

Firenze, 24/11/2017



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

cerfit 
Centro di Riferimento Regionale in Fitoterapia | www.cerfit.org



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Le spezie

Salute, alimentazione e ricerca

Firenze, 24/11/2017



Curcuma: la salute ha l'oro in bocca?

Evidenze cliniche, razionale d'impiego, farmacocinetica e sicurezza

Relatore:
Matteo Floridia

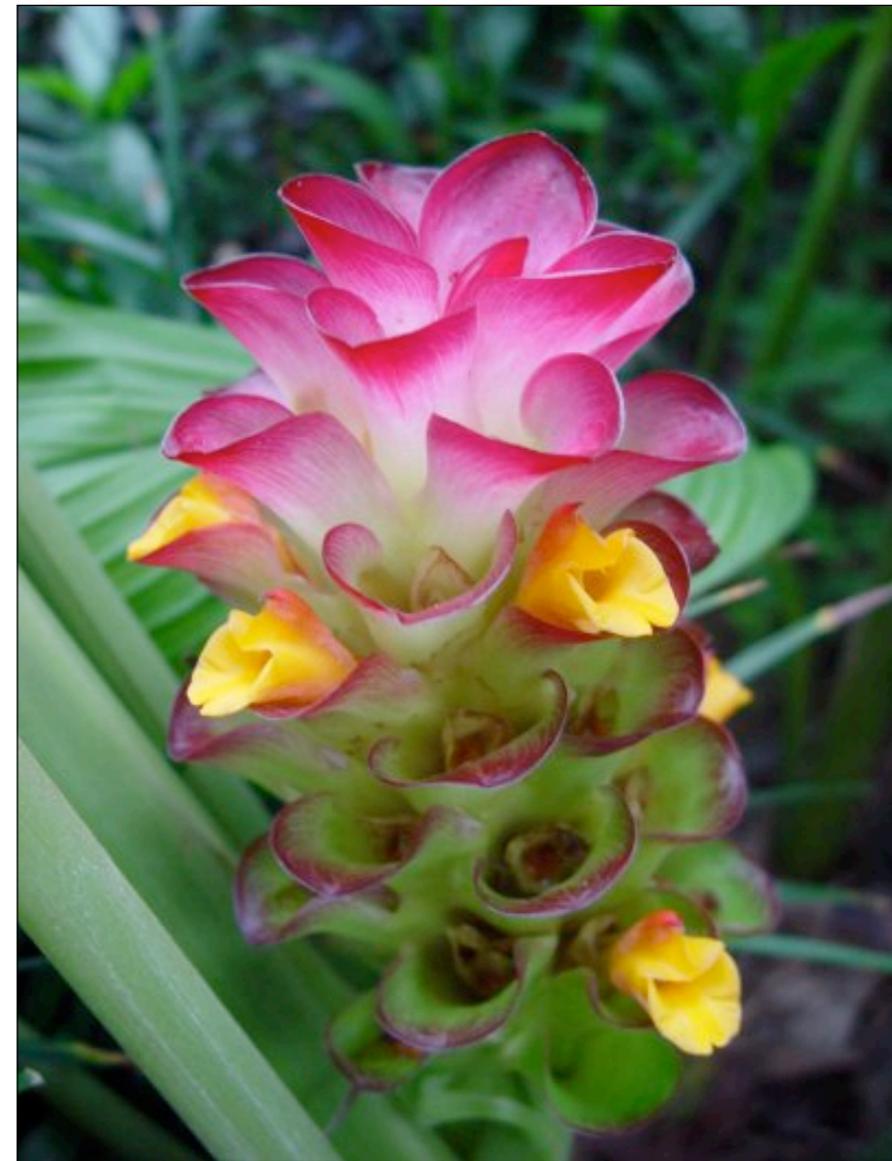
Curcuma longa, L.

Carta d'identità

Famiglia: Zingiberaceae

Pianta erbacea, perenne, rizomatosa, spontanea in tutta l'Asia sud-orientale.

Il genere *Curcuma* consta di più di 90 specie, le più rappresentative *C. longa* e *C. zedoaria*.



Curcuma longa, L.

Carta d'identità

Famiglia: Zingiberaceae

Pianta erbacea, perenne, rizomatosa, spontanea in tutta l'Asia sud-orientale.

Il genere *Curcuma* consta di più di 90 specie, le più rappresentative *C. longa* e *C. zedoaria*.

Droga vegetale: Rizoma



Curcuma longa, L.

Carta d'identità

Famiglia: Zingiberaceae

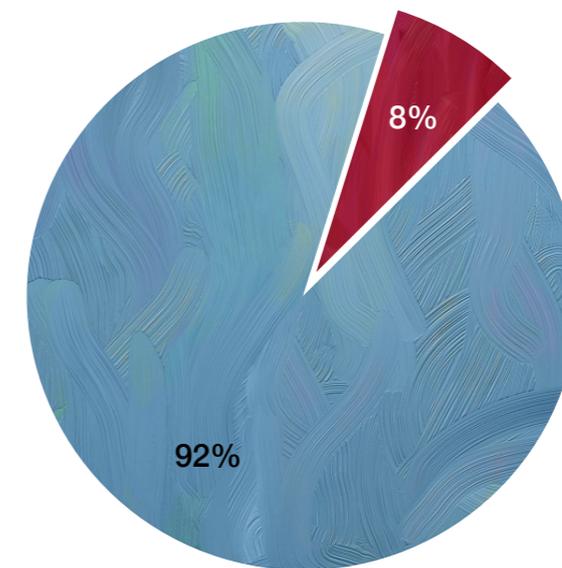
Pianta erbacea, perenne, rizomatosa, spontanea in tutta l'Asia sud-orientale.

Il genere *Curcuma* consta di più di 90 specie, le più rappresentative *C. longa* e *C. zedoaria*.

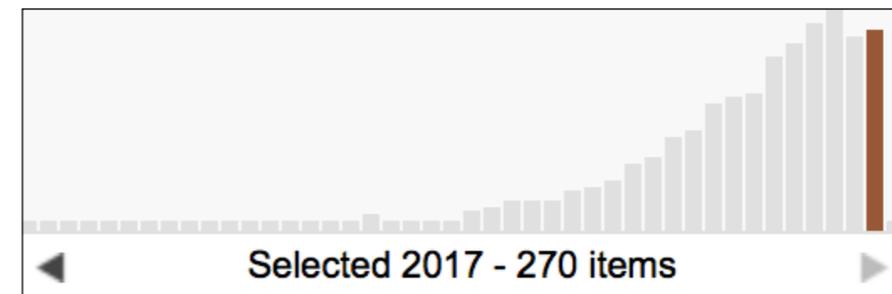
Droga vegetale: Rizoma

È una delle piante più studiate e presenti in letteratura, con un numero crescente di articoli dedicati negli ultimi 20 anni ¹

- "*Phytherapy*" = 36.924 scores
- "*Curcuma longa*" = 3.060 scores



● Phytotherapy
● Curcuma longa



¹PubMed - www.ncbi.nlm.nih.gov

Curcuma longa, L.

The “Golden” Spice

- La curcuma (turmeric) è l'ingrediente attivo più venduto a livello mondiale nei principali canali commerciali ¹
- Mercato (\$) in costante crescita ²
 - 📍 over US\$ 2,700 Mn in 2012
 - 📍 over US\$ 3,160 Mn in 2016
 - 📍 *est.* US\$ 5,653 Mn in 2027
- Volumi ²
 - 📍 *est.* 1,049,490.5 MT by 2017 end
 - 📍 *est.* 1,696,519.8 MT by 2027 end



¹ SPINS/IRI reports, 2013

² Turmeric Market: Global Industry Analysis (2012-2016) and Opportunity Assessment (2017 – 2027)

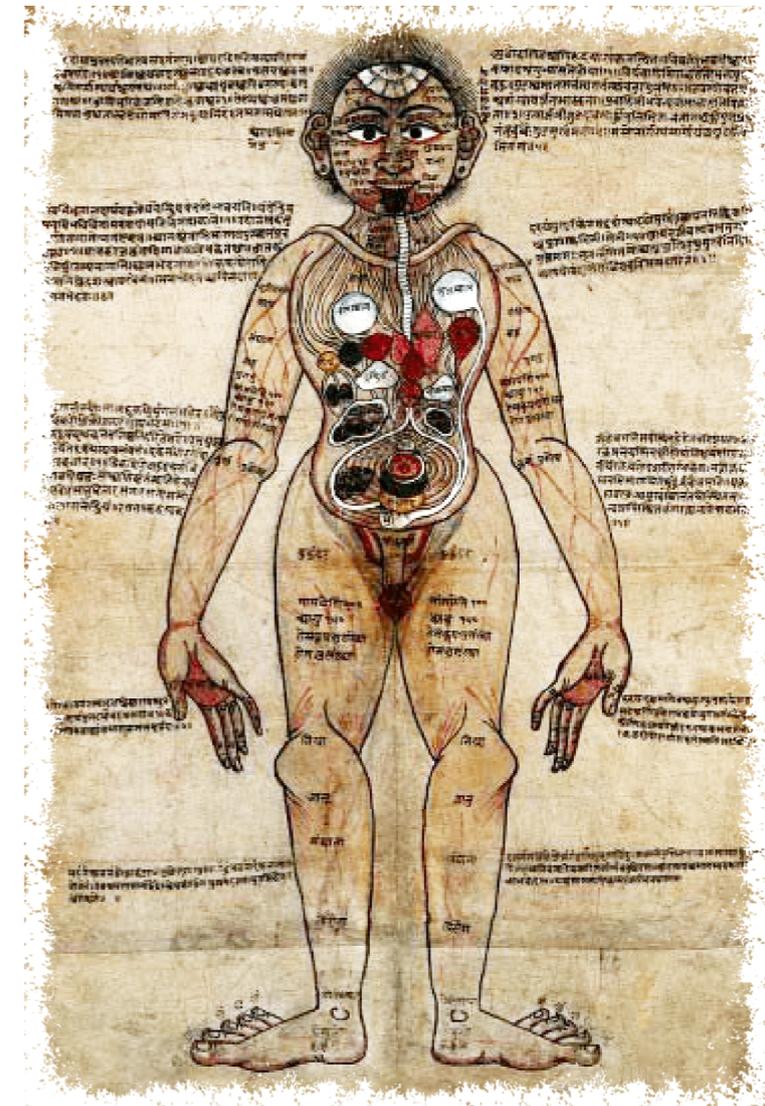
Curcuma longa, L.

Uso tradizionale

Ayurveda

La medicina tradizionale indiana assegna alla curcuma molteplici benefici per la salute

- Migliora la digestione
- Migliora la flora intestinale (eubiotico)
- Azione vermifuga ed antielmintica
- Riduce la flatulenza
- Purifica e fortifica fegato e vie biliari
- Normalizza il ciclo mestruale
- Migliora i sintomi dell'artrite
- Purifica il sangue



Curcuma longa, L.

Fitochimica

Droga vegetale: Rizoma

Il rizoma della Curcuma contiene molteplici principi attivi

- Carboidrati (60-70%)
- Fibre (2-7%)
- Minerali (3-7%)
- Proteine (6-8%)
- Curcuminoidi (1-6%)
- Olio essenziale (3-7%)
- Oli non volatili (5-10%)
- Fitosteroli, tocoferoli ed altri acidi grassi



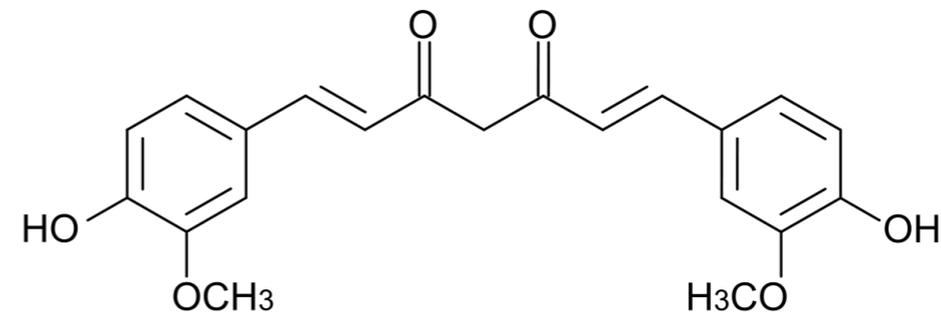
Curcuma longa, L.

Fitochimica

Droga vegetale: Rizoma

Il rizoma della Curcuma contiene molteplici principi attivi

- Carboidrati (60-70%)
- Fibre (2-7%)
- Minerali (3-7%)
- Proteine (6-8%)
- **Curcuminoidi (1-6%)**
- Olio essenziale (3-7%)
- Oli non volatili (5-10%)
- Fitosteroli, tocoferoli ed altri acidi grassi



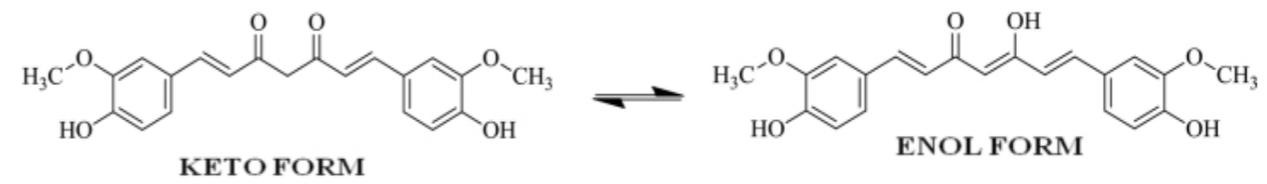
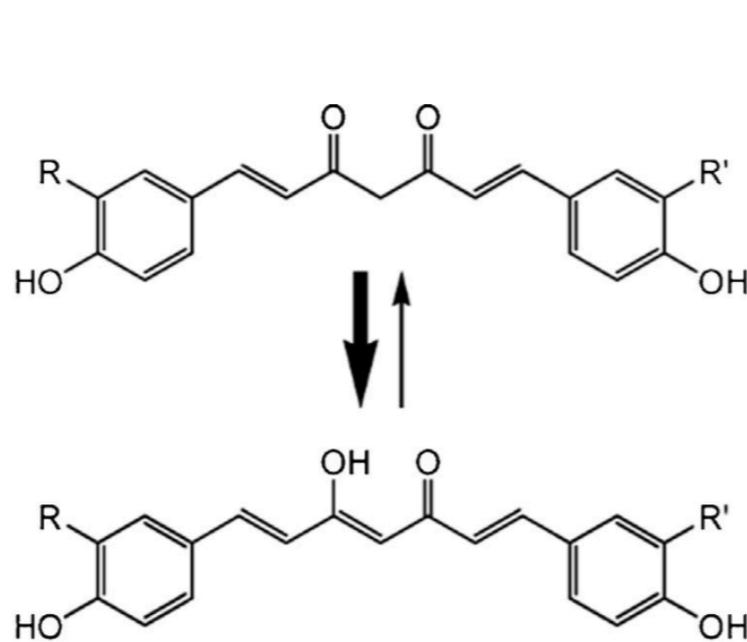
Curcumina

Curcuma longa, L.

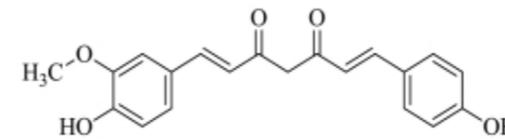
Fitochimica

Curcumina

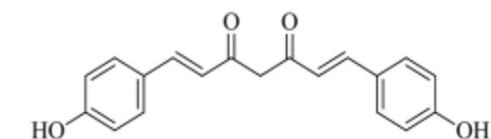
È il principio attivo più rilevante contenuto nel rizoma della curcuma



CURCUMIN

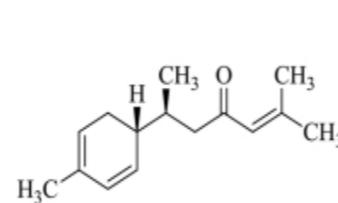


DESMETHOXYCURCUMIN

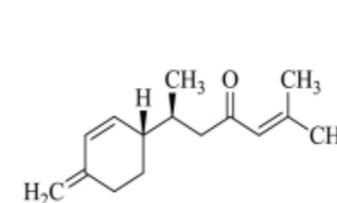


BISDEMETHOXYCURCUMIN

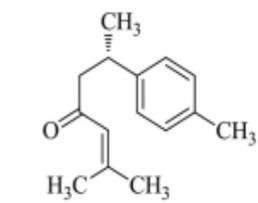
	R	R'
Curcumin	OCH ₃	OCH ₃
Demethoxy-curcumin	H	OCH ₃
Bis-demethoxy-curcumin	H	H



α -TURMERONE



β -TURMERONE



Ar-TURMERONE

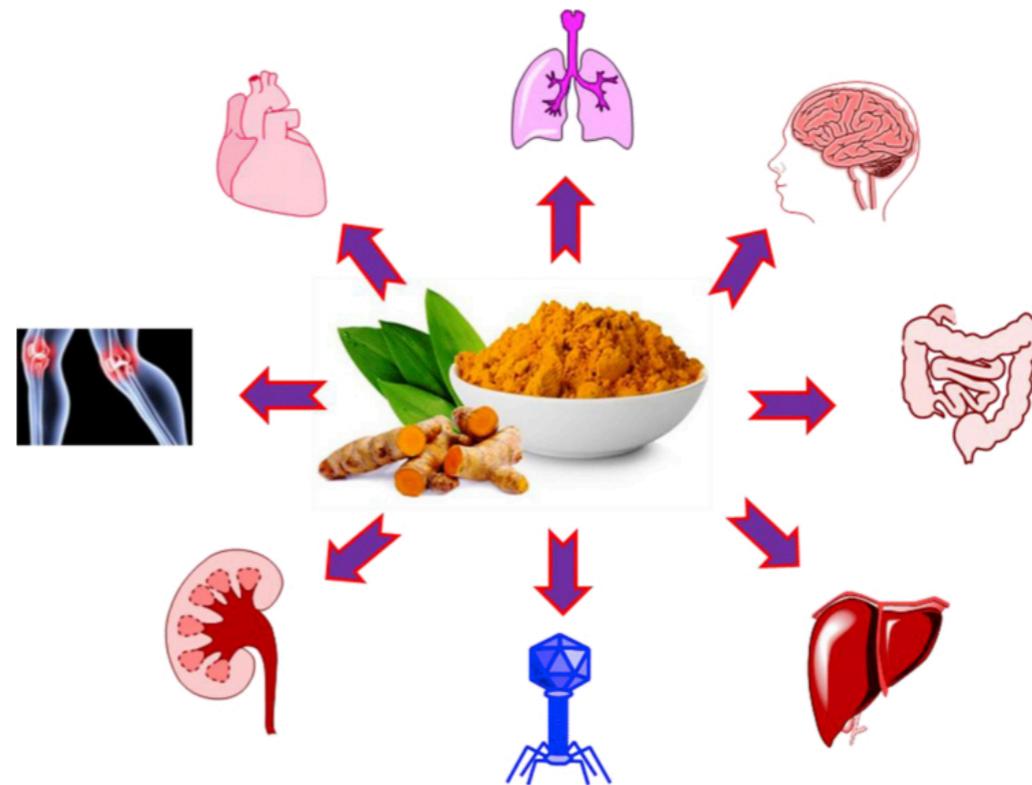
Proprietà

Evidenze sperimentali

Curcumina

È il principio attivo più rilevante contenuto nel rizoma della curcuma

- Antiossidante
- **Antinfiammatoria**
- Antibatterica e antivirale
- Epatoprotettiva
- Neuroprotettiva
- Nefroprotettiva
- **Effetti sul metabolismo**
- **Preventiva della carcinogenesi**
- Efficace nell'artrite



Proprietà

Evidenze cliniche

Azione antinfiammatoria

Si esprime attraverso l'inibizione di diversi enzimi e la downregolazione di molteplici pathway proinfiammatori

- COX-2
- 5-LOX, 12-LOX
- iNOS
- JNK, PKA, PKC
- IL-6, TNF- α , TGF- β , MCP-1
- NF- κ B
- CAM-1, VCAM-1, MMP-*n*
- GSH, SOD, CAT
- ROS, NOS scavenging activity
- RCT, doppio cieco *vs.* placebo
- n = 117
- MetS
- 1g/die curcumina + 5mg piperina
- 8 settimane
- Riduzione significativa delle citochine proinfiammatorie [IL-6, TNF- α , TGF- β , MCP-1] in soggetti affetti da MetS

Proprietà

Evidenze cliniche

Azione antinfiammatoria

Si esprime attraverso l'inibizione di diversi enzimi e la downregolazione di molteplici pathway proinfiammatori

- COX-2
- 5-LOX, 12-LOX
- iNOS
- JNK, PKA, PKC
- IL-6, TNF- α , TGF- β , MCP-1
- NF- κ B
- CAM-1, VCAM-1, MMP-*n*
- GSH, SOD, CAT
- ROS, NOS scavenging activity

Changes in serum adipokines concentrations during the trial.

	Curcumin			
	Before	After	Change	<i>p</i> -value ^a
TNF- α	79.24 \pm 8.55	63.02 \pm 8.18	-16.22 \pm 12.99	<0.001
IL-6	3.30 \pm 1.31	1.37 \pm 1.52	-1.93 \pm 2.07	<0.001
TGF- β	4.60 \pm 1.37	2.49 \pm 0.99	-2.15 \pm 1.35	<0.001
MCP-1	131.52 \pm 14.91	97.96 \pm 19.99	-33.56 \pm 18.37	<0.001

Placebo					
Before	After	Change	<i>p</i> -value ^a	<i>p</i> -value ^b	Power
77.48 \pm 6.54	78.90 \pm 8.17	1.42 \pm 6.65	0.138	<0.001	100%
1.79 \pm 0.40	1.81 \pm 0.55	0.02 \pm 0.61	0.735	<0.001	99%
5.87 \pm 1.15	5.49 \pm 1.05	-0.38 \pm 0.86	0.003	<0.001	100%
130.54 \pm 20.41	132.86 \pm 11.27	2.32 \pm 19.28	0.832	<0.001	100%

Proprietà

Evidenze cliniche

Azione antinfiammatoria

	No benefit		Benefit		Comments
	N° studies	N° participants	N° studies	N° participants	
Biomarkers					
MDA			3 (Durgaprasad et al., 2005);(Houssen et al., 2010); (Usharani et al., 2008)	155	YES
Leukotriene C4			1 (Houssen et al., 2010)	63	OSN*
Nitric oxide			1 (Houssen et al., 2010)	63	OSN
ESR (erythrocyte sedimentation rate)	1 (Kulkarni et al., 1991)	42			OSN
TNF			1 (Usharani et al., 2008)	72	OSN
IL-6			1 (Usharani et al., 2008)	72	OSN
TOTAL	1 ^a	42 ^b	3 ^c	155 ^d	
Hard end-points					
Pain	1 (Durgaprasad et al., 2005)	20	3 (Satoskar and Shenoy, 1986);(Hamblin et al., 2008);(Kulkarni et al., 1991)	107	YES
CAI (Clinical Index Activity)			1 (Hanai et al., 2006)	89	OSN
Oral lichen planus	1 (Chainani-Wu et al., 2007)	33			OSN
EI (Endoscopic Index)			1 (Hanai et al., 2006)	89	OSN
Tenderness			1 (Satoskar and Shenoy, 1986)	45	OSN
Cord oedema			1 (Satoskar and Shenoy, 1986)	45	OSN
Disability score			1 (Kulkarni et al., 1991)	42	OSN
Joint score	1 (Kulkarni et al., 1991)	42			OSN
Duodenal ulcer	1 (Van Dau et al., 1998)	118			OSN
Gastric ulcer			1 (Kositchaiwat et al., 1993)	60	OSN
TOTAL	4 ^a	213 ^b	5 ^c	256 ^d	

^aNumber of studies where the effect was not observed.

^bThe total number of subjects recruited in the studies which reported no benefit.

^cNumber of studies where the effect was observed.

^dThe total number of subjects recruited in the studies which reported benefit.

Proprietà

Evidenze cliniche

Effetti sul metabolismo

Studi clinici sono stati effettuati sia in soggetti affetti da MetS che T2D, evidenziando -al momento- azioni positive sui parametri infiammatori e lipidemici

- RCT, doppio cieco *vs.* placebo ¹
- n = 260
- pre-T2D
- 1,5 g/die curcumina
- 9 mesi
- No nuove diagnosi T2D
- Miglioramento parametri generali HbA1C, funzionalità β -cells e obesità
- RCT, doppio cieco *vs.* placebo ²
- n = 117
- MetS
- 1g/die curcumina + 5mg piperina
- 8 settimane
- Adiponectina ↑
- Leptina ↓
- L:A ratio ↓
- RCT, doppio cieco *vs.* placebo ³
- n = 118
- T2D
- 1g/die curcumina + 10 mg piperina
- 12 settimane
- LDL-cholesterol ↓
- Lp(a) ↓
- Riduzione del rischio cardiovascolare in soggetti T2D

¹ Chuengsamarn s., et al., *Diabetes Care*, 2012

² Panahi Y., et al., *Nutrition*, 2016

³ Panahi Y., et al., *Complement Ther Med*, 2017

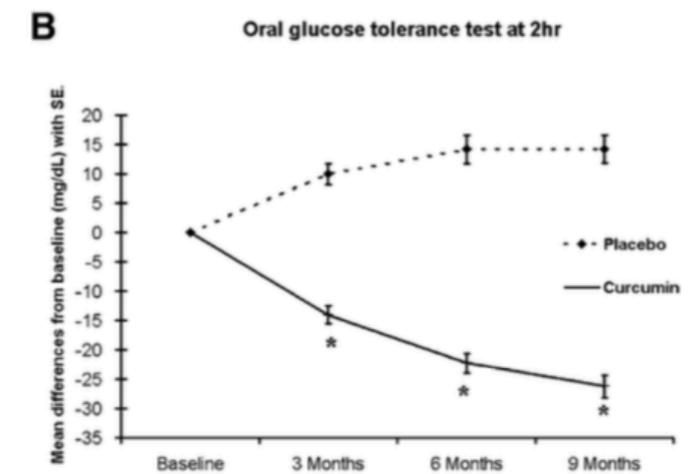
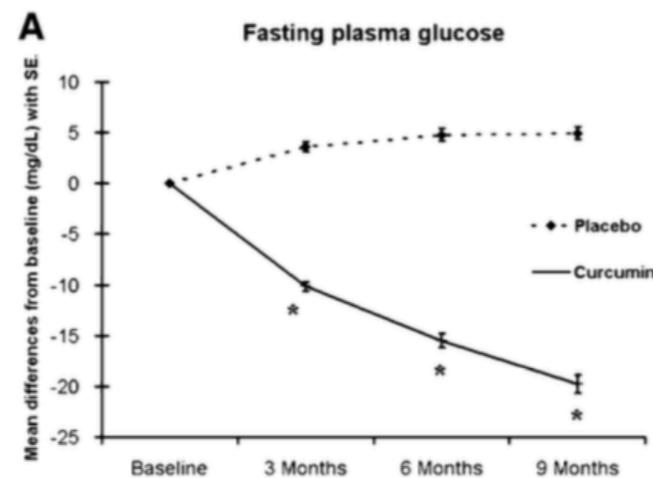
Proprietà

Evidenze cliniche

Effetti sul metabolismo

Studi clinici sono stati effettuati sia in soggetti affetti da MetS che T2D, evidenziando -al momento- azioni positive sui parametri infiammatori e lipidemici

- RCT, doppio cieco *vs.* placebo ¹
- n = 260
- pre-T2D
- 1,5 g/die curcumina
- 9 mesi
- No nuove diagnosi T2D
- Miglioramento parametri generali HbA1C, funzionalità β -cells e obesità



¹ Chuengsamarn s., et al., Diabetes Care, 2012

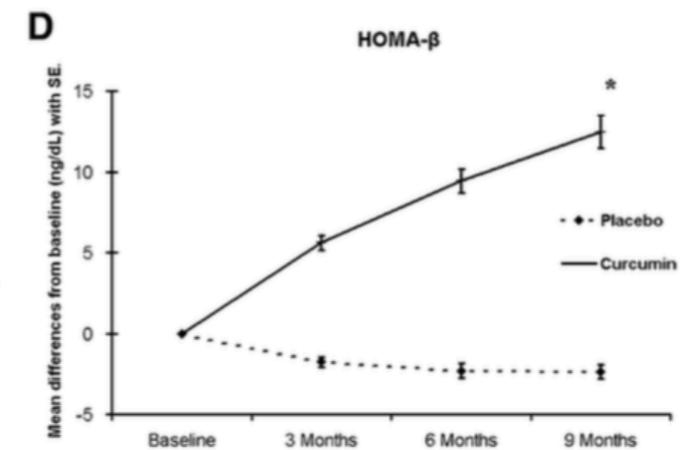
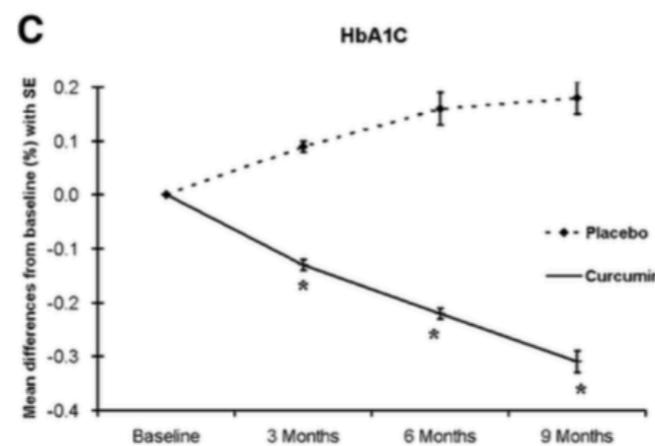
Proprietà

Evidenze cliniche

Effetti sul metabolismo

Studi clinici sono stati effettuati sia in soggetti affetti da MetS che T2D, evidenziando -al momento- azioni positive sui parametri infiammatori e lipidemici

- RCT, doppio cieco *vs.* placebo ¹
- n = 260
- pre-T2D
- 1,5 g/die curcumina
- 9 mesi
- No nuove diagnosi T2D
- Miglioramento parametri generali HbA1C, funzionalità β -cells e obesità



¹ Chuengsamarn s., et al., Diabetes Care, 2012

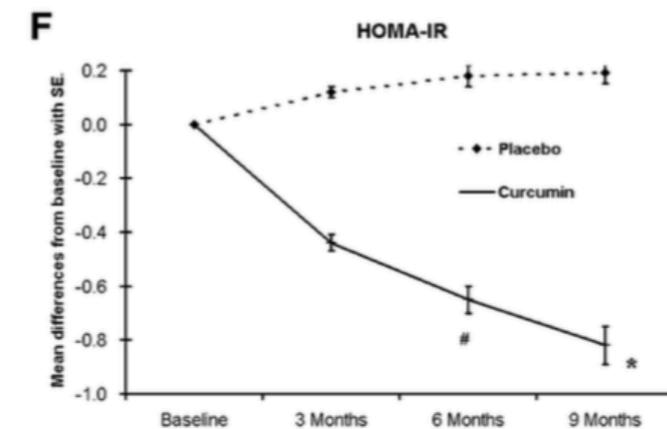
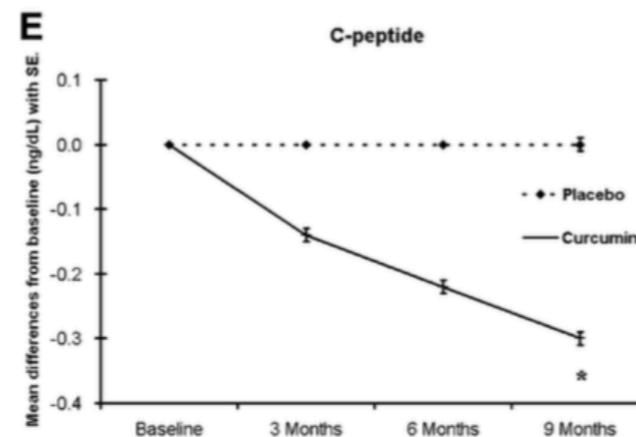
Proprietà

Evidenze cliniche

Effetti sul metabolismo

Studi clinici sono stati effettuati sia in soggetti affetti da MetS che T2D, evidenziando -al momento- azioni positive sui parametri infiammatori e lipidemici

- RCT, doppio cieco *vs.* placebo ¹
- n = 260
- pre-T2D
- 1,5 g/die curcumina
- 9 mesi
- No nuove diagnosi T2D
- Miglioramento parametri generali HbA1C, funzionalità β -cells e obesità



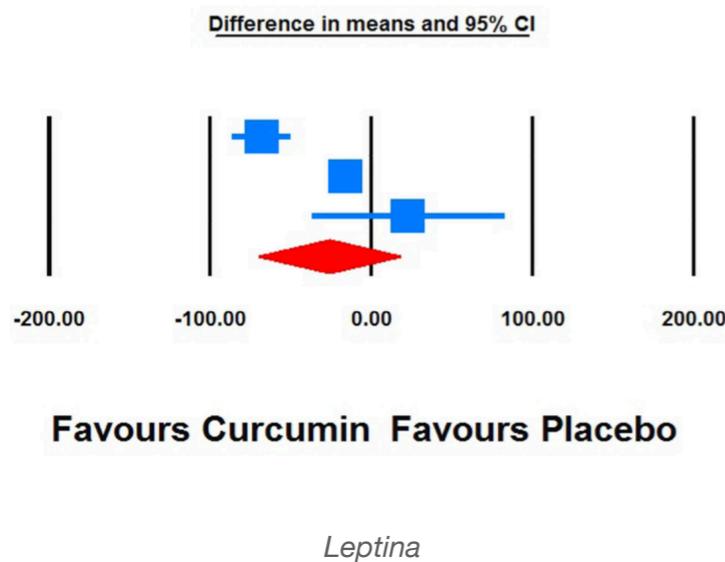
¹ Chuengsamarn s., et al., Diabetes Care, 2012

Proprietà

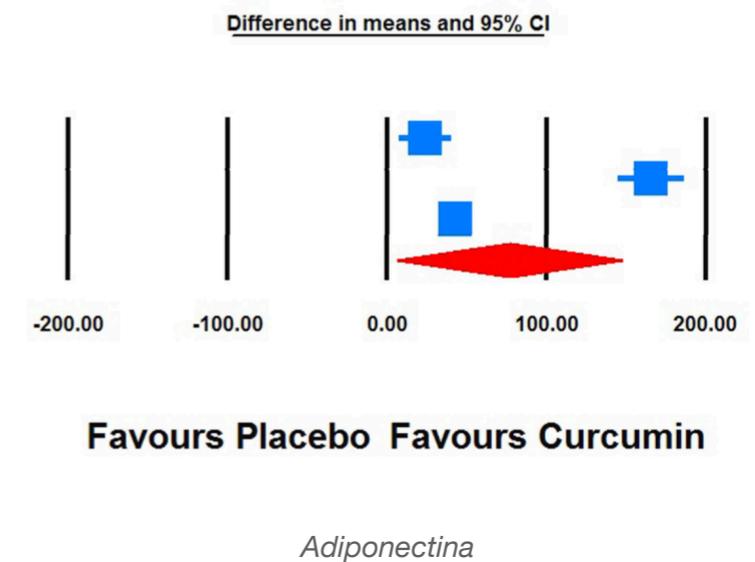
Evidenze cliniche

Effetti sul metabolismo

Studi clinici sono stati effettuati sia in soggetti affetti da MetS che T2D, evidenziando -al momento- azioni positive sui parametri infiammatori e lipidemici



- RCT, doppio cieco *vs.* placebo ²
- n = 117
- MetS
- 1g/die curcumina + 5mg piperina
- 8 settimane
- Adiponectina ↑
- Leptina ↓
- L:A ratio ↓



L'aumento dell'adiponectina circolante può giustificare gli effetti insulino-sensibilizzanti

Proprietà

Evidenze cliniche

Effetti sul metabolismo

Studi clinici sono stati effettuati sia in soggetti affetti da MetS che T2D, evidenziando -al momento- azioni positive sui parametri infiammatori e lipidemici

	Curcuminoids			Placebo		
	Before	After	<i>p</i> -Value	Before	After	<i>p</i> -Value
Weight(kg)	77.66±7.37	76.22±7.38	<0.001	77.9±6.77	78.60±7.12	0.020
BMI(kg/m ²)	26.53±2.32	26.04±2.35	<0.001	27.33±1.58	27.57±1.63	0.023
TC (mg/dL)	217.34±41.60	195.48±33.39	<0.001	231.04±70.95	213.98±55.12	0.005
TG (mg/dL)	229.78±81.84	205.48±64.52	<0.001	207.62±54.63	187.06±44.34	<0.001
LDL-C (mg/dL)	169.16±30.77	160.94±28.32	<0.001	199.06±54.49	168.90±29.91	<0.001
HDL-C (mg/dL)	40.86±5.41	42.42±4.33	0.012	39.46±6.09	39.24±5.93	0.696
Non-HDL-C (mg/dL)	176.48±42.26	153.06±33.72	<0.001	191.58±69.89	174.74±54.64	0.006
Lp(a) (mg/dL)	9.30±1.84	7.80±1.62	<0.001	9.46±1.83	9.12±1.22	0.135

- RCT, doppio cieco *vs.* placebo ³
- n = 118
- T2D
- 1g/ die curcumina + 10 mg piperina
- 12 settimane
- LDL-cholesterol ↓
- Lp(a) ↓
- Riduzione del rischio cardiovascolare in soggetti T2D

Proprietà

Evidenze cliniche

Curcuma e cancro

I dati ottenuti a livello preclinico (*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*) sono molto promettenti e mostrano

Azione antiproliferativa

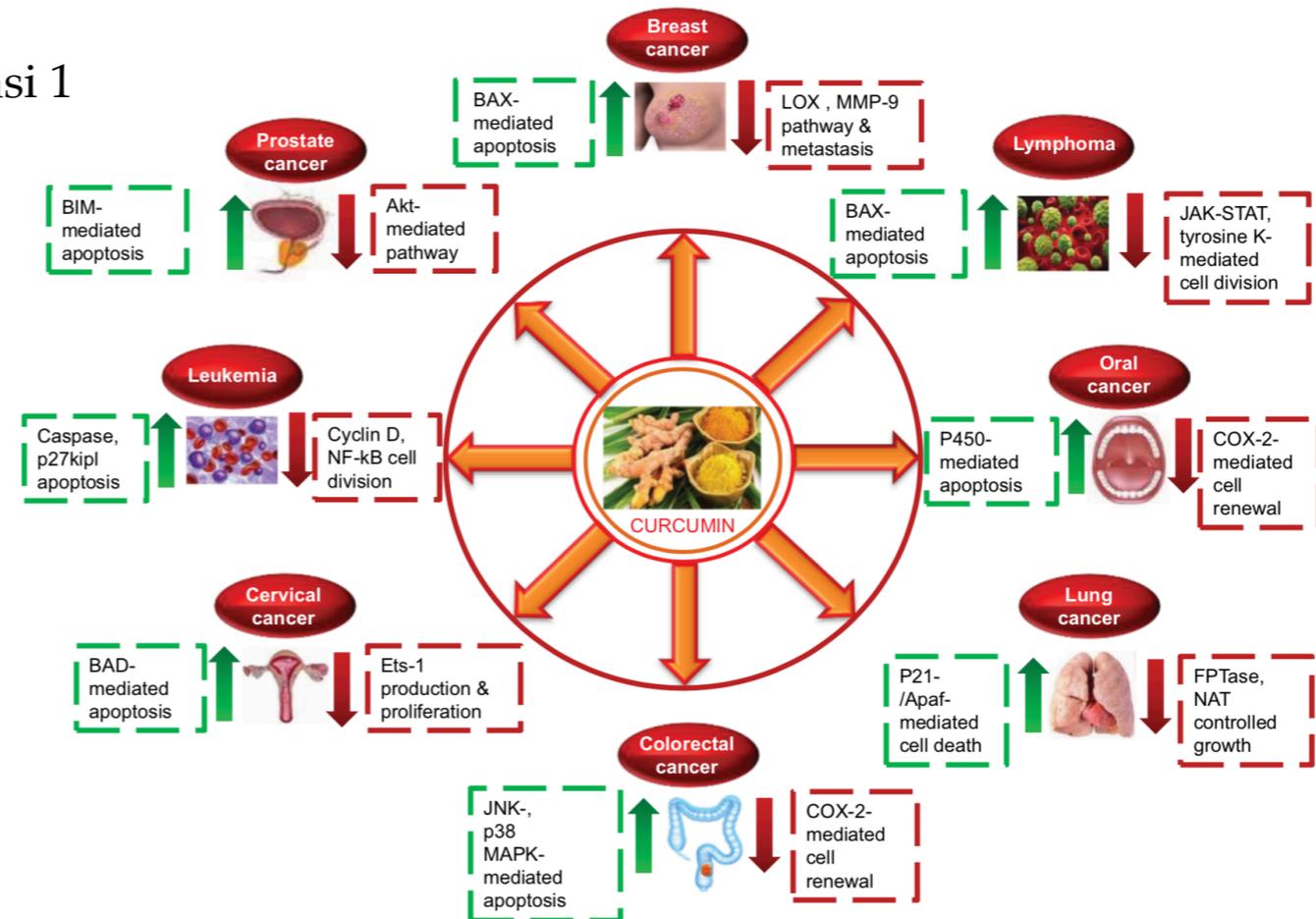
- Cyclin D1, DNA metiltransferasi 1
- G2/M stop (Cdc27)

Azione pro-apoptotica

- Bcl-2, Bax ↑
- Caspasi 3, 8, 9 ↑
- NF-κB, STAT3, Egr-1 ↓
- Fas, FasL, DR5 ↑

Azione antimetastatica

- CAM-1, VCAM-1, MMP-*n*



Proprietà

Evidenze cliniche

Curcuma e cancro

I dati ottenuti a livello preclinico (*in vitro, ex vivo, in vivo*) sono molto promettenti e mostrano

Azione antiproliferativa

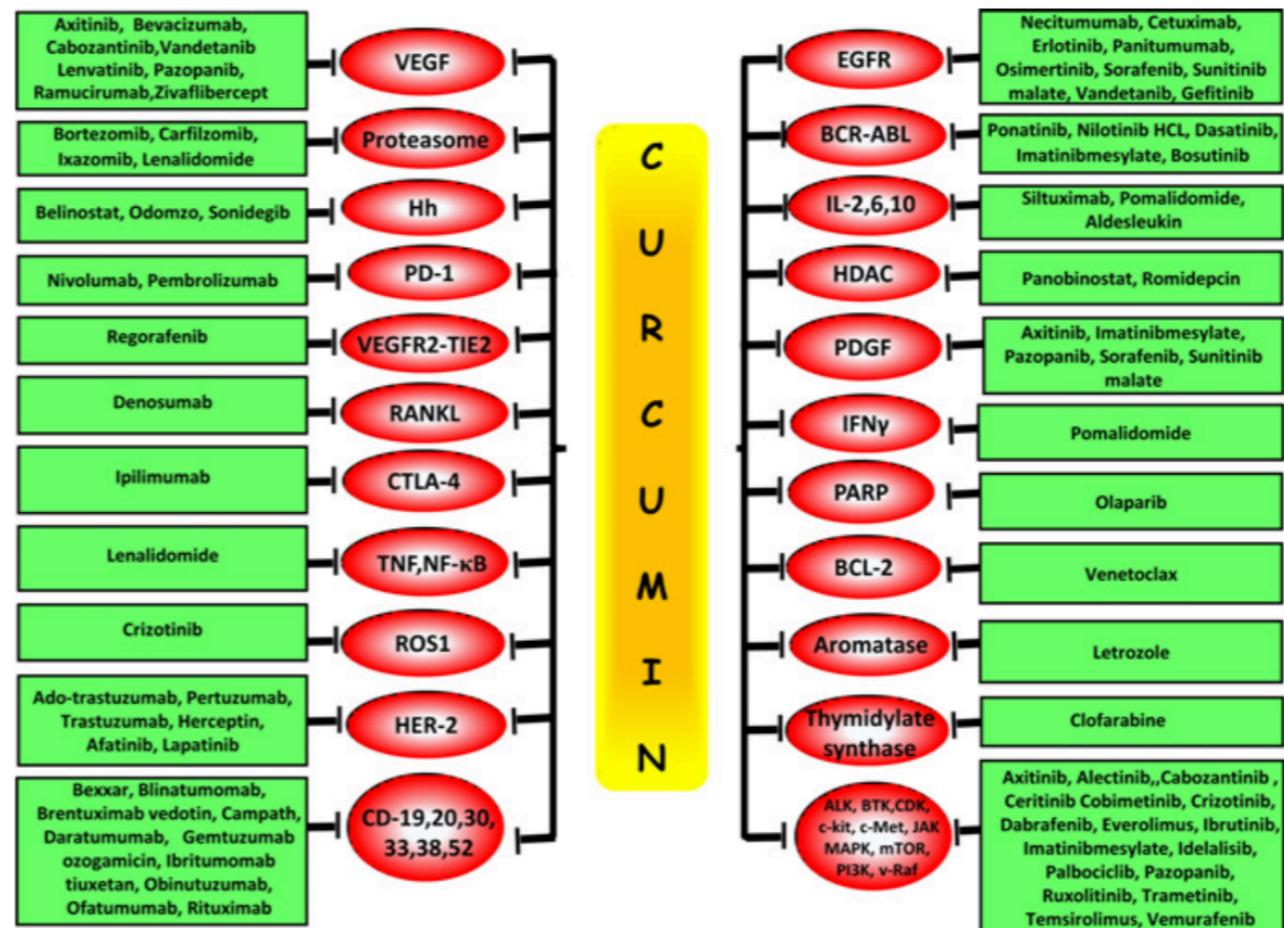
- Cyclin D1, DNA metiltransferasi 1
- G2/M stop (Cdc27)

Azione pro-apoptotica

- Bcl-2, Bax ↑
- Caspasi 3, 8, 9 ↑
- NF-κB, STAT3, Egr-1 ↓
- Fas, FasL, DR5 ↑

Azione antimetastatica

- CAM-1, VCAM-1, MMP-n



Proprietà

Evidenze cliniche

Curcuma e cancro

Table 2 Completed clinical trials of curcumin in different cancers

Cancer	Dose of curcumin	Patients	Clinical outcome
BPH	1 g/d; 24 w [†]	61	Reduced signs and symptoms of disease
Breast cancer	6 g/d; 7 d [†]	14	Safe and well tolerated
Cancerous lesions	Ointment	62	Reduced lesion size and pain
	0.5–1.2 g/d; 3 m	25	Well tolerated and efficacious
Cervical cancer	500 mg/d; 30 d	280	Enhanced HPV clearance rate
CML	3 × 5 g; 6 w [‡]	50	Decreased nitric oxide levels
Colorectal cancer	P54FP/d; 29 d	15	Inhibited basal and LPS-induced PGE2
	2.2 g/d [‡] ; 4 m	15	Well tolerated
	0.45 and 3.6 g/d; 4 m	15	Well tolerated and efficacious
	0.45, 1.8, and 3.6 g/d; 7 d	12	Inhibited inflammation and DNA damage
	1.08 g/d; 10–30 d	26	Improved general health
	2 or 4 g/d; 30 d	44	Reduction in ACF number (40%)
	2.35 g/d; 14 d	26	Recovery of high levels of curcumin
HNSCC	2 g once	39	Decreased IKK β kinase activity in saliva
Pancreatic cancer	8 g/d; 8 w	25	Safe, well tolerated, and efficacious
	8 g/d; 4 w [†]	17	Partial response and stable disease
	8 g/d; 14 d every 3 w [†]	21	Safe and well tolerated
Prostate cancer	0.2–0.4 g; 9 m	16	Safe and well tolerated
	100 mg/d; 6 m [†]	85	Reduced serum PSA levels
Solid tumours	3 g/d; 3 m	40	No significant effect
	3 × 100 mg; 4 m*	160	Reduced side effects of cancer treatment
	180 mg/d; 8 w	80	Improved quality of life

Source: www.clinicaltrials.gov [37].

Proprietà

Evidenze cliniche

Curcuma e cancro

Table 3 Ongoing clinical trials of curcumin in different cancers

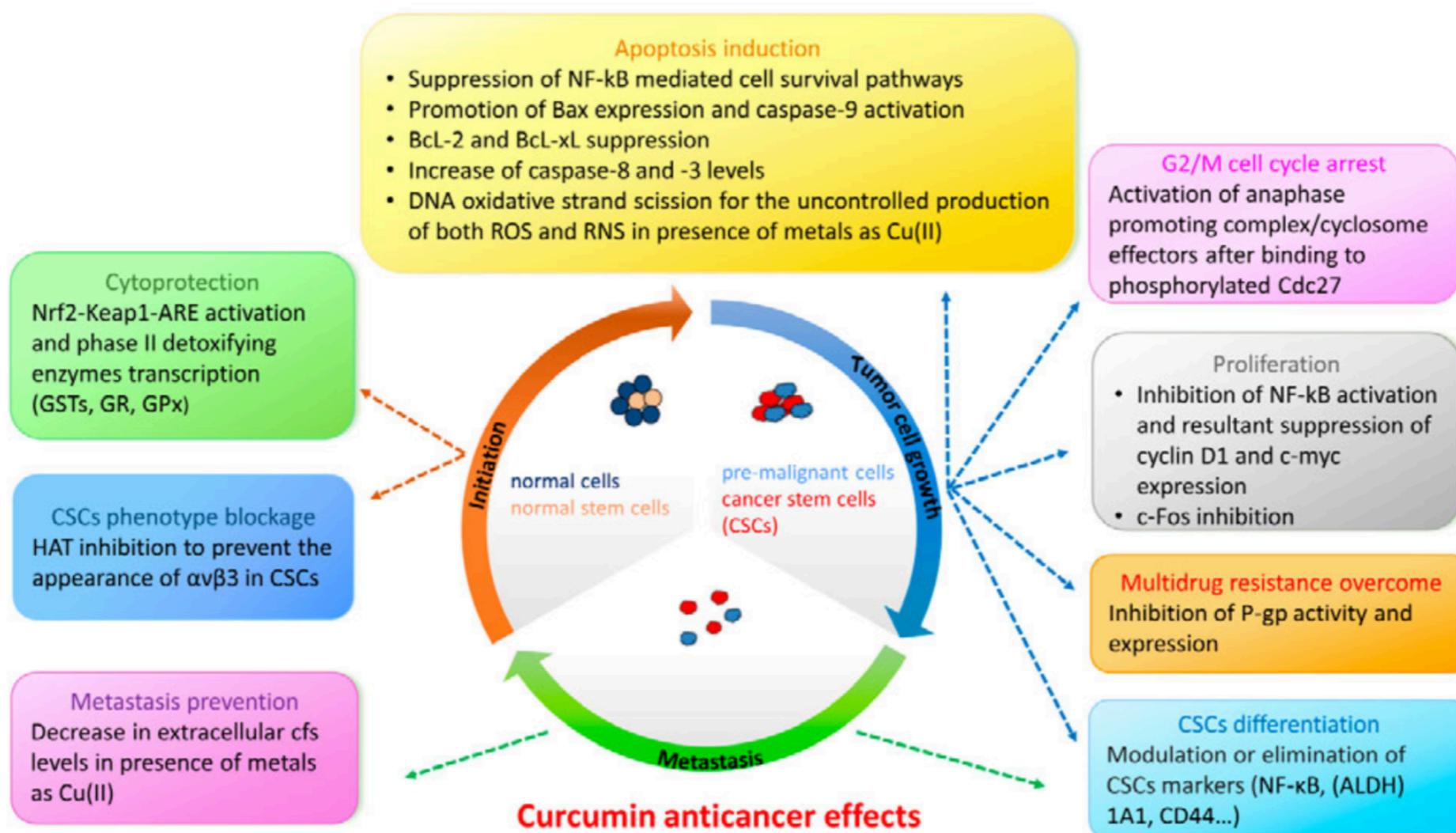
Cancer	Dose	Patients	Phase	Affiliation	Start date
ADH	50 and 100 mg; 3 m	30	-	Lisa Yee; OSU, U.S.A.	June, 2013
Breast cancer	500 mg	2	II	Andrew Mille; Emory University, U.S.A.	May, 2015
Cancer	Curcumin gel; 4–6 hrs*	180	II	Gary Morrow, URCC NCORP	October, 2015
	200 mg/d; 28 d	28	I	David Hong; MDACC, U.S.A.	October, 2011
	100–300 mg/M2; 8 w*	8	I/II	Richard Greil; Internistische Onkologie	March, 2014
	Curcumin†	40	I	Aminah Jatoi; Mayo Clinic	March, 2016
CIN	1000 mg/d; 12 w	14	0	Carolyn Matthews; Texas Oncology	March, 2016
Colon cancer	Curcumin†	100	III	Arie Figer; TSMC, Israel	March, 2006
	4g/d; 30 d*	40	I	Gary Asher; UNC-CH, U.S.A.	November, 2010
	Curcumin; 7 d†	35	I	Donald Miller; JGBCC, U.S.A.	January, 2011
	2–4 g/d; 6 y†	51	I/II	William Steward; UHL, U.K.	February, 2012
	1–4 g/d; 4 d†	20	I	Gary Asher; UNC-CH, U.S.A.	June, 2013
	0.5 and 1 g/d; 28 d*†	100	II	Andrea DeCensi; Ente Ospedaliero Ospedali Galliera	March, 2014
	100 mg/d†	44	II	Jeong-Heum Baek; Gachon University	May, 2015
	1000 mg/d; 2 w†	14	0	John Preskitt; Texas Oncology, PA	March, 2016
EC	2 g/d; 2 w*	10	II	Frederic Amant; UZ, Belgium	October, 2013
Glioblastoma	Curcumin	15	0	Stephan Duetzmann; Goethe University Germany	October, 2012
H&NC	8 g/d; 21–28 d	33	0	Cherie-Ann Nathan; LSUHSC, U.S.A.	June, 2010
Lymphoma	Curcumin†	35	II	Paolo Caimi Case; CCC, U.S.A.	September, 2014
NSCLC	80 mg/d; 8 w*†	20	I	Victor Cohen; LDI, Canada	August, 2015
Osteosarcoma	Curcumin powder	24	I/II	Manish Agarwal; TMH, India	May, 2008
Prostate cancer	Curcumin†	100	II	Centre Jean Perrin	March, 2014
	120 mg/d; 3 d*†	64	II	Abolfazl Razzaghdoust; SBUMS, Iran	March, 2016
Rectal cancer	8 g/d†	45	II	Sunil Krishnan; MDACC, U.S.A.	August, 2008

Source: www.clinicaltrials.gov [37]

Proprietà

Evidenze cliniche

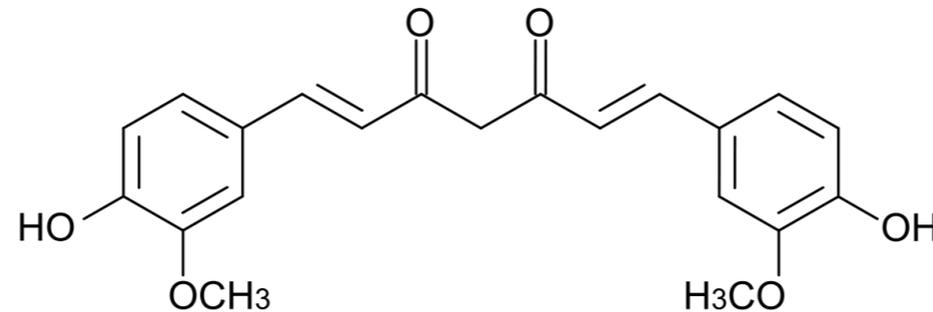
Curcuma e cancro



Proprietà

Evidenze critiche

Curcumina



Naturale

Costo contenuto

Facile approvvigionamento

Attività pleiotropica (multitarget)

Lead compound

GRAS ¹

Cattivo profilo PK/PD

Scarsa stabilità

Scarsa caratterizzazione della materia prima /
estratto utilizzato negli studi

PAIN (*pan-assay interference compound*)

IMP (*invalid metabolic panacea*)

Poor Lead compound (ADMET scarse)

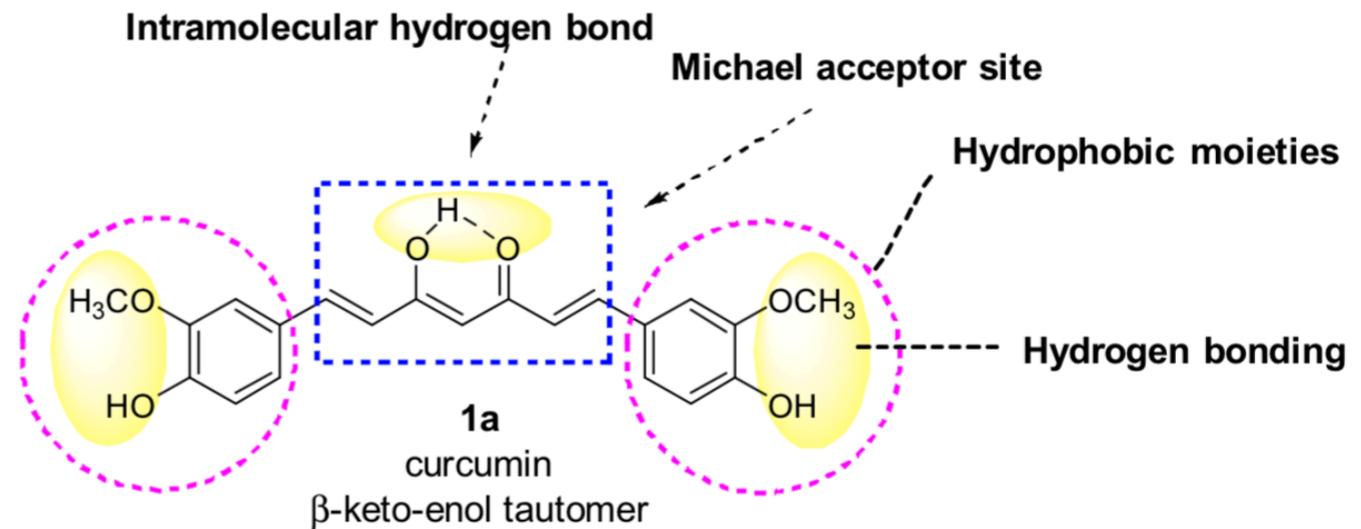
Cattivo profilo PK/PD

Pregi e...difetti

Il problema della biodisponibilità

Curcumina

- Essenzialmente lipofila
(0.0004 mg/mL a pH 7.3)



Pregi e...difetti

Il problema della biodisponibilità

Curcumina

- Essenzialmente lipofila
(0.0004 mg/mL a pH 7.3)
- Poco stabile chimicamente

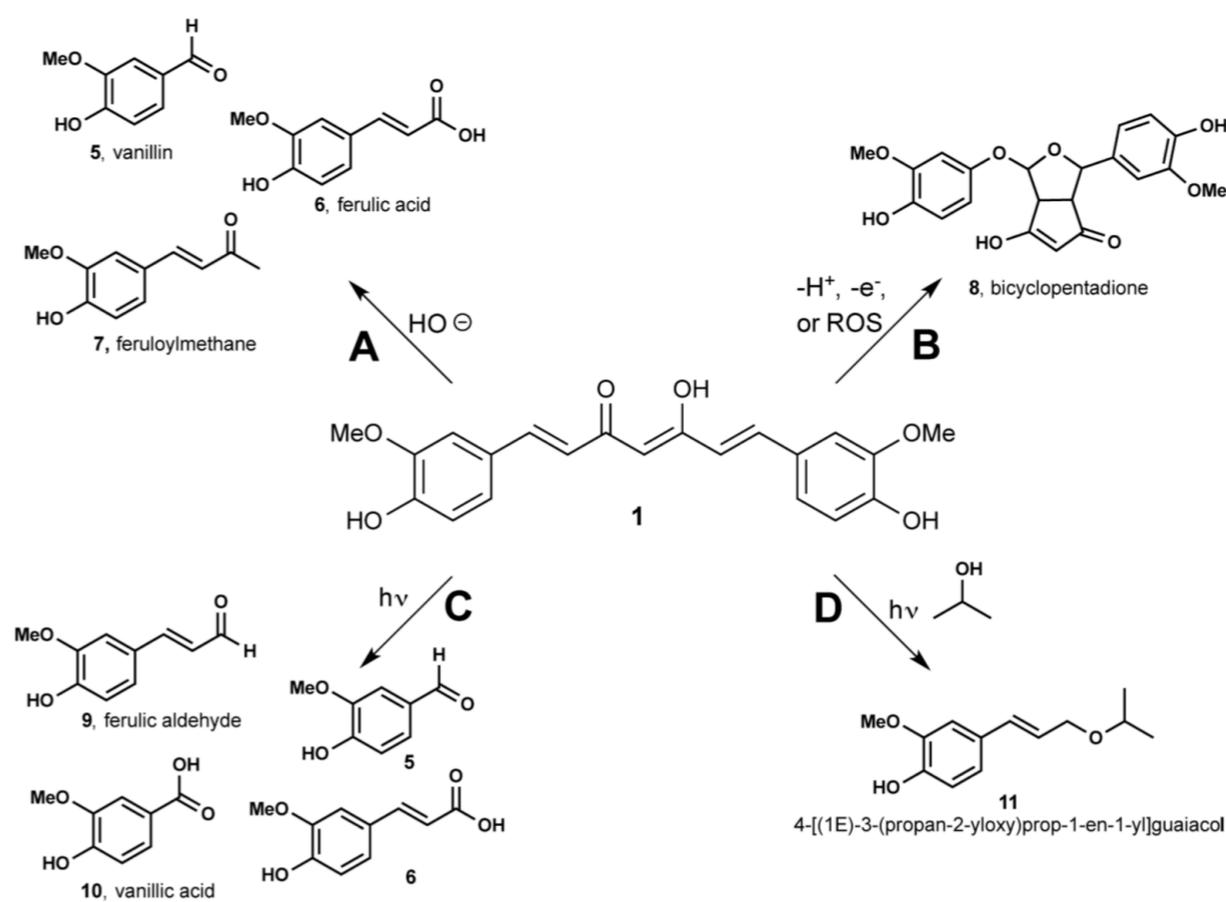


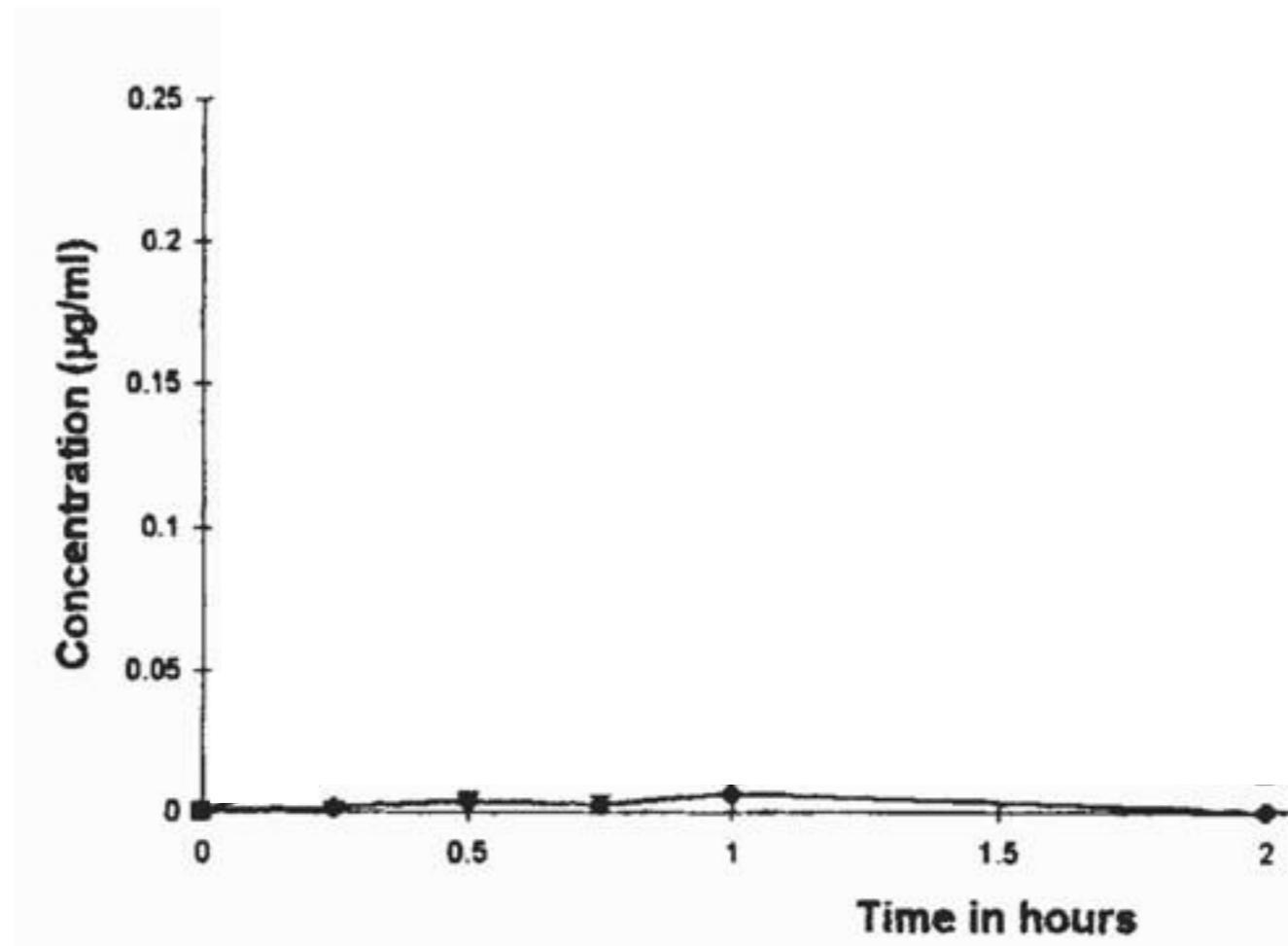
Figure 5. Major chemical degradation pathways of compound 1. (A) Solvolysis under alkaline pH in buffered aqueous solution rapidly leads to multiple fragmentation byproducts.²⁷ (B) Autoxidation in buffered medium creates a bicyclopentadione (8) that is the major degradation product in aqueous conditions.⁶⁶ (C) Photodegradation of 1 can occur when in crystalline form and dissolved in organic solvent.⁶⁸ (D) When dissolved in certain organic solvents (like isopropanol), photodegradation can include reaction with the solvent as a substrate.⁶⁹

Pregi e...difetti

Il problema della biodisponibilità

Curcumina

- Essenzialmente lipofila
(0.0004 mg/mL a pH 7.3)
- Poco stabile chimicamente
- Biodisponibilità dopo somministrazione orale: 1%
- Assorbimento limitato (90% rimane in intestino dopo 1h)
- Scarsa stabilità ($T_{1/2} < 1h$)



Pregi e...difetti

Il problema della biodisponibilità

Curcumina

- Essenzialmente lipofila
(0.0004 mg/mL a pH 7.3)
- Poco stabile chimicamente
- Biodisponibilità dopo somministrazione orale: 1%
- Assorbimento limitato (90% rimane in intestino dopo 1h)
- Scarsa stabilità ($T_{1/2} < 1h$)

- **Metabolismo di primo passaggio**

La riduzione di uno o più dei quattro doppi legami del sistema eptadiene-3,5-dione: tetraidrocurcumina e esaidrocurcumina sono i maggiori prodotti osservati

- **Metabolismo di fase II**

La Curcumina va incontro a intensivi metabolismi UGT-, SULT- e CYP450 mediati

- **Scarsa permeabilità intestinale**

È causata dal metabolismo della Curcumina durante il trasporto e l'accumulo intracellulare nell'epitelio intestinale

Pregi e...difetti

Il problema della biodisponibilità

Curcumina

- Essenzialmente lipofila
(0.0004 mg/mL a pH 7.3)
 - Poco stabile chimicamente
- Biodisponibilità dopo somministrazione orale: 1%
 - Assorbimento limitato (90% rimane in intestino dopo 1h)
 - Scarsa stabilità ($T_{1/2} < 1h$)

BIOENHANCERS

VETTORIZZAZIONE

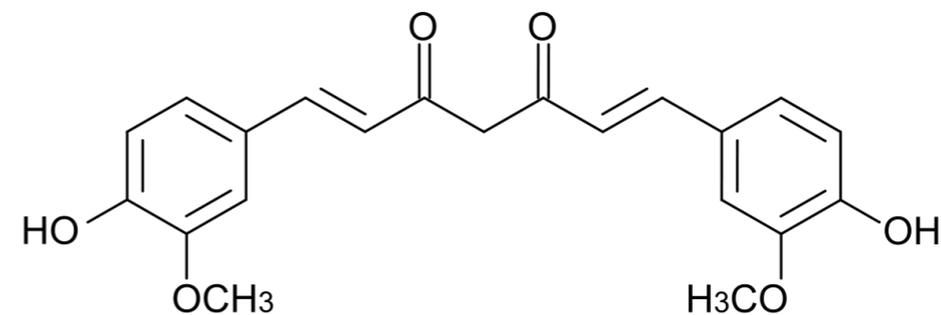
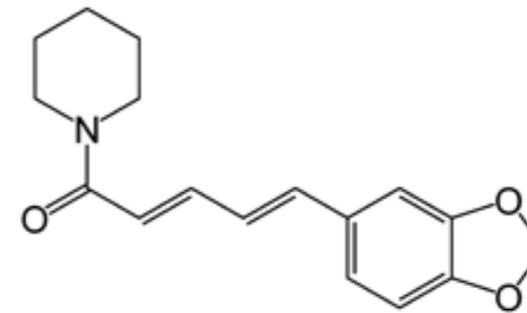
NANOTECNOLOGIE

Bioenhancers

Il problema della biodisponibilità

Piperina

- Alcaloide da *Piper nigrum* e *Piper longum* (5-9%)
- Primo bioenhancer (1979)
- Trikatu (miscela di pepe e zenzero) nota in medicina ayurvedica 2600 anni bp come bioenhancer
- Attività principale: interazione con enzimi di fase I e II
 - CYP3A4, CYP2E1
 - MDR1 (Glicoproteina P)
 - UDP-GDH
 - COX-1, 5-LIPOX
- Incrementa la permeabilità intestinale
- 5 - 20mg/dose



2g Curcumina + 20mg piperina

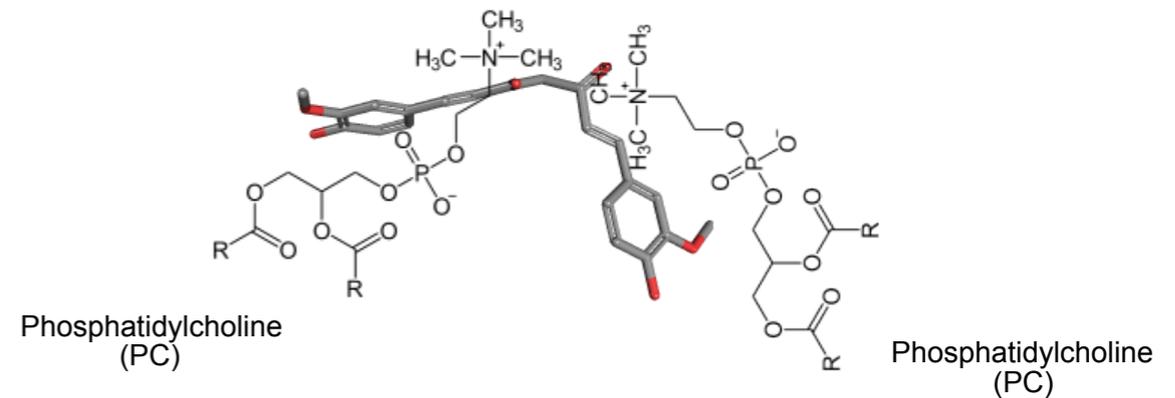
+2000%

Vettorizzazione

Il problema della biodisponibilità

Fitosoma

- “Struttura determinata dall’interazione stechiometrica, in solvente aprotico, di una frazione molecolare estratta (...) con un vettore lipidico, tipicamente una distearoilfosfatidilcolina”
- 1989
- Lipofilo
- Fitosoma \neq Liposoma: il PA resta a livello della membrana per interazioni deboli (nel liposoma è disciolto all’interno)
- Idrodispersibile (stabile in H₂O fino a 2h)
- Stabile in succo gastrico ed enterico
- Termostabile (fino a 70°C)
- Lecitina di soia come fonte di PC
- Meriva® (Indena)

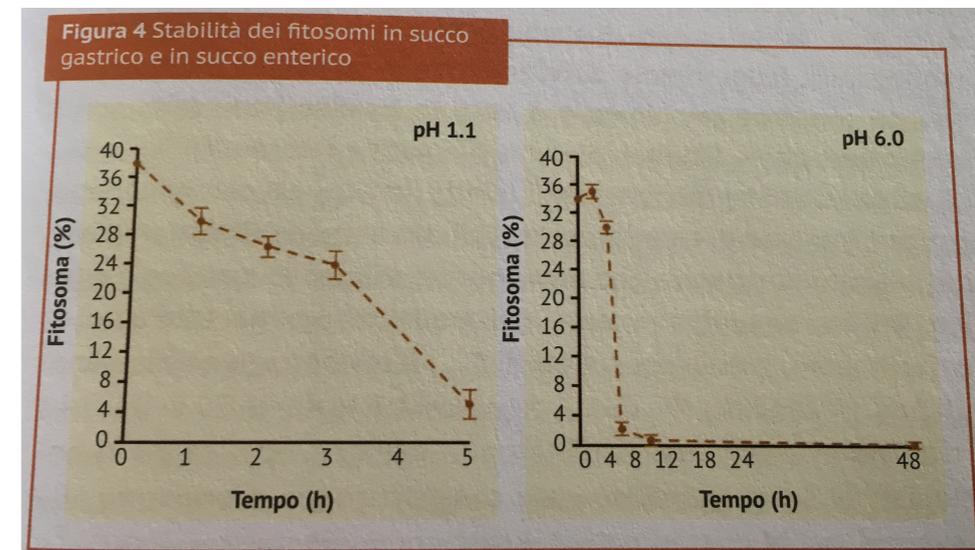


Vettorizzazione

Il problema della biodisponibilità

Fitosoma

- “Struttura determinata dall’interazione stechiometrica, in solvente aprotico, di una frazione molecolare estratta (...) con un vettore lipidico, tipicamente una distearoilfosfatidilcolina”
- 1989
- Lipofilo
- Fitosoma \neq Liposoma: il PA resta a livello della membrana per interazioni deboli (nel liposoma è disciolto all’interno)
- Idrodispersibile (stabile in H₂O fino a 2h)
- Stabile in succo gastrico ed enterico
- Termostabile (fino a 70°C)
- Lecitina di soia come fonte di PC
- Meriva® (Indena)

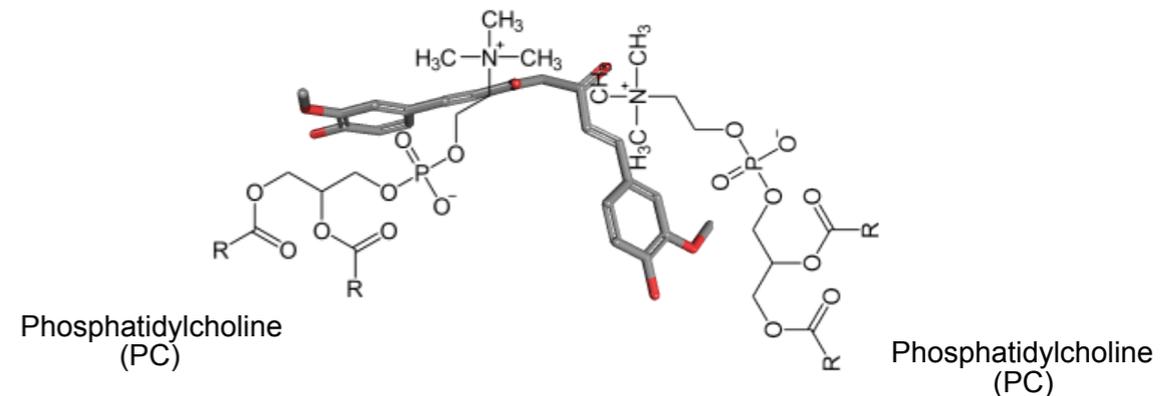


Vettorizzazione

Il problema della biodisponibilità

Fitosoma

- “Struttura determinata dall’interazione stechiometrica, in solvente aprotico, di una frazione molecolare estratta (...) con un vettore lipidico, tipicamente una distearoilfosfatidilcolina”
- 1989
- Lipofilo
- Fitosoma \neq Liposoma: il PA resta a livello della membrana per interazioni deboli (nel liposoma è disciolto all’interno)
- Idrodispersibile (stabile in H₂O fino a 2h)
- Stabile in succo gastrico ed enterico
- Termostabile (fino a 70°C)
- Lecitina di soia come fonte di PC
- Meriva® (Indena)



Curcumina : PC = 1:5

+2900%

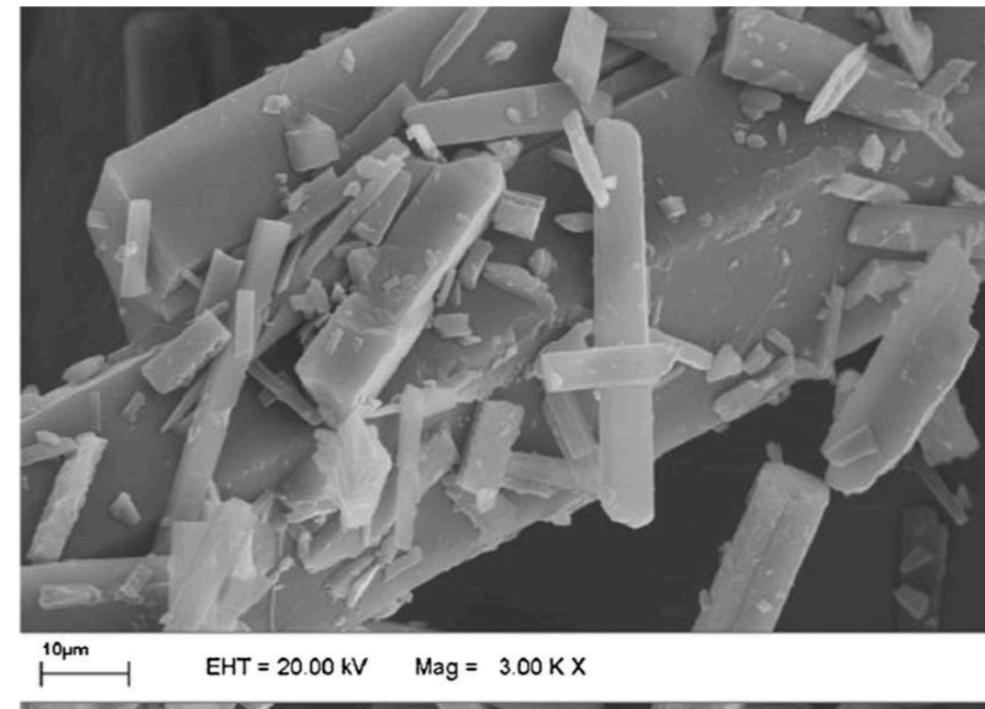
Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- Nanopolimeri (PGLA, PEG)
- Nanoparticelle a mesopori (Si)
- Nanoparticelle magnetiche (Fe)
- Nanoinclusione (β -ciclodestrine)
- Nanocomplessi con oro (Co, Ag)
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- Nanosospensioni (Theracurmin[®])



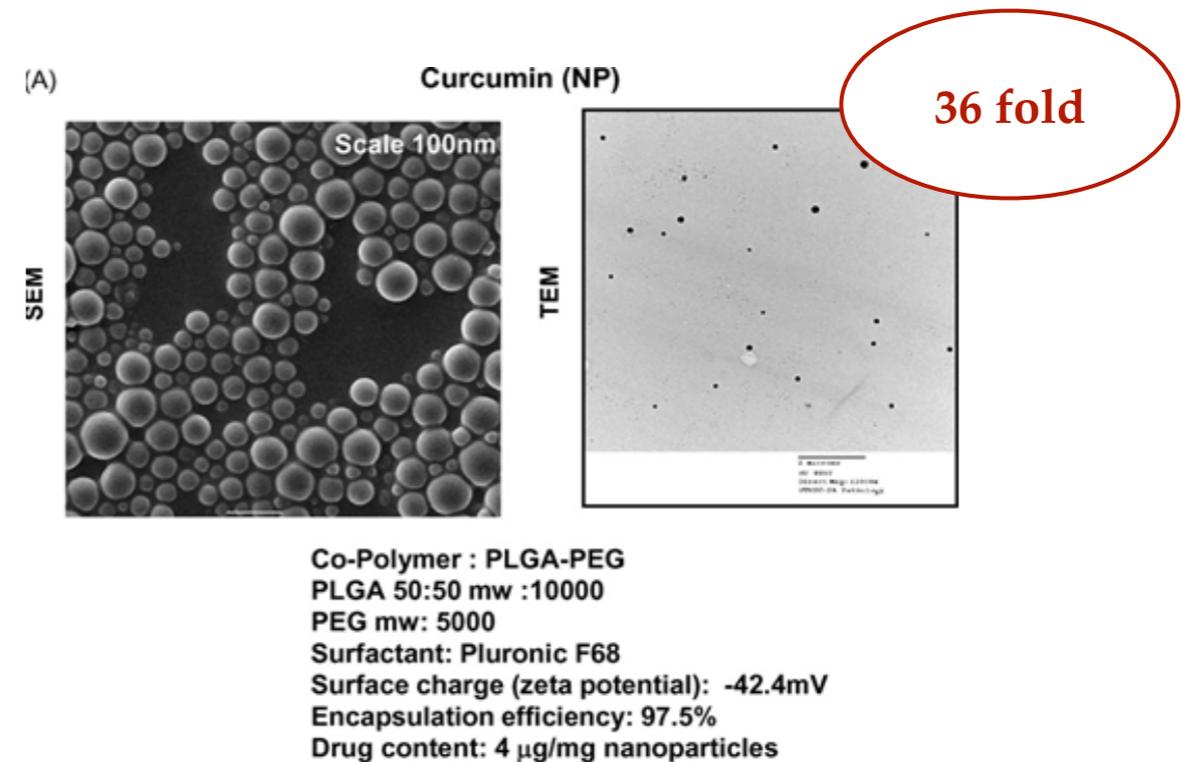
Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- **Nanopolimeri (PGLA, PEG)**
- Nanoparticelle a mesopori (Si)
- Nanoparticelle magnetiche (Fe)
- Nanoinclusione (β -ciclodestrine)
- Nanocomplessi con oro (Co, Ag)
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- Nanosospensioni (Theracurmin[®])



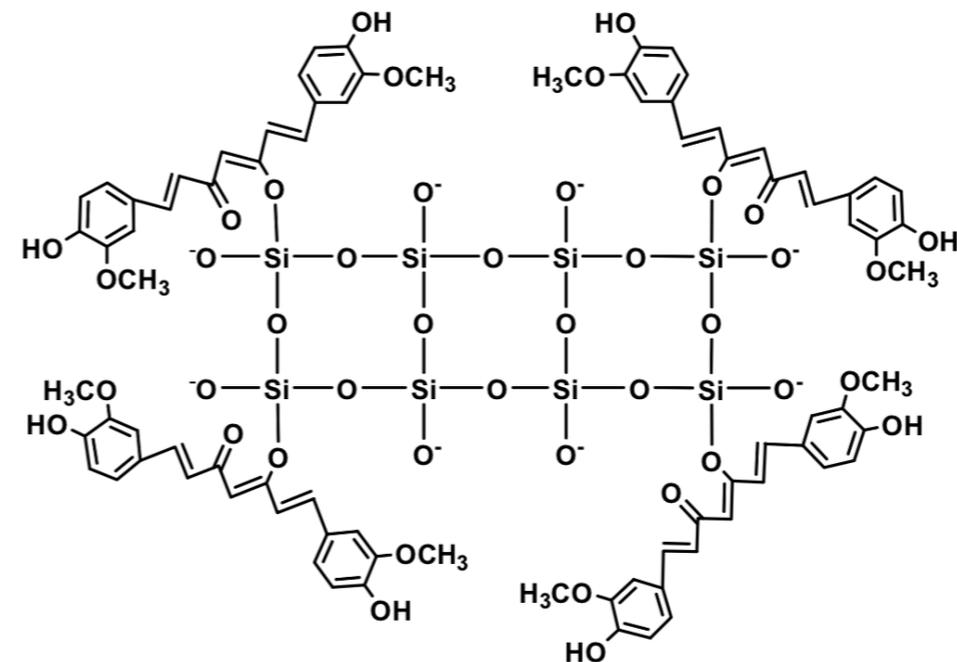
Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- Nanopolimeri (PGLA, PEG)
- **Nanoparticelle a mesopori (Si)**
- Nanoparticelle magnetiche (Fe)
- Nanoinclusione (β -ciclodestrine)
- Nanocomplessi con oro (Co, Ag)
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- Nanosospensioni (Theracurmin[®])



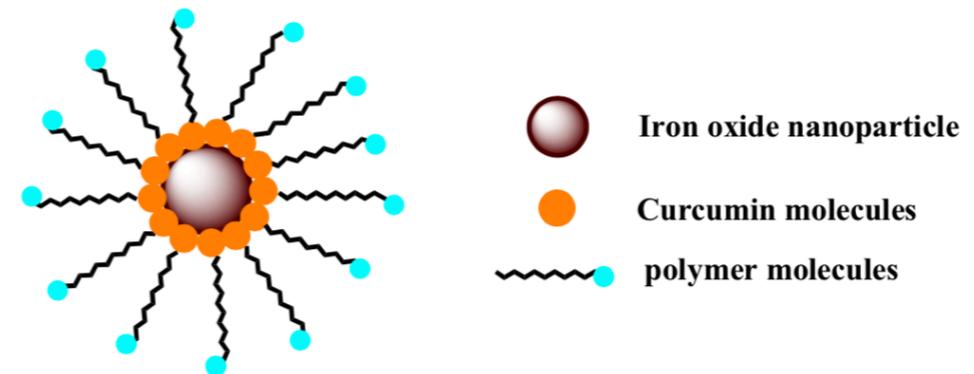
Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- Nanopolimeri (PGLA, PEG)
- Nanoparticelle a mesopori (Si)
- **Nanoparticelle magnetiche (Fe)**
- Nanoinclusione (β -ciclodestrine)
- Nanocomplessi con oro (Co, Ag)
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- Nanosospensioni (Theracurmin[®])



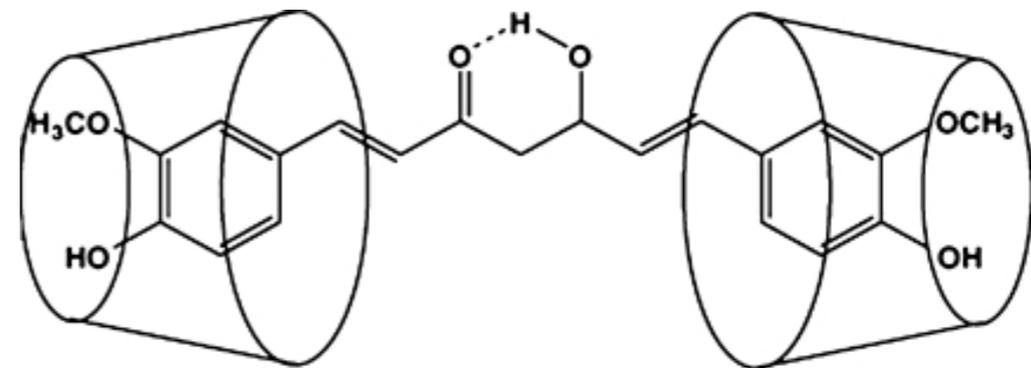
Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- Nanopolimeri (PGLA, PEG)
- Nanoparticelle a mesopori (Si)
- Nanoparticelle magnetiche (Fe)
- **Nanoinclusione (β -ciclodestrine)**
- Nanocomplessi con oro (Co, Ag)
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- Nanosospensioni (Theracurmin[®])



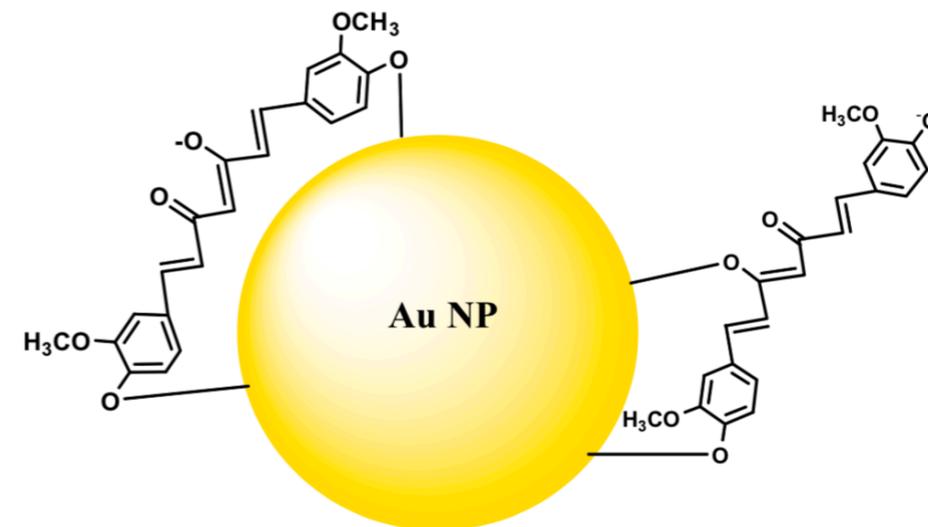
Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- Nanopolimeri (PGLA, PEG)
- Nanoparticelle a mesopori (Si)
- Nanoparticelle magnetiche (Fe)
- Nanoinclusione (β -ciclodestrine)
- **Nanocomplessi con oro (Co, Ag)**
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- Nanosospensioni (Theracurmin[®])



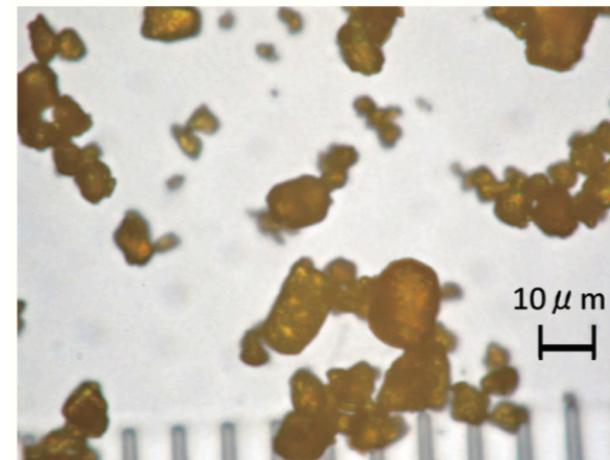
Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- Nanopolimeri (PGLA, PEG)
- Nanoparticelle a mesopori (Si)
- Nanoparticelle magnetiche (Fe)
- Nanoinclusione (β -ciclodestrine)
- Nanocomplessi con oro (Co, Ag)
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- **Nanosospensioni (Theracurmin[®])**



A Curcumin powder



B THERACURMIN

Sasaki H., et al., *Biol Pharm Bull*, 2011

Kanai M., et al., *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012

Priyadarsini KI, et al., *Molecules*, 2014

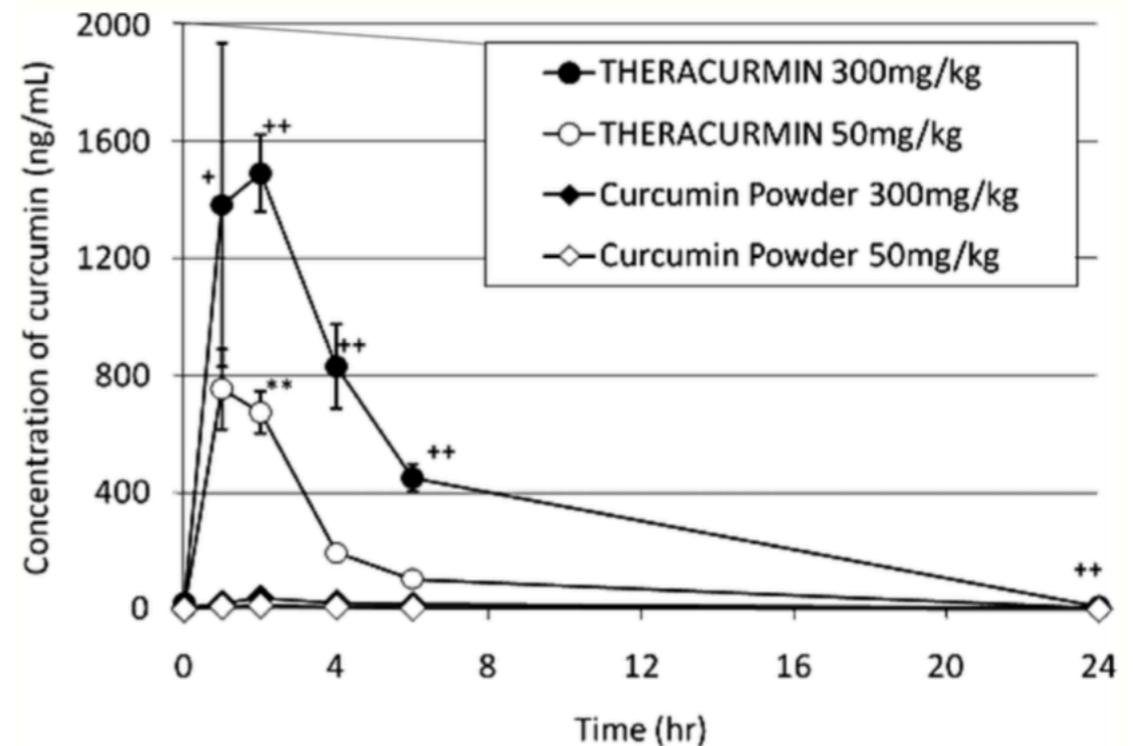
Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- Nanopolimeri (PGLA, PEG)
- Nanoparticelle a mesopori (Si)
- Nanoparticelle magnetiche (Fe)
- Nanoinclusione (β -ciclodestrine)
- Nanocomplessi con oro (Co, Ag)
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- **Nanosospensioni (Theracurmin®)**



Sasaki H., et al., *Biol Pharm Bull*, 2011

Kanai M., et al., *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012

Priyadarsini KI, et al., *Molecules*, 2014

Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)

- Nanoliposomi
- Nanopolimeri (PGLA, PEG)
- Nanoparticelle a mesopori (Si)
- Nanoparticelle magnetiche (Fe)
- Nanoinclusione (β -ciclodestrine)
- Nanocomplessi con oro (Co, Ag)
- Nanoemulsioni (triacilglicerolo / tween-20)
- **Nanosospensioni (Theracurmin[®])**

Table 2 Comparison of the published studies reporting plasma curcumin levels in human subjects after oral intake of curcumin

	Subjects	Dose of curcumin	Sample size	Reported plasma curcumin level (mean \pm SE) (ng/ml)
Shoba et al. [28]	Healthy volunteers	2 g/day	8	6 \pm 5
Chen et al. [7]	Patients with precancerous lesions	8 g/day	2	651 \pm 6881
Sharma et al. [27]	Colorectal cancer patients	3.6 g/day	3	4 \pm 0.2
Lao et al. [16]	Healthy volunteers	12 g/day	3 (1)	571 ^a
Garcea et al. [10]	Colorectal cancer patients	3.6 g/day	3	Below 1
Vareed et al. [34]	Healthy volunteers	8 g/day	6	2,300 \pm 260
Kanai et al. [14]	Pancreatic cancer patients	8 g/day	5	134 \pm 70
Sasaki et al. [25]	Healthy volunteers	0.03 g/day ^b	7	29.5 \pm 13
Current study	Healthy volunteers	0.21 g/day ^b	6	275 \pm 67

^a Plasma curcumin was detected in only one subject

^b THERACURMIN was used in these studies

Sasaki H., et al., *Biol Pharm Bull*, 2011

Kanai M., et al., *Cancer Chemother Pharmacol*, 2012

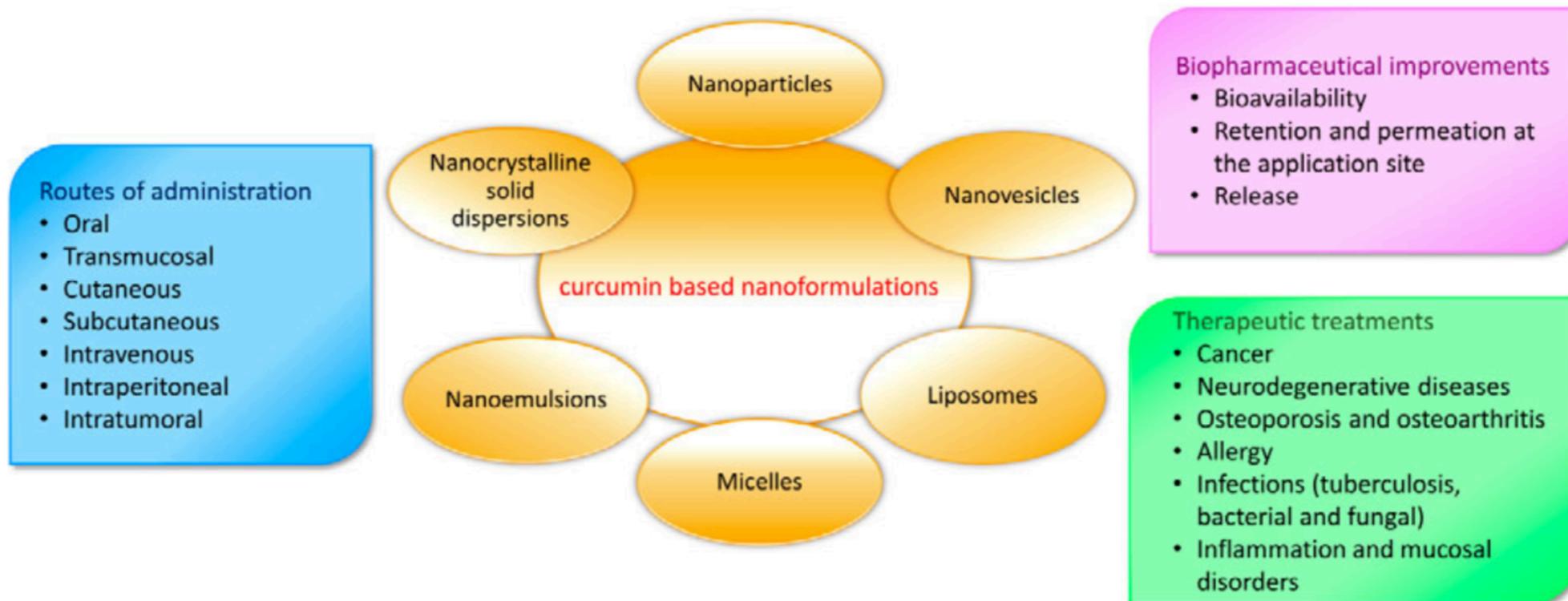
Priyadarsini KI, et al., *Molecules*, 2014

Nanotecnologie

Il problema della biodisponibilità

Nanocurcumina

Taglia del particolato inferiore a 100 nm, dotata di superiore biodisponibilità (2-39 fold)



Sicurezza

Se la sai usare...

Non solo GRAS

- La curcumina è classificata GRAS dal 2013 ¹
- AEs in RCT clinici sono praticamente nulli e di basso livello (sintomi GI)
- In studi di co-somministrazione a chemioterapici, mostra attività positive *vs.* AEs iatrogeni

- **Bioenhancer** ²

↓ CYP450

(CYP2C19 > CYP2B6 > CYP2C9 > CYP3A)

↑ MDR1 (Glicoproteina P)

↓ UGT, SULT (*intestino*)

- **Chemo-sensibilizzante** ³

- Riduzione MDR (*Multi Drug Resistance*)
- Riduzione dosaggio chemioterapici
- Riduzione barriere biologiche (lipofila)
(*intestino, cervello, placenta*)

¹ Food and Drug Administration Office of Food Additive Safety. Agency Response Letter GRAS Notice No. Grn 000460. U.S. Food and Drug Administration, 2013

² Siviero A., et al., *J Herbal Med*, 2015

³ Francesco Di Pierro, *Argomenti di Fitoterapia Biofarmaceutica*, 2014

Conclusioni

Curcuma = oro?

- Il rizoma della *C. longa* contiene sostanze utilizzate per millenni come spezie, coloranti e medicinali (Ayurveda, Umami)
- I Curcuminoidi mostrano, in studi preclinici e clinici, proprietà utili in diversi ambiti terapeutici:
 - Antiossidanti
 - Antinfiammatorie
 - Antibatteriche e antivirali
 - Epatoprotettive
 - Neuroprotettive
 - Nefroprotettive
 - Metaboliche
 - Preventiva della carcinogenesi
- La moderna ricerca scientifica sta avvalorando l'uso etnobotanico contestualizzando sempre più precisamente i meccanismi d'azione molecolari, non senza però revisioni critiche
- Ricerca e industria molto attive nell'incremento della biodisponibilità (nanotecnologie)
- Elevato profilo di sicurezza clinica (AEs)
- Scarse azioni su CYP450, potenzialmente utile come bioenhancer o chemio-sensibilizzante

Conclusioni

...buon appetito!



Firenze, 24/11/2017



Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi

cerfit^{*}
Centro di Riferimento Regionale in Fitoterapia | www.cerfit.org



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

Le spezie

Salute, alimentazione e ricerca