang R.S., Zhang M.H., Hu S.Y., Jia X.B., Wu J.J. The in vitro protective effects of curcumin and demethoxycurcumin in *Curcuma longa* extract on advanced glycation end products-induced mesangial cell apoptosis and oxidative stress. *Planta Med*. 78(16):1757-60. 2012.
19. Wang L, Li W, Cheng D, Guo Y, Wu R, Yin R, Li S, Kuo HC, Hudlikar R, Yang H, Buckley B, Kong AN. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three oral formulations of curcumin in rats. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 47(2):131-144. 2020.
20. Zhang L., Zhu W., Yang C., Guo H., Yu A., Ji J., Gao Y., Sun M., Zhai G. A novel folate-modified self-microemulsifying drug delivery system of curcumin for colon targeting. *Int J Nanomedicine*. 7:151–62. 2012.
21. Palanikumar L., Panneerselvam N. Curcumin: A putative chemopreventive agent. *J. Life Sci*. 3:47–53. 2009.
22. Ajaikumar B. Kunnumakkara, Choudhary Harsha, Kishore Banik, Rajesh Vikkurthi. Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 15(9):705-733. 2019.
23. Kumar A., Ahuja A., Ali J., Baboota S. Curcumin loaded nano globules for solubility enhancement: preparation, characterization and ex vivo release study. *J Nanosci Nanotechnol*. 12(11):8293-302. 2012.
24. Guzman-Villanueva D., El-Sherbiny IM, Herrera-Ruiz D., Smyth H.D. Design, and in vitro evaluation of a new nano-microparticulate system for enhanced aqueous-phase solubility of curcumin. *Biomed Res Int*. 2013:724763. 2013.
25. Yadav V.R., Prasad S., Kannappan R., Ravindran J., Chaturvedi M.M., Vaahtera L, Cyclodextrin-complexed curcumin exhibits anti-inflammatory and antiproliferative activities superior to those of curcumin through higher cellular uptake. *Biochem Pharmacol*. 80:1021–1032. 2010.
26. Shoba G, Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 64:353–356. 1998.
27. Kidd P.M. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: The silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern. Med. Rev*. 14:226–246. 2009.
28. Cuomo J., Appendino G., Dern A.S., Schneider E., McKinnon T.P., Brown M.J., Togni S., Dixon B.M. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J. Nat. Prod*. 74:664–669. 2011.
29. Sasaki H, Sunagawa Y., Takahashi K., Imaizumi A., Fukuda H., Hashimoto T., Wada H., Katanasaka Y., Kakeya H., Fujita M., Hasegawa K, Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull*. 34(5):660-5. 2011.
30. Jäger R., Lowery R.P., Calvanese A.V., Joy J.M., Purpura M., Wilson J.M. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr. J*. 13:11. 2014.

Автор

Хисамова Анна Александровна

ФГАБУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

Аспирант, кафедра иммунологии и аллергологии ФНМО РУДН

Российская Федерация, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8

khisamova.ann@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1221-2150>

*A.A. Khisamova*

## **RESEACHES TO STUDY THE IMPROVEMENT SOLUBILITY OF CURCUMIN IN THE DEVELOPMENT OF A DOSAGE FORM WITH METHIONINE AND TURMERIC EXTRACT (CURCUMA LONGA)**

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship  
University of Russia», Moscow, Russian Federation

**Abstract. Introduction.** Turmeric (*Curcuma longa*) is a medicinal plant and seasoning in Asia. Curcumin (diferuloylmethane) is the main active ingredient; a hydrophobic bioactive component contains in the rhizomes of turmeric (*Curcuma longa*). In recent years, curcumin has attracted tremendous attention not only for its use in cooking, but also for pleiotropic biological and pharmacological effects. However, its poor water solubility, low bioavailability

and rapid metabolism are serious disadvantages for implementation in therapeutic practice. Therefore, researchers are attempting to increase the biological and pharmacological activity of curcumin using effective delivery systems and the addition of bioenhancers. **Aim.** Generalization and analysis of data presented in the databases PubMed, Web of science, Scopus, Google Scholar on methods of increasing the solubility and bioavailability of curcumin in the development of pharmaceutical compositions based on it. **Materials and methods.** The object of research and search in the PubMed, Web of science, Scopus, Google Scholar databases was the substance curcumin, obtained from plant raw materials of long turmeric (*Curcuma longa*). We analyzed the data presented in the open press for the last 20 years (2000-2021), the request included indicators of the solubility and bioavailability of curcumin *in vitro* and *in vivo*.

**Conclusion.** Various pharmaceutical studies of the use of oral combinations, including solid dispersions, nano/microparticles, polymer micelles, nanosuspensions, lipid-based nanocarriers, cyclodextrins, conjugates, have been developed to improve the oral bioavailability of curcumin. They have been shown to increase the solubility of curcumin, improve intestinal stability, and alter the absorption pathway.

**Keywords:** curcumin, rhizomes of turmeric, solubility, bioavailability

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Anna A.Khisamova

Khisamova.ann@gmail.com

Received 08.02.2021

For citation:

Khisamova A.A. Reseaches to Study the Improvement Solubility of Curcumin in the Development of a Dosage form with Methionine and Turmeric Extract (*Curcuma Longa*) [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2021, Vol. 18, no. 1, pp. 43–51. DOI: 10.22138/2500-0918-2021-18-1-43-51 (In Russ)

Since ancient times, people all over the world have used the potential of plant raw materials for medicinal purposes. Over time, interest in studying the medicinal benefits of natural habitats has grown and has now become one of the main directions of scientific research [1, 2]. Turmeric *longa* (*Curcuma longa*), called turmeric, belongs to the ginger family (Zingiberaceae) and is widely used as an ingredient in curry [3, 4]. The history of the use of turmeric (*Curcuma longa*) dates back to the days of Ayurveda, commonly found in the tropical, subtropical and southeastern regions, which are widely cultivated for use as a spice ingredient. Turmeric (*Curcuma longa*) contain: starch, essential oils, curcumin,  $\delta$ -fellandrene, tsingiberen (2.5%), sabinene. Curcumin, which makes up 2–5% of the composition of turmeric long, is the most studied component in terms of its use in medicine [5].

Among the large number of components isolated from turmeric, curcumin turned out to be the most active extracted polyphenol, about which there are currently a huge number of references in the literature [6]. Curcumin is a natural nutraceutical compound with a number of therapeutic and biological activities, such as antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, anti-tumor and cardioprotective. Traditionally, curcumin is used as a spice in cooking, Ayurveda and traditional medicine to treat a number of diseases and eliminate the effects of stress and depression. Modern science has provided a scientific basis for the rationale for using turmeric against these pathological conditions. Various chemical constituents have been isolated from this spice, including polyphenols, sesquiterpenes, diterpenes, triterpenoids, sterols, and alkaloids [7].

**The aim of this review** is to generalize and analyze the data presented in the PubMed, Web of science, Scopus, Google.Scholar databases on methods for increasing the solubility and bioavailability of curcumin in the development of pharmaceutical compositions based on it.

### Materials and methods

Accumulation and summarizing data in PubMed, Web of science, Scopus, Google Scholar databases. The keyword to search for is «Curcumin», derived from turmeric (*Curcuma longa*). The data present in the open press 2000-2021 were analyzed, the request included indicators of solubility and bioavailability of curcumin.

### Results

Curcumin is a chemical substance with a great biological and pharmaceutical potential of action in the direction of activation of cell signaling pathways and antioxidant properties [8].

IUPAC nomenclature — 1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadiene-3,5-dione (1E-6E), consisting of two aryl rings containing ortho-methoxyphenol OH — groups are symmetrically bound to the  $\beta$ -diketone fragment. This unique polyphenolic compound, consisting of a heptadienedione group, was found in curcumin with a molecular weight

of 368.37 g/mol and a melting point of 183°C [8]. Curcumin contains two parahydroxyl groups, keto groups, methoxy groups, an active methylene group [9]. Solution of curcumin has an enol group, although it is much stability in the keto form [10]. Curcumin is a hydrophobic polyphenolic compound, insoluble in water under both acidic and neutral pH conditions, soluble in methanol, ethanol, dimethyl sulfoxide and acetone [11]. Melting point 176.0±2.0°C.

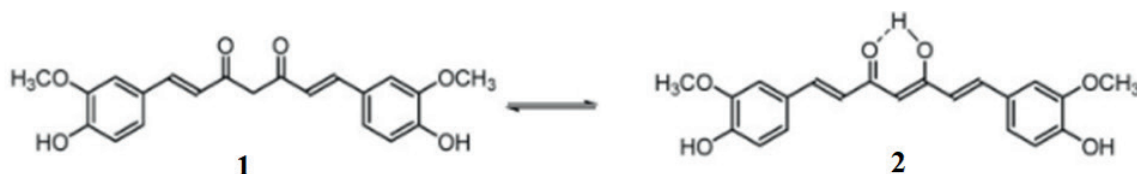


Figure 1. Chemical structure of the curcumin molecule (1 — keto form), (2 — enol-form).

Curcumin can be an active component of drugs used in the complex therapy of inflammatory and degenerative diseases, in the pathogenesis of which oxidative stress is present. Displaying anti-inflammatory, antitumor, antioxidant and antiangiogenic properties due to the modulation of numerous biochemical mediators, it is able to modulate the processes of activation of growth factors, increase the activity of antioxidant defense enzymes, enhance the activity of transcription factors, and regulate the proapoptotic and antiapoptotic activity of proteins.

Clinical and research trials showed that curcumin restores the content of pro-inflammatory cytokines in the blood serum: tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), nuclear factor-kB (NK-B) [12].

Curcumin has some disadvantages such as low bioavailability, high metabolic rate, and rapid elimination from the organism. To decision these problems was customized various forms and delivery methods have been proposed, including curcumin, enclosed in nano-capsules for high bioavailability, longer circulation, increased biodistribution, which gives a significant pharmacological effect [13].

The latest's evidence suggests that curcumin, when taken alone and in combination with bioenhancers, attenuates oxidative stress by decreasing lipid peroxidation and increasing antioxidant enzyme activity [14].

The results of the trials by Liu Jiping et al showed that curcumin and demethoxycurcumin can normalize end-product-induced lymphocyte apoptotic activity to normal levels (IC 50=3.874×10<sup>-11</sup> M for curcumin and IC 50=6.085×10<sup>-11</sup> M for demethoxycurcumin), significantly reduce the formation of reactive oxygen species in mesangial cells. In experimental conditions, curcumin and demethoxycurcumin sharply increased the decreased activity of superoxide dismutase, while significantly reducing the content of malondialdehyde in the cell culture supernatant [15].

The low oral bioavailability of curcumin may be considered a likely factor limiting its effects. The use of innovative approaches to increase bioavailability can improve clinical outcomes when used. Lujing Wang et al. showed that the absolute oral bioavailability of the parent curcumin is generally low, but the oral administration of curcumin demonstrated high pharmacodynamic parameters as a result of the induction of Nrf2-mediated antioxidant genes, which indicates a high potential of curcumin, contributing to positive effect on the therapy [16].

Solubility of curcumin in water is 11±1.2 ng/ml [17], in addition, it degrades in an alkaline medium. At pH<7, catabolism of curcumin is slower; it has been shown that less than 20% degraded within 60 minutes [18].

Ajaikumar B. Kunnumakkara et al., showed that the low bioavailability of curcumin can be leveled by using higher concentrations within non-toxic limits or in combination with other compounds [19]. To increase the bioavailability of curcumin, its longer circulation, better permeability and resistance to metabolic processes, tested carried out on formulations that included nanoparticles, liposomes, micelles and phospholipid complexes. The use of a nanoemulsion composition based on nano-globules for assessing the potential and increasing the solubility of curcumin is described. During an ex vivo experiment, the authors found that the release of curcumin from the nanoemulsion is much higher than from the curcumin suspension, which indicates an increase in the solubility of curcumin in aqueous solution [20]. D. Guzman-Villanueva showed that encapsulation of curcumin in hydrogel nanoparticles gave a homogeneous dispersion of curcumin in aqueous solution compared to its free form. In vitro curcumin release profile showed the release of up to 95% curcumin from the developed nanosystems [21].

Problems of low solubility by adding cyclic oligosaccharides — cyclodextrin. Cyclodextrin-encapsulated curcumin was found to have greater cellular uptake and a longer half-life in cancer cells compared to free curcumin, indicating that the dosage form has better characteristics than free curcumin in cellular uptake [22].

Several natural compounds use to increase the bioavailability of curcumin. One of these is piperine, a component of black pepper known to inhibit liver and intestinal glucuronidation. It has been shown that the effect of piperine on the pharmacokinetics of curcumin is much stronger in humans than, for example, in laboratory animals (rats). Bioavailability to humans of curcumin increased by 2000% 45 minutes after concomitant oral administration of curcumin with piperine, whereas in rats, simultaneous administration of piperine 20 mg/kg with curcumin 2 g/kg increased serum curcumin

concentration by only 154% over a short period 1-2 hours after ingestion. This study show that at the dosages used, piperine increases curcumin concentration in serum. [23].

It has been suggested that phospholipid-phytochemical complexes (phytosomes) improve the absorption in the gastrointestinal tract of phytochemicals poorly soluble in water due to the amphipathic properties of phospholipids [24]. A crossover study was conducted in healthy volunteers (n=9) to measure plasma curcuminoid concentrations after taking two doses of a mixture of curcuminoids combined with lecithin (200 or 400 mg/day) and one dose of a mixture of curcuminoids without a prescription (2 g per day). After enzymatic hydrolysis, the concentration of total curcuminoid was: (1) 206.9±164.7 ng/ml after 2.7±1 h after administration of 400 mg of the formulated preparation, (2) 68.9±50.8 ng/ml after 3.3±1 h after administration of 200 mg of the formulated drug and (3) 14.4±12.5 ng/ml 6.9±6.7 h after administration of the prepared curcuminoid mixture. As for curcumin alone, the concentrations (ng/ml) were 50.3±12.7 at 3.8±0.6 h (400 mg of the prepared preparation), 24.2±5.9 at 4.2±0.8 hours (200 mg of the prepared drug) and 9.0±2.8 after 6.9±2.2 hours (crude curcumin powder), respectively. The composition of phospholipids with lecithin increased the bioavailability of curcuminoids [25].

Use of the colloidal nanoparticles revealed a 15-fold increase in the concentration of administered curcumin as a result of enhanced absorption in the gastrointestinal tract as a result of colloidal dispersion [26]. A formulation containing turmeric long extract (hydrophilic carrier - polyvinylpyrrolidone), cellulose derivatives and natural antioxidants (tocopherol and ascorbyl palmitate) was compared with standard curcumin in healthy volunteers. This increased solubility formulation provided a 46-fold increase in oral absorption compared to untreated curcumin [27].

## Conclusion

Curcumin has been used in traditional Asian medicine for thousands of years for its anti-inflammatory and antioxidant profile. Oral ingestion of curcumin has shown therapeutic efficacy in many clinical trials, but its nutraceutical activity is low due to low absorption, limited bioavailability, rapid metabolism and excretion. Certain pharmaceutical technologies or specific combinations with other compounds such as piperine or lecithin, nanocapsulation, micelle encapsulation, increase the solubility of curcumin, prolong plasma retention and improve the pharmacokinetic profile and cellular uptake. Various new delivery systems such as solid lipid particles, micellar system or hydrophilic nanoparticles can increase the concentration of curcumin by up to 15-20 times.

## REFERENCES

1. Cragg G.M., Newman D.J. Medicinals for the Millennia. *Ann N. Y. Acad Sci.* 953:3–25. 2001.
2. Schmidt BM, Ribnicky D.M., Lipsky P.E., Raskin I. Revisiting the ancient concept of botanical therapeutics. *Nat Chem Biol.* 3:360–66. 2007.
3. Duvoix A., Blasius R., Delhalle S., Schnekenburger M., Morceau F., Henry E, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett.* 223:181–90. 2005.
4. Li H.L., Liu C., de Couto G., Ouzounian M., Sun M., Wang A.B., Huang Y, He C.W., Shi Y., Chen X., Nghiem M.P., Liu Y., Chen M., Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest.* 118:879–93. 2008
5. Kocaadam B., Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 57 (13): 2889–2895. 2017.
6. Tyagi A.K., Prasad S, Yuan W., Li S., Aggarwal BB. Identification of a novel compound ( $\beta$ -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: comparison with curcumin. *Invest New Drugs.* 33:1175–86. 2015.
7. Gizinger O.A., Kisamova A.A. Curcumin v korrekcii oksidativnyh i immunnyh narushenii pri fizicheskikh nagruzkah // *Voprosy pitaniya.* 2021. 90, (1). S. 65-73. (In Russ.)
8. Khisamova A.A., Khanferian R. A. Curcumin v korrekcii oksidativnyh narushenii pri fizicheskikh nagruzkah. *Terapevt.* 4:4-12. 2020. (In Russ.)
9. Jovanovic SV, Steenken S, Boone CW, Simic MG. H-atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of curcumin. *J Am Chem Soc.* 121:9677–81. 1999.
10. Sreejayan N., Rao M.N. Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittelforschung.* 46:169–71. 1996.
11. Hoehle S.L., Pfeiffer E., Solyom A.M., Metzler M. Metabolism of curcuminoids in tissue slices and subcellular fractions from rat liver. *J Agric Food Chem.* 54:756–64. 2006.
12. Priyadarsini KI. Photophysics photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions bio-mimetics and living cells. *J Photochem Photobiol.* 10:81–95. 2009.
13. Barchitta M., Maugeri A., Favara G., Magnano San Lio R., Evola G., Agodi A., Basile G. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int. J. Mol. Sci.* 20:1119. 2019.
14. Sleziona D, Mattusch A, Schaldach G, Ely DR, Sadowski G, Thommes M. Determination of Inherent Dissolution Performance of Drug Substances. *Pharmaceutics.* 2021 Jan 22;13(2):146. doi: 10.3390/pharmaceutics13020146.
15. Gulyakin I.D., Nikolaeva L.L., Oborotova N.A., Dmitrieva M.V., Lantsova A.V., Sanarova E.V., Orlova O.L.,



- Polozkova A.P., Lavrukhin H.I., Bunyatyan N.D. COMMON METHODS INCREASING THE SOLUBILITY OF POORLY SOLUBLE HYDROPHOBIC SUBSTANCES. *Drug development & registration*. 2016;(2):52-59. (In Russ.)
16. Sahni J.K., Baboota S., Ali J. Promising role of nanopharmaceuticals in drug delivery. *Pharm Times*. 43:16–18. 2011.
  17. Abdel-Diam M.M., Samak D.H., El-Sayed Y.S., Aleya L., Alarifi S, Alkahtani S. Curcumin, and quercetin synergistically attenuate subacute diazinon-induced inflammation and oxidative neurohepatic damage, and acetylcholinesterase inhibition in albino rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 26(4):3659-3665. 2019.
  18. Liu J.P., Feng L, Zhu M.M., Wang R.S., Zhang M.H., Hu S.Y., Jia X.B., Wu J.J. The in vitro protective effects of curcumin and demethoxycurcumin in *Curcuma longa* extract on advanced glycation end products-induced mesangial cell apoptosis and oxidative stress. *Planta Med*. 78(16):1757-60. 2012.
  19. Wang L, Li W, Cheng D, Guo Y, Wu R, Yin R, Li S, Kuo HC, Hudlikar R, Yang H, Buckley B, Kong AN. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of three oral formulations of curcumin in rats. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 47(2):131-144. 2020.
  20. Zhang L., Zhu W., Yang C., Guo H., Yu A., Ji J., Gao Y., Sun M., Zhai G. A novel folate-modified self-microemulsifying drug delivery system of curcumin for colon targeting. *Int J Nanomedicine*. 7:151–62. 2012.
  21. Palanikumar L., Panneerselvam N. Curcumin: A putative chemopreventive agent. *J. Life Sci*. 3:47–53. 2009.
  22. Ajaikumar B. Kunnumakkara, Choudhary Harsha, Kishore Banik, Rajesh Vikkurthi. Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 15(9):705-733. 2019.
  23. Kumar A., Ahuja A., Ali J., Baboota S. Curcumin loaded nano globules for solubility enhancement: preparation, characterization and ex vivo release study. *J Nanosci Nanotechnol*. 12(11):8293-302. 2012.
  24. Guzman-Villanueva D., El-Sherbiny IM, Herrera-Ruiz D., Smyth H.D. Design, and in vitro evaluation of a new nano-microparticulate system for enhanced aqueous-phase solubility of curcumin. *Biomed Res Int*. 2013:724763. 2013.
  25. Yadav V.R., Prasad S., Kannappan R., Ravindran J., Chaturvedi M.M., Vaahtera L, Cyclodextrin-complexed curcumin exhibits anti-inflammatory and antiproliferative activities superior to those of curcumin through higher cellular uptake. *Biochem Pharmacol*. 80:1021–1032. 2010.
  26. Shoba G, Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R, Srinivas PS. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*. 64:353–356. 1998.
  27. Kidd P.M. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: The silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Altern. Med. Rev*. 14:226–246. 2009.
  28. Cuomo J., Appendino G., Dern A.S., Schneider E., McKinnon T.P., Brown M.J., Togni S., Dixon B.M. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *J. Nat. Prod*. 74:664–669. 2011.
  29. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, Wada H, Katanasaka Y, Takeya H, Fujita M, Hasegawa K, Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull*. 34(5):660-5. 2011.
  30. Jäger R., Lowery R.P., Calvanese A.V., Joy J.M., Purpura M., Wilson J.M. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr. J*. 13:11. 2014.

#### Author

Anna A. Khisamova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»

Postgraduate student of chair for department of Immunology and allergology.

8 Miklukho-Maklaya street Moscow Russian Federation 117198

khisamova.ann@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1221-2150>