

CURCUMIN

Eine vergleichende einfach verblindete, humane vierarmige, vier Perioden cross-over Pharmakokinetik-Studie von vier vermarkteten Curcuminoid-Produkten: Curcumin-Loges[®], MERIVA[®], CUREmin-ACTIF[®] und erstmals ein synthetisches intravenöses Curcumin der Burgapotheke[®]

Vorwort:

Eine der zunehmend sowohl in der pharmakologischen als auch in der nutraceutischen Medizin wichtigen Fragestellungen ist die Vergleichbarkeit und Objektivierbarkeit von Ergebnissen über verschiedene Therapeutika. Dazu ist es zunächst notwendig, den Begriff >>Nutraceutical<< zu definieren. Unter Nutraceuticals versteht man natürliche Substanzen, die in pharmakologisch relevanten Konzentrationen eingesetzt werden, um klinische Effekte in bestimmten Erkrankungszusammenhängen im Menschen zu erzielen. Dieser Kunstname, der übrigens inzwischen auch Bestandteil der Namen internationaler Konferenzen ist, zum Beispiel der INCD (International Conference on Nutraceuticals and Chronic Diseases), erfasst die Bedeutung von „Nahrungsergänzungsmitteln“ besser. „Nutraceuticals“ unterscheiden sich dadurch von „Pharmazeuticals“, dass sie nicht chemisch synthetisiert (oder zum Zwecke der Patentierbarkeit) chemisch verändert



werden, sondern im Sinne des Wortes natürlich sind. Lassen Sie mich die Bedeutung der zweifelsfreien Objektivierung beim Vergleich von Wirksubstanzen an einem Beispiel kurz erläutern, den NOAKs (Nicht-Vitamin-K-antagonistische orale Antikoagulantien). Es gibt in dieser relativ neuen Klasse der Antikoagulantien inzwischen vier Substanzen: Apixaban (Eliquis®), Dabigatran (Pradaxa®), Edoxaban (Lixiana®) und Rivaroxaban (Xarelto®). Die erste Substanz, die diesen neuen „Markt“ eröffnete und die Antikoagulation revolutioniert hat, war Xarelto® von Bayer. In der ersten Phase nach Marktzulassung, hatte Bayer das Problem, für diese neue Form der Antikoagulation gegen massive Widerstände eine Akzeptanz in der „Gemeinde“ der Verordner (also der Ärzte) zu erzielen. Da der Markt der Antikoagulantien ein sehr lukrativer Markt ist, ließen Nachfolger-Produkte nicht allzu lange auf sich warten. Für diese Substanzen wurden, genauso wie für Xarelto®, die notwendigen Zulassungsstudien durchgeführt. Im nächsten Schritt versuchte der Marktführer (Xarelto®) seine Führungsposition zu behaupten oder gar noch auszubauen, während die Mitbewerber versuchten, ihre Substanzen als „besser“ zu profilieren. Hier kamen auf einmal viele „objektive“ Faktoren zu Wort: Verträglichkeit, Rate an Nebenwirkungen, Halbwertszeit, Dosierung und – last not least – Therapiekosten. In dieser Phase versuchen die Pharmakonzerne normalerweise eine „Vergleichbarkeit“ auf einer wenig redlichen Basis herzustellen, indem sie nämlich die verschiedenen Zulassungsstudien miteinander vergleichen, obwohl jeder Fachmann weiß, dass diese „Vergleiche“ alle hinken, weil sie auf nicht vergleichbarer Basis erfolgen. Die Studienpopulation von Testpersonen, Patienten, usw. der Xarelto®-Studie lassen sich natürlich nicht eins zu eins mit der von z. B. Eliquis® vergleichen, ebenso wenig wie die Halbwertszeit beider Verbindungen oder das Therapieintervall. Xarelto® ist in dieser Sub-

tanzgruppe nach wie vor die einzige Verbindung, die nur einmal in 24 Stunden verabreicht werden muss, während alle anderen alle 12 Stunden eingenommen werden müssen, was, um nur diesen Punkt zu beleuchten, zu einem wesentlich höheren Problem mit der Compliance wie auch (bei nicht zeitgerechter Einnahme) zu einer höheren Rate an unerwünschten Nebenwirkungen führen kann. Für einen fairen Vergleich dieser Substanzen ist ein „Head-to-Head“-Vergleich in der gleichen Studie notwendig. Ist dieser statistisch gestützt, lassen sich Vor- und Nachteile der verschiedenen Substanzen objektivieren. Solche Studien gibt es in der pharmakologischen Medizin, aber sie kommen – zumeist – sehr spät und zögerlich, weil die verschiedenen konkurrierenden Hersteller die Ergebnisse solcher Studien im Allgemeinen fürchten wie der Teufel das Weihwasser.

Im Markt der Nutraceuticals gelten vergleichbare Wettbewerbsstrukturen, die es den Verordnern wie auch den Anwendern von nutraceutischen Produkten fast unmöglich machen, evidenzbasierte (d.h. auf empirischer Basis) Entscheidungen zu treffen, unter anderem, weil sowohl die einen als auch die anderen kaum die Möglichkeit besitzen, sich mit den wissenschaftlichen Details ausreichend zu beschäftigen. Auch hier werden im Allgemeinen für Produkte, die miteinander konkurrieren und für sich in Anspruch nehmen, die „besten“ zu sein, „Head-to-Head“-Vergleiche gescheut. Eine der wesentlichsten Motivationen für die hier in Teilen vorgestellte Pharmakokinetik-Studie war, dieses Evidenz-Loch in einem ersten Schritt zu füllen. Dazu wurden vier Curcuminoid-Präparate ausgewählt, die das Problem der Bioverfügbarkeit mit unterschiedlichen technischen Ansätzen überwinden, und die Curcumin Plasma-Spiegel erreichen, welche therapeutisch wirksam sind. Die hier vorgestellte Studie ist „einfach verblindet“, weil sich die Verabreichung von originalen Präparaten aufgrund ihres unterschiedlichen Aussehens und ihrer spezifischen Darreichungsform nicht „doppelt“ verblinden läßt. Insofern war also nur die Analyse der Plasma-Proben für die Bestimmung der Curcuminoid-Gehalte verblindet.

Zusammenfassung:

Fragestellung und Design: Die Aufgabe dieser Studie war es, die Plasma-Konzentrationen von Curcuminoiden (Curcumin [C], Demethoxycurcumin [DMC], und Bis-demethoxycurcumin [BDCM]) von drei in Deutschland auf dem Markt befindlichen Produkten (Curcumin-Loges®, MERIVA®, und CUREmin-ACTIF®[Cureit®]) und erstmals einem synthetischen intravenösen hochreinen (>99%) (Diferuloylmethan) Curcumin-Burgapotheke® nach Nahrungsaufnahme zu bestimmen. Die Studie, registriert unter der internationalen Studien-Nummer SLS-CT-0002-19-CURC, wurde als randomisierte, offene, einfach-verblindete, balancierte, Einzeldosis-, Vier-Behandlungs-, Vier-Perioden-, Vier-Sequenzen-, Vier-Arm-, Überkreuz-Studie an gesunden Menschen (6 Frauen und 6 Männern)



durchgeführt, um erstmals die relative Bioverfügbarkeit von Markverbindungen unter Nahrungsaufnahme und realistischen Behandlungsbedingungen in der Praxis über 48 Stunden zu messen.

Methoden und Durchführung: Je 6 gesunde indische Frauen und Männer im Alter von 18 bis 45 Jahren mit einem Body-Mass-Index (kg/m²) von 18,50 bis 24,99 wurden nach einer Wash-Out- Periode von einer Woche (keine Aufnahme von curcuminoid-haltiger Ernährung) 30 Minuten nach einem Standard-Frühstück mit einer Einzeldosis (je eine Kapsel) von entweder Curcumin-Loges® (nominal 50,4 mg Curcuminoid [7% (w/v), 93% Tween80®; NOVASol®] mit 35,5 mg Curcumin) , MERIVA® (Thorne®, nominal 500 mg Curcuminoid Phytosome/Phospholipid Komplex mit 80 mg Curcumin) oder CUREmin-ACTIF® (Cureit®, nominal 125 mg 95% w/w Curcuminoid und 125 mg Tumeric) dosiert oder erhielten über 2 Stunden eine Infusion von 150 mg Curcumin-Burgapotheke® in 250 ml 0,9% NaCl Lösung. Blutproben wurden zu 21 Zeitpunkten über 48 Stunden genommen. Die Probanden waren für den gesamten Zeitraum unter klinischer Beobachtung. Gesamt Curcuminoid, Curcumin, DMC, und BDMC wurden quantitativ mittels UPLC/ESI-Q-TOF-MS-Spektrometrie bestimmt ⁽¹⁾.

Ergebnisse: 11 von 12 Personen schlossen die Studie ab. Eine Frau musste am ersten Studientag ausgeschlossen werden, weil sie sich nachträglich nicht an das vereinbarte Studienprotokoll halten wollte. Bei den übrigen Teilnehmern wurden keine nachteiligen Effekte oder pathobiochemischen Auffälligkeiten festgestellt. Alle Testverbindungen wurden bei einmaliger Verabreichung gut vertragen. Die Areas-under-the Curve (AUC) zu Vergleichszwecken mit zuvor publizierten Daten für MERIVA®, NOVASol® (Curcumin-Loges®) und Cureit® (CUREmin-ACTIF®), kalkuliert als Mittelwert + Standardabweichung für 0 – 24 Stunden (AUC₀₋₂₄) und normalisiert auf 1 mg verabreichtes Curcuminoid, betrugen - in der Reihenfolge der höchsten bis zur niedrigsten - 15,13+14,76 ng/ml*h für i.v. Curcumin der Burgapotheke®, 15,01+7,19 ng/ml*h für CUREminACTIF® (Cureit®), 10,11+5,99 ng/ml*h für Curcumin Loges® (NOVASol®) und 6,25+3,33 ng/ml*h für MERIVA®. Gleiche Verhältnisse ergaben sich auch für die AUC über 48 Stunden. Im Gegensatz zu früheren Untersuchungen unter Nüchtern-Bedingungen verlängerte sich die Bioverfügbarkeit entscheidend von 12 – 24 Stunden auf über 48 Stunden. Die Plasma- Konzentrationen wurden aber nur über den Zeitraum 0 bis 48 Stunden gemessen. Für Cureit® (CUREmin-ACTIF®) und MERIVA®, für welche frühere Daten unter Nüchtern-Bedingungen vorlagen, verbesserte sich die Bioverfügbarkeit um das 2,7-fache beziehungsweise 2,2-fache. Die Bioverfügbarkeit für NOVASol® (Curcumin-Loges®) verbesserte sich nicht. Curcumin i.v. der Burgapotheke® und CUREmin-ACTIF® zeigten eine signifikant bessere Bioverfügbarkeit als MERIVA®

und Curcumin Loges®. Die Bioverfügbarkeit von Curcumin-Loges® (NOVASol®) war dagegen nicht signifikant besser als die von MERIVA®. Die von Schiborr et al ⁽²⁾ ursprünglich für NOVASol® publizierte AUC₀₋₂₄ für die Verabreichung von 500 mg Curcuminoiden in 8,5 g Tween80® (12147,7+4547,5 nmol/L*h = 8,95+3,35 ng/ml*h) ließ sich auch für die Verabreichung von nur einer Kapsel Curcumin-Loges® (Novasol®) mit nur einem Bruchteil dieser Menge an Curcuminoiden und Tween80® reproduzieren. Die von Schiborr et al. ⁽²⁾ publizierte, geschlechtsspezifisch unterschiedliche, Bioverfügbarkeit von Curcuminoiden, konnte nur für NOVASol® (Curcumin-Loges®), nicht aber für die anderen Testverbindungen bestätigt werden und hat, im Gegensatz zu der Interpretation von Schiborr et al. ⁽²⁾, nicht den Hintergrund einer „geschlechtsspezifisch unterschiedlichen Bioverfügbarkeit“. Vielmehr zeigte sich für Curcumin-Loges® und für MERIVA® eine vom Body-Mass-Index der Testpersonen abhängige, inverse Bioverfügbarkeit. Die Verstoffwechselung der oral verabreichten Curcuminoiden zeigte sich abhängig von der Verabreichungsform. Die Umwandlung von C in DMC und BDMC war bei Curcumin-Loges® und MERIVA® signifikant höher als bei CUREmin-ACTIF® und bei Curcumin-Burgapotheke®.

Zusammenfassung: Die Behauptung der massiven Überlegenheit in der Bioverfügbarkeit von Curcumin-Loges® (NOVASol®) gegenüber anderen oralen Curcuminoid-Präparaten konnten nicht bestätigt werden. Insbesondere die 9 bis 20-fach bessere Bioverfügbarkeit im Vergleich zu MERIVA®, welche Loges® für sein Präparat in Anspruch nimmt, konnte nicht bestätigt werden. Die Verwendung von Lösungsmitteln beeinflusst die Bioverfügbarkeit wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Körperfettmasse. Ebenso scheint die klinische Wirksamkeit von der Formulierung und den verwendeten Lösungsmitteln abhängig zu sein. Normalisiert auf die Menge an verabreichtem Curcuminoid / Curcumin zeigten



Curcumin i.v. der Burgapotheke®, gefolgt von CUREmin-ACTIF®, die beste Bioverfügbarkeit. Nach den gegenwärtig zur Verfügung stehenden Studien-Daten hat CUREmin-ACTIF® die höchste orale Bioverfügbarkeit und eine wesentlich niedrigere intestinale Metabolisierung von Curcumin zu DMC und BDMC als MERIVA® und Curcumin-Loges®.

Einleitung:

Curcuminoiden sind die mengenmäßig wichtigsten, bisher wissenschaftlich am besten untersuchten, biologisch aktiven Bestandteile im Tumeric. Sie haben eine schlechte Wasserlöslichkeit, was bisher einer viel breiteren Anwendung in medizinischen und auch Wellness-Indikationen entgegensteht.

Extrakte von Curcuminoiden aus Tumeric enthalten im Durchschnitt ca. 77% Curcumin (C), ca. 17% Demethoxycurcumin (DMC) und ca. 3% Bisdemethoxycurcumin (BDCM) ⁽⁶⁾. Letztere sind - hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung - die drei wichtigsten Komponenten der Curcuminoiden ⁽⁷⁾. Allerdings zeigen gerade viele Untersuchungen der letzten Jahre die Bedeutung der anderen ca. 200 biologisch aktiven Nicht-Curcuminoiden, die im Tumeric enthalten sind ⁽⁸⁾. Viele Arbeiten und bis jetzt mehr als 240 klinische Studien im Menschen haben gezeigt, dass Curcumin (die absolute Majorität der Studien bezieht sich auf Curcumin, nicht auf DMC oder BDMC) vielfältige, medizinisch interessante, Wirkungen hat ^(9 - 20). Darüber hinaus gehören Tumeric-Extrakte heute zu den „top-selling“ Produkten im Markt der Nutraceuticals ⁽²¹⁾. Genau dies scheint Probleme mit der wissenschaftlichen Neutralität zu schaffen. Die „Jagd“ nach einfach verständlichen, griffigen und in Werbung einfach umzusetzenden Argumenten, hat die „Verbesserung der relativen Bioverfügbarkeit“ zum „Königsparement“ beim Vergleich von Curcuminoid-Produkten gemacht.

Curcumin / Curcuminoiden sind amphiphile Substanzen. Sie lösen sich in organischen Lösungsmitteln wesentlich besser als in Wasser. Die Löslichkeit von Curcumin in einer wässrigen, gepufferten Lösung ist kleiner als 0,03 M ⁽²²⁾. Als Folge daraus hat Curcumin eine schlechte Wasserlöslichkeit und deshalb eine schlechte gastrointestinale Absorption ^(16, 18, 23 - 24). Darüber hinaus hat Curcumin eine hohe Rate an Metabolisierung und metabolischer Inaktivierung ^(9, 10, 14, 16, 22, 26) sowie eine schnelle Ausscheidung aus dem Körper ^(9, 10, 23, 24). Alle diese Faktoren führen zu einer niedrigen Bioverfügbarkeit und niedrigen Plasma-Konzentrationen ^(26, 27). Die bisher beobachtete niedrige Bioverfügbarkeit und als Konsequenz daraus der niedrige Serum-Spiegel sowie eine limitierte Organverteilung, unabhängig vom Weg der Verabreichung ^(23, 24, 27), führen in der Summe dazu, dass die Anwendbarkeit von Curcumin-Präparaten mit dem Ziel a) der Verbesserung der allgemeinen Gesundheit und b) des

therapeutischen Einsatzes bei spezifischen medizinischen Indikationen eingeschränkt erscheint.

Als Folge aus dem eben Gesagten ergaben sich in der Vergangenheit vielfältige Versuche und verschiedene Strategien, um die Herausforderung einer schlechten Bioverfügbarkeit zu meistern und die Verwendbarkeit von Curcumin zu verbessern. Die Entwicklung von „Delivery-Systemen“ (Ablieferttechnologien), die eine effiziente und verbesserte Absorption von Curcumin aus einem verwendbaren Medium bei akzeptablen Mengen möglich machen würde, erfolgte mit dem Ziel, die klinische Verwendung von Curcumin wesentlich zu beflügeln. Bei dem Versuch die schlechte Absorption mit daraus folgender schlechter Bioverfügbarkeit und hohem Metabolismus zu überwinden, wurden verschiedene Vorgehensweisen versucht. Diese schließen Formulierungen als Nanopartikel ^(28 - 30), Liposomen ^(31 - 33), Mizellen ^(2, 34 - 36), oder Kombinationen mit Makromolekülen wie Gelatine ⁽³⁷⁾ und Polysacchariden – zum Beispiel Galaktomanan ⁽³⁸⁾ und Cyclodextrin ^(39 - 41) – ein.

Eine neue Curcumin-Formulierung unter Verwendung von Tumeric ist kürzlich entwickelt worden. Sie besteht aus einer Kombination von hydrophilen und hydrophoben Molekülen ⁽⁴²⁾. Tumeric wird bei der Herstellung von 95% reinem Curcuminoid (also demjenigen, welches in allen kommerziellen Curcuminoid-Produkten eingesetzt wird) mit Äthanol extrahiert. Das resultierende Oleoresin des 95% Curcuminoid wird kristallisiert und ergibt das Curcuminoid-Pulver. Tumeric-Mehl wird mit Wasser extrahiert, um die wasserlöslichen Komponenten einschließlich Carbohydrate, Ballaststoffe und das Total-Protein zu erhalten. In einem weiteren Schritt werden mittels Dampf-Destillation die essentiellen Öle aus dem Tumeric extrahiert. In einem patentierten Prozess, der Polar-Nonpolar-Sandwich (PNS)-Technologie (US 20160151440 A1) werden diese drei Komponenten mit der 95% reinen Curcuminoid-Fraktion wieder vereinigt, um so das Curcuminoid in dieser natürlichen Matrix zu schützen ⁽⁴²⁾. Diese neue natürliche Matrix-Formulierung (Cureit®, CUREmin-ACTIF®) wurde in zwei Cross-Over-Studien hinsichtlich ihrer Bioverfügbarkeit im Vergleich mit unformuliertem 95% reinem Curcuminoid und zwei anderen Curcuminoid-Präparaten, von denen eines MERIVA® war, untersucht. Sie zeigte eine wesentlich verbesserte Bioverfügbarkeit ^(5, 43).

Aus dem bisher Diskutierten ergeben sich zwei wesentliche Aspekte: a) es besteht eine starke Motivation dazu, die Bioverfügbarkeit von Curcuminoiden zu verbessern, um deren medizinische wie auch gesundheitspräventive Anwendbarkeit zu steigern; b) als Messparameter für diese Verbesserung wird regelmäßig ein Vergleich mit der Bioverfügbarkeit von 95% reinem, unformuliertem Curcuminoid herangezogen. Aus der dann errechneten „Verbesserung“ der Bioverfügbarkeit (AUC der Testverbindung / AUC des unformulierten 95%-Curcuminoid) wird dann die Behauptung abgeleitet, dass die Testverbindung we-

sentlich besser ist als 95% unformuliertes Curcuminoid. Im nächsten Schritt wird die Behauptung aufgestellt, dass diese Verbindung auch wesentlich besser ist als andere, technisch modifizierte, Curcuminoid-Formulierungen, die in diesem Vergleich eine niedrigere Bioverfügbarkeitsverbesserung für sich in Anspruch nehmen konnten. So kam NOVASol® in der Publikation von Schiborr et al. ⁽²⁾ in den Ruf, die mit Abstand höchstbioverfügbare Curcuminoid-Formulierung zu sein, nämlich (im Geschlechtsmittel) 185-fach (114-fach für Männer und 277-fach für Frauen). Diese Aussage wurde kürzlich (offensichtlich ungeprüft und unreflektiert) im Review von Jamwal ⁽⁴⁵⁾ übernom-



men. Im Abstrakt wird dem Leser mitgeteilt, dass dieser Review eine Hilfe zur Auffindung der wirkungsstärksten Curcuminoid-Präparate sein will! NOVASol® (in Fettdruck im Artikel – ein für mich bisher einzigartiger Vorgang in wissenschaftlichen Publikationen) mit einer 185-fachen Bioverfügbarkeitssteigerung wird zum „Sieger“ erklärt, gefolgt von CurcuWin® (136-fach) und LongVida® (100-fach). Dem Autor dieses Reviews muss bei seiner Literatur-Recherche zumindest die Arbeit von Gopi et al. ⁽⁴³⁾ entgangen sein, in der erstmals die Bioverfügbarkeit von verschiedenen Curcuminoid-Formulierungen auf eine vergleichbare Basis gestellt wurden, nämlich die AUC berechnet auf 1 mg Curcuminoid appliziert. Vergleicht man nicht die „Bioverfügbarkeitssteigerung“ im Vergleich zu 95% unformuliertem Curcuminoid sondern einfach die effektiv erzielte Bioverfügbarkeit (AUC in ng/ml*h/ mg Curcuminoid appliziert) verschiedener Formulierungen, wird aus dem „Klassensieger“ NOVASol® auf einmal ein Mittelfeld-Spieler ⁽⁴³⁾. Der Vergleich der Bioverfügbarkeit von technischen Formulierungen ⁽²⁶⁻⁴¹⁾ mit unformuliertem Curcuminoid ist schon deshalb problematisch, weil die Vergleichsverbindung „95% unformuliertes Curcuminoid“ hinsichtlich seiner physikalischen Charakteristika nicht standardisiert ist. Dies führt zum Beispiel in der Studie von Schiborr ⁽²⁾ zu einer AUC 0-24h von 0,048 ng/ml*h/mg 95%-Curcuminoid, während Gopi ⁽⁵⁾ eine AUC 0-24h von 0,330 ng/ml*h/mg 95%-Curcuminoid, Asher ⁽⁴⁶⁾ eine AUC 0-24h von 0,250 ng/ml*h/mg 95%-Curcuminoid und Antony ⁽⁴⁷⁾ eine AUC 0-24h von 0,243 ng/ml*h/mg 95%-Curcuminoid berich-

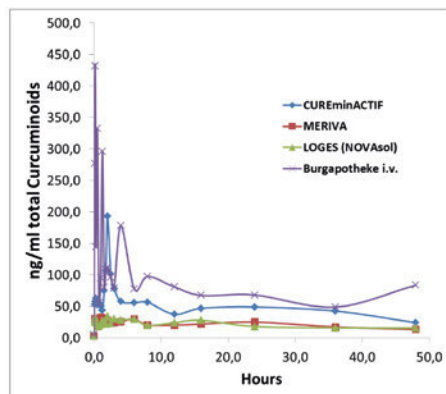
tete. Nimmt man den Mittelwert der gewichteten AUCs für 95%-Curcuminoide von 0,274 ng/ml*h aus diesen Arbeiten ^(5, 46, 47), und vergleicht ihn mit dem Ergebnis von Schiborr ⁽²⁾ von 0,048 ng/ml*h, ergibt sich ein Faktor von 5,7. Würde man diesen beim „Bioverfügbarkeitsvergleich“ berücksichtigen, würde die stolze Zahl von 185-facher Verbesserung auf 32-fach schmelzen.

Schließlich sind derartige „Zahlenspiele“ aber gar nicht notwendig, um die Frage zu beantworten, ob eine neue Formulierung von Curcuminoiden eine erfolversprechende zielführende Verbesserung darstellt oder nicht. Zielführend ist vielmehr der Nachweis, dass diese neue Formulierung auch in einem klinischen Versuch (im Menschen) einen therapeutischen Effekt aufzeigen kann. Dieser Nachweis wurde für CUREmin-ACTIF® (Cureit®) ⁽⁴⁸⁾, CurcuWin® ⁽⁴⁹⁾, LongVida® ⁽⁵⁰⁾ oder für MERIVA®, für welche es 13 klinische Studien gibt, von denen hier nur eine genannt werden soll ⁽⁵¹⁾, erbracht, während es für NOVASol® nur eine Studie mit einem negativen Ergebnis gibt ⁽³⁶⁾. Für das i.v. Curcumin der Burgapotheke ist gerade eine klinische Studie in Brustkrebspatientinnen abgeschlossen worden. Es ist die erste Studie dieser Art überhaupt, die in einem Doppelblind Design für die Koadministration von i.v. Curcumin mit Paclitaxel eine signifikante Verbesserung zeigt (57, persönliche Information an den Autor, Artikel in press). Diese Studie mit einer sehr hohen Dosierung von NOVASol® entsprechend 3x2 Kapseln Curcumin-Loges® pro Tag wird von den Autoren als „Safety Study“ verkauft, mit dem Argument, dass auch sehr hohe Dosierungen (und demzufolge sehr hohe Plasma-Spiegel) von Curcumin keine negativen Wirkungen haben. Das ist eine spannende Interpretation für ein Ergebnis in einem Bereich, für den mehr als 12 klinische Studien mit Curcuminoid-Präparaten mit viel schlechterer Bioverfügbarkeit klinisch positive Ergebnisse berichtet haben. Zu den Stichworten Curcumin und Cholesterol finden sich in Pubmed aktuell 322 Artikel, davon 23 klinische Studien. Von denen sei hier nur eine erwähnt, die positive signifikante Effekte von Curcuminoiden auf das Lipid-Profil zeigen konnte ⁽⁵⁶⁾. In dieser Studie wurde zweimal täglich jeweils 500 mg unformuliertes 95% angereichertes Curcuminoid gegeben. Eine mittlere Bioverfügbarkeitssteigerung von 185-fach zugrunde legend bei einem Curcuminoid Gehalt von 57 mg entspräche also 1 Kapsel Curcumin-Loges® 10545 mg unformuliertem 95% angereichertem Curcuminoid, das heißt dem 10,5-fachen der in der Studie von Panahi ⁽⁵⁶⁾ verabreichten Menge. Wenn dann mit 3 mal 2 Kapseln (Kocher et al. 36) kein Effekt auf das Lipidprofil erreicht wird, gibt das zu denken. Dass die Höhe der „Bioverfügbarkeitsverbesserung“ nicht der „Königssparameter“ für klinischen Erfolg ist, zeigt zum Beispiel auch die Studie von Pandaran Sudheeran ⁽⁵²⁾ für CurOfen® (curcumagalactomannoside), die einen klinischen Effekt für diese Galaktomanosid-Formulierung von Curcuminoiden nachweist, bei einer gegenüber 95% unformuliertem Curcuminoid 39-fach verbesserten Bioverfügbarkeit.

Tabelle 1: Basis Parameter Studien Teilnehmer

Parameter	Subgruppe	1.Messung	2.Messung	Paired T-Test 1. vs. 2. Mess.	Unpaired T-Test M vs. F
Alter (Jahre)	M (n=6)	31,8±8,0	ND	-	p = 0,478
	F (n=5)	28,2±4,1	ND	-	
Körpergröße (cm)	M (n=6)	163,5±3,6	ND	-	p = 0,014
	F (n=5)	153,6±5,8	ND	-	
Gewicht (kg)	M (n=6)	56,3±4,5	ND	-	p = 0,136
	F (n=5)	63,2±7,9	ND	-	
BMI (kg/m ²) [18,0 – 24,99]	M (n=6)	21,09±1,81	ND	-	p = 0,009
	F (n=5)	26,79±3,05	ND	-	
Leukozyten [4,22 – 9,49 x 10 ³ / µl]	M (n=6)	8,04±2,88	ND	-	P = 0,658
	F (n=5)	7,32±2,35	ND	-	
Erythrozyten M [4,04 – 5,79 x 10 ⁶ / µl] F [3,92 – 5,42 x 10 ⁶ / µl]	M (n=6)	4,85±0,40	ND	-	p = 0,169
	F (n=5)	4,58±0,11	ND	-	
Hb (g/dl) M [12,4 – 15,7] F [11,8 – 14,5]	M (n=6)	14,53±1,15	ND	-	p = 0,004
	F (n=5)	12,36±0,38	ND	-	
Platelet [147 – 373 x 10 ³ / µl]	M (n=6)	270±40	ND	-	p = 0,253
	F (n=5)	315±71	ND	-	
Glukose (mg/dl) [74 – 106] (nüchtern)	Alle (n=11)	96,3±15,2	98,8±16,0	p = 0,706	1.M p= 0,949 2.M p= 0,319
	M (n=6)	96,0±20,3	93,5±4,1	p = 0,778	
	F (n=5)	96,6±7,9	105,2±22,9	p = 0,463	
Harnstoff (mg/dl) M [19 – 41] F [10 – 32]	Alle (n=11)	16,9±3,8	13,2±3,8	p = 0,038	1.M p= 0,379 2.M p= 0,997
	M (n=6)	17,8±4,5	13,3±3,0	p = 0,072	
	F (n=5)	15,7±2,8	13,2±5,0	p = 0,379	
Kreatinin (mg/dl) M [0,8 – 1,2] F [0,5 – 1,1]	Alle (n=11)	0,70±0,15	0,65±0,18	p = 0,519	1.M p= 0,034 2.M p= 0,009
	M (n=6)	0,78±0,12	0,77±0,14	p = 0,825	
	F (n=5)	0,60±0,12	0,52±0,11	p = 0,308	
Bilirubin gesamt (mg/dl) [0,2 – 1,5]	Alle (n=11)	0,67±0,57	0,71±0,34	p = 0,858	1.M p= 0,039 1.M p= 0,087
	M (n=6)	0,98±0,60	0,87±0,38	p = 0,699	
	F (n=5)	0,30±0,19	0,52±0,19	p = 0,104	
Cholesterin (gesamt) mg/dl [< 200]	Alle (n=11)	162,1±39,5	179,7±52,8	p = 0,387	1.M p= 0,568 2.M p= 0,506
	M (n=6)	168,5±47,5	189,5±69,3	p = 0,556	
	F (n=5)	154,4±30,9	168,0±25,7	p = 0,471	
GOT (Serum) (U/L) ASAT M [10 – 60] F [14 – 50]	Alle (n=11)	25,0±7,8	23,3±5,8	p = 0,564	1.M p= 0,555 2.M p=0,415
	M (n=6)	26,3±8,8	24,7±6,0	p = 0,709	
	F (n=5)	23,4±7,1	21,6±5,9	p = 0,674	
GPT (Serum) (U/L) ALAT M [< 50] F [< 35]	Alle (n=11)	27,0±8,5	31,5±7,6	p = 0,200	1.M p= 0,166 2.M p= 0,630
	M (n=6)	23,5±6,2	30,5±8,9	p = 0,149	
	F (n=5)	31,2±9,5	32,2±9,5	p = 0,764	
AP(Serum) (U/L) [54 - 120]	Alle (n=11)	76,4±14,2	ND	-	p = 0,009
	M (n=6)	85,5±12,5	ND	-	
	F (n=5)	65,4±5,4	ND	-	
Total Serum Protein (g/dl) [6,3 – 8,5]	Alle (n=11)	7,27±0,44	ND	-	p = 0,369
	M (n=6)	7,38±0,55	ND	-	
	F (n=5)	7,14±0,27	ND	-	
Albumin (g/dl) [4,0 – 5,2]	Alle (n=11)	4,12±0,25	ND	-	p = 0,049
	M (n=6)	4,25±0,27	ND	-	
	F (n=5)	3,96±0,09	ND	-	
Globulin (g/dl) [2,3 – 3,5]	Alle (n=11)	3,15±0,28	ND	-	p = 0,790
	M (n=6)	3,13±0,33	ND	-	
	F (n=5)	3,18±0,23	ND	-	

a) Konzentrationen linear



b) Konzentrationen logarithmisch

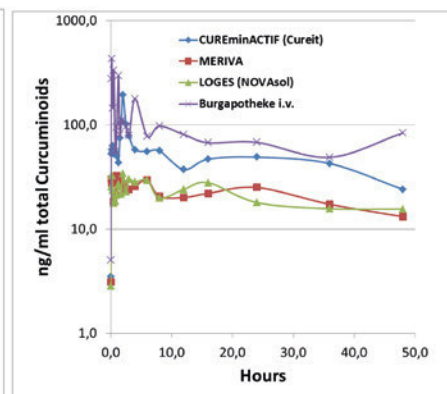


Abbildung 1: Pharmakokinetik der Testverbindungen über 48 Stunden
Mittelwerte der im Plasma gemessenen totalen Curcuminoids
Konzentrationen in ng/ml Plasma der 4 Testverbindungen.

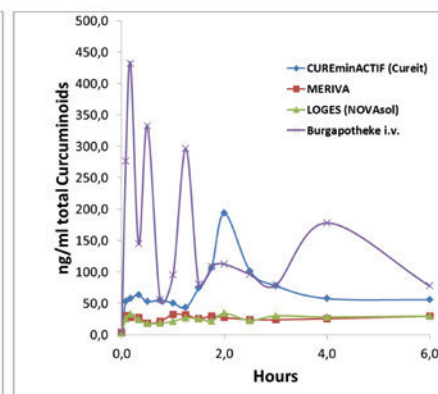


Abbildung 2: Pharmakokinetik der Testverbindungen für den Zeitraum T = 0 bis T = 6 Stunden. Pharmakokinetik der Testverbindungen für den Zeitraum 0 bis 6 Stunden. Plasma Konzentrationen der Gesamt-Curcuminoids in ng/ml.

Material und Methoden:

Studien Ziel:

Erstes Studien-Ziel: Die Prüfung und Bestimmung der relativen Bioverfügbarkeit von MERIVA® Thorne® (Curcumin Phytosome-Curcuma Longa Extract (Root) / Phospholipid Complex aus der Sonnenblume) Kapsel, Curcumin-Loges® (NOVASol®) Kapseln, CUREminACTIF® (Curcuminoid / Tumeric) Kapsel und Curcumin intravenös Burgapotheke® nach Nahrungsaufnahme, 30 Minuten nach einem Standard-Frühstück⁽³⁾.

Zweites Studien-Ziel: Das Monitoring von Sicherheit und Verträglichkeit der Verabreichung einer Einzeldosis in gesunden Erwachsenen unter Nahrungsaufnahme.

Einschluss- und Ausschlusskriterien für Probanden: Einschlusskriterien: Teilnehmer, die die folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen. Normale, gesunde Erwachsene im Alter von 18 bis 45 Lebensjahren, mit einem Body-Mass-Index (BMI) [Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m)²] zwischen 18,50 kg/m² bis 24,99 kg/m². Keine bekannten Erkrankungen während der Auswahl oder in den letzten 3 Wochen vor Beginn der Studie. Normale Ergebnisse im laborparametrischen Screening oder Werte, die vom klinischen Studienleiter als klinisch nicht relevant eingestuft wurden. Gesund nach der dokumentierten individuellen medizinischen Geschichte, der physischen Untersuchung einschließlich Herz-Kreislauf, Magen-Darm, Lungenfunktion, Muskel-Skelettsystem, ZNS, und Vitalfunktionen. Allgemeine Gesundheit dokumentiert durch ein 12-Elektroden-EKG, Thorax-Röntgen, und klinische Labor-Untersuchung. Nichtraucher oder Ex-Raucher (definiert als kompletter Rauch-Stopp seit mindestens 3 Monaten vor Studien-Beginn). Bereitschaft, ein Standard-Frühstück zu essen. Bereitschaft, sich an alle Bedingungen des Studienprotokolls zu halten, wie auch an die Instruktionen des die Studie durchführenden klinischen Personals. Für Frauen allgemeine Gesundheitsbescheinigung dokumentiert nach gynäkologischer und Brustuntersuchung, keine Auffälligkeiten von FSH und LH; bei Frauen, die empfängnisbereit sind, Bereitschaft und Durchführung nicht-hormoneller kontrazeptiver Maßnahmen zur Empfängnisverhütung nach Konsultation des ärztlichen Studienleiters, oder bei beidseitiger Tuben-Ligation.

Ausschlusskriterien: Bekannte Allergien oder Hypersensibilität auf Curcumin oder seine inaktiven Bestandteile. Hepatische Enzephalopathie, Cholestase, Myasthenie, bestehende Lebererkrankungen, Alkohol-Abusus, Tinnitus, Gallenblasen-Erkrankungen. Andere erhebliche Erkrankungen in den letzten 3 Monaten vor Studienbeginn oder andere bekannte weiterbestehende chronische Erkrankungen. Nieren oder Leberfunktionsstörungen. Jede andere Erkrankung oder jeder klinischer Zustand, der das Blutbildungssystem, den Magen-Darm-Trakt, die Nieren, Leber, Herz-Kreislauf, Muskel-Skelett-System, Atmung, Lungenfunktion, ZNS, Diabetes, Psyche oder andere Körpersysteme beeinflussen könnte. Alkohol und/oder Drogenkonsum in der Gesundheitsgeschichte. Konsum von koffein- oder xanthin-haltigen Produkten (z.B. Kaffee, Tee, Schokolade, koffeinhaltige Getränke (Coca Cola etc.) in den letzten 48 Stunden vor Beginn der Studie. Konsum von Alkohol (und alkoholhaltigen Produkten) oder Grapefruit (und / oder Grapefruit-Saft und Grapefruit enthaltende Lebensmittel) 72 Stunden vor Studien-Beginn, oder während der gesamten Studie. Konsum von OTC-Medizin-Produkten oder kräutermedizinischen Produkten 7 Tage vor Studien-Beginn oder während der Studie. Konsum von verschreibungspflichtigen Medikamenten in den 7 Tagen vor Studien-Beginn oder während der Studie. Eine ungewöhnliche Diät während 48 Stunden vor jeder Dosierungsperiode oder Fasten. Systolischer Blutdruck unter 90 mmHg oder über 140 mmHg und / oder diastolischer Blutdruck unter 60 mmHg oder über 90 mmHg. Personen, die in den 90 Tagen vor Studien-Beginn an einer anderen Studie teilgenommen hatten. Bekannte Schluckbeschwerden. Bekannte Venen-Beschwerden oder schwierig zu punktierende Venen. Positive Ergebnisse beim Urin-Screening auf Drogenkonsum (Marijuana-THC, Amphetamine, Barbiturate, Kokain, Benzodiazepine, Morphine). Positive Ergebnisse im Alkohol-Atemtest vor Studien-Beginn und bei jeder Dosierungsperiode. Blutspende oder jeder andere größere Blutverlust in den letzten 90 Tagen vor Studien-Beginn. Einnahme von Hormon-Präparaten zu jedem Zeitpunkt 14 Tage vor und während der Studie. Eine Hormon-Ersatztherapie in den letzten 6 Monaten vor Studien-Beginn. Positi-

ver Schwangerschaftsnachweis. Frauen, deren Zyklus mit den Studien-Perioden zusammenfällt. Frauen, die stillen. Frauen, die wahrscheinlich während der Studie schwanger werden können.

Studien-Größe: 6 gesunde Frauen und 6 gesunde Männer.

Labor-Analysen:

Hämatologie: Erythrozyten, Leukozyten (einschließlich Differentialblutbild) Hämoglobin, Blutsenkung, Blutgruppe. Biochemie: Glucose, Harnstoff, Kreatinin, Totales Cholesterin, Serum GOT, Serum GPT, Serum AP, Bilirubin (Total und Direkt), Protein (total, Albumin, Globulin). Urin-Analyse: Farbe, pH, spezifisches Gewicht, Protein, Glukose, Urobilinogen, Bilirubin, Ketone, Blut. Serologie: HIV, HBsAg, HCV, RPR/VDRL.

Untersuchungssubstanzen:

Test-Produkt (T1): CUREmin-ACTIF® (Cureit®-Granulat Curcuminoids) Dosis: 250 mg, Dosierform: Kapsel; Dosierart: Oral, Batch No.: V1820026; Test-Produkt (T2): THORNE® Meriva® 500 SF(Curcumin Phytosome), Dosis: 500mg, Dosierform: Kapsel, Dosierart: Oral, Batch No.: 400268; Test-Produkt (T3): Curcumin-Loges® (Curcumin-Curcuma-Extrakt), Dosis: (50.4 mg + 35.5 mg), Dosierform: Kapsel, Dosierart: Oral, Lot No.: 1800332; Test-Produkt (T4): Curcumin i.v. Burgapotheke® 15 mg/ml, 150 mg >99% reines synthetisches Diferuloylmethan, IV Infusion, Dosis: 150 mg, Dosierform: IV Infusion in 250 ml 0,9% steriler NaCl Lösung über 2 Stunden (1,25 mg Curcumin/Minute), Dosierart: intravenös, Charge No.: 3518I-08873; 3818M-08873.

Studien-Protokoll:

In jeder Test-Periode wurden nach nächtlichem Fasten für wenigstens 10 Stunden, ein Standard- Frühstück 30 Minuten vor der Testsubstanz-Dosierung verabreicht. Alle Teilnehmer mussten das gesamte Standard-Frühstück zu sich nehmen. Eine Einzeldosis der Testsubstanzen T1, oder T2, T3, T4 wurde dann verabreicht. Sicherheitsmessungen waren: Blutdruck sitzend, Körpertemperatur (oral), Wohlbefinden 75 bis 0 Minuten vor Dosierung und 1, 3, 6, 12, 24 und 36 Stunden nach Dosierung. Medizinischer Check-up vor Beginn und bei Ende jeder Dosierungsperiode (+48 Stunden). EKG vor Dosierung und 48 Std nach Dosierung und/oder zu jedem Zeitpunkt während der Dosierungsperioden, wenn notwendig. Urin-Test auf Drogen-Konsum vor jeder Dosierungsperiode. Monitoring von Adverse Events (unerwünschten Ereignissen, Zwischenfällen) während der gesamten Studie.

Blutproben-Entnahme zur Bestimmung von Gesamt-Curcuminoiden, Curcumin (C), Demethoxycurcumin (DMC), Bisdemethoxycurcumin (BDMC) und Curcumin-Stoffwechselprodukten wurden zu 21 Zeitpunkten genommen: 00,00 (Pre-dose), 00,08; 00,17; 00,33; 00,50; 00,75; 01,00; 01,25; 01,50; 01,75; 02,00; 02,50; 03,00; 04,00; 06,00; 08,00; 12,00; 16,00; 24,00; 36,00; und 48,00 Stunden.

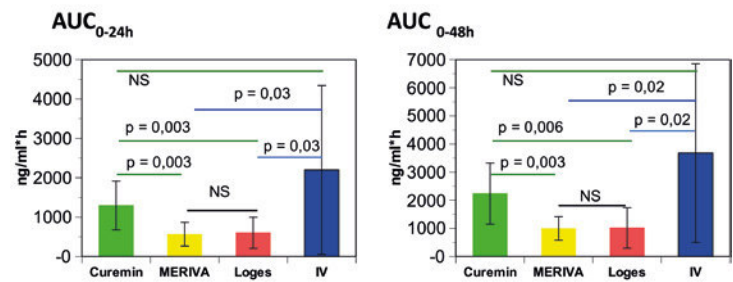


Abbildung 3: AUC Berechnungen für die Testverbindungen pro Dosierungseinheit (je 1 Kapsel für orale Testverbindungen) beziehungsweise eine 2 Stunden Infusion mit 150 mg Curcumin Burgapotheke

AUC's der Testverbindungen: Curemin = CUREmin-ACTIF®; MERIVA = MERIVA®; Loges = Curcumin-Loges®; und IV = i.v. Curcumin-Burgapotheke®. Die Säulen zeigen die Mittelwerte der jeweiligen AUC's, die Balken die jeweiligen Standard Abweichungen. Die Statistik wurde mit einem T-Test für unpaarige Werte Gruppen durchgeführt. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant akzeptiert, NS = nicht signifikant. Gezeigt sind die AUC's für die Applikation von jeweils einer Kapsel (orale Testverbindungen) oder eine Infusion von Curcumin 150 mg der Burgapotheke.

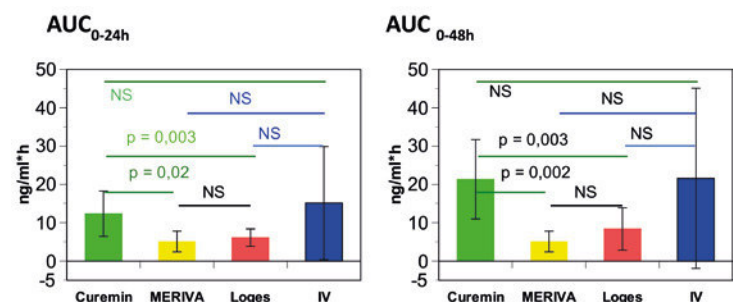


Abbildung 4: AUC Berechnungen für die Testverbindungen pro Dosierungseinheit (je 1 Kapsel für orale Testverbindungen) beziehungsweise eine 2 Stunden Infusion mit 150 mg Curcumin Burgapotheke normalisiert auf jeweils 1 mg Curcumin / Curcuminoid. AUC's der Testverbindungen: Curemin = CUREmin-ACTIF®; MERIVA = MERIVA®; Loges = Curcumin-Loges®; und IV = i.v. Curcumin-Burgapotheke®. Die Säulen zeigen die Mittelwerte der jeweiligen AUC's, die Balken die jeweiligen Standard Abweichungen. Die Statistik wurde mit einem T-Test für unpaarige Werte Gruppen durchgeführt. Ein $p < 0,05$ wurde als signifikant akzeptiert, NS = nicht signifikant. Gezeigt sind die AUC's für die Applikation von jeweils einer Kapsel (orale Testverbindungen) oder eine Infusion von Curcumin 150 mg der Burgapotheke normalisiert auf jeweils 1 mg Curcuminoid (orale Testverbindungen) beziehungsweise 1 mg Curcumin (Burgapotheke).

den. Plasma wurde direkt nach der Gewinnung bei -80°C eingefroren und bis zur Analyse unterbrechungsfrei bei -80°C gelagert.

Analytik von Gesamt-Curcuminoiden, C, DMC, und BDMC wurden wie zuvor detailliert beschrieben durchgeführt ⁽¹⁾.

Ergebnisse:

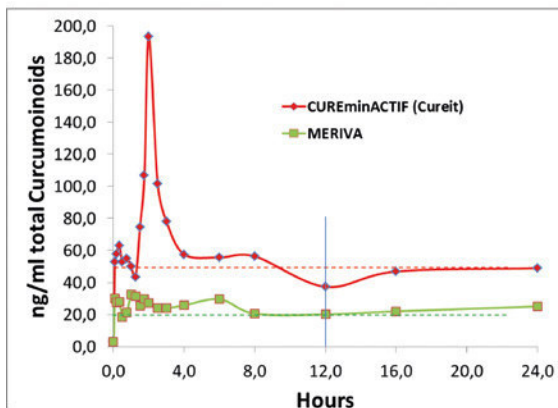
Basisdaten:

Die wesentlichen Basis-Daten der Studienteilnehmer sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Sie lagen im jeweiligen Referenzbereich und, soweit bestimmt, änderten sich auch im Studienverlauf nicht signifikant. Männer und Frauen wiesen signifikante Unterschiede hinsichtlich Körpergröße, BMI, Hb, Kreatinin, Bilirubin, Alkalische Phosphatase und Albumin auf (Tabelle 1), die abgesehen vom BMI als geschlechtsspezifisch eingestuft werden konnten.

Studienverbindungen:

Die Kenndaten der Studien-Verbindungen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die von uns nachgemessenen Daten

30 Minutes after Food



Fasting

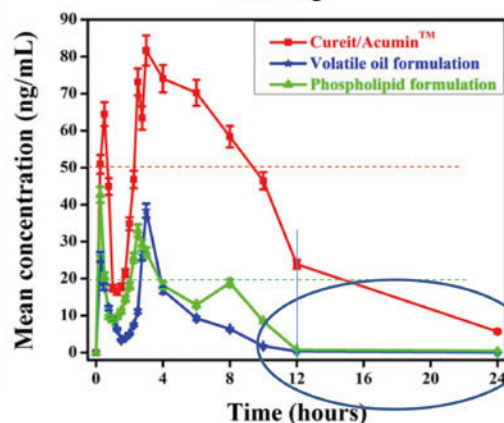


Abbildung 5: Vergleich der Pharmakokinetik für MERIVA® und CUREmin-ACTIF® (Cureit®) unter nüchtern Bedingungen und nach einem Standard Frühstück. Vergleich zwischen den Pharmakokinetiken aus dieser Studie (30 Minuten nach Standard Frühstück) mit den von Gopi et al (5). In beiden Studien wurden Cureit® (CUREmin-ACTIF®) und MERIVA® unter vergleichbaren Bedingungen verabreicht, nur einmal nüchtern und einmal nach einem Standard Frühstück. Die Pharmakokinetik Grafik für die „nüchtern“ Applikation wurde mit Genehmigung von Gopi S, George R, Thomas M, et al. (5) übernommen.

stimmen nicht exakt mit den Nominalwerten der Hersteller überein. Für die Berechnungen der auf ein Milligramm normierten AUC-Daten in dieser Studie wurden die jeweils gemessenen Werte für Gesamt-Curcuminoid, C, DMC und BDMC verwendet, wenn die gefundenen AUC-Werte jeweils für ein mg oral / intravenös appliziertes Gesamt-Curcuminoid / Curcumin normalisiert wurden.

Pharmakokinetik der Test-Verbindungen:

In Abbildung 1 ist die Pharmakokinetik für alle 11 Studienteilnehmer, die die Studie erfolgreich abschlossen (6 Männer und 5 Frauen), für die 4 Test-Verbindungen wiedergegeben (Abb. 1). Das intravenöse synthetische Curcumin der Burgapotheke® zeigte die höchsten Plasma-Konzentrationen, dicht gefolgt von CUREmin-ACTIF® und mit größerem Abstand von Curcumin-Loges® und MERIVA®. Insbesondere während der ersten 6 Stunden nach Applikation zeigen alle 4 Verbindungen undulierende Serum-Konzentrationsverläufe, die für das i.v. Curcumin am ausgeprägtesten waren (Abb.2). Nur CUREmin-ACTIF® zeigt eine eindeutige C_{max}. Alle 4 Verbindungen zeigten, bei Applikation nach einem Standard-Frühstück, noch nach 48 Stunden signifikante Plasma-Spiegel (Abb.1). Die Berechnung der AUCs der Plasma-Konzentrationen der Testverbindungen für die Zeiträume 0-24 Stunden beziehungsweise 0-48

Stunden sind in Abbildung 3 wiedergegeben und zeigen signifikant höhere Bioverfügbarkeiten für das i.v. Curcumin der Burgapotheke® und CUREmin-ACTIF® verglichen mit MERIVA® und Curcumin-Loges®. Die letzteren beiden Testsubstanzen zeigten keinen signifikanten Unterschied in der Bioverfügbarkeit. Da die Testverbindungen in den jeweiligen Handelsformen Unterschiede in den absoluten applizierten Curcuminoid-Mengen aufwiesen (vergleiche dazu auch Tabelle 2), wurden die jeweiligen AUC-Berechnungen auch normalisiert auf jeweils 1 mg Curcuminoid appliziert durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4 wiedergegeben. Auch diese Normalisierung führt zu keinem wesentlichen Unterschied der Aussage. Allerdings war nach Normalisierung die immer noch höchste erzielte mittlere AUC für das intravenöse Curcumin der Burgapotheke® nicht mehr signifikant verschieden von den AUC der oralen Testverbindungen. Der Grund dafür lag in der hohen interindividuellen Variabilität der Curcumin-Plasma-Konzentrationen für das intravenöse Curcumin der Burgapotheke, die bei 86 Prozent lag im Gegensatz zu der der oralen Testverbindungen mit 40 bis 50 Prozent (siehe dazu auch Tabelle 3).

Der Vergleich der Pharmakokinetik von MERIVA® und CUREmin-ACTIF® (Cureit®) unter Nüchtern-Bedingungen

Tabelle 2 Curcumin und Curcuminoid Gehalt der Test Verbindungen relativ und absolut.

Test Verbindung	% gesamt Curcuminoiden (mg) pro Kapsel (mg) / Infusionslösung (mg)			Total (%) absolut am Kapsel Gesamtgewicht	Gewicht der Kapseln (mg)	Gewicht von Curcuminoden pro Kapsel absolut (mg)				Ratio C/DCM	Gesamt Curcuminoid / Curcumin absolut nominal laut Hersteller (mg)
	C	DCM	BDCM			C	DCM	BDCM	total Curcuminoid		
CUREminACTIF®	16,6	3,22	0,38	20,2	519.6	86,15	16,71	1,97	104,84	5,16	125
MERIVA®	11,69	2,31	0,37	14,37	767.5	89,72	17,73	2,84	110,29	5,05	80,5
Curcumin Loges®	6,03	1,35	0,17	7,55	951.2	57,36	12,84	1,62	71,82	4,47	35,5
Burgapotheke	1.74	0,0	0,0	1.74	9453.6	164,59	0,0	0,0	164,59	-	150*
Anteil (%) an Gesamt Curcuminoiden											
CUREminACTIF®	82,18	15,94	1,88	Laut Literatur für NOVASol®							
MERIVA®	81,35	16,08	2,57								
Curcumin Loges®	79,87	17,88	2,25								
Mittelwert	81,13	16,63	2,23								
						Schiborr et al. ³⁾					
						410	80	10	mg		
						82	16	2	% of total		

C, Curcumin; DMC, Demethoxycurcumin; BDMC, Bisdemethoxycurcumin; die Literatur Referenz für die Arbeit von Schiborr et al. finden Sie in der Literatur unter 3); * das intravenöse Curcumin der Burgapotheke ist synthetisch, es enthält im Gegensatz zu natürlichen Curcuminoid Extrakten kein DMC oder BDMC

und nach einem Standard-Frühstück zeigt eine zwei- bis dreifach höhere Bioverfügbarkeit und eine wesentlich längere Verweilzeit des Gesamt-Curcuminoids im Plasma (Abbildung 5, Tabelle 3). Der Vergleich der Pharmakokinetiken von CUREmin-ACTIF® (Cureit®) und MERIVA® unter Nüchtern- und Nichtnüchtern-Bedingungen zeigt nicht nur eine wesentliche Verbesserung und zeitliche Verlängerung der Anwesenheit von Curcuminoiden im Plasma, sondern auch eine wesentliche Veränderung des/der maximalen Plasma-Konzentrationen (Cmax). Die 3 Cmax Werte für CUREmin-ACTIF® bei 1, 3, und 4 Stunden unter Nüchtern-Bedingungen schieben sich zu einem Cmax bei 2 Stunden zusammen. Trotz halber Dosierung nach Standard-Mahlzeit ist das gemessene Cmax nach einer Mahlzeit 2,5 mal so hoch wie nach Nüchtern-Applikation. Die 3 „Cmax“ Werte für MERIVA® bleiben mit fast identischen Zeitwerten erhalten, imponieren allerdings nach einer Mahlzeit eher als „undulieren“. Die dritte hier untersuchte orale Testverbindung, Curcumin-Loges® wurde nicht graphisch berücksichtigt, weil nicht nur die Untersuchungsbedingungen für NOVAsol® in der Schiborr Studie ⁽²⁾, sondern auch die Messtechnik zu große Abweichungen aufwies. Die von Schiborr et al. ⁽²⁾ für NOVAsol® publizierte AUC konnte allerdings auch in dieser Studie bestätigt werden (Tabelle 3). Curcumin-Loges® (NOVAsol®) profitierte allerdings nicht von einer Applikation nach dem Essen, wenn die Schiborr-Daten für Nüchtern-Applikation (allerdings 500 mg Curcuminoiden in 8,5g Tween80®) mit unseren Daten für die Applikation von einer Kapsel Curcumin-Loges® (NOVAsol®) verglichen werden (Tabelle 3). Gender-spezifisch unterschiedliche Bioverfügbarkeit von oral zugeführten natürlichen Curcuminoid-Präparaten: Die von Schiborr ⁽²⁾ basierend auf ihren Studiendaten aufgestellte Hypothese, dass Frauen eine signifikant höhere

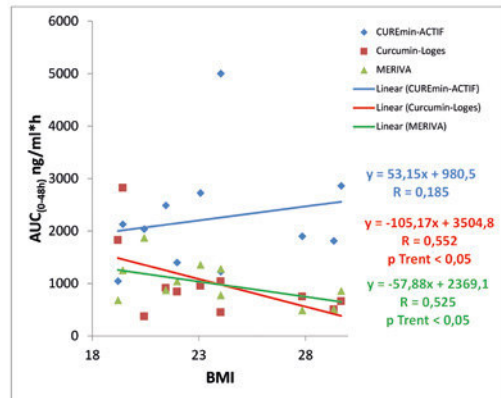


Abbildung 6: Abhängigkeit der AUC vom BMI. Linearer Zusammenhang zwischen BMI (kg/m²) und AUC_{0-48h} von Gesamt-Curcuminoiden in Plasma der Testpersonen. Hierzu wurden beide Geschlechter (Frauen und Männer) gemeinsam ausgewertet.

Bioverfügbarkeit von oral zugeführten Curcuminoiden haben, wurde anhand der Daten dieser Studie überprüft. Den Vergleich der biometrischen Daten der beiden Studien für Frauen und Männer zeigt Tabelle 4a. Der signifikante Unterschied zwischen beiden Studien-Populationen besteht im BMI. Während in der Schiborr-Studie ⁽²⁾ die Männer einen (im Vergleich zu den Frauen) signifikant höheren mittleren BMI hatten, verhielt sich dies in unserer Studie genau gegensätzlich. Hier hatten die Frauen einen signifikant höheren mittleren BMI (Tabelle 4 a). In der Schiborr-Studie zeigten die Männer (mit höherem BMI) eine signifikant niedrigere Bioverfügbarkeit (AUC) im Vergleich zu den Frauen (Tabelle 4b). In der vorliegenden Studie verhielt sich dies genau umgekehrt, aber auch nur für die Curcumin-Loges® (NOVAsol®) Testverbindung (Tabelle 4b). Die Detail-Analyse des Zusammenhangs zwischen BMI und der Curcuminoid AUC in den drei oralen Testverbindungen zeigte jedoch eine signifikante inverse Korrelation von AUC und BMI für MERIVA® und Curcumin-Loges®, während sich für CUREmin-ACTIF® kein Zusammenhang zwischen AUC und BMI ergab (Abbildung 6).

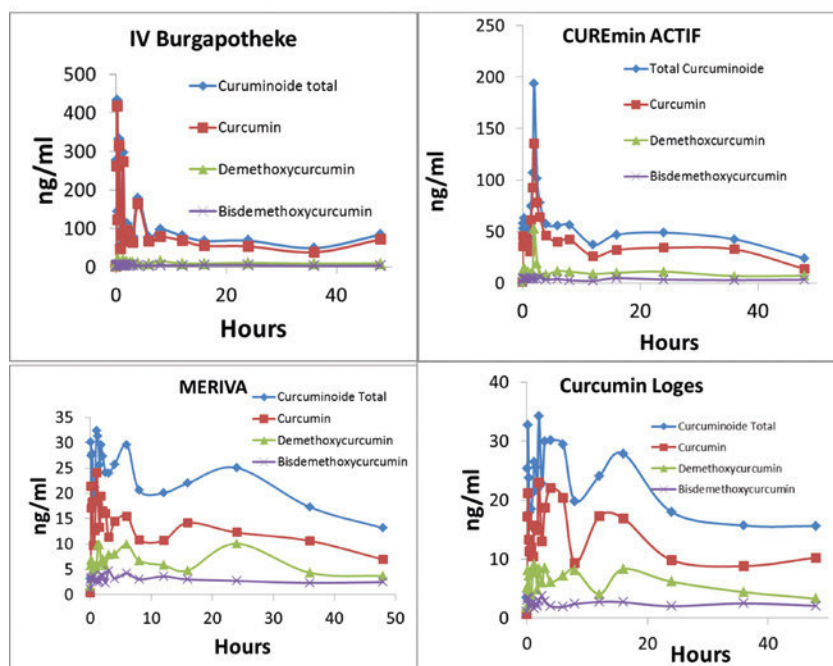


Abbildung 7: Unterschiedliche Metabolisierung von Curcumin in den verschiedenen Testverbindungen. Pharmakokinetik von Gesamt-Curcuminoiden, Curcumin, DMC und BDMC über 48 Stunden. Die Kurven für die vier Testverbindungen zeigen die Mittelwerte für alle Testpersonen..

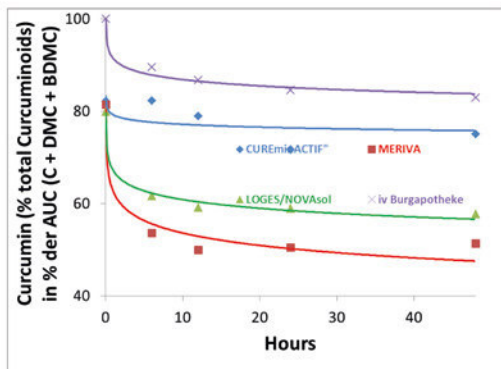


Abbildung 8: Metabolisierung von Curcumin in den Testverbindungen nach Verabreichung. Metabolisierung von Curcumin in den Testverbindungen, ausgehend vom jeweils ursprünglichen Gehalt in den applizierten Testverbindungen (i.v. Burgapotheke 100%, CUREmin-ACTIF® 82,2%, MERIVA® 81,4%, Curcumin-Loges® 79,9%; siehe dazu auch Tabelle 2) als Prozent Curcumin AUC an der Totalen Curcuminoid AUC (AUC Curcumin + AUC DMC + AUC BDMC) berechnet für die Zeitintervalle 0-6, 0-12, 0-24, und 0-48 Stunden. Der Abfall der AUC's für MERIVA® und Curcumin-Loges® im Vergleich zu CUREmin-ACTIF® und i.v. Curcumin Burgapotheke® ist für alle gemessenen Zeitintervalle signifikant ($p < 0,01$), MERIVA® und Curcumin-Loges® unterscheiden sich nicht signifikant.

Metabolisierung von Curcumin zu DMC und BDMC in den Testverbindungen:

Die drei oralen Testverbindungen, die hier getestet wurden, enthalten jeweils ein „natürliches“ Curcuminoid-Gemisch, wie es sich aus der Extraktion aus Tumeric von Curcuma Longa ergibt. Die Hauptbestandteile dieses Curcuminoid-Extraktes sind Curcumin, DMC, und BDMC in dieser mengenmäßigen Reihenfolge. Die nominalen (von den Herstellern angegebenen) und die in dieser Studie für die jeweiligen Endprodukte gemessenen absoluten Inhaltswerte sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Abgesehen von den Abweichungen in den jeweiligen Absolutmengen zeigen alle drei Präparate relativ ähnliche Zusammensetzungen. Curcumin-Loges® enthielt die vergleichsweise geringste (relative) Menge an Curcumin und dafür höhere Anteile an vor allem DMC (Tabelle 2). Das i.v. Curcumin der Burgapotheke® ist dagegen ein synthetisches Curcumin, und insoweit auch rein. Dieses Präparat enthält kein DCM oder BDCM. Die Pharmakokinetik aller vier Testverbindungen zeigt unerwartet große Unterschiede für die drei oralen Testverbindungen. Während das i.v. Curcumin die höchste Stabilität aufweist, unterscheidet sich die Stabilität (und damit Metabolisierung von Curcumin zu DMC und BDMC) der drei oralen Testverbindungen signifikant (Abbildungen 7 und 8). CUREmin-ACTIF® wies die höchste Stabilität auf und zeigte einen relativen Verlust durch Konversion von absolut 7,25% (relativ 8,8%) über 48 Stunden, während dieser für Curcumin-Loges® 22,2% (relativ 27,8%)

Diskussion:

Die Daten und die Ergebnisse unserer Studie werfen neue Fragen auf. Die erste, die sich aufdrängt, ist, ob mit einer (wie auch immer hohen) Bioverfügbarkeitsverbesserung gleichzeitig auch eine Verbesserung der klinischen Effektivität verbunden ist. Am Beispiel von NOVsol® (Curcumin-Loges®) ergeben sich an dieser einfachen Gleichung Fragen. Die von Curcumin-Loges® für ihr Präparat (was nichts anderes als NOVAsol® ist) in den Werbeinformationen für das „Fachpublikum“ gemachten Aussagen zur klinischen Wirksamkeit von Curcumin beziehen sich ausnahmslos auf klinische Studien, die nicht mit Curcumin-Loges® gemacht wurde. Diese Praxis ist bedenklich, weil sie Desinformation als wissenschaftlich verkauft. Die nächste Frage ist, ob es nicht viel sinnvoller ist, so wie dies in dieser Studie erstmal durchgeführt wurde, neue Formulierungen für Curcuminoiden direkt (head-to-head) zu vergleichen, wenn schon das Spiel „Wer ist die schönste im ganzen Land“ gespielt werden soll. Mit diesem direkten Vergleich tut sich normalerweise Big-Pharma schwer, weil dieser Vergleich umsatzschädlich ausgehen kann. Trotzdem ist ein solcher Vergleich notwendig, nicht für einen Vergleich von Pharmakokinetik-Parametern, sondern noch viel mehr für den Vergleich von klinischer Effektivität. Schließlich werfen unsere Daten die Frage auf, warum bei zumindest gleicher Bioverfügbarkeit (MERIVA® und Curcumin-Loges® [NOVASol®]) die eine Formulierung im Menschen klinisch aktiv ist, die andere aber nicht. Dazu ist es interessant, Daten einer Tier-Studie hinzuzuziehen, die zeigt, das Piperine, ein bis heute in sehr vielen Curcuminoid Präparaten verwendeter Bioverfügbarkeits-Enhancer, die biologischen Effekte von Curcumin auf diabetische Parameter komplett antagonisiert⁽⁵³⁾. Es ist also anscheinend nicht so einfach, dass eine Bioverfügbarkeitsverbesserung mit einer Effektverbesserung gleichgesetzt werden kann. Bei genauer Analyse anderer Strategien, wie zum Beispiel dem Einsatz von Cyclodextrin, werfen erste Studien ähnliche Fragen auf. Während Pupura⁽⁵⁴⁾ zwar eine verbesserte Bioverfügbarkeit für eine Curcumin-Cyclodextrin-Formulierung aufzeigt, zeigt die Studie von Li⁽⁵⁵⁾ im Vergleich einen besseren Effekt von nanoliposomalem Curcumin im Vergleich zu einer Cyclodextrin-Formulierung. Zusammenweisen dies Daten auf ein generelles Problem der heute verfolgten „Bioverfügbarkeits-Strategien“ mit Zuhilfenahme von Löslichkeitsverbesserern wie Cyclodextrin oder Tween80® hin. Die lipophilen Eigenschaften von Curcuminoiden, die

Tabelle 4a: Biometrische Daten			
Schiborr et al. (2)			
Biometrische Daten	Männer	Frauen	Signifikanz (p)
Alter (Jahre)	25±3	23±3	ns
Größe (cm)	176±6	165±6	0,002
Gewicht (kg)	73,6±11,1	57,1±3,1	0,001
BMI (kg/m ²)	23,8±2,6	21,1±1,5	0,02
Gegenwärtige Studie			
Alter (Jahre)	31,0±8	28,2±4,1	0,48
Größe (cm)	163,5±3,6	153,6±5,8	0,01
Gewicht (kg)	56,3±4,5	63,2±7,9	0,14
BMI (kg/m ²)	21,1±1,8	26,8±3,1	0,009
Tabelle 4b: AUC-Daten			
AUC-Daten für die Bioverfügbarkeit von Curcuminoiden nach oraler Applikation			
Test-Verbindung	Männer	Frauen	Signifikanz (p)
Schiborr et al (2) AUC 0-24h (nmol/L*h)			
NOVASol®	9642,7±3217,6	14074,6±4571,3	0,009
Gegenwärtige Studie AUC _{0-24h} (ng/ml*h)			
CUREmin-ACTIF®	1323,1±775,7	1300,0±339,7	0,92
Curcumin-Loges®/NOVASol®	1394,5±726,7	603,7±286,9	0,04
MERIVA®	900,0±468,7	624,2±491,9	0,28
i.v. Burgapotheke®	1918,8±1251,4	1199,2±574,2	0,36

Tabelle 4 : Vergleich der biometrischen- und AUC-Daten zwischen Frauen und Männern zwischen der Schiborr-Studie (2) und dieser Studie. Die Daten für NOVsol® wurden unverändert der Publikation von Schiborr et al. (2) entnommen. p-Werte < 0,05 werden als signifikant angesehen. Die Signifikanz der hiesigen Studiendaten wurden mit einem T-Test (two-tailed) für unpaarige Stichproben ermittelt. CUREmin-ACTIF® enthält keine Lösungsvermittler, Curcumin-Loges enthält Tween80®, MERIVA® enthält Phospholipide, i.v. Burgapotheke® enthält Äthanol/Kolliphor.

durch diese Additive „maskiert“ werden sollen, scheinen sich, nachdem die Curcuminoiden über die Epithelzell- Barriere des Darms ins Blut übergegangen sind, gegen dessen therapeutische Verfügbarkeit zu wenden. Die inverse Korrelation der Plasma-AUC - hier gezeigt für MERIVA® und Curcumin-Loges® - weist deutlich auf einen Zusammenhang der Plasma-AUC mit dem Körpergewicht hin. Leider wurde weder in dieser Studie noch in derjenigen von Schiborr⁽²⁾ die Körperzusammensetzung der Probanden, zum Beispiel mit einer Kaliper-Messung oder noch besser mit einer BIA-Messung (Body-Impedanz-Analyse) bestimmt. Das läßt die Frage offen, ob die hier gezeigte Korrelation mit dem BMI auch für eine Korrelation mit dem Körperfett-Anteil gilt, auch wenn dies vermutet werden darf. Auf jeden Fall bieten die hier referenzierten Daten genügend Anhalt dafür, dass Curcuminoid-Präparate wie MERIVA® oder Curcumin-Loges® bei Personen mit höherem BMI höher dosiert werden sollten. Die Pharmakokinetik des Burgapotheke® intravenösem reinen synthetischen Curcumin zeigte etliche unerwartete Ergebnisse. Zum einen war es nicht von Beginn an zu erwarten, dass dieses i.v. über 2 Stunden applizierte Curcumin über diesen Zeitraum nicht auch einen konstanten Plasma-Spiegel zeigen würde. Für gut wasserlösliche Substanzen, zum Beispiel Vitamin C, ist das so. Dagegen zeigte das Burgapotheke® Curcumin einen stark undulierenden Plasmakonzentrationsverlauf und zusätzlich die höchste interindividuelle Variation. Auch das Burgapotheke® Curcumin verwendet einen Lösungsvermittler, Kolliphor und Äthanol, weil sonst das Curcumin in der Infusionslösung ausfallen würde.

Die Ergebnisse für die drei Curcuminoid-/Curcumin-Präparate, die Lösungsvermittler verwenden (MERIVA®, Burgapotheke®, und Curcumin-Loges®), werfen generell die Frage auf, ob die Bestimmung von Plasma-Curcuminoid-Konzentrationen der richtige Parameter für die Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Curcuminoiden im Körper ist. Alle drei Verbindungen weisen in jeweils unter-

schiedlicher Weise darauf hin, dass die aufgenommenen Curcuminoiden direkt nach der Aufnahme in unterschiedlicher Weise kompartmentalisiert werden. Dies gilt am ausgeprägtesten für das Burgapotheke® Curcumin, das zwischen 36 und 48 Stunden sogar wieder einen Plasma-Spiegel-Anstieg aufzeigt, was zu der soweit berechtigten Vermutung Anlass gibt, dass das intravenöse Curcumin einen Langzeiteffekt hat, den die oralen Präparate in dieser Weise nicht haben. Es gibt bis heute leider praktisch keine Pharmakokinetik-Studien, in denen die Curcuminoid-Konzentrationen in Vollblut gemessen worden sind. Dies bleibt insoweit eine interessante Frage für die Zukunft. Auch scheint die Wahl des Lösungsvermittlers wesentlichen Einfluß auf die biologische (therapeutische) Aktivität von Curcuminoiden im Körper zu haben. Anders läßt sich der erstaunliche Unterschied zwischen der klinischen Effektivität von MERIVA® und der Ineffektivität von NOVASol® (Curcumin-Loges®) nicht erklären, zumindest nicht zur Zeit. Eine potentielle Erklärung liefert vielleicht die vergleichende Studie von Li et al.⁽⁵⁵⁾, in der micellares (b-Cyclodextrin) und Nanolipid-Curcumin verglichen wurde, mit dem Ergebnis, dass das Nanolipid-Curcuminoid bessere klinische Ergebnisse zeigte, wenn angenommen wird, dass in Micellen „verpacktes“ Curcuminoid diese „Verpackung“ nicht mehr so einfach „verlassen“ kann, wenn es dann in den Körper aufgenommen wurde.

Unsere Studie hat zum ersten Mal die Frage adressiert, ob die Verabreichung von Curcuminoiden mit einer Mahlzeit zu einer besseren Bioverfügbarkeit führt. Diese Frage kann mit „Ja“ beantwortet werden und hat generell große Bedeutung für die Therapie. Das Ergebnis ist eigentlich nicht verwunderlich, weil Curcuminoiden nun einmal schlecht wasserlöslich sind. Gleichzeitig konnten wir zeigen, dass die Formulierung von Curcuminoiden mit lipophilen Lösungsvermittlern wie Phospholipiden oder Tween80® zu einer BMI-abhängigen Bioverfügbarkeitsänderung führt. Dieser Zusammenhang war invers, was bedeutet, dass

Testverbindung / Studie	NOVASol® Schiborr et al. 2 *)	VK (%)	Gopi S et al. 5 **)	VK (%)	Aktuelle Studie	VK (%)	Anstieg in der AUC _{0-24h}
AUC ng/ml*h pro mg Curcuminoiden zugeführt							
Nüchtern Applikation				Applikation 30 Minuten nach Standard Frühstück			
CUREmin-ACTIF® / Cureit®			4,58±2,59	56,6	12,35±5,92	47,9	2,70 fach
Curcumin-Loges® / NOVASol®	9,88±3,74 ¹⁾	37,9			8,08±5,51 ^{1) 2) 3)}	59,2	0,82 fach
MERIVA®			2,33±2,37	101,7	5,11±2,72 ²⁾	53,1	2,2 fach
Intra Venös Burgapotheke®					15,16±14,79	97,6	-

Tabelle 3 Vergleich der 24 Stunden AUC's der drei oralen Testverbindungen.

*) Schiborr C et al. (2); **) Gopi S et al. (5); 1) Die AUC für Curcumin-Loges®/NOVASol® in der gegenwärtigen Studie sind nicht signifikant verschieden von den AUC-Daten die Schiborr et al. (2) publizierten. 2) Die AUC Daten von Schiborr wurden in die in dieser Studie verwendeten Dimensionen umgerechnet. 3) Die AUC's für Curcumin-Loges® (NOVASol®) und MERIVA® sind signifikant niedriger im Vergleich mit denen von CUREmin-ACTIF® p<0,05. Vergleiche dazu auch Abbildung 3 und 4. 3) Die von Schiborr (2) für NOVASol® publizierten AUC's und die in dieser Studie für Curcumin-Loges® gefundenen sind nicht signifikant unterschiedlich, obwohl das Studien Design von Schiborr (Applikation von 500 mg Curcuminoiden in 8,5g Tween80®) sowohl in der totalen Menge der applizierten Curcuminoid Menge, als auch anderen Studien Bedingungen wesentlich von dieser Studie abwichen. Die Statistik wurde mit einem T-Test für unpaarige Stichproben durchgeführt.

sich mit steigendem BMI eine geringere Bioverfügbarkeit ergibt. Das wiederum hat eine Bedeutung für die Dosierung im Menschen. Für CUREmin-ACTIF® zeigte sich dagegen kein derartiger Zusammenhang. Die von Schiborr ⁽²⁾ publizierte Erklärung des von dieser Gruppe beobachteten Bioverfügbarkeitsunterschiedes zwischen Männern und Frauen konnte hier eindeutig widerlegt werden. Der hier beobachtete Zusammenhang zwischen Lösungsvermittlern und der im Plasma gemessenen Bioverfügbarkeit erscheint allerdings nicht so einfach zu sein. In unserer



Autor

**Dr. med. Dipl. Biol.
Bernd-Michael Löffler**
Institut für mitochondriale Medizin

Fachbereiche: Lipidbiochemie, Proteinbiochemie, Enzymologie, Zellbiochemie, Rezeptorbiochemie, Immunologie, Entwicklung und Weiterentwicklung analytischer biochemischer Methoden und Geräte
Kürzlich: Vitamin D, Vitamin B1, B2, B6, B12 – Stoffwechsel, Mitochondrien-Energie-stoffwechsel, CFS, MCS, FM

Studie, in der wir auch erstmals weltweit die Pharmakokinetik von Curcumin nach intravenöser Infusion im Menschen ermittelten, zeigte auch eine sehr ungewöhnliche Pharmakokinetik für das i.v. Curcumin. Nicht nur, dass die Plasma-Spiegel während der Infusionszeit nicht auf einem stabilen Plateau verweilten; sie zeigten vielmehr ein Undulieren und eine am Ende der Messperiode zwischen 36 und 48 Stunden sogar wieder ansteigende Konzentration. Auch das i.v. Curcumin wird in einer wässrigen Lösung mit einem Lösungsvermittler stabilisiert. Zusammen mit den Beobachtungen für MERIVA® und Curcumin-Loges® weist dies darauf hin, dass es einen schnellen inter-kompartiment Austausch von Curcumin im Plasma und anderen Verteilungsräumen im Körper geben könnte.

Schließlich zeigen unsere Daten eine signifikante Stabilisierung von Curcumin und Reduzierung der Metabolisierung zu DMC und BDMC im Vergleich zu MERIVA® und Curcumin-Loges®

BM Loeffler¹, S Gopi², S Jude², D Chandradhar³, S Kakkadan¹
*1) Institute for mitochondrial Medicine,
Berlin Pfalzburger Str 43-44, Germany*
2) Aurea Biolabs Pvt. Ltd, Cochín, India
3) Bio Agile Therapeutics Pvt. Ltd, Bangalore, India
*Korrespondenz Adresse: Bernd-Michael Löffler
Institute für mitochondriale*

Literatur

- Jude S, Amalraj A, Kunnumakkara AB, et al. (2018) Development of Validated Methods and Quantification of Curcuminoids and Curcumin Metabolites and Their Pharmacokinetic Study of Oral Administration of Complete Natural Turmeric Formulation (Cureit™) in Human Plasma via UPLC/ESI-Q-TOF-MS Spectrometry. *Molecules* 23(10). pii: E2415. doi: 10.3390/molecules23102415. PMID: 30241377
- Schiborr C, Kocher A, Behnam D, et al. (2014) The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res* 58(3):516-27. doi: 10.1002/mnfr.201300724. Epub 2014 Jan 9. Erratum in: *Mol Nutr Food Res* 58(3):647. Dosage error in article text. PMID: 24402825
- Guidance for Industry. Food Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies. 2002 http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm
- Jude S et al. (2018) "Development of Validated Methods and Quantification of Curcuminoids and Curcumin Metabolites and Their Pharmacokinetic Study of Oral Administration of Complete Natural Turmeric Formulation (Cureit™) in Human Plasma via UPLC/ESI-Q-TOF-MS Spectrometry." *Molecules* 23(10). pii: E2415. doi: 10.3390/molecules23102415.
- Gopi S, George R, Thomas M, et al. (2015) A pilot cross-over study to assess the human bioavailability of "Cureit" a bioavailable curcumin in complete natural matrix. *Asian J Pharmacoecon Technol Innov* 3:92-96
- Sandur SK, Pandey MK, Sung B et al. (2007) Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis* 28(8):1765-73
- Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, et al. (2006) Multiple biological activities of curcumin: a short review. (2006) *Life Sci* 78(18):2081-2087. Epub 2006 Jan 18. Review PMID: 16413584
- Nair A, Amalraj A, Jacob J, et al. (2019) Non-Curcuminoids from Turmeric and Their Potential in Cancer Therapy and Anticancer Drug Delivery Formulations. *Biomolecules* 9(1). pii: E13. doi: 10.3390/biom9010013.
- Gupta SC, Sung B, Kim JH et al. (2013) Multitargeting by turmeric, the golden spice: From kitchen to clinic. *Mol Nutr Food Res* 57(9):1510-28. doi: 10.1002/mnfr.201100741. Epub 2012 Aug 13. Review PMID: 22687802
- Gupta SC, Prasad S, Kim JH, et al. (2011) Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Ant Pro Res* 28(12):1937-55. doi: 10.1039/c1mp00051a. Epub 2011 Oct 6. Review PMID: 21979811
- Gupta SC, Patchva S and Aggarwal BB (2013) Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 15(1):195-218. doi: 10.1208/s12248-012-9432-8. Epub 2012 Nov 10. Review PMID: 23143785
- Tuorkey MJ (2014) Curcumin a potent cancer preventive agent: Mechanisms of cancer cell killing. *Interv Med Appl Sci* 6(4):139-46. doi: 10.1556/IMAS.6.2014.4.1. Epub 2014 Dec 22. Review PMID: 25598986
- Kocaadam B, anlier N (2017) Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 57(13):2889-2895. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195.
- Al-Karawi D, Al Mamoori DA, Tayyar Y (2016) The Role of Curcumin Administration in Patients with Major Depressive Disorder: Mini Meta-Analysis of Clinical Trials. *Phytother Res* 30(2):175-83. doi: 10.1002/ptr.5524. Epub 2015 Nov 27. Review PMID: 26610378
- Daily JW, Yang M, Park S (2016) Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food* 19(8):717-29. doi: 10.1089/jmf.2016.3705. Review PMID: 27533649
- Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, et al. (2016) Curcumin and Health. *Molecules* 21(3):264. doi: 10.3390/molecules21030264. Review PMID: 26927041
- Vaughn AR, Brannum A, Sivamani BK (2016) Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phytother Res* 30(8):1243-64. doi: 10.1002/ptr.5640. Epub 2016 May 23. Review PMID: 27213821
- Amalraj A, Pius A, Gopi S, et al. (2016) Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives - A review. *J Tradit Complement Med* 7(2):205-233. doi: 10.1016/j.jtcm.2016.05.005. eCollection 2017 Apr. Review PMID: 28417091
- Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, et al. (2017) Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol* 174(11):1325-1348. doi: 10.1111/bph.13621. Epub 2016 Oct 21. Review PMID: 27638428
- Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Harsha C, et al. (2017) Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin Sci (Lond)* 131(15):1781-1799. doi: 10.1042/CS20160935. Print 2017 Aug 1. Review PMID: 28679846
- Andrew R and Izzo AA (2017) Principles of pharmacological research of nutraceuticals. *Br J Pharmacol* 174(11):1177-1194. doi: 10.1111/bph.13779.
- Sahu A, Kasoji N, Bora U (2008) Fluorescence study of the curcumin-casein micelle complexation and its application as a drug nanocarrier to cancer cells. *Biomacromolecules*. 2008 Oct;9(10):2905-12. doi: 10.1021/bm800683f. Epub 2008 Sep 12. PMID: 18785706
- Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB (2014) Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat* 46(1):2-18. doi: 10.4143/crt.2014.46.1.2. Epub 2014 Jan 15. Review PMID: 24520218
- Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, et al. (2014) Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv* 32(6):1053-64. doi: 10.1016/j.biotechadv.2014.04.004. Epub 2014 Apr 30. Review PMID: 24793420
- Douglas BJ and Cloutier DL (2015) Beyond Yellow Curry: Assessing Commercial Curcumin Absorption Technologies. *J Am Coll Nutr* 34(4):347-358. doi: 10.1080/07315724.2014.950392. Epub 2015 Apr 9.
- Ravichandran R (2013) Pharmacokinetic study of nanoparticulate Curcumin: Oral formulation for enhanced bioavailability. *J Biomater Nanobiotechnol* 4:291-299
- Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, et al. (2007) Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm* 4(6):807-818. Epub 2007 Nov 14. Review PMID: 17999464
- Bhawana, Basniwal RK, Buttar HS, et al. (2011) Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. *J Agric Food Chem* 59(5):2056-2061. doi: 10.1021/jf104402t. Epub 2011 Feb 15.
- Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC (2012) Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discov Today* 17(1-2):71-80. doi: 10.1016/j.drudis.2011.09.009. Epub 2011 Sep 18. Review.
- Yallapu MM, Dobbepuhl MR, Maher DM, et al. Design of curcumin loaded cellulose nanoparticles for prostate cancer. *Curr Drug Metab* 13(11):120-128. PMID: 21892919
- Liu A, Lou H, Zhao L, et al. (2006) Validated LC/MS/MS assay for curcumin and tetrahydrocurcumin in rat plasma and application to pharmacokinetic study of phospholipid complex of curcumin. *J Pharm Biomed Anal* 40(3):720-7. Epub 2005 Nov 28. PMID: 16316738
- Chen Y, Wu Q, Zhang Z, et al. (2012) Preparation of curcumin-loaded liposomes and evaluation of their skin permeation and pharmacodynamics. *Molecules* 17(5):5972-87. doi: 10.3390/molecules17055972. PMID: 22609787
- Ranjan AP, Mukerjee A, Helsen L, et al. (2013) Efficacy of liposomal curcumin in a human pancreatic tumor xenograft model: inhibition of tumor growth and angiogenesis. *Anticancer Res* 33(9):3603-3609. PMID: 24032285
- Wang J, Ma W, Tu P (2015) Synergistically Improved Anti-tumor Efficacy by Co-delivery Doxorubicin and Curcumin Polymeric Micelles. *Macromol Biosci* 15(9):1252-1261. doi: 10.1002/mabi.201500043. Epub 2015 May 15. PMID: 25981672
- Li X, Chen T, Xu L, et al. (2014) Preparation of curcumin micelles and the in vitro and in vivo evaluation for cancer therapy. *J Biomed Nanotechnol* 10(8):1458-1468. PMID: 25016646
- Kocher A, Bohnert L, Schiborr C, et al. (2016) Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol Nutr Food Res* 60(7):1555-1563. doi: 10.1002/mnfr.201501034. Epub 2016 May 23. PMID: 26909743
- Madhusudana Rao K, Krishna Rao KS, Ramanjaneyulu G, et al. (2015) Curcumin encapsulated pH sensitive gelatin based penetrating polymeric network nanogels for anti cancer drug delivery. *Int J Pharm* 478(2):788-795. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.001. Epub 2014 Dec 17. PMID: 25528297
- De-Lozzo EJ, Moledro RC, Faraco CD, et al. (2013) Curcumin/xanthan-galactomannan hydrogels: rheological analysis and biocompatibility. *Carbohydr Polym* 93(1):279-84. doi: 10.1016/j.carbpol.2012.02.036. Epub 2012 Mar 7. PMID: 23465931
- Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC (2010) Poly(γ-cyclodextrin)/curcumin self-assembly: a novel approach to improve curcumin delivery and its therapeutic efficacy in prostate cancer cells. *Macromol Biosci* 10(10):1141-1151. doi: 10.1002/mabi.201000084. PMID: 20572274
- Dhule SS, Penforis P, Frazier T, et al. (2012) Curcumin-loaded γ-cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma. *Nanomedicine* 8(4):440-451. doi: 10.1016/j.nano.2011.07.011. Epub 2011 Aug 10. PMID: 21839055
- Mangolam S, Koriwaki C, Nogueira AC, et al. (2014) Curcumin-cyclodextrin inclusion complex: stability, solubility, characterisation by FT-IR, FT-Raman, X-ray diffraction and photoacoustic spectroscopy, and food application. *Food Chem* 153:361-370. doi: 10.1016/j.foodchem.2013.12.067. Epub 2013 Dec 24. PMID: 24491741
- Amalraj A, Jude S, Varma K, et al. (2017) Preparation of a novel bioavailable curcuminoid formulation (Cureit™) using P-ler Nonpolar-Sandwich (PNS) technology and its characterization and applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 75:359-367. doi: 10.1016/j.msc.2017.02.068. Epub 2017 Feb 15. PMID: 28415473
- Gopi S, Jacob J, Varma K, et al. (2017) Comparative Oral Absorption of Curcumin in a Natural Turmeric Matrix with Two Other Curcumin Formulations: An Open-label Parallel-arm Study. *Phytother Res* 31(12):1883-1891. doi: 10.1002/ptr.5931. Epub 2017 Oct 13. PMID: 29027274
- Corrigendum to „Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers“ [J. Integr. Med. 16(6) (2018) 367-374].
- Jamwal R (2018) Bioavailable curcumin formulations: A review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *J Integr Med* 16(6):367-374. doi: 10.1016/j.joim.2018.07.001. Epub 2018 Jul 4. Review Erratum in: *J Integr Med*. 2019 Jul;17(4):310.
- Asher GN, Xie Y, Moaddel R, et al. (2017) Randomized Pharmacokinetic Crossover Study Comparing 2 Curcumin Preparations in Plasma and Rectal Tissue of Healthy Human Volunteers. *J Clin Pharmacol* 57(2):185-193. doi: 10.1002/jcph.806. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27503249
- Antony B, Merina B, Iyer VS, et al. (2008) A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95CG (Bioscurmax), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin. *Indian J Pharm Sci*. 2008 Jul-Aug;70(4):445-9. doi: 10.4103/0250-474X.44591. PMID: 20046768
- Amalraj A, Varma K, Jacob J, et al. (2017) A Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation Improves Symptoms and Diagnostic Indicators in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Dose, Three-Arm, and Patient-Group Study. *J Med Food*. 2017 Oct;20(10):1022-1030. doi: 10.1089/jmf.2017.3930. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28850308
- Jäger R, Purpura M, Kerkis CM (2019) Eight Weeks of a High Dose of Curcumin Supplementation May Attenuate Performance Decrements Following Muscle-Damaging Exercise. *Nutrients* 11(7). pii: E1692. doi: 10.3390/nu11071692. PMID: 31340534
- Santos-Parker JR, Strahler TR, Bassett CJ et al. (2017) Curcumin supplementation improves vascular endothelial function in healthy middle-aged and older adults by increasing nitric oxide bioavailability and reducing oxidative stress. *Aging (Albany NY)* 9(1):187-208. doi: 10.18632/aging.101149. PMID: 28070018
- Antiga E, Boncinlini V, Volpi W, et al. (2015) Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Biomed Res Int* 2015:283634. doi: 10.1155/2015/283634. Epub 2015 May 18. PMID: 26090395
- Pandaran Sudheeran S, Jacob D, Natinga Mulakal J et al. (2016) Safety, Tolerance, and Enhanced Efficacy of a Bioavailable Formulation of Curcumin With Fenugreek Dietary Fiber on Occupational Stress: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Jun;36(3):236-43. doi: 10.1097/JCP.0000000000000508. PMID: 27043120
- Arcaro CA, Gutierrez VO, Assis RP, et al. (2014) Piperine, a natural bioenhancer, nullifies the anti-diabetic and antioxidant activities of curcumin in streptozotocin-diabetic rats. *PLoS One* 9(12):e113993. doi: 10.1371/journal.pone.0113993. eCollection 2014. PMID: 25469699
- Purpura M, Lowery RP, Wilson JM (2018) Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr* 57(3):929-938. doi: 10.1007/s00394-016-1376-9. Epub 2017 Feb 16.
- Li W, Zhou M, Xu N, et al. (2016) Comparative analysis of protective effects of curcumin, curcumin-γ-cyclodextrin nanoparticle and nanoliposomal curcumin on unsymmetrical dimethyl hydrazine poisoning in mice. *Bioengineered* 7(5):334-341. Epub 2016 Aug 10.
- Panahi Y1, Kianpour P, Mohtashami R, et al. (2016) Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol* 68(3):223-9. doi: 10.1097/JCJ.0000000000000406. PMID: 27124606
- Tatag Sathagathey , Armen Tananyan, Naira Janoyan et al. (2019) Efficacy and safety of Curcumin in combination with Paclitaxel in patients with advanced and metastatic breast cancer: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy in press*