



Universidad Autónoma del Estado de México



Facultad de Química

**Metodologías de encapsulación de bioactivos de
origen vegetal, (*Cúrcuma longa L*). para
incrementar su bioaccesibilidad y
biodisponibilidad.**

TESINA

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO EN ALIMENTOS**

PRESENTA:

Elisa Scarlett Gómez Mercado

DIRECTOR ACADÉMICO:

Dr. Daniel Díaz Bandera

Toluca, México, Octubre 2023.

ÍNDICE GENERAL

1	INTRODUCCIÓN	7
2	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
3	JUSTIFICACIÓN	10
4	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
5	OBJETIVO	12
6	MÉTODOS Y TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN	13
7	ALCANCES O METAS	14
8	MARCO TEÓRICO	15
8.1	CÚRCUMA LONGA L.	15
8.1.1	COMPOSICIÓN FÍSICO-QUÍMICA DE LA CÚRCUMA	17
8.1.2	OBTENCIÓN DE LA CÚRCUMA EN POLVO A PARTIR DE LOS RIZOMAS.	20
8.1.3	CURCUMINOIDES	21
8.1.4	CURCUMINA	22
8.2	ENCAPSULACIÓN	44
8.2.1	VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE ENCAPSULAR A LOS ALIMENTOS.	47
8.2.2	CARACTERÍSTICAS DEL MATERIAL ENCAPSULANTE	49
8.2.3	MATERIALES DE RECUBRIMIENTO EN LA ENCAPSULACIÓN CON GELACIÓN IÓNICA	52
8.2.4	SUSTANCIAS QUE SE ENCAPSULAN.	55
8.2.5	MÉTODOS PARA CONTROLAR LA LIBERACIÓN	55
8.2.6	TÉCNICAS DE ENCAPSULACIÓN	59
8.3	PROCESOS DE ENCAPSULACIÓN: MICROENCAPSULACIÓN Y NANOENCAPSULACIÓN	60
8.3.1	MICROENCAPSULACIÓN	60
8.3.2	NANOENCAPSULACIÓN	68
8.4	PRINCIPALES TÉCNICAS DE ENCAPSULACIÓN	69
8.4.1	SECADO POR ASPERSIÓN	69
8.4.2	PROCESOS QUÍMICOS	72
8.4.3	ENCAPSULACIÓN POR EXTRUSIÓN	78
8.4.4	ENCAPSULACIÓN EN EMULSIÓN	79
8.5	CALIDAD DE LAS CÁPSULAS OBTENIDAS POR LOS MÉTODOS DE ENCAPSULACIÓN	80

8.6	MÉTODOS DE LA DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE “IN VITRO” DE LA CÚRCUMA Y LA VALORACIÓN DE SUS EFECTOS “IN VIVO”	81
8.6.1	METODOLOGÍAS DE DETERMINACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE	82
8.7	DIGESTIÓN	83
8.7.1	PROCESO DE ABSORCIÓN DE NUTRIENTES	84
9	CONCLUSIONES	86
10	REFERENCIAS	87

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1: TAXONOMÍA DE LA PLANTA CÚRCUMA LONGA L.	17
TABLA 2: RESUMEN SOBRE LA COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE 100G DE CÚRCUMA	21
TABLA 3: VENTAJAS Y DESVENTAJAS DEL ENCAPSULAMIENTO DE ALIMENTOS.	49
TABLA 4: CARACTERÍSTICAS DE RECUBRIMIENTO IDEAL PARA ENCAPSULAR	53
TABLA 5: EJEMPLOS DE MATERIALES DE CUBIERTA Y TÉCNICAS DE MICROENCAPSULACIÓN MÁS COMUNES EN LAS QUE SE UTILIZAN	55
TABLA 6: MEJORA DE LA BIODISPONIBILIDAD DE LA CURCUMINA ORAL MEDIANTE DIFERENTES SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN NOVEDOSOS.	69
TABLA 7: TENDENCIAS EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE ALIMENTOS	73
TABLA 8: DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS MÁS IMPORTANTES DE LOS DISTINTOS MÉTODOS DE MEDIDA DE ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE	85

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: CÚRCUMA LONGA L.	18
FIGURA 2: DIAGRAMA DE LÍNEAS DE LA PLANTA DE LA CÚRCUMA.	19
FIGURA 3: PREPARACIÓN DE PRODUCTOS DE LA CÚRCUMA.	23
FIGURA 4: COMPUESTOS RESPONSABLES DEL COLOR EN LA CÚRCUMA.	24
FIGURA 5: ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE LOS CURCUMINOIDES	25
FIGURA 6: MECANISMOS DE ACCIÓN Y ACTIVIDADES BIOLÓGICAS DE LOS POLIFENOLES DE LA DIETA.	26
FIGURA 7: CURCUMINA FASE I Y II METABOLISMO EN UN ORGANISMO VIVO.	34
FIGURA 8: TIPOS DE MICROCÁPSULAS.	48
FIGURA 9: DIAGRAMA REPRESENTATIVO DE GELACIÓN IÓNICA.	49
FIGURA 10: ROMPIMIENTO DE MICROESFERA. Y SISTEMAS DE CONTROL POR DIFUSIÓN Y EROSIÓN.	60
FIGURA 11: ILUSTRACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS DIFERENTES PROCESOS DE MICROENCAPSULACIÓN.	61
FIGURA 12: ESTRUCTURA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE MICROCÁPSULAS.	63
FIGURA 13: DOS FORMAS PRINCIPALES DE ENCAPSULACIÓN.	66
FIGURA 14: PROCESO DE GELIFICACIÓN IÓNICA.	78
FIGURA 15: MECANISMOS DE GELIFICACIÓN IÓNICA.	79
FIGURA 16: TIPOS DE DISPOSITIVOS EXTRUSORES.	80
FIGURA 17: TÉCNICA DE MICROENCAPSULACIÓN EN EMULSIÓN.	82
FIGURA 18: ABSORCIÓN DE SUSTANCIAS ENCAPSULADAS EN EL ORGANISMO	87

ÍNDICE DE DIAGRAMAS

DIAGRAMA 1: TRATAMIENTOS PREVIOS A LA ENCAPSULACIÓN.	52
DIAGRAMA 2: MATERIALES UTILIZADOS PARA FORMAR LA MATRIZ DE ENCAPSULACIÓN.	56
DIAGRAMA 3: PARÁMETROS QUE SURGEN DE LA LIBERACIÓN INGREDIENTES ACTIVOS CONTROLADOS.	58
DIAGRAMA 4: MATERIALES PARA LA MICROENCAPSULACIÓN.	62
DIAGRAMA 5: CLASIFICACIÓN DE MICROCÁPSULAS DE ACUERDO A SU MORFOLOGÍA.	64
DIAGRAMA 6: CARACTERÍSTICAS QUE DEBE CUMPLIR UNA CÁPSULA.	65
DIAGRAMA 7: RAZONES POR LAS QUE EL PROCESO DE ENCAPSULACIÓN SE APLICA EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA.	66

ABREVIATURAS UTILIZADAS

UV/Visible: Espectroscopía Ultravioleta Visible

ADN / DNA: Ácido desoxirribonucleico

OATP: Proteína de Transporte de Aniones Orgánicos

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

**CYP3A4: Enzima que desempeña una función clave en el metabolismo de muchos medicamentos.
Pertenece a la familia de enzimas del citocromo 450**

AUC: Área Bajo la Curva

M.E: Micro Esfera

NADPH: Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato

(O/W): Aceite en Agua

(W/O): Agua en Aceite

OLE: Extracto de Hojas de Olivo

K: Potasio

Na: Sodio

Rpm: Revoluciones por minuto

TRAP, ABTS, FRAP, DPPH: Métodos para cuantificar la actividad antioxidante

ORAC: Desarrolla la reacción de la especie reactiva con el sustrato oxidable

FTIR: Infrarrojos por Transformada de Fourier; método preferido para la espectroscopía de infrarrojos

NF-kB: Factor Nuclear kB; encuentra en el citoplasma unido a proteínas inhibidoras

Nrf2: Proteína para restaurar los niveles de las proteínas que causan enfermedad

LC-MS/MS: cromatografía líquida con espectrometría de masa

1 Introducción

La (*Curcuma longa* L.) es un rizoma que consiste en alrededor de 110 especies que se distribuyen en la zona tropical de Asia y Asia Pacífico, se extrae de ella un polvo rico en compuestos fenólicos del cual se han reportado numerosos beneficios a la salud por su actividad biológica como propiedades antioxidantes y antimicrobianas, es un compuesto lipofílico, que se consume en diversos productos alimenticios dándoles el carácter de alimentos funcionales, sin embargo, posee una baja bioaccesibilidad y pobre solubilidad en agua provocando una baja incorporación en productos alimenticios, lo que significa que sus atributos benéficos no pueden ser aprovechados en su mayoría. Su producción anual media es de 730,000 Toneladas siendo la India el país que produce el 81%, seguido de Bangladesh con 6.4%, Indonesia 5.4%, Sri Lanka 4.2%, China 2.7%. Estudios realizados, indican que la presencia de componentes lipofílicos, generan una baja bioaccesibilidad dentro del tracto gastrointestinal, es por ello que se aplican diversos procesos de encapsulación para mantener la bioactividad de los fitoquímicos y así lograr una mayor deposición en el sitio de absorción.

El tema de la tesina versa en la encapsulación de la *Cúrcuma Longa* L. para incrementar su bioaccesibilidad y biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal.

Los beneficios potenciales para la salud de la curcumina se han atribuido a una gama de efectos biológicos, incluyendo su actividad antibacteriana, antifúngica, antiinflamatoria, antioxidante, antiviral y anticancerígena. Sin embargo, al ser un componente altamente lipofílico, tiene una bioaccesibilidad baja, por lo que no puede llegar a sitios de acción específico. Es por ello por lo que, en los últimos años, se han realizado grandes esfuerzos para el diseño y desarrollo de diferentes sistemas de liberación de biomoléculas funcionales, entre los que se encuentran las nano emulsiones, ya que existe un creciente interés de las industrias alimentaria y farmacéutica en el uso de éstas.

Se han realizado diversos estudios sobre la ingesta de la cúrcuma y sus beneficios asociados a la salud humana, se citan más y en repetidas ocasiones sus beneficios

a la prevención de cáncer y a otros problemas de salud; que, a su baja bioaccesibilidad y absorción.

2 Planteamiento del problema

La Organización Mundial de la Salud (OMS), con base en sus reportes anuales, informa que derivado de una deficiente alimentación, las enfermedades crónico degenerativas se incrementan rápidamente a nivel mundial, para el año 2008 representaron el 63% del total de las muertes y la perspectiva para el año 2030 es que se incrementen al 80%, de las cuales casi la mitad será debido a enfermedades crónico degenerativas como las cardiovasculares, obesidad, cáncer de colon y diabetes mellitus, entre otras., Siendo el cáncer una de las principales causas de muerte en todo el mundo: cada año fallecen 8,2 millones de personas. Y hoy viven en el mundo más de 32 millones de pacientes con cáncer. (Kumar. *et al.*, 2013).

La principal causa de estas patologías es la baja ingesta de compuestos antioxidantes de origen vegetal, los cambios socioeconómicos y culturales promueven diversas tendencias alimentarias, adoptando nuevos estilos de vida con inadecuados hábitos alimenticios, consumiendo alimentos de baja calidad nutricional. Lamentablemente en la dieta mexicana, se incluye comida rápida con un alto contenido en grasas peroxidadas, alimentos chatarra, enlatados que contienen conservadores y bebidas con alto contenido de azúcar como los refrescos, reduciendo el consumo de alimentos naturales. Esto ha causado también desnutrición y obesidad, y el aumento de las enfermedades crónico-degenerativas arriba citadas, como una consecuencia del incremento del estrés oxidativo. (Valdecantos, *et al.*, 2009)

Esto tiene un gran impacto socioeconómico, en la sociedad por lo que es necesario hacer conciencia en la población para modificar el estilo de vida a dietas saludables, que incluyan alimentos de origen vegetal, (Halliwell, 1996), con el objetivo de suministrar al organismo cantidades importantes de diversos compuestos antioxidantes para reducir el estrés oxidativo, que es el resultado de la sobre

proporción de radicales libres en relación a las barreras antioxidantes del organismo, es decir electrones sobrantes, (Pineda, 1999; González, 2007).

Estudios recientes han mostrado la alta labilidad de los bioactivos de origen vegetal, debido a que son muy sensibles a distintas condiciones medioambientales, fisiológicas y de almacenamiento entre otras. Es por ello que es necesario emplear diversas tecnologías de encapsulación, que pueden reducir la inestabilidad de los diversos compuestos antioxidantes, para incrementar su bioaccesibilidad y biodisponibilidad, después de su ingesta y así reducir el estrés oxidativo en el cuerpo humano y por ende la prevención de enfermedades; algunas de las enfermedades crónico degenerativas arriba citadas, así como el incremento de la esperanza de vida en la población. Es por lo anterior, que en el presente trabajo se eligió investigar las propiedades funcionales antioxidantes de la *cúrcuma longa L.* y algunos métodos de encapsulación, para incrementar su bioaccesibilidad y biodisponibilidad, por su importancia como agente antioxidante para proponer su posible inclusión en alimentos que resulten ser funcionales.

3 Justificación

El creciente índice de enfermedades crónico degenerativas citadas en los reportes anuales de la OMS, la baja ingesta de antioxidantes de origen natural, y la existencia de diversas especies taxonómicas de origen natural, con capacidad antioxidante como la *Cúrcuma Longa L.* y la labilidad de sus compuestos antioxidantes son elementos suficientes para integrar una investigación documental, que incluya metodologías de encapsulación para incrementar la bioaccesibilidad y biodisponibilidad y así incidir directamente en beneficios a la salud del ser humano.

A través del tiempo la alimentación ha cambiado y evolucionado, actualmente, existe una fuerte tendencia por el consumo de alimentos funcionales; que proporcionan una mejorara en la salud y previenen de enfermedades crónico-degenerativas; por ello es necesario generar alimentos funcionales, mediante la adición de componentes biológicamente activos como vitaminas, minerales y antioxidantes, entre otros.

La necesidad de contar con alimentos funcionales se ve influenciada por los cambios socioeconómicos y demográficos que se están dando a nivel mundial. El aumento de la esperanza de vida tiene como consecuencia el incremento de la edad promedio de la población, así mismo, el aumento de los costos de servicios públicos de salud ha potenciado la búsqueda de alternativas para establecer una base científica que apoye con argumentos los beneficios que se asocian a los componentes funcionales o los alimentos que los contienen. En este sentido los componentes con actividad biológica podrían contribuir a reducir estas enfermedades.

Esta investigación es relevante porque puede contribuir a una mayor ingesta en la población de compuestos antioxidantes que sean mayormente útiles al organismo, debido a sus ya probados beneficios en la prevención de daño a entidades biológicas importantes incluyendo el DNA.

4 Pregunta de Investigación

¿Qué sistema de encapsulación y emulsificación presentan una adecuada factibilidad tecnológica de acuerdo a los grupos funcionales de la cúrcuma que le permitan aumentar su solubilidad incrementando así su bioaccesibilidad y biodisponibilidad cuando se administra por vía oral?

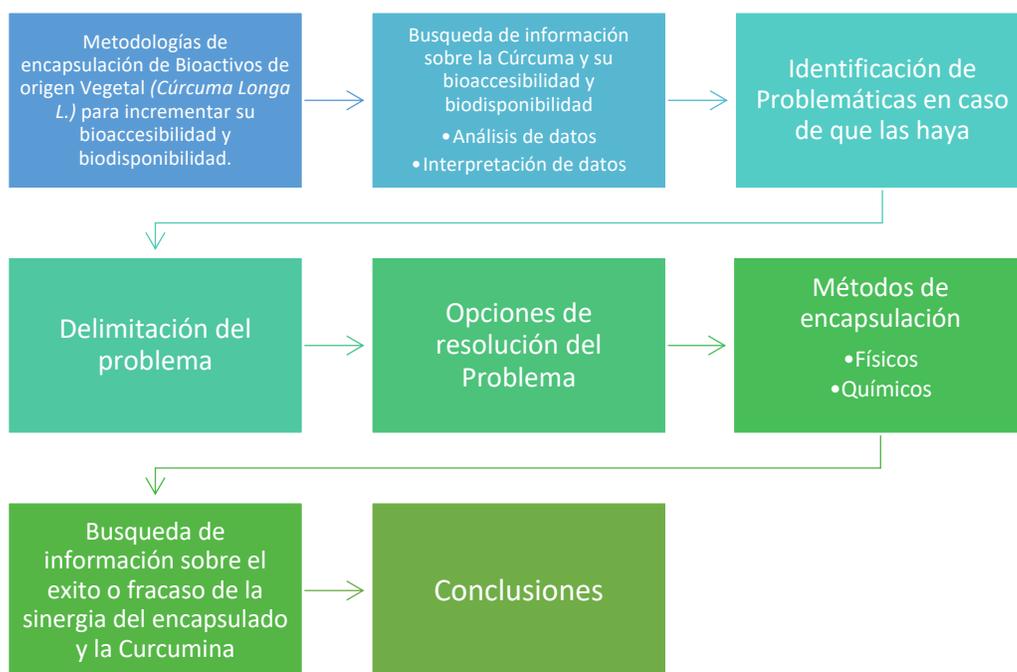
5 Objetivo

Identificar y describir, los diferentes métodos de encapsulación de los bioactivos de la (*Cúrcuma longa L.*), para incrementar la bioaccesibilidad y biodisponibilidad de los bioactivos, y proponer los métodos de evaluación “*invitro*” de su capacidad antioxidante antes y después del proceso de encapsulación.

6 Métodos y Técnicas de Investigación

El método empleado, para la realización de esta tesina se realizó mediante la investigación documental, revisando el estado del conocimiento de investigaciones y/o artículos, de diferentes autores que hablen sobre técnicas para mantener la actividad biológica de la cúrcuma. Entre la información más requerida figuran los métodos de encapsulación simple o mixta, que emplean diferentes matrices poliméricas de origen vegetal y animal. Así mismo de los sistemas de encapsulación que mejoran la bioaccesibilidad de este tipo de compuestos. Dentro de los métodos mixtos últimamente estudiados y que se ahondará es el uso de un agente coacervante como la grenetina y una cobertura de alginato de sodio gelificado en condiciones controladas para lograr su deposición y liberación en la parte del tracto intestinal.

Para el diseño de la presente tesina se realizó de manera organizada y sistematizada todos los procesos que se llevaron a cabo para el desarrollo del trabajo siendo los siguientes:



Organigrama de los procesos que se llevan a cabo para el desarrollo del trabajo

7 Alcances o Metas

Lograr a través de la investigación documental comprender el conocimiento de las diferentes técnicas de encapsulación de la cúrcuma.

8 Marco Teórico

8.1 *Cúrcuma longa* L.

El género *Cúrcuma* consta de alrededor de 110 especies, distribuidas en la región tropical y pacífica de Asia (Ravindran *et al.*, 2007). La cúrcuma fue descrita como *Cúrcuma longa* por Linnaeus y es la que posee mayor densidad de curcumína, el compuesto activo medicinal de la planta y su posición taxonómica es la que se muestra en la **Tabla 1** (Chattopadhyay *et al.*, 2009).

Tabla 1. Taxonomía de la Planta *Cúrcuma longa* L.

Clase	Liliopsidia
Subclase	Commelínidas
Orden	Zingiberales
Familia	Zingiberaceae
Género	<i>Cúrcuma</i>
Especie	<i>Cúrcuma Longa</i>

La cúrcuma es nativa del sur y sureste de Asia. Es cultivada en China, India, Sudamérica y el este de la India. La producción anual es de más de 240,000 toneladas, 94% del cual es producido en India (Vargas y López, 2003). La cúrcuma es una planta tropical anual, robusta, erecta con rizoma perenne, relacionada con la familia del jengibre. La planta tiene tallos trepadores que alcanzan una altura de 60 a 100 cm (**Figura 1**). Las hojas rectas erectas crecen teniendo de seis a diez brotes alternos, hojas dísticas rodeadas por vainas sin cuchilla que forman un pseudotallo corto. Las hojas son de color verde oscuro por encima, nervadura principal verde y por debajo verde muy claro cubierto de puntos pelúcidos. Son angostas en ambos extremos y amplios de hasta 1-2 m. de largo. La inflorescencia es un pico central cilíndrico, carnoso de 10 a 15 cm. de longitud, que surgen a través del pseudotallo. Las flores son de color amarillo y se presentan en cincino de dos en dos en las axilas de las brácteas. Las brácteas superiores son de color blanco; las brácteas inferiores son de color verde (Charles, 2013). La reproducción tiene lugar a través de la división de los rizomas que son filiformes, carnosos y duros. Los rizomas tienen un color amarillo marrón, una piel externa algo escamosa y una carne de color 3 amarillo

anaranjado brillante, con extremidades blancas jóvenes, y un olor picante cuando se aplastan. La parte útil, el rizoma seco, es utilizada ampliamente en muchos países como colorante alimenticio y especia, y forma parte integrante de la mezcla conocida como curry (Martindale, 2009).

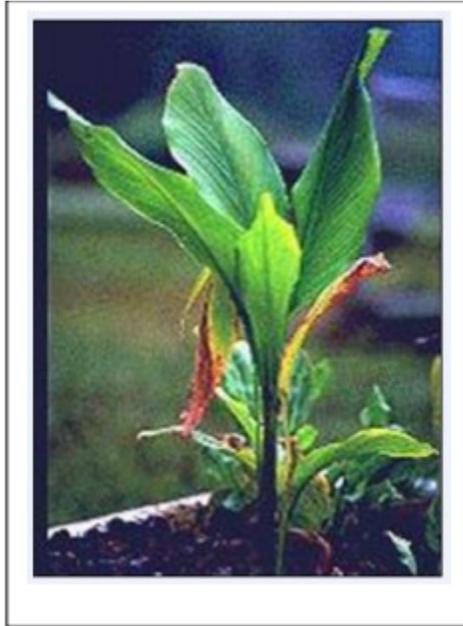


Figura 1. *Curcuma Longa L.*

Estas ramas de rizomas son de 2-5 cm. de largo, en forma de dedo, cilíndrico, comprimido, recto o torcido, con el espesor de 1.8 cm. El rizoma principal es de unos 3 cm. de espesor y 5 cm. de largo. (**Figura 2**). La cúrcuma fresca tiene carne de color naranja brillante, mientras que el rizoma seco es de color amarillo limón a amarillo naranja (Charles, 2013).



Figura 2. Diagrama de líneas de la planta de la cúrcuma (Ravindran et al., 2007).

La cúrcuma presenta curcuminoides (derivados fenólicos), péptidos solubles en agua, proteínas y residuos de metionina con propiedades antioxidantes, lo que se conjuga con sus propiedades hepatoprotectora y citoprotectora, mediadas por su fuerte capacidad antioxidante y de alta capacidad de protección del ADN contra el daño peroxidativo. Presenta propiedad antiinflamatoria asociada a la presencia de curcumina, y polisacáridos (arabinogalactanos).

8.1.1 Composición físico-química de la cúrcuma

Es un polvo cristalino de color amarillo naranja, de fórmula molecular $C_{21}H_{20}O_6$, punto de fusión $183\text{ }^{\circ}\text{C}$, soluble en alcohol y ácido acético glacial e insoluble en agua y éter. A pH 3 es de color amarillo-limón y a pH 10 de color naranja a marrón-rojizo, es estable al calor, pero sensible a la luz (lo que limita muchas veces su aplicación) (Sing de Ugaz, 1997).

La curcumina, se conoce químicamente como [1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] o diferuloylmetano, y presenta tautomería ceto-enol dependiente del pH de la solución: a pH < 7 la forma ceto es la principal, mientras que a pH > 7 se produce en forma enol. (Lestari, 2014)

El extracto tumérico de cúrcuma tiene la característica de presentar coloración café a un pH < 7 , de color amarillo a pH neutro y de color naranja a rojizo a pH > 7 un pH, además, es insoluble en agua y éter, pero soluble en metanol, etanol, dimetilsulfóxido y acetona (Goel et al., 2008).

La cúrcuma contiene 6.3% de proteína, 5.1% de grasa, 3.5% de minerales, 69.4% de carbohidratos y 13.1% de humedad (Chattopadhyay *et al.*, 2009). Los aceites esenciales (5.8%) obtenidos por destilación de vapor de los rizomas como α -felandreno (1%), sabineno (0.6%), cineol (1%), borneol (0.5%), zingibereno (25%) y sesquiterpenos (53%). También contiene ácido ascórbico, vitamina C, azúcares (glucosa, fructosa, arabinosa) y curcuminoides. Ver **Tabla 2**

Los curcuminoides comprenden el 2-9% de la planta, siendo los mayoritarios y más usados comercialmente el diferuloilmetano (curcumina I) con una proporción en la planta del 77%, demetoxicurcumina (curcumina II) en proporción de 18%, bisdemetoxicurcumina (curcumina III) en un 5%, y la recientemente descubierta ciclocurcumina (Taylor y Leonard, 2011). El curcuminoide más importante es la curcumina, que se obtuvo por primera vez por síntesis en el laboratorio de S. Kostanecki en Berna en 1913 (Grynkiewicz y Slifiriski 2012).

Tabla 2. Resumen sobre la composición nutricional de 100g de cúrcuma, y por 3g que equivalen a una ración por persona.

NUTRIENTES	UNIDAD	VALOR POR 100g	VALOR POR 3g
Agua	g	12.85	0.39
Energía	k/cal	312	9
Proteínas	g	9.68	0.29
Lípidos Totales (grasas)	g	3.25	0.1
Carbohidratos	g	67.14	2.01
Fibra dietética Total	g	22.7	0.7
Azúcares Totales	g	3.21	0.1
MINERALES			
Calcio, Ca	mg	168	5
Hierro, Fe	mg	55	1.65
Magnesio, Mg	mg	208	6
Fósforo, P	mg	299	9
Potasio, K	mg	2080	62
Sodio, Na	mg	27	1
Zinc, Zn	mg	4.5	0.14
VITAMINAS			
Vitamina C total (ácido ascórbico)	mg	0.7	0
Tiamina	mg	0.058	0.002
Riboflavina	mg	0.150	0.004
Niacina	mg	1.350	0.041
Vitamina B-6	mg	0.107	0.003
Folato, DFE	µg	20	1
Vitamina B-12	µg	0	0
Vitamina A, RAE	µg	0	0
Vitamina A, IU	IU	0	0
Vitamina E (Alfa-tocoferol)	mg	4.43	0.13
Vitamina D (D2+D3)	µg	0	0
Vitamina D	IU	0	0
Vitamina K (filoquinona)	µg	13.4	0.4
LÍPIDOS			
Ácidos grasos Saturados, Total	g	1.838	0.055
Ácidos grasos Monoinsaturados, Total	g	0.449	0.013
Ácidos grasos Poliinsaturados, Total	g	0.756	0.023
Ácidos grasos Trans, Total	g	0.056	0.002

8.1.2 Obtención de la cúrcuma en polvo a partir de los rizomas.

Existen varias preparaciones donde los rizomas son triturados para obtener un polvo. Del cual su principal compuesto fenólico son los curcuminoides, responsables de generar tonalidades amarillas, no son estables a la luz y muestra foto sensibilidad cuando se exponen a radiación de UV/ Visible.

El rendimiento por planta puede ser de 0.5 kg. a la densidad del polvo de la cúrcuma está en el rango de 0.5 a 0.8 (g/cm³) (Montes, 2004).

Los rizomas son cocinados para disminuir el tiempo de deshidratación y para generar un producto de color uniforme. Sin embargo, la extracción de los curcuminoides y el rendimiento son mayores a partir de rizomas no cocinados que de los cocinados; el curado implica la pérdida del colorante. Después del secado, los rizomas se vuelven duros, frágiles y de color amarillo uniforme. La humedad final puede ser alrededor de 5%, pero, por razones económicas, los rizomas se secan parcialmente de un 15-30%. El polvo de la cúrcuma se almacena a granel en contenedores en el que se evita la absorción de humedad y la exposición a la luz, siendo estable hasta por 6 meses. (Hernández, 2016). Este proceso que se puede apreciar en la **Figura 3**.

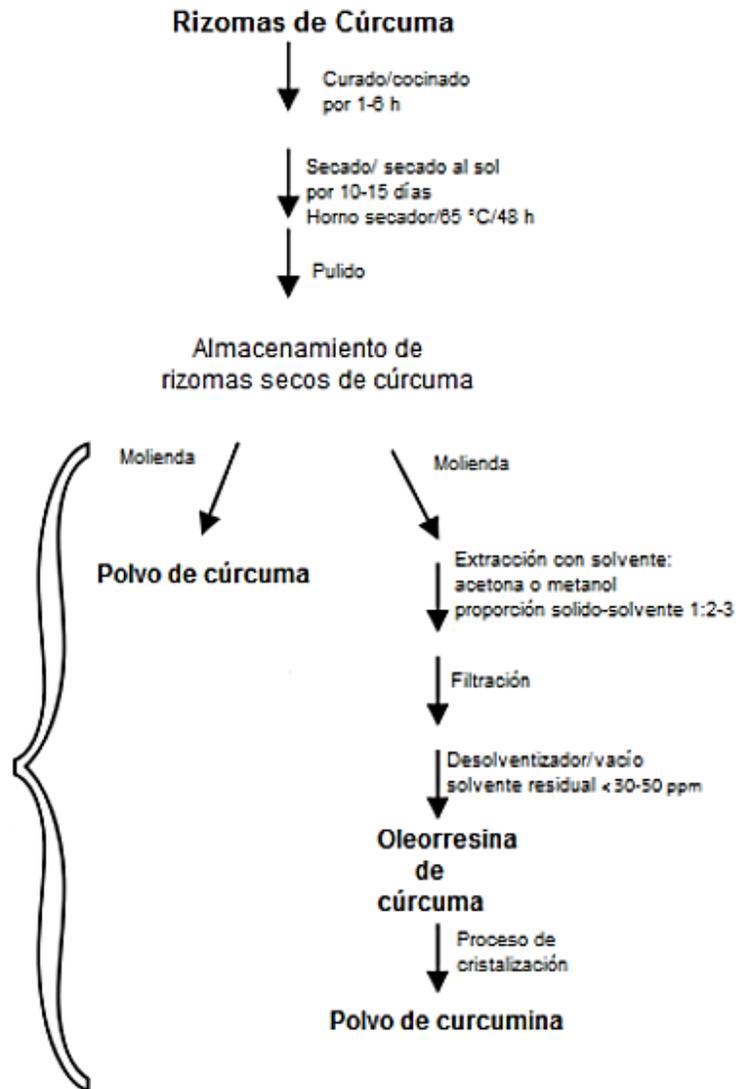


Figura 3. Preparación de productos de la Cúrcuma (Vargas y López, 2000).

8.1.3 Curcuminoides

Los curcuminoides son una familia de sustancias quimiopreventivas presentes en la cúrcuma, son compuestos fenólicos lipofílicos de color amarillo naranja característico y se obtiene de los rizomas de la planta (*Cúrcuma longa L.*) (Bartosz, 2014). Los curcuminoides se componen de curcumina, dimetoxicurcumina y bisdimetoxicurcumina (**Figura 4**). Estos pigmentos responden de manera similar a pH alcalino con un rápido incremento en las tasas de degradación a pH 7.5 y un máximo de 10.2, disminuyendo de nuevo a pH en el intervalo de 10.2 a 11.95.

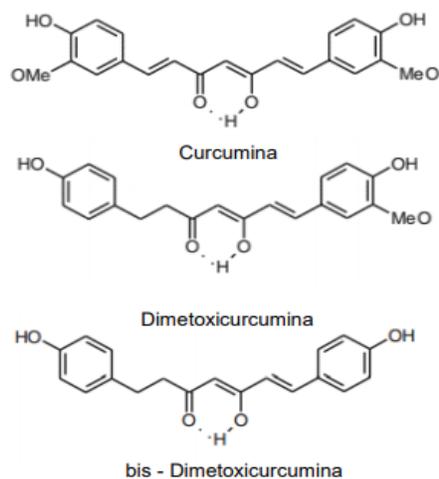


Figura 4. Compuestos responsables del color en la cúrcuma. (SciFlo, 2015)

8.1.4 Curcumina

La curcumina fue aislada por primera vez en 1815; su estructura química fue determinada en 1870 en forma cristalina, posteriormente se identificó como 1,6- heptadieno-3,5-diona-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) o diferuloilmetano (Aggarwal y Sung, 2009) y en 1910 fue sintetizado su estructura (Goel *et al.*, 2008; Aggarwal y Sung, 2009; Anand *et al.*, 2010).

La curcumina está presente en la planta de la familia Zingiberaceae con los compuestos relacionados como; demetoxicurcumina, bis-demetoxicurcumina y ciclocurcumina (**Figura 5, recuadro verde**). Estos cuatro compuestos se conocen como curcuminoides (Priyadarsini, 2019). Se ha reportado la presencia de curcuminoides en las raíces, en las especies *Curcuma zedoaria* (>100 µg / g), *Curcuma longa* L., (1-2 µg / g) y *Curcuma aromatica* (0.1 µg / g) (Esatbeyoglu, 2012).

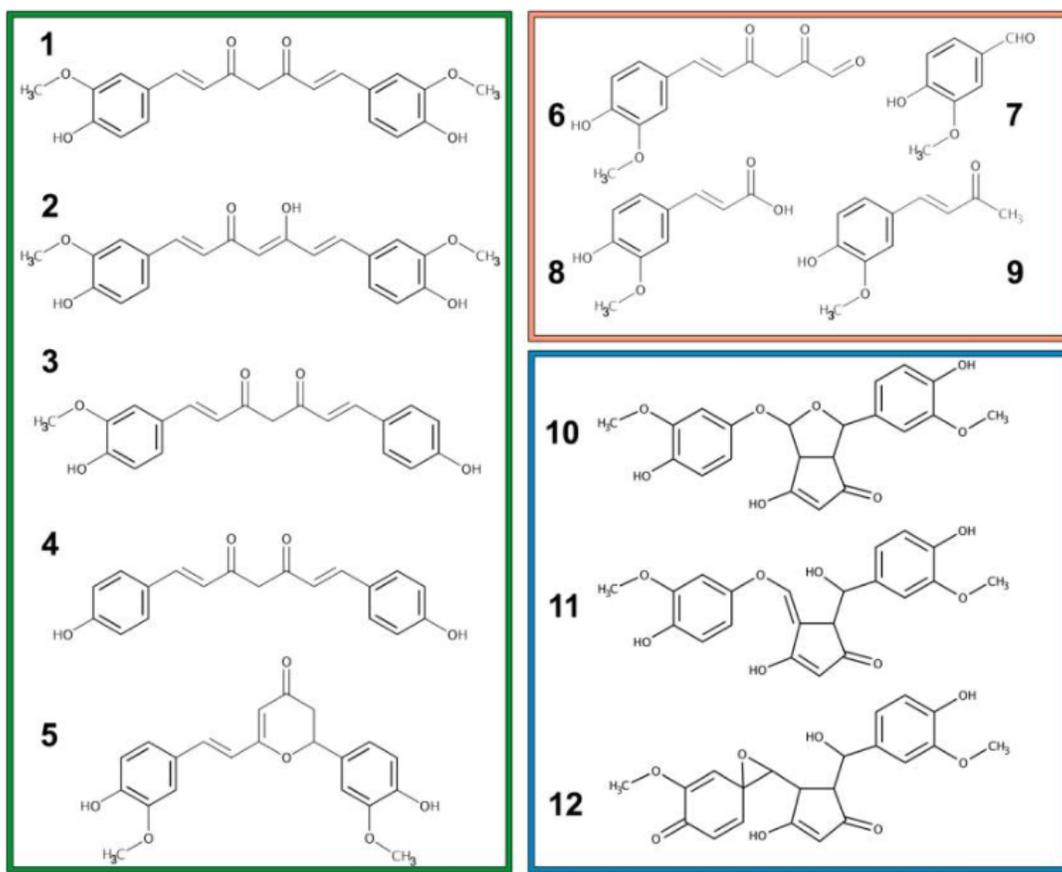


Figura 5. Estructuras químicas de los curcuminoides (caja verde): (1) curcumina ceto-forma, (2) curcumina enólica-forma, (3) demetoxicurcumina, (4) bis-demetoxicurcumina, y (5) ciclo-curcumina. Estructuras químicas de los productos de degradación de la curcumina (caja roja): (6) trans-6-(4'-hidroxi-3'-metoxifenil)-2,4-dioxo-5-hexenal, (7) vainillina, (8) ácido ferúlico y (9) feruloil-metano. Estructuras químicas de algunos productos de autoxidación de la curcumina (caja azul): (10) biciclopentadiona, (11) éter de vinilo y (12) espiroepóxido. (National Library of Medicine, Nutrientes. 2019; 11(9):2147).

8.1.4.1 Consumo de la curcumina

La curcumina ha sido usada como especia y agente colorante durante cientos de años, se ha usado como antiinflamatorio, antiviral, antiinfeccioso, hipocolesterolémico, antimicrobiano, antirreumático, citotóxico, espasmolítico, antidiabético, y antihepatotóxico. También se considera que tiene propiedades anticancerígenas y se utiliza a menudo como un antioxidante en cápsulas, tabletas, y saborizante en té (Charles, 2013).

En la cocina asiática e hindú, la cúrcuma está presente en la preparación del curry y como saborizante de verduras, carne, pescado, arroz y platos dulces o postres también se utiliza en salsas, pollo, condimentos, quesos encurtidos, condimentos, sopas, bebidas y

confitados. En los países occidentales se utiliza generalmente como un colorante, condimento en salsas de mostaza. También se utiliza en los quesos, encurtidos, embutidos, huevos rellenos, aderezos y sus usos culinarios se extienden. Se mezcla bien con el cilantro, jengibre, semillas de mostaza, hierba de limón, eneldo, comino, clavo y pimienta negra. La cúrcuma se utiliza ampliamente en los platos de Oriente y de Medio Oriente como condimento y colorante culinario. En cocinas de Marruecos, se le utiliza como especia para la carne especialmente de cordero, y verduras (Charles, 2013).

Algunos de las principales actividades citadas por varios autores refieren a los polifenoles de la cúrcuma, y sus mecanismos de acción, los cuales se presentan en la **Figura 6** y se comentan más detenidamente a continuación.

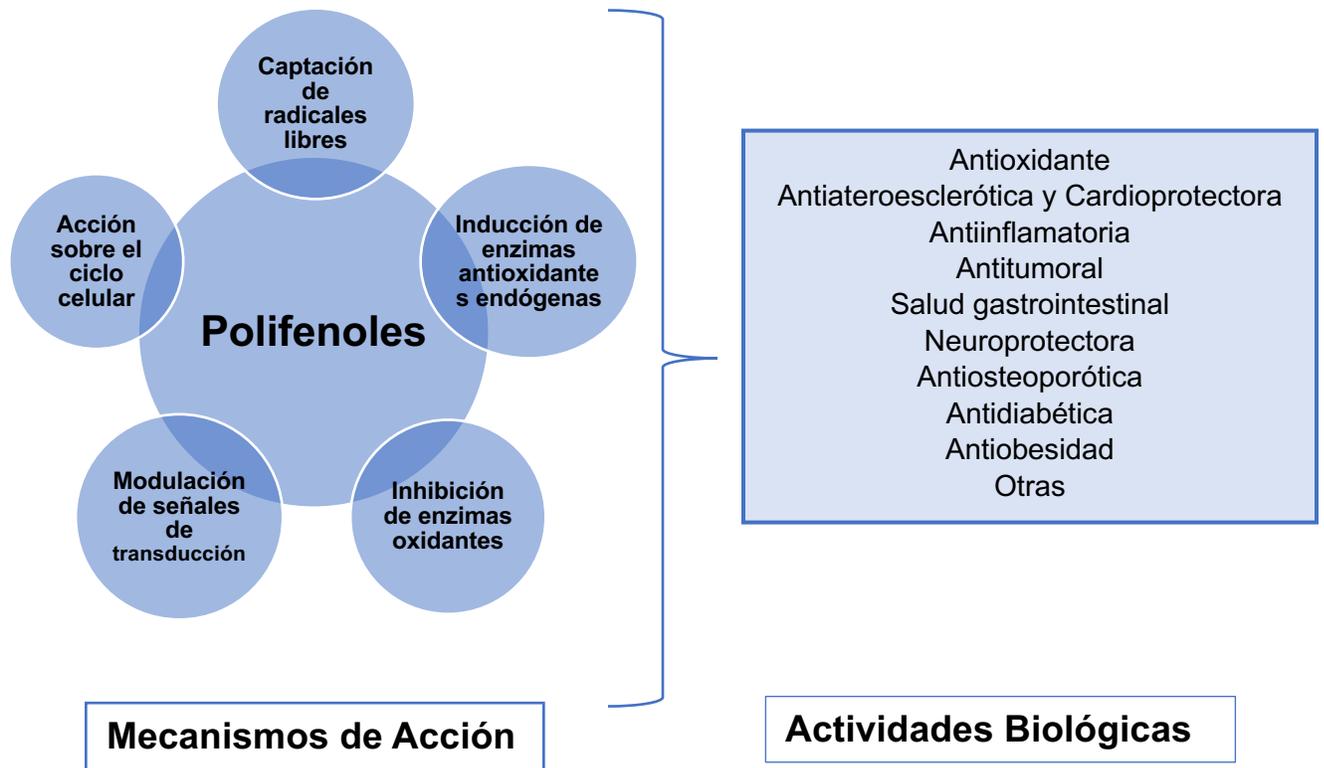


Figura 6: Mecanismos de acción y actividades biológicas de los polifenoles de la dieta (basado en Han *et. al.*, 2007)

8.1.4.2 Efectos del consumo de la Cúrcuma

Muchos de los efectos biológicos de los polifenoles se han atribuido a su gran potencial antioxidante, dado que estos compuestos son antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerígenos, antidiabéticos, hepatoprotectores, antialérgicos, antidermatofitos y efectos neuroprotectores, así mismo presentan protección del ADN, limitando el riesgo de enfermedades degenerativas asociadas al estrés oxidativo, todo esto está asociado a la presencia de la curcumina, y a los polisacáridos (arabinogalactanos). (Scalbert *et.al.*, 2005).

Estos compuestos son algo más que simples antioxidantes y que están implicados en muchos mecanismos y rutas moleculares que intervienen en distintas funciones fisiológicas, resultando en general en una disminución del riesgo de diversas patologías (Scalbert *et. al.* 2005; Crozier *et. al.*, 2009).

Cabe mencionar que la actividad biológica de los compuestos fenólicos y sus efectos en la salud dependen de la dosis ingerida y de la biodisponibilidad de los mismos, como se verá más adelante. (Salehi, 2019).

Algunos de los mecanismos de acción que justifican las patologías arriba citadas son los siguientes:

- 1.- La inhibición del factor de transcripción NF-kB interviene en la antiinflamación
- 2.- La inducción de las vías de señalización de Nrf2 promueve los mecanismos de defensa antioxidante y la producción de enzimas de fase II. (Esatbeyoglu, 2012).

Los efectos anticancerígenos de la curcumina también están relacionados con un aumento en los niveles de p53 y, por lo tanto, en Bax proapoptótico y citocromo C. La supresión de la proliferación y la detención del ciclo celular pueden ser moduladas por la curcumina también a través de la vía independiente de p53, como la inhibición del inhibidor α de NFkB (I κ Ba), el linfoma de células B 2 (Bcl-2), el linfoma de células B extra grande (Bcl-xl), la ciclina D1 y la interleucina 6 (IL6). Además, la apoptosis puede ser iniciada por la curcumina por el aumento de la escisión de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP). (Esatbeyoglu, 2012).

8.1.4.3 Mecanismo de acción de la actividad antioxidante de la curcumina

Dada su estructura química, los polifenoles son capaces de donar electrones a especies oxidantes, capaces de captar radicales libres y quelar iones metálicos. Esta propiedad se ha relacionado con la actividad de los compuestos fenólicos para proteger frente a patologías relacionadas con desequilibrios en los sistemas antioxidantes, tales como diabetes mellitus, cáncer, cardiopatías, infecciones víricas y enfermedades inflamatorias. (Bravo, 2007).

En el metabolismo aerobio, que tiene lugar en la cadena respiratoria mitocondrial, se producen radicales libres, moléculas que tienen uno o más electrones desapareados y que se comportan como altamente reactivas hasta que obtienen el (o los) electrón(es) que le(s) falta(n) para conformarse estables. Los radicales libres más abundantes son los derivados de la molécula de oxígeno y, en conjunto, se denominan especies reactivas de oxígeno (ROS, de sus siglas en inglés). La reactividad de las ROS hace que ataquen moléculas próximas a los lugares de producción de los mismos, como lípidos de la membrana celular, proteínas o ácidos nucleicos, dando lugar a reacciones en cadena de oxidación lipídica, proteica y de ácidos nucleicos. Estas reacciones de oxidación están asociadas a procesos fisiológicos y patológicos como envejecimiento, cáncer, enfermedad cardiovascular, enfermedades neurodegenerativas, diabetes o cataratas, como revisa (Scalbert, 2005).

En el organismo humano existen sistemas de protección contra estos radicales libres, sistemas endógenos enzimáticos (catalasa, glutatión reductasa, glutatión peroxidasa, superóxido dismutasa) y sistemas no enzimáticos específicos (glutatión), este último siendo un tripéptido compuesto por tres aminoácidos: L-cisteína, L-glutamina y ácido L-glutámico. Así como fuentes exógenas procedentes de la dieta (como la vitamina C, vitamina E, carotenoides y polifenoles). Cuando estos mecanismos no son suficientes se produce un aumento de la oxidación, que se conoce como estrés oxidativo, que sería parcialmente responsable de las patologías señaladas anteriormente (Halliwell, 2012).

Resulta oportuno destacar que las ROS son utilizadas por el organismo en diferentes procesos fisiológicos y que nada tienen que ver con patologías. Así, intervienen en reacciones de la cadena respiratoria, en la agregación plaquetaria, el mantenimiento del potencial de membrana, la defensa frente a infecciones o en la detoxificación de xenobióticos. Es decir, las ROS cumplen funciones necesarias para el organismo si sus niveles son controlados adecuadamente. Si no ocurriese este control o no fuera efectivo,

se generarían daños en las moléculas oxidables, de ahí la aparición y desarrollo de procesos patológicos o el envejecimiento. La capacidad antioxidante de los compuestos fenólicos viene determinada fundamentalmente por su estructura química (Bravo, 2010).

La actividad antioxidante de la curcumina se reportó ya desde 1975. Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la curcumina lo convierten en un candidato potencial para la prevención y/o tratamiento del cáncer y otras enfermedades crónicas (Alex *et al.*, 2010; Bao *et al.*, 2010; Bhartiya *et al.*, 2010; Biswas *et al.*, 2010). La curcumina se ha utilizado para inhibir la peroxidación lipídica utilizando linoleato, un ácido graso polinsaturado que es capaz de ser oxidado de forma radical. Se ha informado que la curcumina actúa como un antioxidante que rompe la cadena en la posición 3' y resultando así en una reacción de Diels-Alder intramolecular y la neutralización de los radicales lipídicos. La actividad de eliminación de radicales libres de la curcumina también se ha demostrado que contribuye a sus propiedades antiinflamatorias por la disminución de la cantidad de estrés oxidativo que puede iniciar en las reacciones inflamatorias. La actividad de eliminación de radicales libres y antioxidantes de la curcumina tiene un papel importante en la actividad anticancerígena (Karami *et al.*, 2011). Su efecto inhibitor sobre la carcinogénesis se ha demostrado en varios modelos de tumores como el cáncer oral, tumores intestinales, y carcinoma de mama en modelos animales (Zhao *et al.*, 2010).

8.1.4.4 Perfil farmacocinético deficiente de la curcumina después de la ingesta oral

Se ha encontrado que, la curcumina en sí misma muestra poca solubilidad en agua, inestabilidad química y un perfil farmacocinético bajo. A pesar de su eficacia y seguridad, el potencial terapéutico de la curcumina todavía se debate debido a una biodisponibilidad relativamente pobre en humanos, incluso cuando se administra en dosis altas (12 g / día) (Anand, 2012). En general, la biodisponibilidad oral de la curcumina es baja debido a una absorción relativamente pobre por el intestino delgado junto con un extenso metabolismo reductor y conjugativo en el hígado y una eliminación a través de la vesícula biliar. La escasa biodisponibilidad también se ve exacerbada por las uniones de la curcumina a las proteínas de los enterocitos que pueden modificar su estructura (Heger, 2013).

La biodisponibilidad de los nutraceuticos es una función estrictamente dependiente de la transformación en el tracto gastrointestinal y la bioaccesibilidad. La transformación se refiere a la cantidad de compuesto que permanece en forma bioactiva en la fase intestinal, mientras que la bioaccesibilidad es la cantidad de compuesto activo accesible para su

absorción. La biodisponibilidad, de hecho, es el producto de estos dos factores (Cuomo, 2018).

Algunas de las razones por las que los antioxidantes llegan en bajas concentraciones al torrente sanguíneo son:

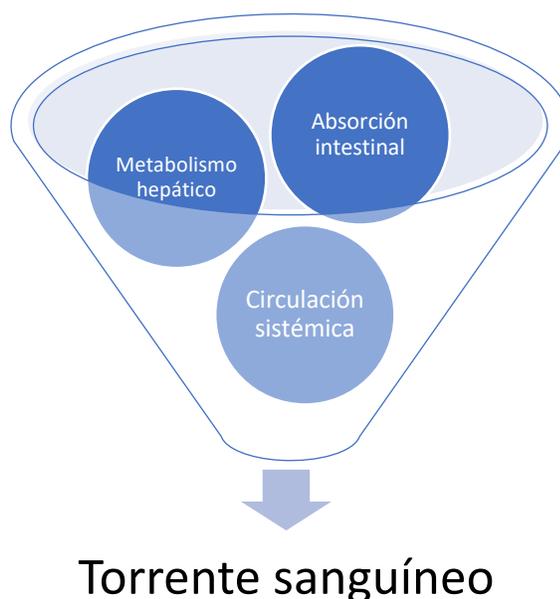
- **Baja solubilidad:** muchos antioxidantes son compuestos hidrofóbicos, esto limita su solubilidad en el agua y reducir su absorción en el tracto gastrointestinal.
- **Metabolismo rápido:** los antioxidantes, una vez absorbidos, pueden metabolizarse rápidamente en el hígado o el intestino, lo que puede resultar en un cambio estructural y su posible eliminación en forma de metabolitos, antes de que puedan llegar a la circulación sistémica. Esto reduce su biodisponibilidad.
- **Interacción con alimentos u otros compuestos:** algunos antioxidantes interactúan con los alimentos, formando complejos o experimentando reacciones químicas que afectan su absorción y biodisponibilidad. Por ejemplo, ciertos antioxidantes pueden unirse a fibras o minerales, formando complejos insolubles que limitan su absorción.
- **Transportadores de eflujo:** son proteínas presentes en el revestimiento intestinal y las células hepáticas, pueden bombear activamente ciertas sustancias, incluidos los antioxidantes, desde las células hacia la luz intestinal o el conducto biliar, reduciendo su absorción y aumentando su eliminación.
- **Metabolismo de primer paso:** Al igual que la curcumina, algunos antioxidantes pueden sufrir un importante metabolismo de primer paso en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica, lo que puede reducir aún más su biodisponibilidad.
- **Tamaño molecular grande:** algunos antioxidantes pueden tener un tamaño molecular grande, lo que puede limitar su absorción a través del revestimiento intestinal y su entrada al torrente sanguíneo.
- **Sistema de formulación y administración:** el sistema de formulación y administración de los antioxidantes también puede afectar su biodisponibilidad. Por ejemplo, algunos antioxidantes pueden estar más biodisponibles cuando se administran en formulaciones específicas, como nanoemulsiones, liposomas u otros sistemas de transporte, en comparación con las formulaciones convencionales.

Estos factores en conjunto pueden limitar la biodisponibilidad de los antioxidantes en el torrente sanguíneo, y los investigadores continúan explorando diversas estrategias para mejorar su absorción y disponibilidad sistémica, como la optimización de formulaciones, el uso de sistemas de administración y la comprensión de sus interacciones con otros

compuestos en el tracto gastrointestinal. Es importante tener en cuenta que la eficacia de estas estrategias puede variar según el compuesto antioxidante específico y los factores fisiológicos del individuo

8.1.4.5 Paso de la cúrcuma al torrente sanguíneo

La curcumina, después de su ingesta, se absorbe a través del tracto gastrointestinal y pasa al torrente sanguíneo. A continuación, se describen algunos de los procesos mediante los cuales la curcumina llega al torrente sanguíneo:



Elaboración propia

1. Absorción intestinal: Después la ingesta oral de la curcumina, pasa a través del tracto gastrointestinal, donde pasa a través de las células intestinales y transita al sistema circulatorio.
2. Metabolismo hepático: Una vez que la curcumina es absorbida en el intestino y pasa al sistema circulatorio, se transporta hacia el hígado a través de la vena porta. En el hígado, la curcumina es metabolizada en el hígado, donde es biotransformada y forma diversos metabolitos, algunos de los cuales pueden tener mayor solubilidad en el agua y ser más biodisponibles.
3. Circulación sistémica: Después de pasar por el hígado, la curcumina y sus metabolitos pasan a la circulación sistémica a través de la vena cava para ser transportados por todo el organismo a través del torrente sanguíneo, la curcumina

puede tener una vida media corta en el plasma sanguíneo debido a su rápida eliminación y metabolismo.

Es importante tener en cuenta que la baja biodisponibilidad de la curcumina ha sido un desafío en la investigación y desarrollo de productos que la contienen, esto limita su capacidad para alcanzar los tejidos y órganos diana en cantidades significativas. Para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina, se han investigado y desarrollado varias estrategias, como el uso de adyuvantes o excipientes, la encapsulación en sistemas de liberación controlada, y la combinación con otros compuestos que puedan mejorar su absorción y biodistribución en el organismo entre otros. (Lay, 2014).

8.1.4.6 Bioaccesibilidad de la curcumina

La bioaccesibilidad es un concepto relacionado con la biodisponibilidad en la noción de la biodegradación. Se dice que un compuesto es bioaccesible cuando está disponible para atravesar la membrana plasmática de las células epiteliales de la mucosa intestinal. La bioaccesibilidad puede ser estudiada mediante pruebas "*in vitro*", las cuales determinan la fracción soluble de un compuesto tratando de emular ciertas condiciones de la digestión humana. El potencial óptimo de la curcumina se limita debido a que existen diversos factores que contribuyen a esta limitación:

- Poca solubilidad: la curcumina es un compuesto hidrófobo. Como resultado, tiende a agruparse y formar agregados en el ambiente acuoso del tracto gastrointestinal, reduciendo su absorción y biodisponibilidad.
- Metabolismo rápido: la curcumina se metaboliza ampliamente en el hígado y el intestino, lo que puede conducir a su rápida descomposición y eliminación del cuerpo. Esto limita la cantidad de curcumina que llega intacta al torrente sanguíneo y está disponible para su uso.
- Transportadores de eflujo: los transportadores de eflujo son proteínas presentes en el revestimiento intestinal y en las células del hígado que bombean activamente ciertas sustancias, incluida la curcumina, desde las células hacia la luz intestinal o el conducto biliar, lo que reduce su absorción y aumenta su eliminación.
- Metabolismo de primer paso: la curcumina se metaboliza en el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Esto reduce aún más la cantidad de curcumina disponible en el torrente sanguíneo.

- Tamaño molecular grande: la curcumina tiene un tamaño molecular grande, cuyo peso molecular es de 368.38 Daltons, lo que puede limitar su absorción a través del revestimiento intestinal y su entrada en el torrente sanguíneo. (Lestari et al., 2014; NCB, 2020).

Estos factores en conjunto dan como resultado una limitada biodisponibilidad y bioaccesibilidad de la curcumina en el torrente sanguíneo, reduciendo sus beneficios para la salud humana.

Para superar estas barreras, se han explorado varias estrategias para mejorar la biodisponibilidad de la curcumina, como su formulación con potenciadores como piperina o lecitina, el uso de nanoformulaciones o liposomas, fosfolípidos, micelas o nanopartículas se han investigado por su potencial para mejorar la bioaccesibilidad de la curcumina en modelos “*in vitro*” (Moghadamtousi et al., 2014). Y la modificación de la estructura química de la curcumina para aumentar su solubilidad y estabilidad entre otras. Se ha reportado en diferentes estudios (Wang et al., 2007; Anuchapreda et al., 2011; McClements et al., 2012; Sari et al., 2014) que el uso de las nanoemulsiones ha incrementado la bioaccesibilidad de la curcumina, siendo el área de interés para el desarrollo de sistemas de encapsulación para la protección de la curcumina. Estos enfoques tienen como objetivo mejorar la absorción, reducir su metabolismo y aumentar la disponibilidad sistémica de la curcumina. (Priyadarsini, 2014).

8.1.4.7 Metabolismo

La curcumina se somete a una extensa biotransformación de fase I y II (**Figura 7**). El hígado está indicado como el sitio primario del metabolismo de la curcumina, junto con el intestino y la microbiota intestinal (Luca, 2016).

La curcumina también sufre un metabolismo alternativo por la microbiota intestinal como *Escherichia coli* y *Blautia sp.* Se encontró que *Escherichia coli* es activa por una reductasa dependiente de NADPH en una vía de reducción de dos pasos de curcumina a dihidrocurcumina y luego a tetrahydrocurcumina (Hassaninasab, 2011). *Blautia sp.* produce desmetilación de la curcumina en dos derivados: demetilcurcumina y bis-demetilcurcumina (Burapan, 2017). Curiosamente, varios estudios informan que la polifarmacología de la curcumina se puede atribuir a sus metabolitos, que son reconocidos como antioxidantes, antiinflamatorios, antitumorales, cardioprotectores y antidiabéticos.

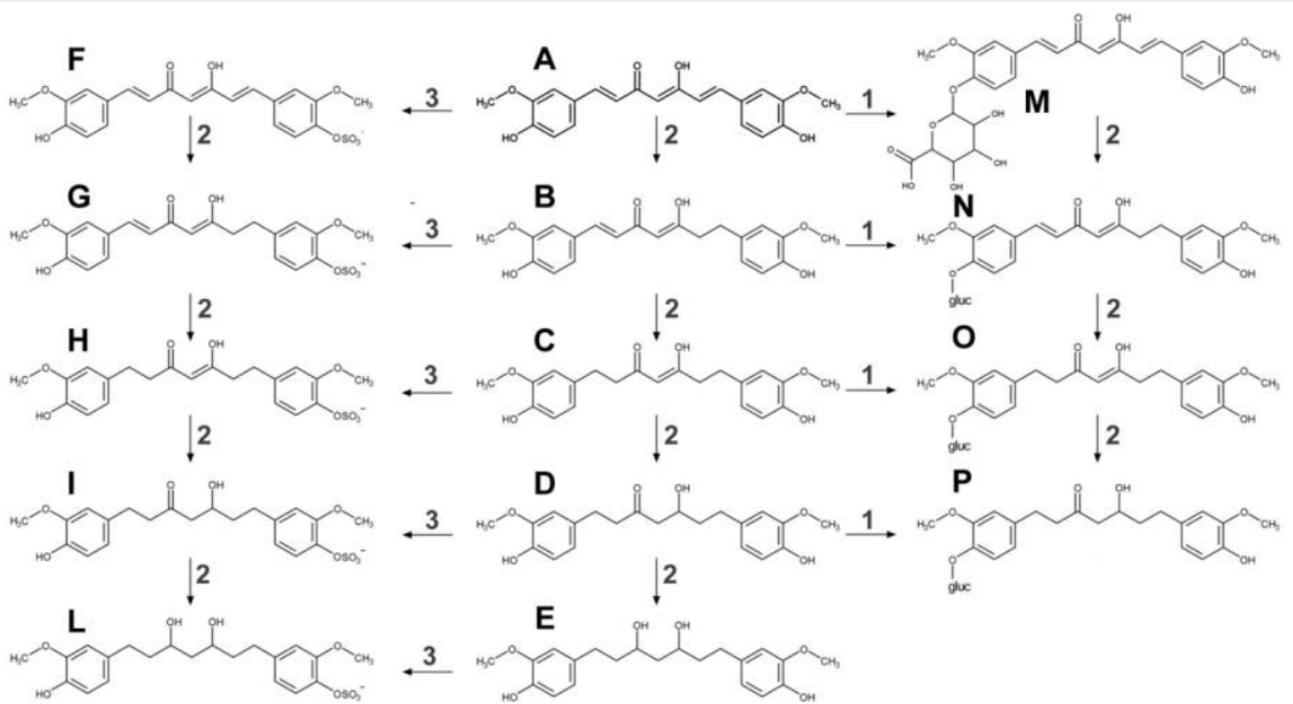


Figura 7. Curcumina fase I y II metabolismo en un organismo vivo. La curcumina (A) sufre varias reacciones de reducción por una reductasa (2) a dihidrocurcumina (B), tetrahydrocurcumina (C), hexahidrocurcumina (D) y octahidrocurcumina (E). La curcumina puede ser conjugada a cualquiera de los grupos hidroxilo, con ácido glucurónico por glucuronosiltransferasa (1) o sulfato por sulfotransferasa (3). Los productos de fase II son los siguientes: glucurónido de curcumina (M), glucurónido de dihidrocurcumina (N), glucurónido de tetrahydrocurcumina (O), glucurónido de hexahidrocurcumina (P), sulfato de curcumina (F), sulfato de dihidrocurcumina (G), sulfato de tetrahydrocurcumina (H), sulfato de hexahidrocurcumina (I) y sulfato de octahidrocurcumina (L). En la estructura N, O, P 'gluc' se conoce como ácido glucurónico. (Srinivasan, 2001).

Es importante conocer la cantidad total de polifenoles que está presente en un alimento o ingrediente alimentario, pero, teniendo en cuenta la definición anterior de biodisponibilidad, es más importante conocer la cantidad de polifenoles que es biodisponible, dentro del contenido total de un alimento (Srinivasan, 2001).

El concepto de biodisponibilidad cobra una gran importancia, dado que los polifenoles más abundantes no siempre son los más activos en el organismo, ya sea porque tienen una menor actividad intrínseca, su absorción en el intestino es baja, son altamente metabolizados o se excretan rápidamente. En general, el metabolismo de los polifenoles se produce a través de una secuencia de reacciones comunes para todos ellos, que es similar

a la detoxificación metabólica que sufren muchos xenobióticos para reducir su potencial efecto citotóxico, incrementar su hidrofiliidad y facilitar su eliminación urinaria o biliar. (Manach, 2004).

La mayoría de los polifenoles están presentes en los alimentos como ésteres, glucósidos o polímeros, formas que no se pueden absorber. En realidad, en los alimentos, prácticamente todos los flavonoides, excepto los flavonoles, presentan formas glucosiladas. El destino de los glucósidos en el estómago aún no está claro. La mayoría de los glucósidos resisten probablemente la hidrólisis acida del estómago y llegan intactos al intestino. Estas sustancias deben hidrolizarse por enzimas intestinales como la β -glucosidasa y la lactasa-florizina hidrolasa, o deben ser degradadas por la microflora del colon antes de poder asimilarse (Németh, *et al* 2010)

Durante el proceso de absorción, los polifenoles sufren, por tanto, diversas modificaciones. De hecho, estos compuestos se conjugan en las células del intestino y posteriormente sufren procesos de metilación, sulfatación y/o glucuronidación en el hígado. Como consecuencia de estos procesos, las formas que se encuentran en el plasma y en los tejidos son muy distintas de las que están presentes en los alimentos, y esto dificulta la tarea de identificación de los metabolitos y la evaluación de su actividad biológica (Natsume, *et al* 2003). Los principales objetivos de los estudios de biodisponibilidad son, en realidad, determinar cuáles son los polifenoles que mejor se absorben, valorar que polifenoles dan lugar a metabolitos activos, y caracterizar la actividad biológica de estos metabolitos.

La estructura química de los polifenoles, más que su concentración, determina el rango de absorción y la naturaleza de los metabolitos circulantes en el plasma. La glucosilación afecta al grado de absorción de estos compuestos, y los polifenoles más comunes de nuestra dieta, no son, no obstante, los que producen una mayor concentración de metabolitos activos en los tejidos diana (D' Archivio. 2010)

Para estudiar indirectamente la biodisponibilidad de los polifenoles se puede evaluar el incremento en la capacidad antioxidante del plasma tras el consumo de alimentos ricos en estos compuestos (Pecorari, 2010). Para realizar estudios directos de biodisponibilidad, se puede medir la concentración del compuesto en el plasma y en la orina tras la ingestión de alimentos con cantidades conocidas, de los polifenoles que se quieren analizar (Fitó. 2007).

8.1.4.8 Absorción, biodisponibilidad y concentración tisular

Se han realizado varios estudios utilizando el suplemento oral de curcumina para investigar su absorción en humanos y animales de laboratorio.

La curcumina se prescribió por vía oral durante tres meses en 25 pacientes con lesiones de alto riesgo o premalignas. Las pacientes inscritas para este estudio presentaron una de las siguientes patologías: cáncer de vejiga urinaria reseca, enfermedad de Bowen de la piel por arsénico, neoplasia intraepitelial cervical uterina, leucoplasia oral y metaplasia intestinal del estómago. El pico sérico de la curcumina se encontró a las 1 a 2 h después de la ingesta oral. Luego disminuyó gradualmente dentro de las 12 h. Las concentraciones séricas promedio después de tomar 4, 6 y 8 g de curcumina fueron $0.51 \pm 0.11 \mu\text{M}$, $0.63 \pm 0.06 \mu\text{M}$ y $1.77 \pm 1.87 \mu\text{M}$, respectivamente. La excreción de curcumina en la orina fue inapreciable (Chen, 2001).

A voluntarios sanos ($n = 24$) se les administró una dosis única de extracto de polvo estandarizado de curcumina con dosis que variaron de 0,5 a 12 g. La dosis fue seguida por una taza de agua y una comida estándar que contenía grasa dietética. No se detectó curcumina en el suero de los participantes administrados con una dosis inferior a 8 g. En 2/24 sujetos, la curcumina se encontró en un nivel de aproximadamente 30 (1 h), 40 (2 h) y 50 (4 h) ng / mL después de una dosis de 10 g, mientras que se alcanzaron niveles de 30 (1 h), 60 (2 h) y 50 (4 h) ng / mL después de una dosis de 12 g (Lao, 2006).

Los pacientes ($n = 15$) con cáncer colorrectal resistente a la quimioterapia recibieron extracto de cúrcuma diariamente durante un máximo de 4 meses a dosis entre 0,4 y 2,2 g/día, que contenían 36-180 mg de curcumina pura respectivamente. (Sharma, 2001).

Otro estudio sobre el cáncer colorrectal resistente a la quimioterapia ($n = 15$) mostró niveles medibles de curcumina después de dosis entre 0,45 y 3,6 g diarios durante un máximo de 4 meses. La curcumina se detectó en muestras de plasma, después de una dosis de 3,6 g/día, en los puntos temporales de 1 h en los días 2, 8 y 29 de la intervención con una media de $11,1 \pm 0,6 \text{ nmol/L}$. En estas muestras también se encontraron glucuronidos ($15,8 \pm 0,9 \text{ nmol/L}$) y sulfatos ($8,9 \pm 0,7$) de curcumina. Además, los pacientes con menos de 3.6 g de curcumina diariamente mostraron niveles urinarios entre 0.1-1.3, 19-45 y 210-510 nmol / L de curcumina, sulfato de curcumina y glucuronidos, respectivamente (Sharma, 2004).

Los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal (n = 12) recibieron por vía oral 0,45-3,6 g de curcumina diariamente, durante una semana antes de la cirugía. Los niveles de trazas (<0.01 µM) de curcumina y sus conjugados (sulfato y glucurónido) solo se encontraron en el hígado y la circulación portal (Garcea, 2004).

Los pacientes (n = 12) con carcinoma colorrectal confirmado recibieron 0,45, 1,8 o 3,6 g de curcumina diariamente, durante siete días antes de la colectomía mostraron una concentración deficiente en la sangre (<0,3 nmol/L). Los niveles de curcumina en el tejido colorrectal normal y maligno variaron de 0.9 a 20 nmol / g de tejido dependiendo de las dosis (Garcea, 2005).

Otro estudio incluyó voluntarios humanos sanos para estudiar la farmacocinética de la curcumina después de una dosis oral única de 10-12 g. Se detectó curcumina libre en el plasma de un solo sujeto después de 30 min de la administración. Las concentraciones de glucurónido de curcumina y sulfato de curcumina en T_{max} en el nivel de dosis de 10 g fueron $2.04 \pm 0.31 \mu\text{g} / \text{mL}$ y $1.06 \pm 0.40 \mu\text{g} / \text{mL}$ y en el nivel de dosis de 12 g fueron $1.40 \pm 0.74 \mu\text{g} / \text{mL}$ y $0.87 \pm 0.44 \mu\text{g} / \text{mL}$, respectivamente (Vareed, 2008).

La curcumina, a pesar de que muestra una biodisponibilidad oral deficiente, debido a su lipofilia es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica. Así, es capaz de llegar al cerebro en concentraciones biológicamente efectivas promoviendo la neuroprotección. Cabe señalar que la entrada de curcuminoides en el cerebro, se da sólo si no están glucuronidos. Muy pocos estudios, solo en modelos murinos, se realizaron para encontrar su concentración cerebral. Los ratones a los que se les administró 50 mg/kg de curcumina por dosis oral mostraron una concentración cerebral inferior al límite de detección a los 30, 60, 120 min después de la administración. Por el contrario, con 100 mg / kg de curcumina por inyección intraperitoneal, la concentración osciló entre 4-5 µg / g de tejido en un período entre 20-40 min (Schiborr, 2010). Los ratones alimentados crónicamente (4 meses con 2.5-10 mg / día) con curcumina mostraron 0.5 µg / g de tejido después de la administración oral, se alcanzaron concentraciones más altas con la administración intraperitoneal e intramuscular (Begum, 2008).

Teniendo en cuenta todos estos datos, la administración de curcumina cruda mostró una amplia concentración sérica de 1 a 3200 ng / mL dependiendo de la dosis, que varió de 2 a 10 g, y la fisiología del sujeto. En algunos casos, su concentración está por debajo del límite instrumental de detección (<1 ng/mL) incluso con una dosis de 3,6 g (Garcea, 2005). Así,

la elección de instrumentación de alto rendimiento, como la cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS), pareció ser fundamental para una correcta determinación de la farmacocinética de la curcumina.

8.1.4.9 Factores que afectan la biodisponibilidad de la curcumina oral

El procesamiento de alimentos ricos en polifenoles se ve afectado por los diferentes procesos, como molienda, el secado y el calentamiento, entre otros, así como sus macronutrientes afectando su biodisponibilidad de las matrices alimentarias. Diversos factores como, la maduración, el almacenamiento, el estrés de las plantas, el tipo de suelo, el clima y el tipo de fruta u hortaliza inciden en el contenido de estos fitoquímicos. Además, los macronutrientes, especialmente los lípidos dietéticos, pueden afectar la solubilidad y absorción de la curcumina. Los ingredientes ricos en lecitina como huevos o aceites vegetales, deben estar asociados con la cúrcuma, con el fin de aumentar la bioaccesibilidad de los curcuminoides (J. Cuomo *et al.*, 2011).

Algunos autores han citado que, los curcuminoides en polvo incorporados en el suero de leche (300 mg de curcuminoides / 100 g de suero de leche, 0,3%), antes de la fabricación de yogur, dieron como resultado un aumento de la bioaccesibilidad (15 veces) de los curcuminoides en comparación con la de los curcuminoides puros. Sin embargo, la bioaccesibilidad mejorada de los curcuminoides en el yogur seguía siendo baja (aproximadamente 6%) (Fu *et al.*, 2016). Otro factor a considerar son las etapas en los pasos digestivos que también contribuyen a la baja biodisponibilidad de los curcuminoides que presentan baja solubilidad, la degradación en el ambiente intestinal y la tasa de permeación en el intestino delgado.

Existe evidencia donde la farmacocinética de la curcumina se ve comprometida por el género. Estas diferencias pueden deberse a factores específicos de género, como:

- 1.- Una mayor actividad de los transportadores de eflujo de fármacos hepáticos, en los hombres.
- 2.- Una mayor grasa corporal en las mujeres (Mahale, 2018).

Los niveles plasmáticos, después de la administración de diferentes formulaciones orales de curcumina, a voluntarios humanos sanos fueron de 1.4 a 2.1 más altos en mujeres que en hombres, dependiendo de la formulación (Schiborr, 2014). Mejora de la biodisponibilidad de la curcumina oral.

Se han probado varias estrategias para combatir la mal absorción y la eliminación rápida de la curcumina del cuerpo, que incluye la inhibición del metabolismo de la curcumina con coadyuvantes, así como nuevos sistemas de administración oral sólidos y líquidos. Estos nuevos sistemas de administración de fármacos (**Anexo 2, Cuadro 2**), podrían superar el problema farmacéutico relacionado con la bioaccesibilidad de la curcumina mejorando su solubilidad, extendiendo la residencia en plasma, mejorando el perfil farmacocinético y la captación celular (Serafini, 2017).

Piperina

La piperina es un compuesto natural que se encuentra en la pimienta negra que ha demostrado que incrementa la biodisponibilidad de la curcumina, ingrediente activo de la cúrcuma.

La piperina al consumirse con la curcumina, ayuda a la inhibición de ciertas enzimas en el hígado y el intestino que son responsables de su metabolismo. Este efecto inhibitor ralentiza su metabolismo, lo que le permite permanecer en el torrente sanguíneo durante más tiempo y aumentar su biodisponibilidad. Como resultado, hay más curcumina disponible para que el cuerpo la absorba y puede ejercer sus beneficios potenciales para la salud. (Antony, *et al.*, 2008).

Además, la piperina también mejora la absorción de la curcumina al aumentar la permeabilidad del revestimiento intestinal. Las células que recubren el intestino tienen uniones estrechas que regulan el paso de sustancias al torrente sanguíneo. Se ha demostrado que la piperina modula estas uniones estrechas, lo que permite que la curcumina pase más fácilmente al torrente sanguíneo y aumente su biodisponibilidad.

El proceso de absorción de la curcumina en el intestino delgado propone que la curcumina se absorbe a través de tres mecanismos:

1. Difusión pasiva: es el principal mecanismo de absorción de la curcumina en el intestino delgado, donde puede atravesar la membrana celular a través de la difusión pasiva, la cual depende de la concentración, el gradiente de concentración y la permeabilidad de la membrana celular.
2. Transporte activo: la curcumina puede ser transportada a través de proteínas transportadoras específicas, como la proteína de transporte de aniones orgánicos (OATP),

que se encuentra en el borde en cepillo de las células del intestino delgado, lo que indica que la curcumina es un sustrato para la (OATP). (Kumar, *et al.*, 2013).

3. Micelarización: la curcumina también puede ser micelarizada en presencia de ácidos biliares y se convierte en una estructura micelar, que incrementa su solubilidad y hasta en un 20% su absorción intestinal

En general, la piperina mejora la biodisponibilidad de la curcumina al inhibir su metabolismo y mejorar su absorción a través del revestimiento intestinal, lo que permite que la curcumina ejerza sus beneficios a la salud humana.

Combinación de curcumina y piperina

El alcaloide natural de la pimienta negra (*Piper nigrum*), es capaz de modificar la disposición y biodisponibilidad de la curcumina, el cual es un potente inhibidor de la biotransformación y especialmente de la glucuronidación. Se encontró que mejora la absorción de la curcumina principalmente debido a los siguientes mecanismos:

- Inhibición de la glucuronidación hepática: La curcumina, después de ser absorbida en el intestino, puede ser metabolizada en el hígado mediante un proceso llamado glucuronidación, donde se une a un grupo glucurónico. la piperina se ha demostrado que inhibe la actividad de la enzima glucuroniltransferasa en el hígado, que es responsable de esta glucuronidación de la curcumina. Al inhibir esta enzima, la piperina reduce la velocidad de glucuronidación de la curcumina, lo que resulta en una mayor concentración de curcumina libre en la circulación sanguínea.
- Inhibición del metabolismo enzimático: La piperina también inhibe otras enzimas hepáticas, como la enzima CYP3A4, que es responsable de metabolizar la curcumina en el hígado. De esta manera, la piperina reduce el metabolismo de la curcumina, y aumenta su disponibilidad en la circulación sistémica. (Shakibaei. *et al.*, 2013)

La asociación de 2 g de curcumina + 5 mg de piperina mostró un aumento de 3 veces (Anand, 2007), con respecto a la curcumina pura. La farmacocinética de curcumina + piperina (4 g + 24 mg) se estudió en tres grupos (n = 8 cada uno) de voluntarios sanos bajo midazolam, flurbiprofeno y paracetamol. Las concentraciones de curcuminoides y piperina después de la administración de cápsulas fueron medibles, solo después de la hidrólisis enzimática, con una concentración, variaron de 136 a 176 ng / mL y no difirieron entre los diferentes ensayos con paracetamol, flurbiprofeno o midazolam (Volak, 2013).

Un estudio adicional mostro en varones voluntarios sanos (n = 8) que, después de la ingesta de 2 g/kg de curcumina pura oral presentaron niveles séricos muy bajos de curcumina (C.max 0,006 ± 0,005 µg/mL a 1 h) pero cuando se combinan 2 g/kg de curcumina pura con 20 mg/kg de piperina las concentraciones aumentan significativamente (0,18 ± 0,16 µg/mL a 0,75 h) (Shobal, 2000).

Lecitina

La lecitina es un fosfolípido que se usa comúnmente como emulsionante en alimentos y suplementos. Se ha empleado la para incrementar la biodisponibilidad de la curcumina, presenta una función análoga a la piperina.

La propiedad emulsionante de la lecitina le permite a la curcumina su ingreso facilitado al torrente sanguíneo. La lecitina, al poseer un carácter anfifílico, hidrofílico y lipofílico al mismo tiempo, esto le permite actuar como emulsionante, formando micelas o liposomas en presencia de agua, aumentando su solubilidad y facilita su ingreso al torrente sanguíneo. Una vez absorbido, el complejo de lecitina-curcumina se transporta a través del mismo para un mayor metabolismo y eliminación.

Se ha observado que el complejo lecitina-curcumina puede transitar a través de otros mecanismos que contribuyen a mejorar la biodisponibilidad de la curcumina. Por lo cual se ha sugerido que la lecitina podría modular la actividad de ciertas enzimas en el hígado y el intestino que están involucradas en el metabolismo de la curcumina, de manera similar a la piperina, ralentizando también el metabolismo de la misma.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que las interacciones entre la lecitina y la curcumina en el torrente sanguíneo aún no se comprenden por completo, y se necesita más investigación para dilucidar los mecanismos específicos. La biodisponibilidad de la curcumina también puede verse influenciada por varios otros factores, como la formulación, la dosis y las variaciones individuales en el metabolismo.

Asociación de curcumina y lecitina

Los complejos fosfolípido-fitoquímicos pretenden mejorar la absorción gastrointestinal de fitoquímicos poco solubles en agua a través de las propiedades anfipáticas del fosfolípido (Kidd, 2009)., a través de los siguientes mecanismos:

- Formación de micelas: La curcumina es un compuesto lipofóbico, lo que significa que tiene baja solubilidad en agua y tiende a agregarse en partículas en lugar de

dispersarse en una solución acuosa, como en el intestino. La lecitina, al ser anfifílica emulsifica la curcumina y formar micelas. Esto puede aumentar la solubilidad y estabilidad de la curcumina en el medio acuoso del intestino, lo que a su vez mejora su absorción a través del intestino.

- Mejora de la permeabilidad intestinal: La lecitina ha demostrado que mejora la permeabilidad de las células del intestino, lo que facilita la absorción de la curcumina a través de las células intestinales y su paso a la circulación sistémica. La lecitina modifica la composición de la bicapa lipídica de las células intestinales y facilita el paso de la curcumina a través de las células, incrementando su absorción.
- Protección frente a la degradación: La lecitina también puede proteger a la curcumina de la degradación en el intestino. La curcumina es susceptible a la degradación enzimática en el intestino, lo que puede reducir su disponibilidad para su absorción. La lecitina puede formar una capa protectora alrededor de la curcumina, lo que ayuda a disminuir su exposición a las enzimas intestinales y protegerla de la degradación, lo que a su vez podría mejorar su absorción.

La degradación enzimática de la curcumina sucede en el intestino delgado principalmente por la tripsina, y quimotripsina que son enzimas pancreáticas, lo que produce metabolitos como ácido vanílico, ácido ferúlico y ácido hidroxicinámico. (Li *et al.* 2015)., Además, se ha demostrado que la curcumina también es metabolizada por las bacterias intestinales en el colon, produciendo metabolitos como tetrahidrocurcumina y hexahidrocurcumina (Wang *et al.*, 2014).

Por lo tanto, la degradación enzimática es también un factor importante que afecta la biodisponibilidad de la curcumina. Esta es una más de las razones por las que se emplean estrategias de encapsulación y formulación para mejorar bioaccesibilidad al intestino y posterior biodisponibilidad.

Por lo anterior se llevó a cabo un estudio cruzado en voluntarios sanos (n = 9) para medir las concentraciones plasmáticas de curcuminoides después de la suplementación con dos dosis de mezcla de curcuminoides formulados con lecitina (200 o 400 mg / día) y una dosis de mezcla de curcuminoides no formulada (aproximadamente 2 g / día). No se detectó ningún pico plasmático de curcumina libre en ninguna muestra de plasma. Después de la hidrólisis enzimática, las concentraciones de curcuminoide total fueron:

1.- 206.9 ± 164.7 ng/mL a 2.7 ± 1 h después de la administración de 400 mg de preparación formulada,

2.- 68.9 ± 50.8 ng/mL a 3.3 ± 1 h después de la administración de 200 mg de preparación formulada.

3.- 14.4 ± 12.5 ng/mL a 6.9 ± 6.7 h después de la administración de la mezcla de curcuminoides no formulada.

Los valores de la curcumina formulada y no formulada en concentraciones (ng/mL) fueron las siguientes: $50,3 \pm 12,7$ a $3,8 \pm 0,6$ h (400 mg de preparado formulado), $24,2 \pm 5,9$ a $4,2 \pm 0,8$ h (200 mg de preparado formulado), y $9,0 \pm 2,8$ a $6,9 \pm 2,2$ h (curcumina cruda en polvo) respectivamente. La formulación de fosfolípidos con lecitina aumentó la biodisponibilidad de los curcuminoides (Cuomo, 2011).

En otro estudio, (Asher, *et al.*, 2017) determinaron las concentraciones plasmáticas y rectales de curcuminoide entre preparaciones de curcumina estándar y complejos de fosfatidilcolina. Las concentraciones plasmáticas de curcumina y los principales curcuminoides en los extractos de curcumina fueron similares a pesar de que las dosis fueron de 4 g para la curcumina pura y 400 mg para la curcumina complejada con fosfatidilcolina.

8.1.4.10 Curcumina en nanopartículas hidrófilas

En otro estudio se determinó, que las nanopartículas coloidales de curcumina aumentaron hasta 15 veces su concentración, como resultado de una mayor absorción gastrointestinal, como resultado de la dispersión coloidal (Sasaki *et al.*, 2011).

Por otra parte, (Jäger, *et al.*, 2014), realizaron una formulación de curcumina con mayor solubilidad preparada con un portador hidrófilo (polivinilo pirrolidona) y derivados celulósicos con antioxidantes naturales (tocoferol y palmitato de ascorbilo) y se comparó con la curcumina estándar en voluntarios sanos, encontrando un incremento de hasta 46 veces, por vía oral en comparación con la curcumina no formulada.

Otra estructura interesante de la curcumina, es la teracurmina que resulta ser altamente absorbente cuando se dispone en una técnica de dispersión coloidal controlada por micropartículas. Una preparación bebible de la misma en un estudio clínico en humanos sanos (n = 24) mostro mayores niveles plasmáticos alcanzados después de su ingestión

frente a otras tres bebidas de curcumina vendidas en Japón. Se encontró que el AUC en sangre (0-8 h) era de 1,5 a 4,0 veces mayor y, de la misma manera, su C_{max} fue de 1,8 a 3,8 veces mayor con teracurmina. Estos hallazgos demuestran que la bebida teracurmina muestra la mayor biodisponibilidad entre las bebidas de curcumina actualmente disponibles (Morimoto, 2013).

La teracurmina repetitiva se probó en pacientes con cáncer de páncreas o del tracto biliar para evaluar su seguridad. La mediana de los niveles plasmáticos de curcumina dos h después de la administración de Theracurmin fueron: 324 ng/ml con una dosis de 200 mg de curcumina y 440 ng/ml con una dosis de 400 mg de curcumina. Estos resultados también se combinaron con la evidencia de que la incidencia de eventos adversos en pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia basada en gemcitabina no aumentó con este tratamiento con curcumina (Kanai, 2013). El mismo grupo probó esta formulación también en sujetos sanos ($n = 9$) con resultados comparables en términos de concentración plasmática de curcumina: 189 ± 48 ng / mL con una dosis de 150 mg y 275 ± 67 ng / mL con una dosis de 210 mg (Kanai, 2012).

8.1.4.11 Curcumina en la formulación a base de lípidos

Los portadores de lípidos nanoestructurados se destacan sobre otras estrategias, debido a sus características notables:

- a. Alta biodisponibilidad
- b. Gran capacidad de carga
- c. Preservación física y química
- d. Liberación controlada
- e. Ausencia de reticulación química
- f. Baja toxicidad
- g. Buena tolerancia en la terapia de dosis múltiples.

La relación de la concentración plasmática de curcumina se estudió tanto en voluntarios humanos como en pacientes con osteosarcoma en etapa tardía. La formulación empleada fue de 650 mg de partículas lipídicas sólidas (130-195 mg de curcumina) o >390 mg de extracto de curcumina. No se encontraron picos plasmáticos en el grupo que se sometió a la administración de curcumina, mientras que con el vehículo lipídico se demostró que la concentración de curcumina era de 22,43 ng / mL a las 2,4 h. La misma formulación lipídica se administró en pacientes con osteosarcoma con una dosis que osciló entre 2000 y 4000

mg que informaron una concentración máxima entre 30-40 ng/mL a las 2-4 h. El uso de este tipo de formulación sugirió una absorción continua en el torrente sanguíneo a través del colon (Gota, 2010).

Otros estudios sobre la administración de curcumina por mezcla de lípidos o en complejación con fosfolípidos indicaron solo un leve aumento en la biodisponibilidad (Marczylo, 2007).

Los liposomas que es otro medio de encapsulación de bioactivos que consisten en ensamblajes moleculares como micro o nano esferas donde los lípidos se organizan en una o más bicapas que rodean un ambiente acuoso. Se pueden cargar con moléculas hidrófilas e hidrófobas, y para mejorar su estabilidad se pueden recubrir con polímeros. En este estudio "*in vitro*", se investigó la biodisponibilidad de la curcumina en liposomas recubiertos de quitosano que contienen curcumina, así como en liposomas aniónicos cargados. Estos dos sistemas de carga proporcionaron el mismo porcentaje de curcumina para una mayor (bioaccesibilidad), sin embargo, los liposomas recubiertos de quitosano transportaron una mayor concentración de curcumina bioactiva (transformación). Los resultados mostraron una mayor cantidad de curcumina en las sales biliares, para la curcumina cargada en liposomas recubiertos de quitosano que mostraron, de hecho, una mejor biodisponibilidad (Cuomo, 2018).

8.1.4.12 Curcumina en nanopartículas de quitosano

Se realizó un estudio farmacocinético "*in vivo*" en ratas albinas para comprender las diferencias entre la liberación de curcumina por suspensión simple, microesferas de quitosano y microesferas de quitosano recubiertas de ácido ascórbico. La biodisponibilidad oral de la curcumina se mejoró en gran medida con microesferas que contienen ácido ascórbico en comparación con la curcumina pura y las microesferas simples: 1.139 ± 0.118 vs. 0.512 ± 0.020 y 0.655 ± 0.028 $\mu\text{g} / \text{ml}$ respectivamente. La presencia de este ácido podría proteger el fármaco de la degradación química mediada por el pH, mejorando así la fracción de curcumina que se puede absorber. De esa manera, la curcumina no modificada puede llegar al colon, después de la disolución del sistema de administración y la degradación del quitosano por la flora microbiana (Karade, 2018).

El nanocomplejo ternario amorfo de curcumina-quitosano-hipromelosa exhibió una estabilidad física superior (1) después de 12 meses de almacenamiento, (2) características de disolución, (3) mejora de la solubilidad en fluidos gastrointestinales simulados y (4)

citotoxicidad mínima hacia las células epiteliales gástricas humanas. Este nanoportador puede ser prometedor para mejorar la solubilidad de la curcumina y, por lo tanto, su biodisponibilidad (Lim, 2018).

Otro sistema desarrollado fue un complejo de nanopartículas de polielectrolitos, con quitosano y cruciferina acilada. Demostraron una eficiencia de encapsulación del 72% y una liberación in vitro controlada durante 6 h de curcumina, utilizando fluidos gastrointestinales e intestinales simulados (Wang, 2018).

La solubilidad de la curcumina se puede mejorar a través de la encapsulación a base de proteína de suero de leche, lo que proporciona una mayor biodisponibilidad y bioeficacia al mejorar la solubilidad de la curcumina con una liberación lenta: aproximadamente 50% a las 24 h y 70% a las 48 h (evidencia in vitro) (Jayaprakasha, 2016).

La curcumina es un compuesto natural prometedor para la prevención de la aterosclerosis y varios tipos de cáncer, incluidos los cánceres de colon, piel, estómago y mama, como lo demuestran los estudios clínicos y preclínicos (Aggarwal *et al.*, 2003; Boyanapalli y Kong, 2015; Jayaprakasha *et al.*, 2005). Debido a su escasa estabilidad, biodisponibilidad y baja absorción, hemos probado la curcumina nanoencapsulada para la inhibición de la proliferación celular.

8.2 Encapsulación

La encapsulación se puede definir como una técnica por la cual gotas líquidas, partículas sólidas o gaseosas, son cubiertas con una película polimérica porosa conteniendo una sustancia activa (Araneda y Valenzuela, 2009), esta membrana, barrera o película está generalmente hecha de componentes con cadenas para crear una red con propiedades hidrofóbicas y/o hidrofílicas (Fuchs *et al.*, 2006). Una definición general de encapsulación dada por Desai y Park (2005) se refirió al empaquetado de materiales sólidos, líquidos o gaseosos mediante cápsulas que liberan su contenido de forma controlada bajo condiciones determinadas. Estas especificaciones han llevado a describir la microencapsulación como, la técnica de obtención de una barrera que retarda las reacciones químicas con el medio que lo rodea promoviendo un aumento en la vida útil del producto, la liberación gradual del compuesto encapsulado e incluso facilitando su manipulación al convertir un material líquido o gaseoso a una forma sólida llamada microcápsula (Fang y Bhandari, 2010). Una microcápsula consiste en una membrana

esférica, semipermeable, delgada y fuerte que rodea un núcleo sólido o líquido, con un diámetro que varía de pocos micrones a 1000 μm . El núcleo que compone la microcápsula es también denominado fase interna o principio activo, así como a la membrana se puede nombrar capa externa o matriz. En este sentido, las micropartículas, microcápsulas o microesferas son definidas como el producto del proceso de microencapsulación dependiendo de cuál sea su morfología y estructura interna (Anal y Singh, 2007; Saez *et al.*, 2007). Las microcápsulas se han diferenciado de las microesferas principalmente por la distribución del principio activo. En el primer caso, el núcleo puede ser de naturaleza líquida o sólida incluido en una especie de reservorio recubierto por una película del material. Mientras que, en las microesferas, el principio activo se encuentra altamente disperso en forma de partículas o moléculas en una matriz. La obtención de un tipo de estructura u otra depende de las propiedades físico-químicas del principio activo y de la matriz, así como de la técnica empleada para su preparación (Lopretti *et al.*, 2007). Las microcápsulas pueden tener forma esférica o irregular. Asimismo, pueden estar constituidas por una membrana simple, múltiples capas e incluso núcleos múltiples cuya matriz puede ser del mismo material o una combinación de varios tal como se muestra en la **Figura 8** (Gibbs *et al.*, 1999).

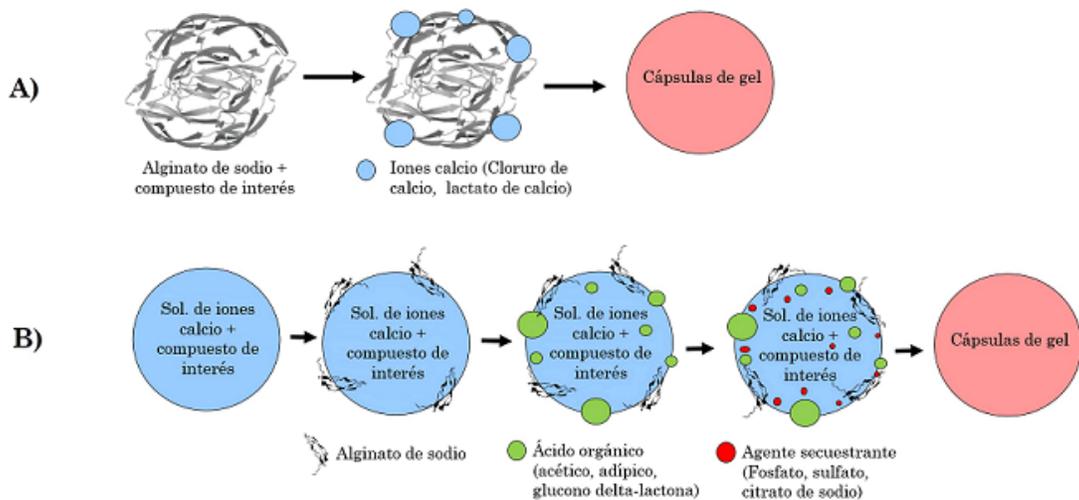


Figura 8. Tipos de microcápsulas (Lupo-Pasin, Bryshila *et al.* 2012).

Se utiliza de igual manera el término de microencapsulación en la industria alimentaria, cuando se encapsulan sustancias de bajo peso molecular o en pequeñas cantidades, aunque los dos términos, encapsulación y microencapsulación, se emplean indistintamente (Yañez *et al.*, 2002). Entre las primeras aplicaciones prácticas de la microencapsulación se destaca la industria farmacéutica, médica, textil, alimentos (Dutta *et al.*, 2009; Rai *et al.*, 2009).

Respecto al área de alimentos, las aplicaciones de esta técnica se han ido incrementando debido a la protección de los materiales encapsulados de factores como calor y humedad, permitiendo mantener su estabilidad y viabilidad. Las microcápsulas, ayudan a que los materiales alimenticios empleados resistan las condiciones de procesamiento y empaque mejorando sabor, aroma, estabilidad, valor nutritivo y apariencia de sus productos (Yañez *et al.*, 2002; Montes, De Paula y Ortega, 2007).

La estructura formada por el agente micro encapsulante alrededor de la sustancia micro encapsulada (núcleo) es llamada pared, ésta protege el núcleo contra el deterioro y liberación bajo condiciones deseadas (Young, Sarda y Rosenberg, 1992; Madene, Scher y Desobry, 2006). Los procesos de encapsulación se pueden dividir en dos: procesos químicos y procesos mecánicos. Los procesos químicos se dividen en las técnicas de coacervación, co-cristalización, polimerización interfacial, gelificación iónica, incompatibilidad polimérica, atrapamiento por liposomas e inclusión molecular; dentro de los procesos mecánicos están las técnicas de secado por aspersión, secado por

congelamiento/enfriamiento y extrusión (Madene, Scher y Desobry, 2006; Yañez *et al.*, 2002). Vease en la **Figura 9**.

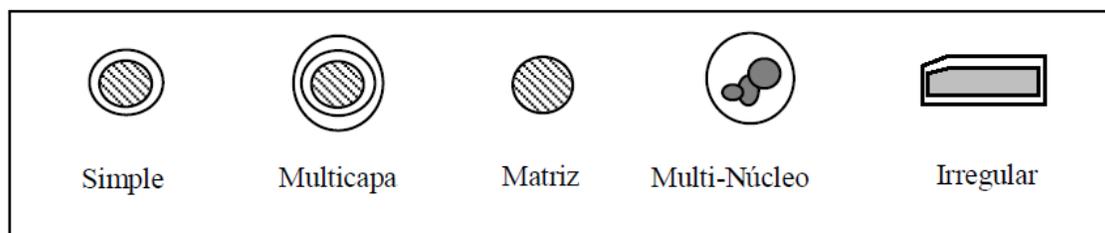


Figura 9. Diagrama representativo de gelación iónica externa (A) e interna (B). Fuente: (Yañez, 2002).

8.2.1 Ventajas y desventajas de encapsular a los alimentos.

La encapsulación es un proceso que puede beneficiarse y afectar a los alimentos. Hay muchos factores que pueden influir en el proceso de encapsulación, como la concentración del agente encapsulador, el pH del medio, la temperatura de reacción, el tamaño de las partículas y el tiempo de interacción de la matriz encapsulante con la solución iónica. Estos factores deben tenerse en cuenta al elegir el proceso de encapsulación adecuado.

A continuación, se mencionan algunos de los factores que influyen directamente en los procedimientos de encapsulación.

Tabla 3: Ventajas y desventajas del encapsulamiento de alimentos.

Ventajas	Desventajas
Mayor vida útil: La encapsulación de alimentos puede protegerlos de la humedad, la luz y el oxígeno, lo que prolonga su vida útil y previene la oxidación y el deterioro del producto. (Alves <i>et al.</i> , 2018.)	Reacciones de degradación durante el proceso de encapsulación: Algunos compuestos alimenticios pueden ser sensibles a las condiciones de procesamiento utilizadas en la encapsulación, lo que puede resultar en la degradación o pérdida de actividad de los componentes bioactivos o nutrientes. Es fundamental optimizar los parámetros del proceso para minimizar este tipo de

	reacciones. (Charoen, Jangchud, y Jangchud, 2017).
Protección de nutrientes: La encapsulación puede mantener la integridad de nutrientes sensibles al calor o la luz, preservando así el valor nutricional del alimento durante su almacenamiento y distribución. (Goula y Adamopoulos, 2012.)	Potencial de migración de materiales: En algunos casos, pueden surgir preocupaciones sobre la posible migración de los materiales de encapsulación hacia el alimento, lo que podría afectar la seguridad alimentaria o la calidad del producto final. (Weil, y Hotchkiss, 2016).
Control de liberación: Permite controlar la liberación gradual de ingredientes activos o sabores, lo que puede mejorar la experiencia del consumidor y proporcionar beneficios específicos, como la liberación sostenida de nutrientes en suplementos alimenticios. (McClements, 2015.)	Cambios en la percepción sensorial: La encapsulación de ciertos ingredientes puede alterar la percepción sensorial del alimento, como el sabor, la textura o el aroma, lo que podría no ser bien recibido por los consumidores. (Deliza, & Rosenthal, 2017).
Mejora de la estabilidad: La encapsulación puede proteger los ingredientes de interacciones no deseadas con otros componentes del alimento, aumentando así su estabilidad y rendimiento. (Tadros, 2011.)	Costo: La tecnología de encapsulación puede ser costosa en términos de equipos y procesos, lo que podría afectar el costo final del producto alimenticio. (McClements, 2015).
Mejora de la estabilidad de compuestos sensibles al pH: La encapsulación puede proteger compuestos sensibles al pH, como algunos colorantes y antioxidantes, del entorno ácido o alcalino del alimento, manteniendo su integridad y funcionalidad. (Silva, Barbosa, y Pereira, 2018).	
Reducción de interacciones no deseadas: La encapsulación puede evitar interacciones no deseadas entre ingredientes, como reacciones de oxidación o degradación, al mantenerlos	

separados hasta que se liberen en el momento adecuado durante la ingesta o el proceso de preparación del alimento. (Caparica y Silva, 2019).	
Mejora de la solubilidad de ingredientes hidrofóbicos: La encapsulación puede mejorar la solubilidad de compuestos hidrofóbicos en alimentos a base de agua, lo que facilita su incorporación y distribución uniforme en el producto final. (Caparica, y Silva, 2019).	

Elaboración propia.

8.2.2 Características del material encapsulante

La sustancia encapsulada puede estar en cualquier estado de la materia, sólido, líquido o gaseoso. El estado de la materia de la sustancia encapsulada determinará si es necesario un tratamiento previo a la encapsulación, como la esferoidización, la granulación, la emulsificación, la molienda o la atomización. Estos tratamientos pueden afectar la configuración final de las microcápsulas y su rendimiento en la aplicación final. La capacidad de variar la composición del material del núcleo proporciona una flexibilidad definida, lo que permite el diseño efectivo de microcápsulas con las propiedades deseadas. (Deasy, *et. al* Hill, 2016).

A continuación, se mencionan algunos detalles adicionales sobre los tratamientos previos a la encapsulación:



Diagrama 1. Tratamientos previos a la encapsulación. Elaboración propia

Estos son solo algunos de los tratamientos previos a la encapsulación que se pueden utilizar para mejorar las propiedades de las microcápsulas. La elección del tratamiento adecuado del estado de la materia de la sustancia encapsulada, de la aplicación final de las microcápsulas y de las propiedades deseadas de las microcápsulas. (Deasy. *et. al* Hill, 2016).

El agente encapsulante o material pared debe de tener características específicas como facilitar la formación de la película de interés (propiedad emulsionante), poseer una viscosidad baja (menos espeso), tener una baja higroscopicidad (capacidad de absorber humedad) y un alto contenido de sólidos, ser económicos y fáciles de obtener. En un intento por obtener un material pared con estas propiedades, se ha recurrido a la mezcla de diversos materiales para elaborar el material “ideal” (Garnica y Alcántar 2019).

Las características de un recubrimiento ideal para encapsular según algunos autores son:

Tabla 4. Características de recubrimiento ideal para encapsular según algunos autores.

Shekhar et al., 2010	Sandoval et al., 2004
Buenas propiedades reológicas a altas concentraciones y fácil manejo.	Baja viscosidad a altas concentraciones.
Habilidad de dispersarse o emulsificarse con el material a encapsular y mantener la estabilidad de la misma.	Baja higroscopicidad para facilitar su manipulación y evitar la aglomeración.
No interactuar con el material a encapsular durante el proceso de encapsulación seleccionado, así como en el tiempo de almacenamiento.	No reactivo con el material central.
Capacidad para cubrir y mantener dentro de su estructura al material encapsulado.	Sabor insípido
Ser soluble en medio acuoso, disolventes o poder fundir la cubierta con la temperatura.	Poseer bajo costo
Capacidad de proteger al máximo el material encapsulado de la acción de factores externos (oxígeno, temperatura, humedad, luz, entre otros).	
Capacidad de liberar completamente los disolventes u otros materiales utilizados durante el proceso de microencapsulación, ya sea en el secado o por condiciones de desolvatación.	
Controlar la liberación del material encapsulado en condiciones específicas.	
La cubierta puede enmascarar al sabor del incipiente encapsulado.	

Elaboración propia.

8.2.3 Materiales de recubrimiento en la encapsulación con gelación iónica

Independientemente del método de microencapsulación, es importante seleccionar una matriz de encapsulación adecuada. El material de cubierta ideal debe cumplir ciertas características, como son: no ser reactivo con el material a encapsular, ser capaz de sellar y mantener al otro material en su interior, garantizar la máxima protección al material encapsulado frente a condiciones adversas y permitir su liberación por los mecanismos adecuados, sin olvidar, por supuesto, resultar económicamente viable.

La variedad de materiales que pueden emplearse para la microencapsulación se ha ampliado gradualmente en la medida en que surgen nuevos materiales de recubrimiento (Hernández *et al.*, 2016). Las características para seleccionar el material de recubrimiento para la encapsulación son:

- La aplicación en la que se va a utilizar.
- El tipo de activo a utilizar.
- Capacidad de proteger el material encapsulado de la acción de factores externos.
- Habilidad de dispersarse con el material a encapsular.
- Capacidad de liberación del material encapsulado en condiciones específicas.
- Enmascara el sabor del encapsulado.
- Capacidad de cubrir y mantener dentro de su estructura al material encapsulado.

Existen diferentes materiales utilizados para formar la matriz de encapsulación, entre los cuales se consideran importantes los derivados de celulosa, lípidos, proteínas, gomas, carbohidratos y algunos materiales inorgánicos (Nava *et al.*, 2015). Tal como se muestra en el **diagrama 2**.

Algunos ejemplos de los materiales de cubierta se presentan en la **Tabla 5**, junto con sus mecanismos de liberación, entre ellos destacan:

- Proteínas aisladas del suero de la leche, utilizadas como cobertura en el secado por aspersión. Pueden utilizarse solas o combinadas con carbohidratos para modificar las propiedades de la pared y el tamaño final de la partícula.
- Alginatos. Se extraen principalmente de tres especies de algas marrones (*Laminaria hyperborea*, *Ascophyllum nodosum*, *Macrocystis pyrifera*). Y constituyen una familia de polisacáridos lineales no ramificados, que contienen cantidades variables de ácido (1,4) β -D-manurónico y de ácido α -L-gulurónico.

Tabla 5: Ejemplos de materiales de cubierta y técnicas de microencapsulación más comunes en las que se utilizan.

Materiales Barrera	Mecanismos de Liberación			
	Mecánico	Térmico	Disolución	Químico
Solubles en agua				
Alginato	X		X	
Carragenina	X		X	
Caseinato	X		X	
Quitosano	X			
Celulosa modificada	X		X	
Gelatina	X			
Goma de Xantano	X	X		
Goma Arábica	X	X		
Látex	X		X	
Almidón	X		X	
Insoluble en Agua				
Etilcellulosa	X			
Alcoholes grasos	X	X		X
Ácidos Grasos	X	X		X
Resinas de Hidrocarburos	X	X		
Mono, di y triacil glicerol	X	X		
Ceras Naturales	X	X		
Polietileno	X	X		

Fuente: adaptado de Favaro-Trindade *et al.* (2008).

Precisamente el alginato es un biopolímero con excepcionales características de gelificación iónica que se ha empleado profusamente como agente espesante y estabilizante coloidal en la industria alimentaria y, gracias a sus propiedades, se ha podido aplicar también en el atrapamiento y liberación de fármacos y microorganismos, ya que permite la encapsulación a temperatura ambiente, no requiere solventes orgánicos tóxicos, presenta una elevada porosidad, permite una alta velocidad de difusión y puede disolverse y degradarse bajo condiciones fisiológicas normales. (Jun-Nan *et al.*, 2005).

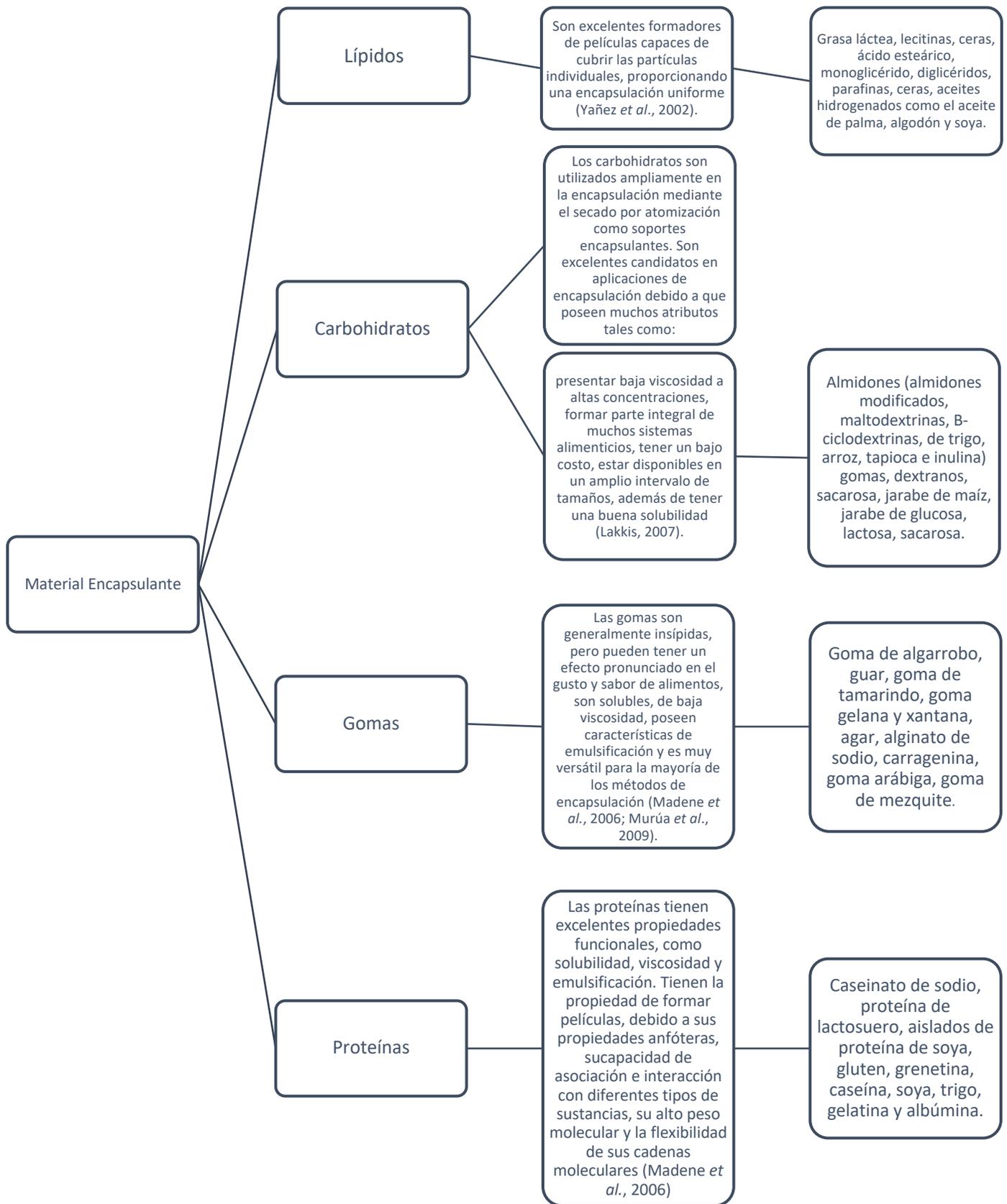


Diagrama 2: Elaboración propia, materiales utilizados para formar la matriz de encapsulación. Información tomada de varios autores

8.2.4 Sustancias que se encapsulan.

Los procesos de encapsulación fueron desarrollados entre los años 1930 y 1940 por la National Cash Register para la aplicación comercial de un tinte a partir de gelatina como agente encapsulante (Yañez *et al.*, 2002); su comienzo en los productos de microencapsulación se inició en 1950 en las investigaciones dentro de la presión-sensitiva de cubierta para la elaboración de papel destinado a copias (Madene, Scher y Desobry, 2006). Hoy en día muchas sustancias pueden ser encapsuladas en partículas en polvo sólidas o ser micro encapsuladas en emulsiones estructuradas (Palzer, 2009). A continuación se presentan algunas de ellas: perfumes, fertilizantes, precursores en impresión (Madene, Scher y Desobry, 2006), aceite de limón, fármacos (Muthuselvi y Dhathathreyan, 2006), lípidos, sabores volátiles (Fuchs *et al.*, 2006; Murúa, Beristain y Martínez, 2009), conservación de tejidos (Rai *et al.*, 2009), probióticos, prebióticos, antioxidantes, nutraceúticos, semillas de frutas como banano, uvas, guayaba, papaya, manzana, mora, granadilla y semillas de cítricos también han sido encapsuladas entre otras sustancias (Rai *et al.*, 2009).

8.2.5 Métodos para controlar la liberación

La liberación controlada puede ser definida como un método por el cual agentes o ingredientes están disponibles en sitios y tiempos deseados a una velocidad específica (Madene, Scher y Desobry, 2006). Una ventaja importante es que el compuesto encapsulado se libera gradualmente del compuesto que lo ha englobado o atrapado a velocidades controladas bajo la influencia de condiciones específicas (Anal y Singh, 2007).

Para lograr con éxito la liberación deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos: selección de la membrana, naturaleza química, morfología, tamaño de partícula, temperatura de transición, el grado de hinchamiento y de cruzamiento también influyen en la difusión de la membrana, aunque pueden disminuir la velocidad de liberación (Yañez *et al.*, 2002).

Los parámetros involucrados en una liberación prolongada exitosa se muestran en el **Diagrama 3.**



Diagrama 3. Parámetros que surgen de la liberación ingredientes activos controlados (Fuente: elaboración propia basada en información de Madene *et al.*, 2006)

Los métodos de liberación de las cápsulas se pueden llevar a cabo por disolución normal en agua, por esfuerzos de cizalla, temperaturas, reacciones químicas y enzimáticas o por cambios en la presión osmótica; esta liberación de componentes de una cápsula puede ser controlada por difusión de la pared de la cápsula o por una membrana que cubre la pared.

La eficiencia de la liberación controlada principalmente depende de la composición y estructura de la pared, pero también de las condiciones de operación durante la producción y uso de estas partículas (temperatura, pH, presión, humedad) (Fuchs *et al.*, 2006; Vos *et al.*, 2009).

Además de los parámetros anteriores, la liberación controlada está en función del tipo de polímero empleado que puede ser hidrofílico o lipídico. Los mecanismos fundamentales de liberación son la difusión y la erosión. La difusión se rige por la entrada del medio acuoso al interior del sistema donde disuelve al bioactivo y se difunde

a través del material polimérico, creando poros por los cuales, se libera el resto de los fármacos contenidos en los micros esferas. En la erosión se pone de manifiesto un mecanismo de liberación por relajación de las macromoléculas, lo cual está determinado por la biodegradabilidad intrínseca del polímero y las características del medio de disolución en que se encuentra. La erosión trae consigo el cambio constante de la geometría y como resultado de ello la liberación del principio activo estará influenciada por una combinación de ambos mecanismos (difusión/erosión) que no es más que la degradación de las esferas.

La liberación controlada de las cápsulas consta de tres etapas:

1. Liberación inicial del principio activo enlazado a la superficie o embebido en la región superficial de la M.E.
2. Liberación difusional del principio activo a través de la matriz del polímero y a través de los poros durante la degradación de la matriz.
3. Liberación erosional del principio activo por la desintegración de la matriz del polímero y disolución después que la matriz pierde su integridad y las cadenas del polímero, son degradadas a un tamaño lo suficientemente pequeñas como para ser solubilizadas.

Existen varios factores que afectan la liberación del principio activo desde estos sistemas. Entre ellos se encuentran la composición y masa molecular del polímero, el contenido de principio activo, el tamaño y porosidad de las microsferas y las características físico-químicas del principio activo (Fernández *et al.*, 2001).

Los principales mecanismos para controlar la liberación son los siguientes:

- **Mecanismo de liberación del centro activo:**

Se mencionan dos mecanismos fundamentales de liberación: Difusión y Erosión

- La Difusión: se rige por la entrega del medio acuoso al interior del sistema donde disuelve la cápsula y se difunde a través del material polimérico, creando poros por los cuales se libera el resto del material encapsulado contenido en las microsferas.
- En la Erosión se pone de manifiesto un mecanismo de liberación por relajación de las macromoléculas, lo cual está determinado por la biodegradabilidad intrínseca del polímero y las características del medio de disolución en que se encuentra. La

erosión trae consigo el cambio constante de la geometría y como resultado de ello la liberación del principio activo estará influenciada por una combinación de ambos mecanismos (difusión/erosión) que no es más que la degradación de las microesferas. (Albarrán, 2023). Como se ve en la **Figura 10**.

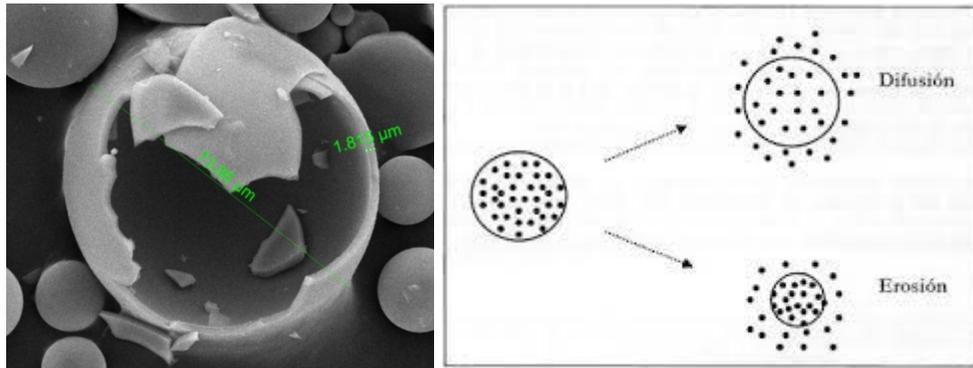


Figura 10: Rompimiento de microesfera. Y sistemas de control por difusión y erosión
(Imagen tomada de WILPOUR)

- **Difusión**

Este proceso de liberación es guiado por el gradiente de concentración y las fuerzas atractivas entre cadenas, como puentes de hidrógeno, fuerzas de Van der Waals, grado de entrecruzamiento y cristalinidad. Además, está controlado por la solubilidad y la permeabilidad del material central en el material protector. En los métodos físicos de encapsulación se busca la formación de una estructura amorfa metaestable, de baja permeabilidad al compuesto encapsulado, al oxígeno y otros compuestos, y con alta temperatura de transición vítrea. La permeabilidad del material protector cambia al someterse a condiciones específicas de temperatura y humedad. Los principios físico-químicos de la transición vítrea de estos materiales han sido estudiados, concluyendo que la liberación del centro activo se presenta en la transición del estado vítreo a estado gomoso, por calentamiento de la matriz. El material central se libera por difusión a una velocidad que aumenta con el incremento de la temperatura. La estabilidad de cápsula depende de que su temperatura de transición sea superior a la temperatura de almacenamiento. (Shekhar *et al.*, 2010).

8.2.6 Técnicas de encapsulación

Las técnicas de encapsulación pueden ser divididas en dos grupos: químicos y mecánicos (Madene, Scher y Desobry, 2006). En la **Figura 11** se observan los principales métodos que se utilizan para encapsular sustancias.

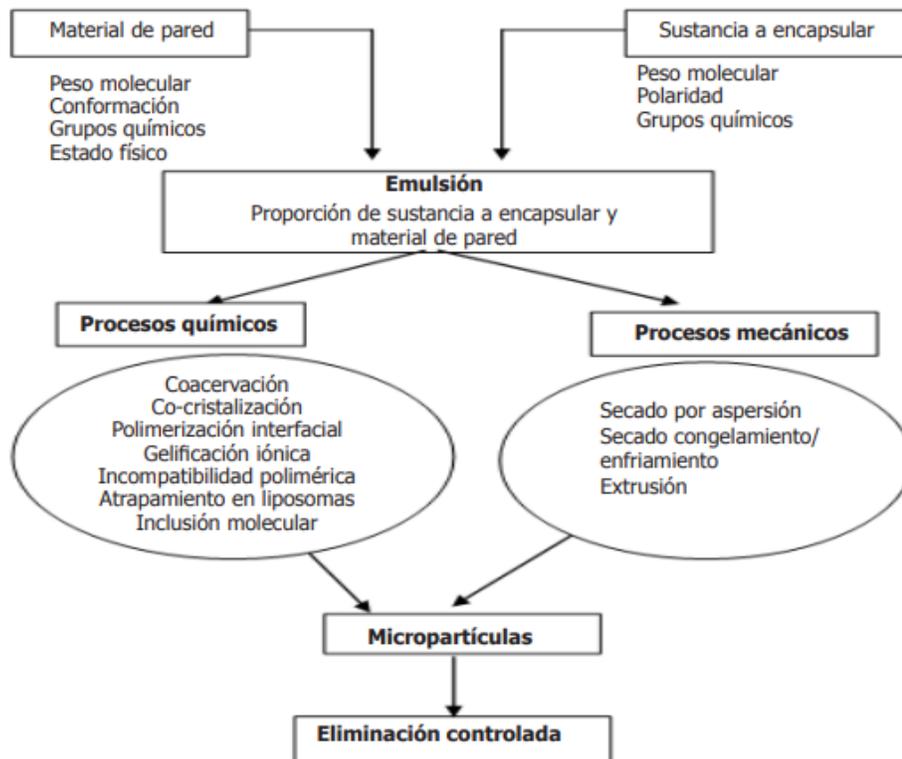


Figura 11. Ilustración esquemática de los diferentes procesos de microencapsulación (Madene, Scher y Desobry, 2006)

8.3 PROCESOS DE ENCAPSULACIÓN: Microencapsulación y Nanoencapsulación

8.3.1 Microencapsulación

La microencapsulación, desarrollada hace aproximadamente 60 años, se define como una tecnología de envasado de materiales sólidos, líquidos o gaseosos en cápsulas selladas en miniatura que pueden liberar su contenido a tasas controladas bajo condiciones específicas (Desai y Park, 2005; Vilstrup, 2001).

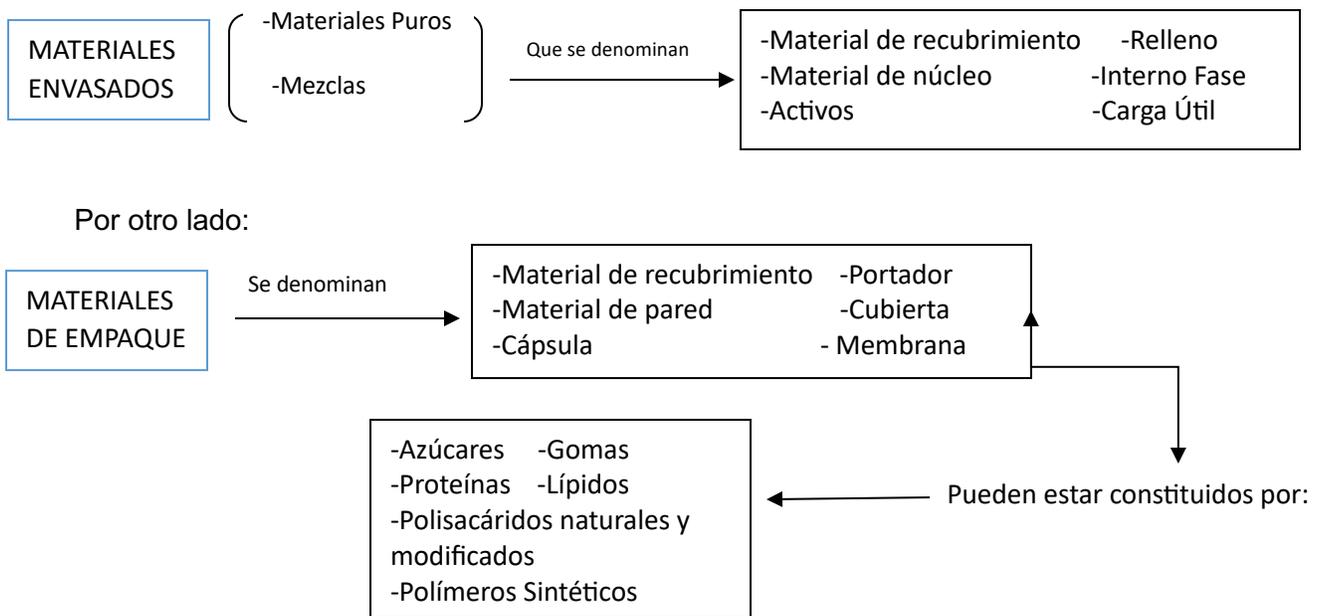


Diagrama 4. Materiales para la microencapsulación. Elaboración propia. Diagrama sintetizado, tomado de diferentes autores. (Gibbs, Kermasha, Alli y Mulligan, 1999; Mozafari, 2006).

Las microcápsulas son pequeñas vesículas o partículas que pueden tener un tamaño de submicras a varios milímetros (Dziezak, 1998). Se pueden producir muchas morfologías para la encapsulación, pero se observan con más frecuencia dos morfologías principales son: cápsula mononuclear, la cual tienen un solo núcleo envuelto por una capa, mientras que los otros son agregados, es decir que tienen muchos núcleos incrustados en una matriz (Schrooyen, van der Meer y De Kruif, 2001). Sus formas específicas en diferentes sistemas están influenciadas por las tecnologías de proceso y por los materiales del núcleo y la pared de los que están hechas las cápsulas. Como se observa en la **figura 12**.

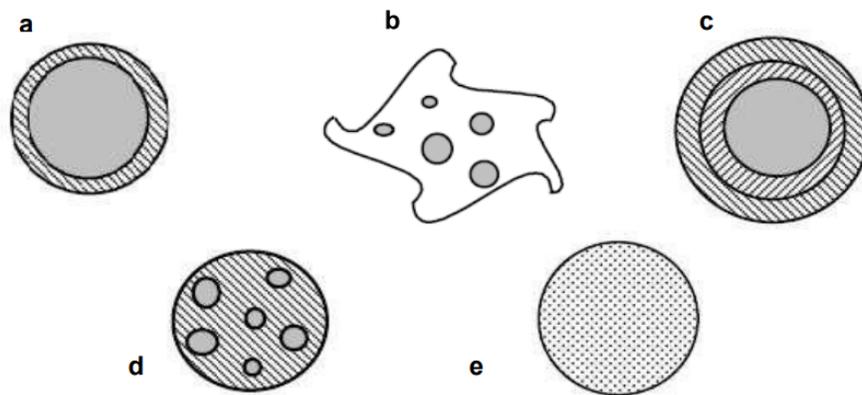


Figura 12. Estructura de los diferentes tipos de microcápsulas: a) estructura simple regular, b) estructura simple irregular, c) multipared, d) multinúcleo y e) matriz. (Modificado de Gibbs *et al.*, 1999).

Al realizar la microencapsulación, se deben conocer las propiedades que el centro activo puede proporcionar al producto final, esto para seleccionar el material pared más adecuado. Además de las diversas condiciones de proceso a las que el centro activo será sometido antes de ser liberado. Otras características importantes que se deben considerar son: la concentración óptima del centro activo, el tamaño de partícula final, así como el mecanismo de liberación del centro activo. (Augustin *et al.* 2008)

8.3.1.1 Tipos de Microcápsulas

El producto resultante de la microencapsulación depende en gran medida, del procedimiento que se haya empleado, así como de las propiedades del material de cubierta y de si el principio activo se encuentra disuelto, encapsulado y/o adsorbido en la cubierta misma (Saez *et al.*, 2007).

Las microcápsulas pueden clasificarse en tres categorías de acuerdo a su morfología (Ghosh, 2006).: Mostrados en el **Diagrama 5**.

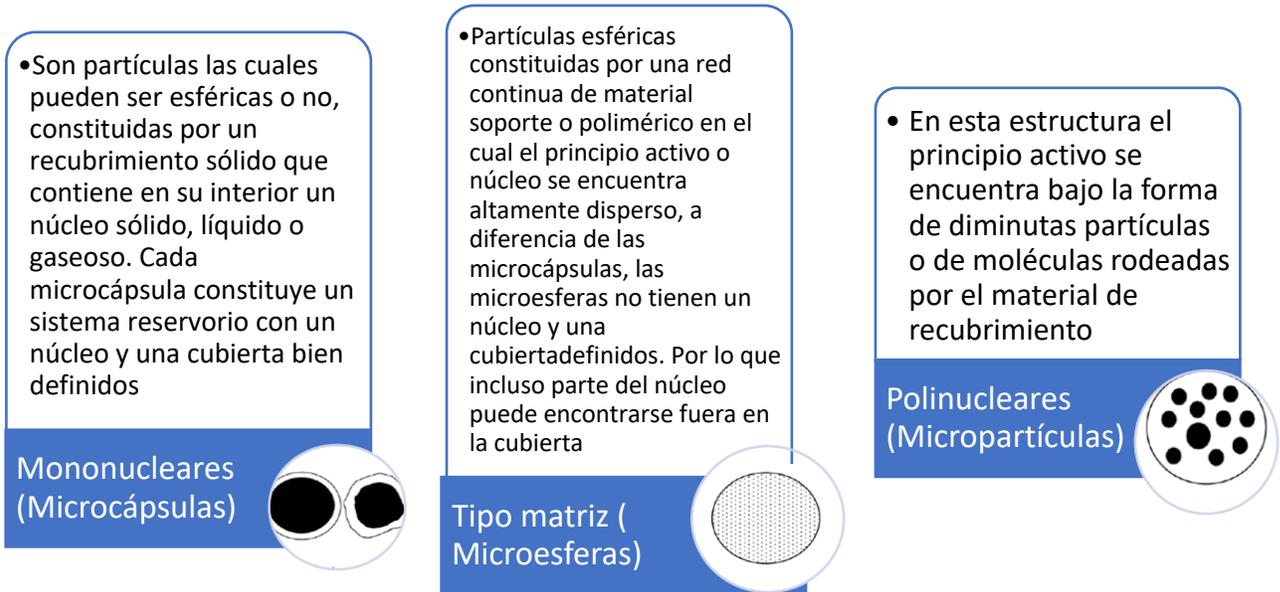
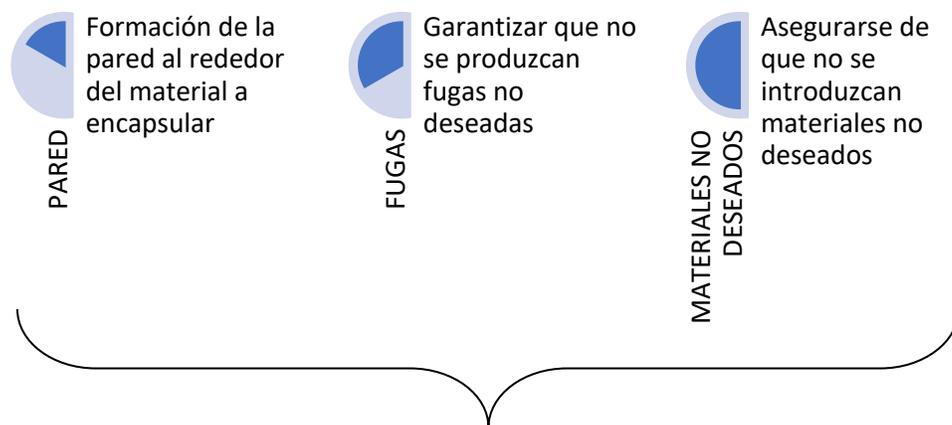


Diagrama 5. Clasificación de microcápsulas de acuerdo a su morfología. (Bautista, 2015).

Se utilizan varias técnicas para la encapsulación. En general, tres pasos están involucrados en la encapsulación de agentes bioactivos: Según Gibbset y Mozafariet, 2008, descritas a continuación en el **Diagrama 6**.



Incluyen

- Secado por aspersión
- Enfriamiento/enfriamiento por aspersión
- Extrusión
- Recubrimiento en lecho fluidizado
- Atrapamiento de liposomas
- Separación centrífuga de suspensión
- Coacervación
- Complejación de inclusión
- Liofilización
- Cocrystalización
- Emulsión
- Etc

Diagrama 6. Características que debe cumplir una cápsula. Información sintetizada (Agustín y Hemar, 2009; Desai y Park, 2005; Gibbset al.,1999).

Las nanoemulsiones aceite en agua (O/W), son sistemas compuestos por glóbulos de aceite dispersos en un medio acuoso, variando en tamaños de entre 20 y 500 nm. Para dispersar y estabilizar las nanogotas se utilizan distintos tipos de surfactantes que pueden ser iónicos y no iónicos. Las nanoemulsiones iónicas presentan una alta estabilidad debido a las repulsiones electroestáticas entre las superficies cargadas de las gotas, así pueden perdurar durante meses. Aunque las nanoemulsiones son sistemas cinéticamente estables, la estabilidad física a largo plazo es referida como una aproximación a la estabilidad termodinámica. (Silva *et*, al 2021). **Figura 13.**

El objetivo principal del encapsulado es proteger el material del núcleo de condiciones ambientales adversas, como los efectos no deseados de la luz, la humedad y el oxígeno, contribuyendo así a aumentar la vida útil del producto y promoviendo una liberación controlada del encapsulado (Shahidi y Han, 1993). En la industria alimentaria, el proceso de microencapsulación se puede aplicar por una variedad de razones, que han sido resumidas por Desai y Park (2005) como se muestra en el siguiente **Diagrama 7**:

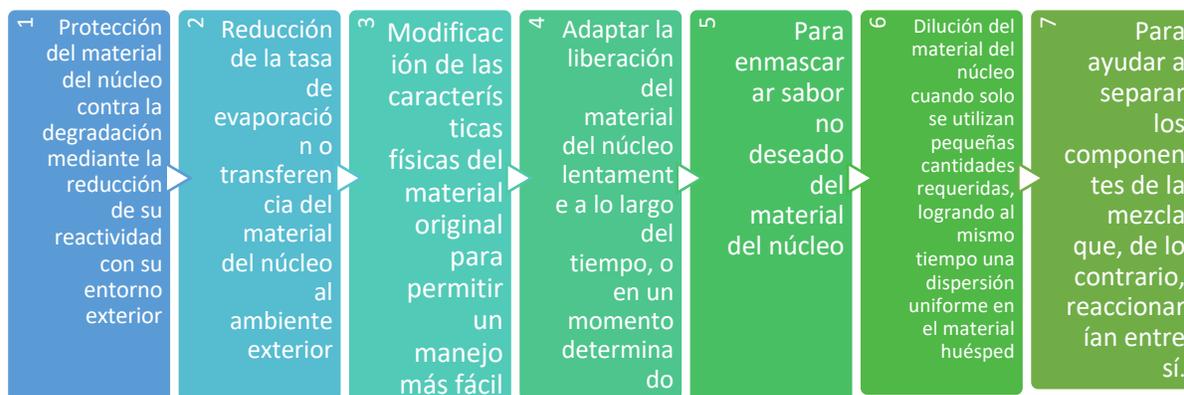


Diagrama 7. Razones por las que el proceso de encapsulación se aplica en la industria alimentaria. Elaboración propia. Fuente (Desai y Park 2005).

Los ingredientes alimentarios de acidulantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, lípidos, vitaminas y minerales, enzimas y microorganismos, se encapsulan mediante diferentes tecnologías (Desai y Park, 2005).

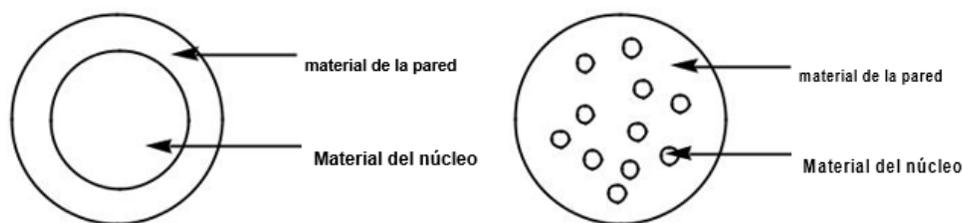


Figura 13: Dos formas principales de encapsulación: Cápsula mononuclear (izquierda) y agregado (derecha). Fuente: (Silva *et al*, 2021).

Recientemente, la investigación y aplicación de polifenoles han sido áreas de gran interés en las industrias de alimentos funcionales, nutracéutica y farmacéutica (Manach, Scalbert, Morand, Rémésy y Jiménez, 2004; Scalbert, Manach, Morand, Rémésy y Jiménez, 2005).

Los polifenoles constituyen uno de los grupos de metabolitos vegetales más numerosos y ubicuos, y son una parte integral de la dieta humana y animal que poseen un alto espectro de actividades biológicas, que incluyen funciones antioxidantes, antiinflamatorias, antibacterianas y antivirales. (Bennick, 2002; Haslam, 1996; Quideau y Feldman, 1996). Una gran cantidad de investigaciones preclínicas y datos epidemiológicos sugieren que los polifenoles vegetales pueden retrasar la progresión de ciertos tipos de cáncer, reducir los riesgos de enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, diabetes u osteoporosis, lo que sugiere que los polifenoles vegetales podrían actuar como posibles agentes quimiopreventivos y anticancerígenos en humanos (Artes y Hollman, 2005; Scalbert, y Saltmarsh, 2005; Scalbert, Manach *et al.*, 2005; Surh, 2003).

Desafortunadamente, las concentraciones de polifenoles que parecen efectivas “*in vitro*” son a menudo de un orden de magnitud superior a los niveles medidos *in vivo*. La eficacia de los productos nutracéuticos en la prevención de enfermedades depende de la preservación de la biodisponibilidad de los principios activos (Campana, 2001). Este es un gran desafío, ya que solo una pequeña proporción de las moléculas permanece disponible después de la administración oral, debido al tiempo de residencia gástrico insuficiente, la baja permeabilidad y/o solubilidad en el intestino, así como su inestabilidad en las condiciones encontradas en el procesamiento y almacenamiento de alimentos. (temperatura, oxígeno, luz), o en el tracto gastrointestinal (pH, enzimas, presencia de otros nutrientes), todo lo cual limita la actividad y los posibles beneficios para la salud de los componentes nutracéuticos, incluidos los polifenoles (Campana, 2001). Por lo tanto, la entrega de estos compuestos requiere que los formuladores y fabricantes de productos proporcionen mecanismos de protección que puedan mantener la forma molecular activa hasta el momento del consumo, y entregar esta forma al objetivo fisiológico dentro del organismo (Chen, Remondetto y Subirade, 2006). Algunas características fisicoquímicas y propiedades alimentarias de los principales polifenoles de diferentes fuentes vegetales están presentes en la **Tabla 6**, lo que demuestra su limitada estabilidad y solubilidad condicionada. Otro rasgo desafortunado de los polifenoles es su potencial sabor desagradable, como la astringencia, que debe enmascararse antes de incorporarse a los productos alimenticios (Haslam y Lilley, 1988).

La utilización de polifenoles encapsulados en lugar de compuestos libres puede superar los inconvenientes de su inestabilidad, aliviar sabores o sabores desagradables, así como mejorar la biodisponibilidad y la vida media del compuesto

"*in vivo*" e "*in vitro*". Ha habido una serie de revisiones o mini-revisiones recientes sobre la encapsulación de alimentos o ingredientes alimentarios (Agustín y Hemar, 2009; Desai y Park, 2005; de Vos, Faas, Spasojevic y Sikkema, 2010; Flanagan y Singh, 2006; Goin, 2004; Jafari, Assadpoor, He y Bhandari, 2008; Khaled y Jagdish, 2007; McClements, Decker, Park y Weiss, 2009; Mozafari, 2005; Mozafari, 2006; Mozafari et al., 2008; Pedro y Dado, 2009). Esta revisión se centra en la encapsulación de los polifenoles más utilizados, discutiendo su efectividad, variaciones, desarrollos y tendencias.

Tabla 6. Mejora de la biodisponibilidad de la curcumina oral mediante diferentes sistemas de administración novedosos.

FORMULACIÓN	TEMAS	DOSIS DE CÚRCUMA	PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS (CURCUMINA)	REFERENCIAS
Curcumina + piperina	H	2 g + 5 mg	6,92 ng/ml (media)	Anand, 2007
	H	4 g + 24 mg	136–176 ng/ml (rango)	Volak, 2013
	H	2 g/kg + 20 mg/kg	180 ng/mL a 0.75 h	Shobal, 2000
Curcumina + lecitina	H	400 mg	50,3 ± 12,7 ng/ml a 3,8 ± 0,6 h	Cuomo, 2011
	H	200 mg	24,2 ± 5,9 ng/ml a 4,2 ± 0,8 h	Cuomo, 2011
	H	400 mg	71 ng/ml (media)	Asher, 2017
Curcumina en nanopartículas hidrófilas	H	30 mg	1,8 ± 2,8 ng/ml	Sasaki H, 2011
	H	376 mg	27.3 ± 6.4 ng/mL a 1.4 h	Jäger, 2014
	H	30 mg	25,5 ± 12,2 ng/ml	Morimoto, 2013
	P	Dosis múltiples de 200 o 400 mg/día	324 ng/ml con una dosis de 200 mg de Theracurmin y 440 ng/ml con una dosis de 400 mg	millones Kanai,2013
	H	150 o 210 mg	189 ± 48 ng/ml con una dosis de 150 mg y 275 ± 7 ng/ml con una dosis de 210 mg	Kanai, 2012
Curcumina en partículas lipídicas sólidas	H	650 mg (135–195 mg de curcumina)	22,4 ng/ml a 2,4 h	Gota,2010
	P	De 2 a 4 g	30-40 ng/mL entre 2 y 4 h	Gota, 2010
Curcumina en sistema micelar	H	500 mg	1189 ng/mL a 1.1 h	Schiborr, 2014
	P	210 mg/día por 4 días	253 ng/mL (curcuminoides totales)	Franz, 2016
Misceláneo	H	500 mg Cureit	74,3 ng/ml	millones Jude, 2018
	H	4 × 500 mg cápsulas de Biocurcumax™	689.18 ng/g a 4.6 h	millones Antony B., 2008

Fuentes: (Agustín y Hemar, 2009).

8.3.2 Nanoencapsulación

La nanoencapsulación es un proceso que implica el atrapamiento de agentes bioactivos dentro de materiales de soporte con una dimensión a nanoescala. Las aplicaciones de las nanotecnologías relacionadas con los alimentos ofrecen una amplia gama de beneficios para el consumidor. Los materiales utilizados como recubrimiento a nanoescala más adecuados para aplicaciones alimentarias son los hidratos de carbono, lípidos y proteínas. El uso de esta tecnología permite la reducción en el uso de conservantes, sal, grasa, tensioactivos, etc., permite el desarrollo y mejoramiento de sabores, texturas y sensaciones en la boca a través del procesamiento a nanoescala de los productos alimenticios. Estas técnicas también permiten incrementar la estabilidad de compuestos sensibles como vitaminas, disminuir la evaporación y la degradación de bioactivos volátiles como aromas y sabores; también se usa para enmascarar sabores desagradables como los polifenoles; también limita la exposición de ácidos grasos insaturados al oxígeno o la luz (Fathi *et al.*, 2012).

Las nanoformulaciones también pueden mejorar la ingesta, absorción y biodisponibilidad de los nutrientes y suplementos en el cuerpo, en comparación con los equivalentes a granel. Las enormes demandas para la producción de alimentos funcionales con mayor valor nutricional, dosis más baja de conservantes sintéticos y mejores características organolépticas pronostican innumerables aplicaciones de nanoencapsulación en la elaboración de alimentos. Esta tecnología permite el envasado de alimentos con nuevos materiales poliméricos más ligeros y fuertes para mantenerlos comestibles, frescos y seguros durante el transporte y almacenamiento. Actualmente, los nano-productos, están enfocados al envasado y productos de alimentos con efectos benéficos para la salud. Las áreas de crecimiento más prometedoras identificadas para el futuro cercano incluyen empaques activos y/o inteligentes de principios activos benéficos para la salud y de alimenticios funcionales (Fathi *et al.*, 2012).

8.4 PRINCIPALES TÉCNICAS DE ENCAPSULACIÓN

8.4.1 Secado por aspersión

La encapsulación por secado por aspersión se ha utilizado en la industria alimentaria desde finales de la década de 1950. Debido a que el secado por aspersión es una operación económica, flexible y continua, y produce partículas de buena calidad, es la técnica de microencapsulación más utilizada en la industria alimentaria y se usa típicamente para la preparación de aditivos y sabores alimentarios secos y estables (Desai y Park, 2005). Para fines de encapsulación, se hidratan almidón modificado, maltodextrina, goma u otras sustancias para usarlas como materiales de pared. El material del núcleo para la encapsulación se homogeneiza con los materiales de la pared. Luego, la mezcla se alimenta a un secador por aspersión y se atomiza con una boquilla o rueda giratoria. El agua se evapora por el contacto del aire caliente con el material atomizado. Luego, las cápsulas se recolectan después de que caen al fondo de la secadora (Gibbs *et. al.*, 1999).

Una limitación de la tecnología de secado por aspersión es el número limitado de materiales de cubierta disponibles, ya que el material de cubierta debe ser soluble en agua a un nivel aceptable (Desai y Park, 2005). Las maltodextrinas se utilizan ampliamente para la encapsulación de sabores (Bandari, 2007), que también se utilizan para la encapsulación de polifenoles. Los extractos etanólicos de zanahorias negras, que contienen un alto nivel de antocianinas ($125 \pm 17,22$ mg/100 g), se han secado por aspersión utilizando maltodextrinas como vehículo y agentes de recubrimiento (Ersus y Yurdagel, 2007). Altas temperaturas de entrada de aire (>160-180 °C) provocó mayores pérdidas de antocianinas, mientras que la maltodextrina de 20-21 DE dio el mayor contenido de antocianinas en polvo al final del proceso de secado (Ersus y Yurdagel, 2007). La maltodextrina también se puede mezclar con goma arábiga como material de pared. Se ha utilizado una mezcla de maltodextrina (60%) y goma arábiga (40%) para la encapsulación de procianidinas de semillas de uva (Zhang, Mou y Du, 2007). La relación entre la sustancia del núcleo y el material de la pared fue de 30:70 p/p, mientras que la concentración de la suspensión fue del 20 % p/v. La eficiencia de encapsulación fue de hasta el 88,84 % y la procianidina no cambió durante el secado. Evidentemente, la estabilidad de los productos mejoró mediante el secado por pulverización.

El quitosano también se ha utilizado como material de pared en el secado por aspersión de extracto de hoja de olivo (OLE) (Kosaraju, D'ath y Lawrence, 2006). El porcentaje de carga de compuestos polifenólicos fue del 27% y las microesferas cargadas con OLE normalmente tenían una morfología de superficie suave. Los resultados de la espectroscopia FTIR indicaron que la mayoría de los OLE en la microesfera de quitosano estaban físicamente encapsulados en la matriz de quitosano. (Chiou y Langrish 2007) introdujo la fibra de cítricos como agente encapsulante para el secado por aspersión de bioactivos extraídos *Hibiscus sabdariffa L.* Los principales compuestos bioactivos en *H. Sabdariffa L.* son los polifenoles, o más concretamente, los complejos de antocianinas. La presencia del material bioactivo en las fibras no pareció afectar significativamente el tamaño o la forma del producto. Los resultados demostraron que las fibras de frutas naturales podrían ser un vehículo de reemplazo potencial para los materiales pegajosos de secado por aspersión. Este proceso de encapsulación combinó dos productos (fibra de fruta y polifenoles) en un alimento funcional multipropósito, creando un producto nutracéutico novedoso adecuado para una variedad de aplicaciones en la fabricación de alimentos funcionales (Chiou y Langrish, 2007). **Tabla 7.**

Más recientemente, se han estudiado los efectos de los auxiliares de secado que comprenden dióxido de silicio coloidal (tixosil 333), maltodextrina y almidón en el secado por aspersión de extracto de soja (Georgetti, Casagrande, Souza, Oliveira y Fonseca, 2008). El producto resultante, al que se añadió tixosil 333, mostró una menor degradación de su contenido de polifenoles y una menor reducción de su actividad antioxidante, lo que sugiere que la correcta selección de los excipientes de secado es un paso importante para garantizar la estabilidad y la calidad del producto terminado. Los resultados también indicaron que la temperatura del gas de entrada tuvo un efecto significativo en el contenido total de polifenoles, proteínas y genisteína de los extractos secos (Georgetti *et al.*,2008). Otro material de pared utilizada con éxito para la encapsulación de polifenoles fue la emulsión de proteína-lípido (caseinato de sodio-lecitina de soja), que se ha utilizado en el secado por aspersión de extracto de semilla de uva, extracto de polifenol de manzana y extracto de hoja de olivo. (Kosaraju, Labbett, Emin, Konczak y Lundin, 2008). La microscopía óptica y el análisis de distribución de tamaño de partícula indicaron que todas las partículas encapsuladas tenían morfología esférica y distribución de tamaño uniforme. Los estudios de actividad de eliminación de radicales demostraron una retención significativa de la actividad antioxidante después de la encapsulación mediante el proceso de secado por aspersión (Kosaraju *et al.*,2008).

Tabla 7. Tendencias en ciencia y tecnología de alimentos 21

Grupos Polifenoles	Ejemplos	Fuentes	Propiedades
Antocianidinas	Cianidina, delphinidina, malvidina, pelargonidina, peonidina, petunidina y sus glucósidos.	Frutas, Flores	Pigmentos naturales; Altamente sensible a la temperatura, oxidación, Ph y luz; Soluble en agua.
Catequinas	Catequina, epicatequina, galocatequina, epigalocatequina y galato de epigalocatequina.	Té	Sensibles a la oxidación, luz y pH; astringente y amargo; Ligeramente soluble en agua
Flavanonas	Hesperetina, hespereridina, homoeriodictiol, naringenina, naringina.	Agrios.	Sensibles a la oxidación, luz y pH; Agliconas insolubles pero glucósidos solubles en agua, Pigmentos naturales; sensible a la oxidación y al pH.
Flavonas	Apigenina, luteolina, tangeritina.	Fruta, Vegetales.	Agliconas poco solubles pero glucósidos solubles en agua, sensible a la oxidación, luz y pH.
Flavonoides	Kaempferol, miricetina, quercetina y sus glucósidos.	Fruta, Vegetales.	Agliconas poco solubles pero glucósidos solubles en agua.
Isoflavonas	Daidzeína, genisteína, gliciteína.	Soja, cacahuates.	Sensible al pH alcalino; astringente y amargo; olor a soja; Soluble en agua.
Ácido Hidroxibenzoico	Ácido gálico, pag-hidroxi benzoico, ácido vainílico.	Bayas, té, trigo.	Sensible a la temperatura, oxidación ph y luz; Muy soluble en agua.
Ácido Hidroxicinámico	Ácido cafeico, ácido ferúlico, pag-ácido cumárico, ácido sinápico.	Fruta, avena, arroz.	Sensible a la oxidación y pH; Muy poco soluble en agua.
Lignanos	Pinoresinol, podofilotoxina, esteganacina.	Lino, sésamo, vegetales	Relativamente estable en condiciones normales; sabor desagradable; Soluble en agua.
Taninos (Proantocianidinas)	Castalín, pentagalolil glucosa, procianidinas.	Té, bayas, vinos, chocolate.	Sensible a altas temperaturas y oxidación; astringente y amargo; Solible en agua.

Fuente: Fang, Bhandari, 2010

8.4.2 Procesos Químicos

8.4.2.1 Coacervación:

Consiste en un soluto polimérico separado en forma de pequeñas gotas líquidas, que constituye el coacervado. La deposición de este coacervado alrededor de las partículas insolubles dispersas en un líquido forma cápsulas incipientes, que por una gelificación apropiada da las cápsulas finales (Madene, Scher y Desobry, 2006). Es un fenómeno que se presenta en soluciones coloidales y se considera como el método original de encapsulación. Las estrategias para inducir la coacervación dependen principalmente de las características fisicoquímicas del polímero y del centro a recubrir.

Durante la coacervación, la separación de fases es inducida por la adición lenta de un “no-solvente” sobre una solución del polímero formador de cubierta, conteniendo suspendido el material que va a encapsularse. Se entiende por “no-solvente” aquel disolvente que es miscible con el disolvente del polímero y en el cual el polímero es insoluble. A medida que se adiciona el no solvente se provoca la insolubilización del polímero, el cual, a su vez se va depositando alrededor de las partículas presentes en suspensión. Al final del proceso, se añade un volumen elevado del no-solvente con la finalidad de endurecer las microcápsulas (Villamizar y Martínez, 2008). Generalmente, el material central utilizado en la coacervación debe ser compatible con el polímero del recipiente y ser insoluble (o apenas insoluble) en el medio de coacervación. Esta técnica puede ser simple o compleja. La técnica simple involucra solamente un tipo de polímero con la adición de agentes fuertemente hidrofílicos a la solución coloidal. La compleja se caracteriza por ser altamente inestable a agentes químicos, como glutaraldehído (Madene, Scher y Desobry, 2006). Para la encapsulación este proceso ha sido extensivamente utilizado para la producción de microcápsulas de alcohol polivinilo, gelatina-acacia y varios otros polímeros (Maji *et al.*, 2007).

El proceso de microencapsulación por coacervación consta de las siguientes etapas:

- **Dispersión:** se realiza la agitación de la sustancia que se va a encapsular (líquido o partículas sólidas) en una solución del polímero/s formador/es de pared.
- **Inducción:** se induce la coacervación por alguno de los procedimientos señalados. Se observa que el sistema sufre una opalescencia y, al microscopio óptico, las

gotas microscópicas de coacervado presentan una apariencia semejante a la de una emulsión.

- **Deposición:** adsorción de las gotas de coacervado alrededor del compuesto que se va a encapsular. El sobrenadante, en principio turbio, se va clarificando a medida que transcurre el proceso de coacervación.
- **Coalescencia:** las gotas microscópicas de coacervado forman una cubierta continua alrededor de los núcleos.
- **Endurecimiento:** se somete al sistema a un enfriamiento, y se añade (de manera opcional) un agente reticulante, con lo que se logra dar rigidez a la cubierta de coacervado.

Finalmente, las micros cápsulas obtenidas son aisladas por centrifugación o filtración. La coacervación puede ser en fase acuosa o en fase orgánica.

-Coacervación en fase acuosa; Este método implica la utilización de agua como disolvente y un polímero hidrosoluble como material de recubrimiento, y permite la encapsulación de compuestos insolubles en agua. El compuesto de interés es dispersado directamente en la solución polimérica o en un aceite que es a su vez emulsionado en la solución polimérica. Este tipo de coacervación puede ser simple o compleja, dependiendo principalmente de la cantidad de polímeros utilizados. En el caso de una coacervación acuosa simple, se utiliza un único polímero para formar la cápsula, mientras que, en la compleja, el proceso de separación de fases tiene lugar de forma espontánea cuando en un medio acuoso se mezclan dos o más polímeros que presentan cargas opuestas (policación y polianión), como consecuencia de la atracción electrostática que sufren.

-Coacervación en fase orgánica: Esta técnica utiliza polímeros solubles en disolventes orgánicos. El polímero se disuelve bajo determinadas condiciones en un disolvente orgánico de naturaleza apolar y el material que se va a encapsular se suspende o emulsiona en la solución polimérica. A continuación, por el procedimiento descrito se produce la desolvatación del polímero que se deposita alrededor del núcleo.

8.4.2.2 Liposomas

Se trata de micropartículas compuestas básicamente por lípidos y agua. Se elaboran con moléculas anfifílicas que poseen sitios hidrofóbicos (p.ej. lecitina). Si el material a

encapsular es hidrofílico, se agrega en la fase acuosa, mientras que, si es lipofílico, se agrega en el solvente orgánico. (Yañez *et.al.* 2002).

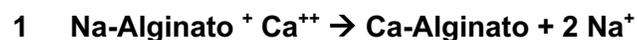
8.4.2.3 Gelificación iónica

Gelificación de alginato sódico (polianión) con cloruro cálcico (catión):

El proceso de formación del gel se inicia a partir de una solución de sal de alginato y una fuente de calcio externa o interna desde donde el ión calcio se difunde hasta alcanzar la cadena polimérica, como consecuencia de esta unión se produce un reordenamiento estructural en el espacio resultando en un material sólido con las características de un gel. El grado de gelificación depende de la hidratación del alginato, la concentración del ión calcio y el contenido de los G-bloques (Funami *et al.*, 2009). La transición sol-gel se ha visto esencialmente controlada por la habilidad de introducir el ión vinculante al alginato. También se ha observado que la cinética de gelificación y las propiedades del gel pueden depender del tipo de contracción, es decir, el ión monovalente de la sal de alginato (K o Na). De hecho, se ha encontrado que los alginatos de potasio presentan un proceso de transición sol-gel más rápido respecto a los alginatos de sodio preparados a bajas concentraciones calcio. Y a pesar que los geles de alginato de calcio obtenidos mostraron semejante estabilidad a simple vista, al ser analizadas sus propiedades reológicas se evidenciaron marcadas diferencias en los módulos elásticos; siendo menores los valores de módulos elásticos para los geles preparados a partir del alginato de sodio que en aquellos con alginato de potasio. En este sentido, se ha señalado que este aspecto de las propiedades viscoelásticas de los geles puede ser contrarrestado utilizando alginatos con mayor composición de ácido gulurónico en su estructura (Draget, 2000).

El método consiste en suspender el compuesto que se va a encapsular en una solución acuosa de alginato sódico, adicionando la mezcla, mediante goteo, sobre una solución de cloruro cálcico, que se encuentra sometida a una velocidad de agitación adecuada. Al entrar la gota de alginato sódico en contacto con el calcio, se produce la gelificación instantánea de la misma, obteniéndose una membrana de alginato cálcico que es insoluble en agua, pero permeable. (Empresarial, 2016).

La reacción que tiene lugar es:



- 1.- Preparar 100 mL. de una solución acuosa de alginato sódico 2% p/v.
- 2.- Suspender en la solución anterior el principio activo a encapsular.
- 3.- Preparar 150 mL de una solución de cloruro cálcico (contraíón) en exceso al 5% p/v y mantenerla en agitación magnética (750 rpm)
- 4.-Con jeringa y aguja gotear la solución de alginato sódico con el principio activo sobre la solución del contraíón, siempre bajo agitación magnética (750 rpm)
- 5.-Finalizado el goteo seguir la agitación del sistema durante 2 h.
- 6.-Filtrar las micropartículas obtenidas y secarlas en estufa a 37°C hasta peso constante.

Los mecanismos de gelificación iónica se han llevado a cabo fundamentalmente por dos procesos: la gelificación externa y la gelificación interna.

8.4.2.4 Las dos técnicas de gelificación:

Gelificación externa:

El proceso de gelificación externa ocurre con la difusión del ión calcio desde una fuente que rodea al hidrocoloide hacia la solución de alginato de pH neutro. La formación del gel se inicia en la interfase y avanza hacia el interior a medida que la superficie se encuentra saturada de iones calcio, de manera que el ión sodio proveniente de la sal de alginato es desplazado por el catión divalente solubilizado en agua. Este interacciona con los G-bloques de diferentes moléculas poliméricas, enlazándolas entre sí. Aunque, la fuente de calcio más usada ha sido el CaCl_2 debido a su mayor porcentaje de calcio disponible, existen otras sales empleadas con menor frecuencia tales como el acetato monohidratado y el lactato de calcio (Helgerud *et al.*, 2010). El tamaño de partícula no puede ser bien controlado y las partículas tienden a coagular en grandes masas antes de adquirir la consistencia apropiada. Además, el tamaño de partícula que se obtiene es grande entre 400 μm . y 1 mm. (Villena *et al.*, 2009). Básicamente, la solución de alginato se extruye y gotea sobre una solución con iones Ca^{2+} , como puede verse en la **figura 14**.

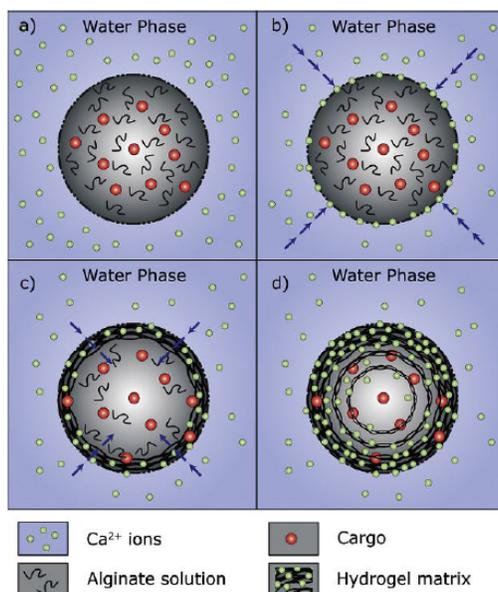


Figura 14: Proceso de Gelificación Iónica.

Tras el contacto, los iones de Ca²⁺ empiezan a reticular con las cadenas de polímero en la periferia de la gotita de alginato, formándose una membrana semisólida que encierra la gotita con un núcleo líquido (Zhang *et al.*, 2006). Al aumentar el tiempo de inmersión, se produce una mayor difusión de Ca²⁺ a través de la membrana, lo que provoca la solidificación del núcleo de las gotitas.

Como resultado, se forma una esfera de alginato en el que la carga se enreda al azar dentro de las matrices reticuladas.

Gelificación interna:

El proceso de gelificación interna consiste en la liberación controlada del ión calcio desde una fuente interna de sal de calcio insoluble o parcialmente soluble dispersa en la solución de alginato de sodio. Donde la liberación del ión calcio puede ocurrir de dos formas, si se tiene una sal de calcio insoluble a pH neutro pero soluble a pH ácido, por lo que es necesario adicionar un ácido orgánico que al difundirse hasta la sal permita la acidificación del medio consiguiendo solubilizar los iones calcio. En este caso, las sales de calcio más empleadas son el carbonato de calcio y el fosfato tricálcico, y en casos específicos el fosfato dicálcico y el citrato tricálcico. Para la acidificación del medio se cuenta con ácidos orgánicos como el acético, adípico y el glucono delta-lactona. Si la sal de calcio es parcialmente soluble, el proceso de gelificación interna consiste en la adición a la mezcla alginato-sal de calcio, un agente secuestrante como el fosfato, sulfato o citrato de sodio. Al adicionar un secuestrante

este se enlaza con el calcio libre retardando así el proceso de gelificación, el sulfato de sodio ha sido comúnmente el más empleado debido a su bajo costo y conveniente solubilidad. Los mecanismos de gelificación iónica son descritos en la **Figura 15** (Helgerud *et al.*, 2010).

La principal diferencia entre el mecanismo de gelificación externa e interna es la cinética del proceso. Si lo que se pretende es el control de la transición sol-gel, en el proceso de gelificación externa los factores a manipular son la concentración de calcio y composición del polímero. Mientras que, para el proceso de gelificación interna se deben considerar la solubilidad y concentración de la sal de calcio, concentración del agente secuestrante y del ácido orgánico empleado (Draget, 2000).

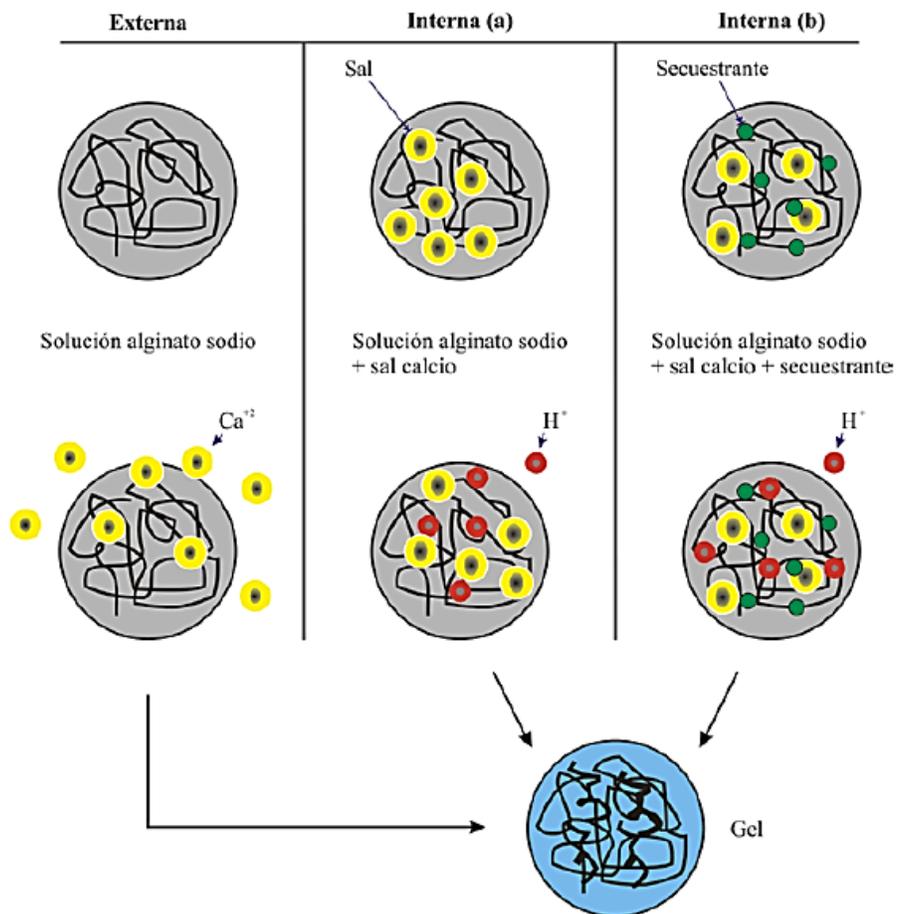


Figura 15. Mecanismos de gelificación iónica (a) Sal insoluble. (b) Sal parcialmente soluble.

8.4.3 Encapsulación por extrusión

La técnica consiste en la formación de gotas de la solución de alginato que contiene el componente a encapsular al hacer pasar dicha solución por un dispositivo extrusor de tamaño y velocidad de goteo controlado. Estas gotas caen sobre un baño que contiene la fuente del ión divalente, quien induce la gelificación mediante el mecanismo de gelificación externa (Chan *et al.*, 2009). La principal limitación presentada por esta técnica ha sido el gran tamaño de las microcápsulas, lo cual depende del diámetro de la boquilla del dispositivo extrusor. Entre otras desventajas, la dificultad de producción a gran escala debido a que la formación de las microcápsulas se logra una a una lo cual trae como consecuencia largos tiempos de gelificación (Mofidi *et al.*, 2000). Adicionalmente, es de considerar aspectos que influyen en su forma esférica y tamaño como la distancia de separación de la boquilla al baño, el efecto de la gravedad y la tensión superficial de la solución que induce la gelificación (Chan *et al.*, 2009). A pesar de todos estos factores, la técnica de microencapsulación por extrusión ha sido empleada tradicionalmente al permitir la producción de microcápsulas con tamaños uniformes. Como ejemplo, en la **Figura 16** se muestran diferentes tipos de dispositivos extrusores para la preparación de microcápsulas (Zuidam y Shimoni, 2010).

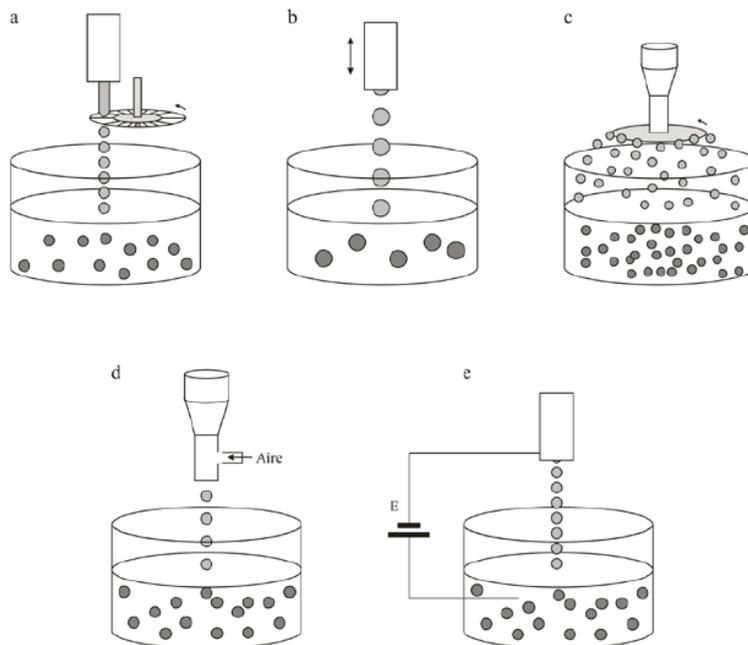


Figura 16.- Tipos de dispositivos extrusores. a: Atomizador con corte sistemático del chorro. b: Boquilla vibratoria. c: Disco atomizador. d: Flujo de aire coaxial. e: Potencial electroestático.

8.4.4 Encapsulación en emulsión

La técnica de encapsulación en emulsión se ha definido como el proceso de dispersión de un líquido en otro líquido inmiscible donde la fase dispersa consta de la matriz que incluye el componente a encapsular. La adición de un tensioactivo, mejora la formación y estabilidad de la emulsión, así como la distribución de tamaño de las gotas (Poncelet, 2001; de Vos *et al.*, 2010). En este sentido, la preparación de microcápsulas por emulsificación puede llevarse a cabo empleando el mecanismo de gelificación externa o interna. Para el primer caso, la gelificación externa en emulsión consta en la dispersión de una mezcla solución de alginato-componente en una fase continua no acuosa, seguido de la adición de una fuente de calcio, que al difundirse a la fase dispersa inicie la gelificación permitiendo la encapsulación, y a su vez, la desestabilización de la emulsión para la separación de las cápsulas formadas. Mientras que, la técnica en emulsión por gelificación interna se fundamenta en la liberación del ión calcio desde un complejo insoluble o parcialmente soluble en cuyo caso se adiciona un agente secuestrante, contenido en una solución de alginato-componente el cual es dispersado en una fase continua no acuosa generando una emulsión agua en aceite (W/O) (Gouin, 2004; Chan *et al.*, 2006). La liberación del ion calcio ocurre con la adición de un ácido orgánico soluble en la fase continua que al difundirse disminuye el pH del medio solubilizando la sal y produciendo la gelificación. Las técnicas de microencapsulación en emulsión se describen en la **Figura 17** (Champagne y Fustier, 2007).

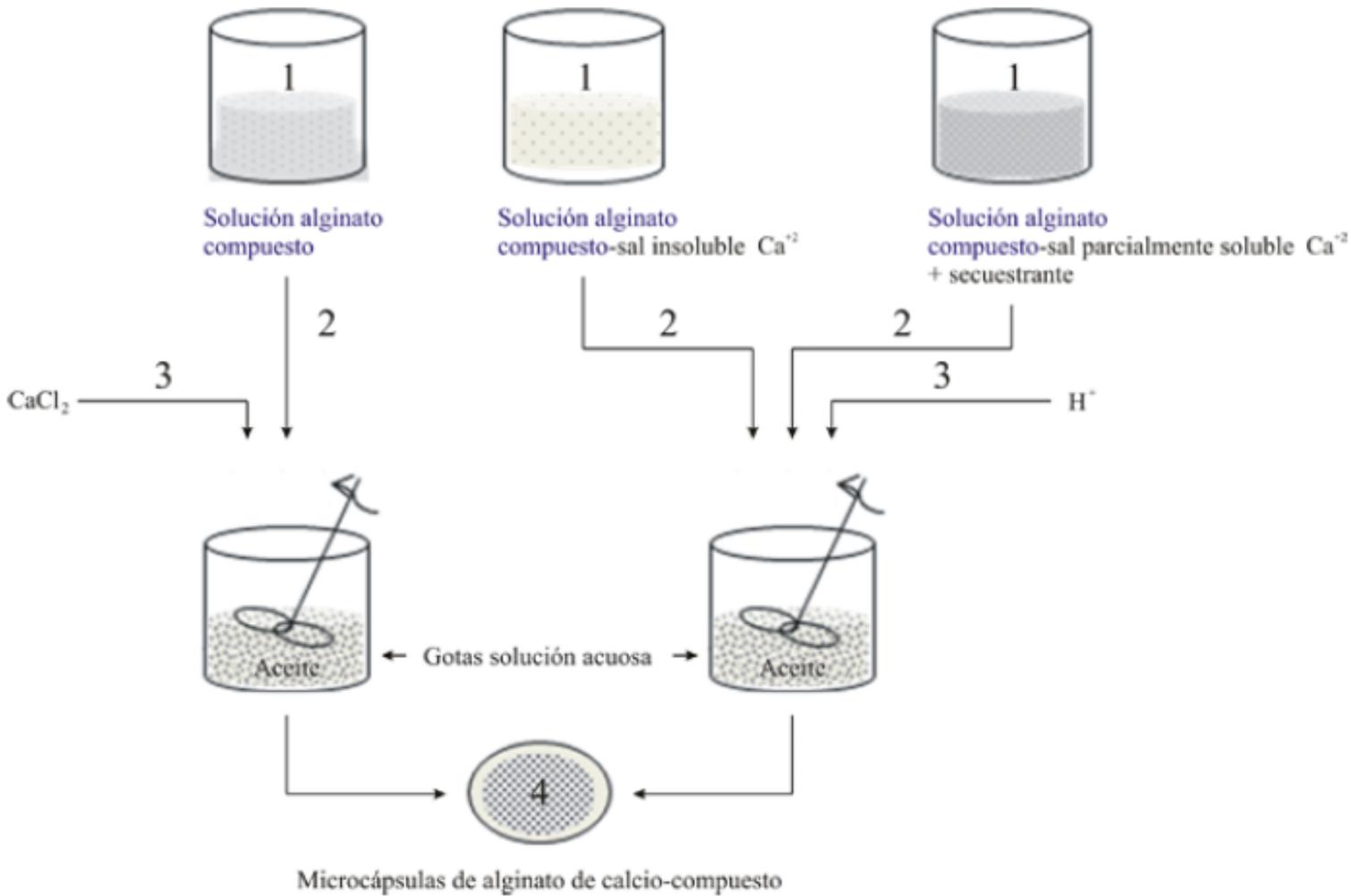


Figura 17.- Técnica de microencapsulación en emulsión.

8.5 Calidad de las cápsulas obtenidas por los métodos de encapsulación

Caracterización del coacervado encapsulado. Tamaño, diámetro, peso, volumen, capacidad antioxidante, descripción de la cinética de liberación bajo condiciones “*in vitro*”.

La encapsulación por coacervación es una de las técnicas más caras pero muy útil, (Saravanan y Panduranga, 2010) desarrollaron encapsulados con pectina y grenetina por la técnica de coacervación usando alginato. La grenetina tiene la capacidad de producir hidrogeles firmes en un rango amplio de pH y puede reaccionar con los polifenoles generando una matriz compleja, probablemente los polifenoles actúan como puentes de

unión y la concentración de la solución de cloruro de calcio determina la rigidez del gel de alginato, conociéndose este proceso como gelificación ionotrópica. El tiempo de inmersión influye directamente en la rigidez y en la porosidad del alginato (Rowe, Sheskey, y Quinn, 2009).

Una de las pruebas más importantes a las que son sometidos los encapsulados es la cinética de liberación que en muchas ocasiones se realiza en condiciones “*in vitro*”, estos resultados predicen con mayor precisión el tiempo de liberación del ingrediente activo encapsulado, es decir, su bioaccesibilidad, que por ende favorece una mayor biodisponibilidad (Parada y Aguilera, 2007).

8.6 MÉTODOS DE LA DETERMINACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE “*In vitro*” DE LA CÚRCUMA Y LA VALORACIÓN DE SUS EFECTOS “*In vivo*”

Los métodos de determinación de la actividad antioxidantes se basan en comprobar cómo un agente oxidante induce daño oxidativo a un sustrato oxidable, daño que es inhibido o reducido en presencia de un antioxidante. Esta inhibición es proporcional a la actividad antioxidante del compuesto o la muestra. Por otra parte, hay ensayos que se basan en la cuantificación de los productos formados tras el proceso oxidativo.

Los distintos métodos difieren en el agente oxidante, en el sustrato empleado, en la medida del punto final, en la técnica instrumental utilizada y en las posibles interacciones de la muestra con el medio de reacción. Además, los objetivos de los diferentes métodos de medida son diversos. Entre ellos señalamos la medida de la resistencia de un alimento a la oxidación, la evaluación cuantitativa del aporte en sustancias antioxidantes o la evaluación de la actividad antioxidante del plasma una vez ingerido el alimento (Frankel, 2000; Arnao, 1999).

Los métodos “*in vitro*” son útiles para comparar la actividad antioxidante de diferentes muestras de alimentos. Los resultados son limitados desde un punto de vista nutricional, ya que no reproducen la situación fisiológica. Para alcanzar una mayor aproximación algunos ensayos incluyen radicales relevantes en los sistemas biológicos (O_2 , H_2O_2 , ROO^\cdot , OH^\cdot) (Wayner, 2000).

Por otra parte, la actividad antioxidante de un alimento “*in vitro*” difiere de su efecto antioxidante “*in vivo*”, ya que las transformaciones metabólicas que sufren los compuestos

antioxidantes en el organismo modifican su actividad. Ciertos compuestos fenólicos poliméricos que presentan una baja actividad “*in vitro*” pueden, sin embargo, contribuir a la capacidad antioxidante del plasma después de su transformación metabólica en compuestos más simples. Así, dos muestras de té verde y negro, que daban resultados muy diferentes en experiencias “*in vitro*”, produjeron, tras su consumo, un incremento similar en la capacidad antioxidante del plasma (Ghiselli, 2000). Por ello es importante tener en consideración aspectos como el grado de absorción de los compuestos, los productos del metabolismo que generan y la actividad de estos.

Las medidas “*in vivo*” pueden reflejar las posibles interacciones entre los distintos componentes de la dieta. Sin embargo, existen numerosos aspectos aún desconocidos en las medidas “*in vivo*”, como el modo de acción de los radicales dentro de los compartimentos celulares y si los compuestos antioxidantes se transportan al interior de estos (Antolovich, 2002).

8.6.1 Metodologías de determinación de la capacidad antioxidante

Hay métodos (TRAP, ABTS, FRAP) que cuantifican la actividad antioxidante el porcentaje de inhibición a un tiempo fijo, con el handicap de que distintos antioxidantes pueden tener un mismo porcentaje a un tiempo dado pero distinto a otro tiempo determinado. Otros métodos miden la extensión del tiempo de inhibición a un porcentaje de inhibición fijo (Arnao, 1999). En cambio, el ensayo ORAC desarrolla la reacción de la especie reactiva con el sustrato oxidable hasta el final y usa la técnica del área bajo la curva de descenso (AUC) para la cuantificación, que integra los porcentajes de inhibición sobre el período de tiempo completo que dura la inhibición. **Tabla 8.**

Siendo la cúrcuma un alimento de sustrato hidrosoluble, los métodos de medida de actividad antioxidante basados en especies hidrosolubles son de elección. En el caso de métodos “*in vitro*”, si el objetivo es realizar un screening de actividades antioxidantes de los diferentes métodos de encapsulación para identificar cual es más eficaz, los métodos ABTS y DPPH son buenas elecciones, debido a su facilidad de uso y accesibilidad. El estudio de la actividad “*in vivo*” derivada de una ingesta de microcápsulas, requiere el empleo de un método que mimetice las condiciones del organismo, como es el método ORAC, ya que utiliza una diana con significado biológico (proteína) y un tipo de especie oxidante presente en el organismo (radicales peroxilo). (Gorinstein *et al*, 2003).

Tabla 8. Descripción de las características más importantes de los distintos métodos de medida de actividad antioxidante.

Características	Ensayos de transferencia de átomos de hidrógeno			
	TRAP	ORAC	DCFH-DA	Ensayo Crocina
Especie iniciadora	AAPH (radicales peroxilo)	AAPH/ H ₂ O ₂ -Cu ²⁺ / CuSO ₄	AAPH (radicales peroxilo)	ABAP (radicales peroxilo)
Medida	Oxígeno consumido	Inhibición de la caída de Fluorescencia de PE/FL	Inhibición de oxidación de DCFH-DA	Inhibición de la oxidación de Crocina.
Técnica	Electrodo de oxígeno	Fluorimetría	Espectrofotometría / Fluorimetría	Espectrofotometría
Cuantificación	Longitud de fase de retraso			
Expresión de resultados	Equivalentes de Trolox	Equivalentes de Trolox	Equivalentes de Trolox	Equivalentes de Trolox
Muestras	Alimentos, muestras biológicas	Fenoles, alimentos, bebidas, muestras biológicas	Muestras biológicas.	Muestras biológicas.

Fuente: Gorinstein *et al*, 2003.

8.7 DIGESTIÓN

De la boca, el encapsulado pasa rápidamente al esófago y al estómago, donde se mezcla con los jugos gástricos constituidos por pepsina (una enzima que comienza la digestión de las proteínas), ácido clorhídrico y el factor intrínseco, necesario para que la vitamina B12 se absorba posteriormente. El tiempo de permanencia del quimo (mezcla semilíquida del alimento) (2-4 horas) depende de múltiples factores, como, por ejemplo, el tipo de alimento. Aquellos ricos en grasas permanecen más tiempo y los que tienen grandes cantidades de hidratos de carbono pasan rápidamente.

El páncreas produce un jugo digestivo que tiene enzimas que descomponen químicamente los carbohidratos, grasas y proteínas. El páncreas suministra el jugo digestivo al intestino delgado a través de pequeños tubos llamados conductos.

El hígado produce un jugo digestivo llamado bilis que ayuda a digerir las grasas y algunas vitaminas. Los conductos biliares transportan la bilis desde el hígado hasta la vesícula biliar para ser usada o hasta el intestino delgado para ser usada.

En el intestino delgado tiene lugar la mayor parte de los procesos de digestión y absorción. El alimento se mezcla con la bilis, el jugo pancreático y los jugos intestinales. Durante la fase química de la digestión diferentes enzimas rompen las moléculas complejas en unidades más sencillas que ya pueden ser absorbidas y utilizadas. Algunas de las enzimas más importantes son la lipasa (que rompe las grasas en ácidos grasos), la amilasa (que hidroliza el almidón) y las proteasas (tripsina y quimotripsina, que convierten las proteínas en aminoácidos).

En el intestino grueso, las sustancias que no han sido digeridas pueden ser fermentadas por las bacterias presentes en él, dando lugar a la producción de gases. Igualmente pueden sintetizar vitaminas del grupo B y vitamina K, aportando cantidades adicionales de estas vitaminas que serán absorbidas.

8.7.1 Proceso de absorción de nutrientes

Absorción: Una vez que los nutrientes se han descompuesto en moléculas más pequeñas (como aminoácidos, glucosa, ácidos grasos, vitaminas y minerales), se absorben a través de las células del revestimiento del intestino delgado, específicamente en las vellosidades intestinales. Esta absorción se produce por diversos mecanismos, como transporte activo y pasivo. Las vitaminas liposolubles se absorben junto con los ácidos grasos. (Whitney, 2015)

Transporte a la Sangre: Los nutrientes absorbidos pasan a través de las células intestinales y entran en los vasos sanguíneos y linfáticos que se encuentran en las vellosidades intestinales. La mayoría de los nutrientes se transportan a través de la sangre hacia el hígado antes de distribuirse a otras partes del cuerpo (Gropper, 2017).

Metabolismo y Distribución: Una vez en el torrente sanguíneo, los nutrientes son transportados a las células del cuerpo, donde se utilizan para producir energía, construir y reparar tejidos y llevar a cabo diversas funciones metabólicas (Guyton, 2020).

En la **figura 18** se observa como el encapsulado aumenta la biodisponibilidad: paso del estómago, y el fenómeno de bioadhesión.

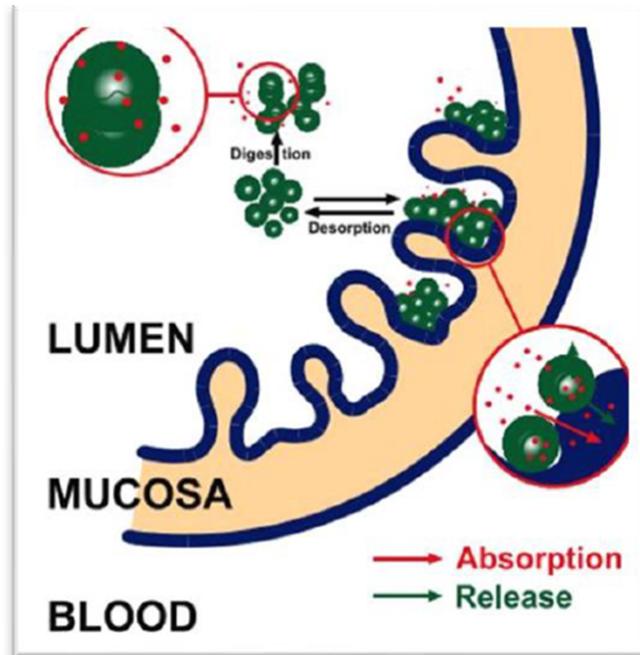


Figura 18: Absorción de sustancias encapsuladas en el organismo. (Irache, 2011).

9 Conclusiones

La presente Tesina consistió en una revisión del estado del arte sobre la cúrcuma, considerando su procesamiento, propiedades funcionales y capacidad antimicrobiana. La cúrcuma posee diversos compuestos con actividad biológica, sin embargo, la mayoría de los estudios relacionados con las propiedades funcionales de la cúrcuma están asociados con la curcumina (principal curcuminoide junto con la demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina), compuesto que resalta debido a su capacidad antiinflamatoria, anticancerígena y su potencial efecto preventivo de la diabetes tipo 2.

Debido a lo anterior es posible afirmar que la incorporación de la cúrcuma a la dieta otorga potenciales beneficios a la salud humana; sin embargo, la curcumina en sí misma muestra poca solubilidad en agua, inestabilidad química y un perfil farmacocinético bajo. A pesar de su eficacia y seguridad, el potencial terapéutico de la curcumina todavía se debate debido a una biodisponibilidad relativamente pobre en humanos. En general, la biodisponibilidad oral de la curcumina es baja debido a una absorción relativamente pobre por el intestino delgado y una eliminación a través de la vesícula biliar. La escasa biodisponibilidad también se ve exacerbada por las uniones de la curcumina a las proteínas de los enterocitos que pueden modificar su estructura (Heger, 2013). Por estas razones se revisaron numerosas fuentes de información que hablan sobre técnicas para mantener la actividad biológica de la cúrcuma. Entre una de las más usadas están los métodos de encapsulación simple o mixta, que emplean diferentes matrices poliméricas de origen vegetal y animal. Así mismo los sistemas de encapsulación pueden mejorar la bioaccesibilidad de este tipo de compuestos ya que pueden resistir las condiciones gastrointestinales (GI) y lograr que el organismo absorba una mayor cantidad de éstos.

La opción mas viable a considerar consiste en la coacervación del bioactivo en una matriz polimérica proteica, posteriormente una gelificación ionotrópica, lo que se traduce a un coacervado de grenetina sellado con extracto de alginato y posteriormente realizar una inmersión en CaCl_2 . Esto permitirá que el extracto de cúrcuma junto con todas sus propiedades logre llegar al intestino donde son aprovechadas logrando así un incremento a su bioaccesibilidad y biodisponibilidad en el tracto gastrointestinal.

10 Referencias

- Aggarwal B. B. y Sung B. (2009). Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an old age spice with modern targets. *Trends Pharmacology Science* 30(2):85-94.
- Alex A. F., M. Spitznas, P.Tittel A., C. Kurts y N. Eter . (2010). Inhibitory effect of epigallocatechin gallate (EGCG), resveratrol, and curcumin on proliferation of human retinal pigment epithelial cells in vitro. *Current Eye Research*, 35:1021–1033.
- Anal, A. and H. Singh. (2007). Recent advances in microencapsulation of probiotics for industrial applications and targeted delivery: a review. *Trends in Food Science and Technology* 18(5): 240-251.
- Antolovich M, Prenzler PD, Patsalides E, Mcdonald S, Robards K. Methods for testing antioxidant activity. *Analyst* 2002; 127: 183-198
- Antony B, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S. A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95® CG (Biocurcumax™), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin. *Indian J Pharm Sci.* 2008
- Araneda, C. y F. Valenzuela. (2009). Microencapsulación de extractantes: una metodología alternativa de extracción de metales. *Revista Ciencia Ahora* 22(11): 9-19.
- Arnao MB, Cano A, Acosta M. Methods to measure the antioxidant activity in plant material. A comparative discussion. *Free Rad. Res.* 1999; 31: S89-96.
- Augustin M. A. & Hemar, Y. (2008). Encapsulation of Bioactives. *Food Materials Science: Principles and Practice.* 24, 577-601
- Bartosz G. (2014). Food oxidants and antioxidants. Chemical, biological and functional properties. 1a ed. New York, E.U. CRC Press.
- Bravo, L., Goya, L., Lecumberri, E. (2007). LC/MS characterization of phenolic constituents of mate (*Ilex paraguariensis*, St. Hil.) and its antioxidant activity compared to commonly consumed beverages. *Food Research International*, 40(3), 393–405.
- Bautista, M. (2015). Obtención y caracterización de microcápsulas de Naproxeno empleando los métodos de evaporación de disolvente y fusión de filmógeno. Tesis de licenciatura Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

- Bravo, L., Sarriá, B., Gómez-Juaristi, M., Martínez-López, S., Mateos, R. (2010). Posibles beneficios del consumo de café verde en salud. *Alimentación, Nutrición y Salud*, 17(3), 79–87.
- Buffo, RA, & Reineccius, GA (1994). Encapsulación de sabores. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 34(4), 287-330.
- Chattopadhyay I., Biswas K., Bandyopadhyay U y Banerjee R. K., (2009). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current science*, 87 (1), pp.44-53.
- Charles D.J. (2013). *Antioxidant properties of spices, herbs and others sources*. Springer, 55: 563-580.
- Champagne, Claude P. and Fustier, Patrick. 2007. Microencapsulation for the improved delivery of bioactive compounds into foods. *Current Opinion in Biotechnology*. 18(2):184-190.
- C. de J. Hernández-Torres *et al.*, “La microencapsulación de bioactivos para su aplicación en la industria” ICIDCA sobre los Derivados de la Caña de Azúcar, vol. 50, no. 1, pp. 12–19, Jan. 2016.
- Chan, Eng Seng; Lee, Boon Beng; Ravindra, Pogaku and Poncelet, Denis. 2009. Prediction models for shape and size of ca-alginate macrobeads produced through extrusion-dripping method. *Journal of Colloid*.
- Cuomo F., Cofelice M., Venditti F., Ceglie A., Miguel M., Lindman B., Lopez F. In-vitro digestion of curcumin loaded chitosan-coated liposomes. *Colloides Surf. B Biointerfaces*. 2018; 168:29–34. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.11.047.
- Day AJ, Williamson G. Biomarcadores para la exposición a flavonoides dietéticos: una revisión de la evidencia actual para la identificación de glucósidos de quercetina en plasma. *Br J Nutr* 2001; 1: 105-110.
- Deasy, PB y Hill, LE (Eds.). (2016). *Microencapsulación: métodos y aplicaciones industriales* (2ª ed.). Prensa CRC. doi: 10.1201/9781420041861
- Dutta, P., S. Tripathi, G. Mazutti and J. Dutta. (2009). Review: Perspectives for chitosan based antimicrobial films in food applications. *Journal Food Chemistry* 114(4): 1173–1182.
- D’Archivio M, Filesì C, Varì R, Scaccocchio B, Masella R. Biodisponibilidad de los Polifenoles: Estado y Controversias. *Int J Mol Sci* 2010; 11: 1321-1342.

- Draget, K.I. 2000. Alginates. In Handbook of hydrocolloids. (pp. 379-395). Cambridge, England: Woodhead Publishing Limited - Boca Raton, FL, USA: CRC Press LLC.
- Esatbeyoglu T., Huebbe P., Ernst I.M.A., Chin D., Wagner A.E., Rimbach G. Curcumina-from molecule to biological function. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012; 51:5308–5332. DOI: 10.1002/AIE.201107724.
- Empresarial, I. V. de C. (2016) 'Entregable E1. Técnicas de microencapsulación ', pp. 1–16.
- Fathi, M., Martín, A., & McClements, J. (2014). Nanoencapsulation of food ingredients using carbohydrate based delivery systems. *Trends in Food Science & Technology*, 39, 18-39. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.06.007>
- Fernández, D., M. Gómez, D. Ramos, y N. González. (2001). Métodos de obtención de microesferas biodegradables, <http://www.uh.cu/centros/biomat/Congresos/biomat99/ PII24.pdf>; consulta: febrero 2011.
- Frankel N, Meyer AS. Review The problems of using one-dimensional methods to evaluate multifunctional food and biological antioxidants. *J. Sci. Food Agric.* 2000; 80: 1925-1941.
- Fitó M, de la Torre R, Farré-Albaladejo M, Khymenetz O, Marrugat J, Covas MI. Biodisponibilidad y efectos antioxidantes de los compuestos fenólicos del aceite de oliva en humanos: una revisión. *Ann Ist Super Sanita* 2007; 43: 375-381.
- Fuchs, M., C. Turchiuli, M. Bohin, M. Cuvelier, C. Ordonnaud, M. Peyrat and E. Dumoulin. (2006). Encapsulation of oil in powder using spray drying and fluidized bed agglomeration. *Journal of Food Engineering* 75(1): 27-35.
- Funami, Takahiro; Fang, Yapeng; Noda, Sakie; Ishihara, Sayaca; Nakauma, Makoto; Draget Kurt I. Nishinari, Katsuyoshi and Phillips, Glyn O. 2009. Rheological properties of sodium alginate in an aqueous system during gelation in relation to supermolecular structures and Ca²⁺ binding. *Food Hydrocolloids*. 23(7):1746-1756.
- Garti, N., & Sato, K. (2003). *Microencapsulación: Procesos y Aplicaciones*. Marcel Dekker.
- Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity is a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free Radic. Biol. Med.* 2000; 29 (11): 1106-1114.

- Gibbs, B., Kermasha, S., Alli, I. & Mulligan, C. (1999). Encapsulation in the food industry: a review. *International Journal Food Science Nutritional*, 50, 213-224
- Gropper, S. S., Smith, J. L., & Groff, J. L. (2017). *Advanced Nutrition and Human Metabolism* (7th ed.)
- Goel A., Kunnumakkara A. B. y Aggarwal B. B. (2008). Curcumin as “Curcumin”: from kitchen to clinic. *Biochemistry Pharmacology* 75:787-809.
- Gorinstein S, Martin-Belloso, Katrich, Lojek , Ciz, Gligelmo-Miguel, Haruenkit , Park, Jung, Trakhtenberg. 2003. Comparison of the contents of the main biochemical compounds and the antioxidant activity of some Spanish olive oils as determined by four different radical scavenging tests. *J Nutr Biochem*. 14: 154-159
- Gota V.S., Maru G.B., Soni T.G., Gandhi T.R., Kochar N., Agarwal M.G. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J. Agric. Food Chem*. 2010; 58:2095–2099. DOI: 10.1021/JF9024807.
- Gouin, Sébastien. 2004. Microencapsulation: industrial appraisal of existing technologies and trends. *Trends in Food Science & Technology*. 15(7-8):330-347.
- Gryniewicz, G. y Slifirski, P. 2012. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica (ABP)*, 59 (2):201-212.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2020). *Tratado de fisiología médica* (14th ed.)
- Halliwell, B. (2012). Free radicals and antioxidants: updating a personal view. *Nutrition Reviews*, 70(5), 257–265.
- Hernández Karina Huesca. 2016. Caracterización y digestión gastrointestinal de cápsulas líquidas de curcumina (*Curcuma longa* L.). pag 4.
- Jafari, SM, Assadpoor, E., He, Y., & Bhandari, B. (2008). Eficiencia de encapsulación de sabores y aceites alimentarios durante el secado por aspersión. *Tecnología de secado*, 26(7), 816-835.
- Jayaprakasha G.K., Chidambara Murthy K.N., Patil B.S. Enhanced colon cancer chemoprevention of curcumin by nanoencapsulation with whey protein. *Eur. J. Pharmacol*. 2016; 789:291–300. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.07.017.
- Jun-Nan C, Ming-Ju C, Je-Ruei L, Chin-Wen L, Hsin-Yi C. Optimization of Incorporated Prebiotics as Coating Materials for Probiotic Microencapsulation. *Journal of food science*.Vol.70, Nr.5, 2005.

- Karami M, Alimon AR, Sazili AQ, Goh YM, Ivan M. 2011. Effects of dietary antioxidants on the quality, fatty acid profile, and lipid oxidation of longissimus muscle in Kacang goat with aging time. *Meat Science*, 88(1):102–108.
- Karade P.G., Jadhav N.R. Colon se dirigió a las microesferas de curcumina cargadas con ácido ascórbico para mejorar la biodisponibilidad. *J. Microencapsulado*. 2018; 35:372–380. doi: 10.1080/02652048.2018.1501111.
- Kanai M., Yoshimura K., Asada M., Imaizumi A., Suzuki C., Matsumoto S., Nishimura T., Mori Y., Masui T., Kawaguchi Y., et al. Estudio de fase I/II de quimioterapia basada en gemcitabina más curcumina para pacientes con cáncer de páncreas resistente a la gemcitabina. *Quimioterapia del cáncer. Pharmacol.* 2011 doi: 10.1007/s00280-010-1470-2.
- Kumar A, Ahuja A, Ali J, Baboota S. Curcumin: A Miracle Gift of Nature. *Biofactors*. 2013.
- Lay, S. L., Simard, G., Martinez, M. C. and Andriantsitohaina, R. (2014). Oxidative stress and metabolic pathologies: from an adipocentric point of view. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1-18.
- Lestari, M.L., & Indrayanto, G. (2014). Curcumin. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, 39, 113-204.
- Karade P.G., Jadhav N.R. Colon se dirigió a las microesferas de curcumina cargadas con ácido ascórbico para mejorar la biodisponibilidad. *J. Microencapsulado*. 2018; 35:372–380. doi: 10.1080/02652048.2018.1501111.
- Nava, E., Michelena, G., Iliná, A. & Martínez, J. (2015). Microencapsulación de componentes bioactivos. México. *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*. Recuperado de Dialnet-MicroencapsulacionDeComponentesBioactivos-6137837.pdf
- Martindale Pharmacopoeia, (2009), *The Complete Drug Reference*, 36th ed., China, Pharmaceutical Press, ISBN 978-0-85369-841-8.
- Marczyklo T.H., Verschoyle R.D., Cooke D.N., Morazzoni P., Steward W.P., Gescher A.J. Comparison of systemic availability of curcumin with that of curcumin formulated with phosphatidylcholine. *Quimioterapia del cáncer. Pharmacol.* 2007 DOI: 10.1007/S00280-006-0355-X.
- Madene, A., J. Scher, and S. Desobry. (2006). Flavour encapsulation and controlled release - a review. *International Journal of Food Science and Technology* 4(1):1-21, 2006

- Maji, T., I. Baruah, S. Dube and M. Hussain. 2007. Microencapsulation of Zanthoxylum limonella oil (ZLO) in glutaraldehyde crosslinked gelatin for mosquito repellent application. *Bioresource Technology* 98(4): 840-844
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polifenoles: fuentes alimentarias y biodisponibilidad. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-747.
- McClements, DJ (2015). Emulsiones alimentarias: principios, prácticas y técnicas (4ª ed.). Prensa CRC.
- Moghadamtousi Z. S., Kadir H. A., Hassandarvish P., Tajik H., Abubakar S. y Zandi K. 2014. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. *BioMed Research International*, 130:1-12.
- Mofidi, N.; Aghai-Moghadam, M. and Sarbolouki, M.N. 2000. Mass preparation and characterization of alginate microspheres. *Process Biochemistry*. 35(9):885-888.
- Montes, E., C. De Paula y F. Ortega. 2007. Determinación de las condiciones óptimas de encapsulamiento por co-cristalización de jugo de maracuya (*Passiflora edulis*). *Revista Temas Agrarios* 12: 5-12.
- Montes, Claudia Marcela (2004). Evaluación sistémica de las proteccionalidades empresariales a partir de la curcuma longa en el departamento de caldas. Caldas. Manizales: Universidad Nacional de Colombia.
- Muthuselvi, L. and A. Dhathathreyan. (2006). Simple coacervates of zein to encapsulate ginkgo. *Colloids and Surfaces* 51(1): 39-43.
- Natsume M, Osakabe N, Oyama M, Sasaki M, Baba S, Nakamura Y, Osawa T, Terao J. Estructuras de (-)-epicatequina glucuronido identificadas en plasma y orina después de la ingestión oral de (-)-epicatequina: diferencias entre humanos y ratas. *Radicales Libres Biol Med* 2003; 34: 840-849.
- Németh K, Plumb GW, Berrin JG, Juge N, Jacob R, Naim HY, Williamson G, Swallow DM, Kroon PA. La desglicosilación por las beta-glucosidasas de las células epiteliales del intestino delgado es un paso crítico en la absorción y el metabolismo de los glucósidos flavonoides de la dieta en humanos. *Eur J Nutr* 2003; 42: 29-42.
- Rai, M., P. Asthana, S. Kant, V. Jaiswal and U. Jaiswal. 2009. The encapsulation technology in fruit plants: A review. *Biotechnology Advances* 27(6): 671-679.
- Taylor, R. y Leonard M. 2011. Curcumin for Inflammatory Bowel Disease: A Review of Human Studies. *Alternative Medicine Review*, 16(2): 152-156.

- Ortega, J. L. (2014). Curcuma longa y su potencial molecular beneficioso sobre los procesos inflamatorios, cáncer y enfermedades crónico degenerativas. *Ciencias de la Salud*, 1(1), 115-124.
- Palzer, S. (2009). Review: Food structures for nutrition, health and wellness. *Trends in Food Science and Technology* 20(5): 194-200.
- Parada, M., & Aguilera, J.M. (2007). Food Microstructure Affects the Bioavailability of Several Nutrients. *Journal of Food Science*, 72, 21-32.
- Pecorari M, Villaño D, Testa MF, Schmid M, Serafini M. Biomarcadores del estado antioxidante tras la ingestión de té verde a diferentes concentraciones de polifenoles y capacidad antioxidante en voluntarios humanos. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: S278-S283.
- Petersen, MA, Nielsen, PM, & Nilsson, L. (2013). Oxidación de lípidos en emulsiones alimentarias: impacto de la estructura molecular en las reacciones químicas en emulsiones de aceite en agua. *Tendencias en ciencia y tecnología de los alimentos*, 30(2), 71-83.
- Priyadarsini K.I. La química de la curcumina: De la extracción al agente terapéutico. *Moléculas*. 2014; 19:20091–20112. DOI: 10.3390/moléculas191220091
- Poncelet, D. 2001. Production of alginate beads by emulsification/internal gelation. In *Bioartificial organs III: tissue sourcing immunoisolation and clinical trials*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 944:74-82.
- Ravindran, P., K. Nirmal y K. Sivaraman, *Turmeric the genus Curcuma*. Taylor y Francis Group, New York, p 47-453 (2007).
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Sixth Ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association Pp. 20-22.
- Sari T.P., Mann B., Kumar R., Singh R.R.B., Sharma R., Bhardwaj M. y Athira S. 2014. Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin. *Food Hydrocolloids*, (2014):1-7.
- Sandoval, A., Rodríguez, E. & Ayala, A. (2004). Encapsulación de aditivos para la industria de alimentos. *Ingeniería y competitividad*, (5), 73-83.
- F. A. Silva y P. A. Oyarzún (2021). Una visión actualizada sobre la síntesis, escalado y aplicaciones de las nanoemulsiones dobles. Pag, 33.
- Sing de Ugaz O. L. 1997. *Colorantes naturales*. 1a ed. Perú: Fondo editorial

- Shakibaei M, Mobasheri A, Lueders C, Busch F, Shayan P, Goel A. Curcumin enhances the effect of chemotherapy against colorectal cancer cells by suppressing NF- κ B and Src protein kinase signaling pathways. *PLoS One*. 2013.
- Shekhar, K., Naga, N., Pradeep, B. & Banji, D. (2010). A review on microencapsulation. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 5(2), 58-62.
- Srinivasan VS. Biodisponibilidad de nutrientes: un enfoque práctico para la demostración in vitro de la disponibilidad de nutrientes en productos combinados de multivitaminas y minerales. *J Nutr* 2001; 131: 1349S-1350S.
- Solans C., N. Sadurní, N. Azemar y J. García-Celma M. 2005. Studies on the formation of O/W nano-emulsions, by low-energy emulsification methods, suitable for pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26:438– 445.
- Vargas Solano Silvia Viridiana. (2011). Caracterización de la Oleorresina de Cúrcuma Encapsulada con Fructanos de agave *Angustifolia Haw*: Capacidad Antioxidante y Absorción. Yutepec, Morelos, México: IPN.
- Villamizar, L. y F. Martínez. 2008. Determinación de las condiciones de microencapsulación de un baculovirus entomopatógeno mediante coacervación con Eudragit S100. *Revista Vitae* 15(1): 123-131.
- Villena, M., Morales, H., Lara, G. y R. Martínez. 2009. Técnicas de microencapsulación: una propuesta para microencapsular probióticos. *Ars Pharmaceutica* 50(1): 43-50
- Wang L., N. Lu, L. Zhao, C. Qi, W. Zhang, J. Dong y X. Hao. 2016. Characterization of stress degradation products of curcumin and its two derivatives by UPLC–DAD–MS/MS. *Arabian Journal of Chemistry*.
- Wang F., Yang Y., Ju X., Udenigwe C.C., He R. Polyelectrolyte Complex Nanoparticles from Chitosan and Acylated Rapeseed Cruciferin Protein for Curcumin Delivery. *J. Agric. Food Chem.* 2018; 66:2685–2693. doi: 10.1021/acs.jafc.7b05083.
- Wayner DDM, Burton GW, Ingold KU, Locke S. Quantitative measurement of the total peroxy radical-trapping antioxidant capability of human blood plasma by controlled peroxidation: The important contribution made by plasma proteins. *FEBS Lett.* 2000; 187 (1): 33-37.
- Wilde, PJ, & Garnett, K. (2011). Encapsulación: Un reto para la industria alimentaria. *Revista internacional de ciencia y tecnología de los alimentos*, 46(11), 2115-2124.

- Whitney, E. N., & Rolfes, S. R. (2015). Understanding Nutrition (14th ed.)
- W Zhang, X He. Encapsulation of Living Cells in Small (~100 μm) Alginate Microcapsules by Electrostatic Spraying: A Parametric Study. Journal of biomechanical engineering ISSN 0148-0731.
- Yañez, J., J. Salazar, L. Chaires, J. Jiménez, M. Márquez y E. Ramos. (2002). Aplicaciones biotecnológicas de la microencapsulación. Revista Avance y Perspectiva 21: 313-319.
- Young, S., X. Sarda and M. Rosenberg. (1992). Microencapsulating properties of whey proteins with carbohydrates. Journal Dairy Science 76(10): 2878- 2885.
- Valdecantos M. P., Pérez M. P., Martínez J. A. (2009) Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología. Universidad de Navarra. RIC. Vol 61, 2: 127-139
- Zuidam, Nicolaas Jan and Shimoni, Eyal. 2010. Overview of microencapsulates for use in food products or processes and methods to make them. In Encapsulation technologies for active food ingredients and food processing. (pp. 3-29). New York, NY, USA: Springer Science+Business Media, LLC.