

KURKUMA

WIRKUNG, BIOVERFÜGBARKEIT UND QUALITÄT

KATHARINA OTTO

VITALSTOFFRATGEBER

NATURE MEETS SCIENCE



© 2021 Dr. Schweikart Verlag, 10785 Berlin, Deutschland

Das Werk einschließlich aller Inhalte ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten. Nachdruck oder Reproduktion (auch auszugsweise) in irgendeiner Form (Druck, Fotokopie oder anderes Verfahren) sowie die Einspeicherung, Verarbeitung, Vervielfältigung und Verbreitung mit Hilfe elektronischer Systeme jeglicher Art, gesamt oder auszugsweise, ist ohne ausdrückliche schriftliche Genehmigung des Verlages untersagt. Alle Übersetzungsrechte vorbehalten.

1. Auflage November 2021
Erschienen im Dr. Schweikart Verlag
NATURE MEETS SCIENCE
NMS-0019

Aus rechtlichen Gründen sei darauf hingewiesen, dass dieser Ratgeber nicht den Rat oder die Behandlung durch einen Arzt oder Heilpraktiker ersetzen kann oder soll. Die Informationen in diesem Ratgeber wurden mit großer Sorgfalt und nach bestem Gewissen recherchiert und dargestellt. Das Wissen um die gesundheitliche Bedeutung von Vitalstoffen unterliegt einem laufenden Wandel durch Forschung und klinische Erfahrung. Trotz größter Sorgfalt können Druckfehler und Falschinformationen ebenfalls nicht vollständig ausgeschlossen werden. Verlag und Autor übernehmen daher keine Gewähr und Haftung für die Aktualität, Richtigkeit und Vollständigkeit der Inhalt und keine juristische Verantwortung oder Haftung für fehlerhafte Angaben und daraus entstehende Folgen. Die Anwendung der Inhalte dieses Buches erfolgt auf eigenes Risiko, Autor und Verlag übernehmen keinerlei Haftung für Schäden oder Folgen, die sich aus dem Gebrauch oder Missbrauch der hier dargestellten Informationen ergeben.

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit kann in einigen Fällen auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet werden. Die in diesen Fällen gewählte männliche Form soll immer zugleich weibliche, männliche und diverse Personen inkludieren.

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung.....	5
2.	Anwendungsgebiete und Wirkmechanismen.....	6
2.1	Anwendungsgebiete.....	6
2.2	Wirkmechanismen.....	6
3.	Inhaltsstoffe der Kurkumawurzel.....	8
4.	Geringe Bioverfügbarkeit der Curcuminoide.....	9
5.	Ermittlung der Bioverfügbarkeit.....	10
6.	Bioverfügbarkeitsvergleich verschiedener Kurkuma-Präparate.....	11
7.	Technologien zur Bioverfügbarkeitssteigerung.....	15
7.1	Curcumin in Öl gelöst.....	15
7.2	(Sub-)Mikronisierung und Nanoisierung.....	15
7.3	Biokonjugate.....	15
7.4	Polar-Nonpolar-Sandwich (PNS)-Technologie.....	16
7.5	Liposomen.....	16
7.6	Phytosomen bzw. Phospholipid-Komplexe.....	17
7.7	Mizellen - vormals führend bei Bioverfügbarkeit - aber mit Polysorbat 80.....	17
7.8	Solid Lipid Particles.....	17
7.9	Amorphe Formulierung - die neue Nr. 1 bei Bioverfügbarkeit und Clean Label.....	18
8.	Kurkuma-Enhancer.....	19
8.1	Piperin als Bioenhancer.....	19
8.2	Ingwerextrakt / Gingerole als Bioenhancer.....	19
9.	Qualität und Reinheit.....	21
9.1	Herkunft und Anbau.....	21
9.2	Echtes vs. Synthetisches Kurkuma.....	21
9.3	Lösungsmittelrückstände.....	22
9.4	Zusatz- und Hilfsstoffe.....	22
10.	Fazit.....	24
11.	Anhang.....	25
12.	Quellen.....	26

1. ZUSAMMENFASSUNG

Die Kurkumawurzel (*Curcuma longa* L.) aus der Familie der Ingwergewächse, auch Gelbwurz, Chinesische Wurzel oder Gelber Ingwer genannt, gilt seit Tausenden von Jahren als machtvolles Naturheilmittel der Traditionellen Chinesischen Medizin und des indischen Ayurveda. Über die Seidenstraße gelangte Kurkuma im Mittelalter nach Europa, wo es sich nicht nur als Gewürz, sondern auch aufgrund seiner medizinischen Heilwirkungen verbreitete. Insbesondere findet Kurkuma Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, zur Regulation der Verdauung, bei Diabetes sowie bei Gelenks- und Knochenerkrankungen. Weitere Einsatzgebiete sind virale Infektionen, Tumorprävention und adjuvante Krebstherapie.

Inzwischen ist bekannt, dass für das breite Wirkungsspektrum über 200 Inhaltsstoffe verantwortlich sind, die sich in drei Gruppen unterteilen lassen: Curcuminoide, Turmerosaccharide und ätherische Öle. Sie weisen teils ähnliche, teils eigenständige Wirkschwerpunkte auf.

Die Anwendung unterlag jedoch lange der Einschränkung, dass Kurkuma-Inhaltsstoffe von Natur aus eine relativ geringe Bioverfügbarkeit aufweisen und somit sehr hohe Dosen nötig waren, um einen wirksamen Blutspiegel zu erreichen.

Forschung und Entwicklung befassen sich daher seit Jahren mit effizienten Möglichkeiten zur Optimierung der Bioverfügbarkeit von Kurkuma-Wirkstoffen, insbesondere von Curcumin. Die Kombination mit Bioenhancern sowie die Entwicklung innovativer Technologien zur erhöhten Verfügbarkeit und Wirkverstärkung sorgen für laufend neu erscheinende Kurkuma-Präparate am Markt. Beim genauem Hinsehen fällt auf, dass sich diese nicht nur in ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden, sondern je nach Herstellungsmethode und Technologie insbesondere auch bezüglich ihrer Qualität. Nicht selten gehen hohe Verfügbarkeiten mit Spezialformulierungen einher, die umstrittene Zusatzstoffe zur Stabilisierung enthalten, mittels chemischer Lösungsmittel extrahiertes Curcumin verwenden oder sogar synthetisches Kurkuma-Rohmaterial anstelle natürlichen Wurzeln verarbeiten.

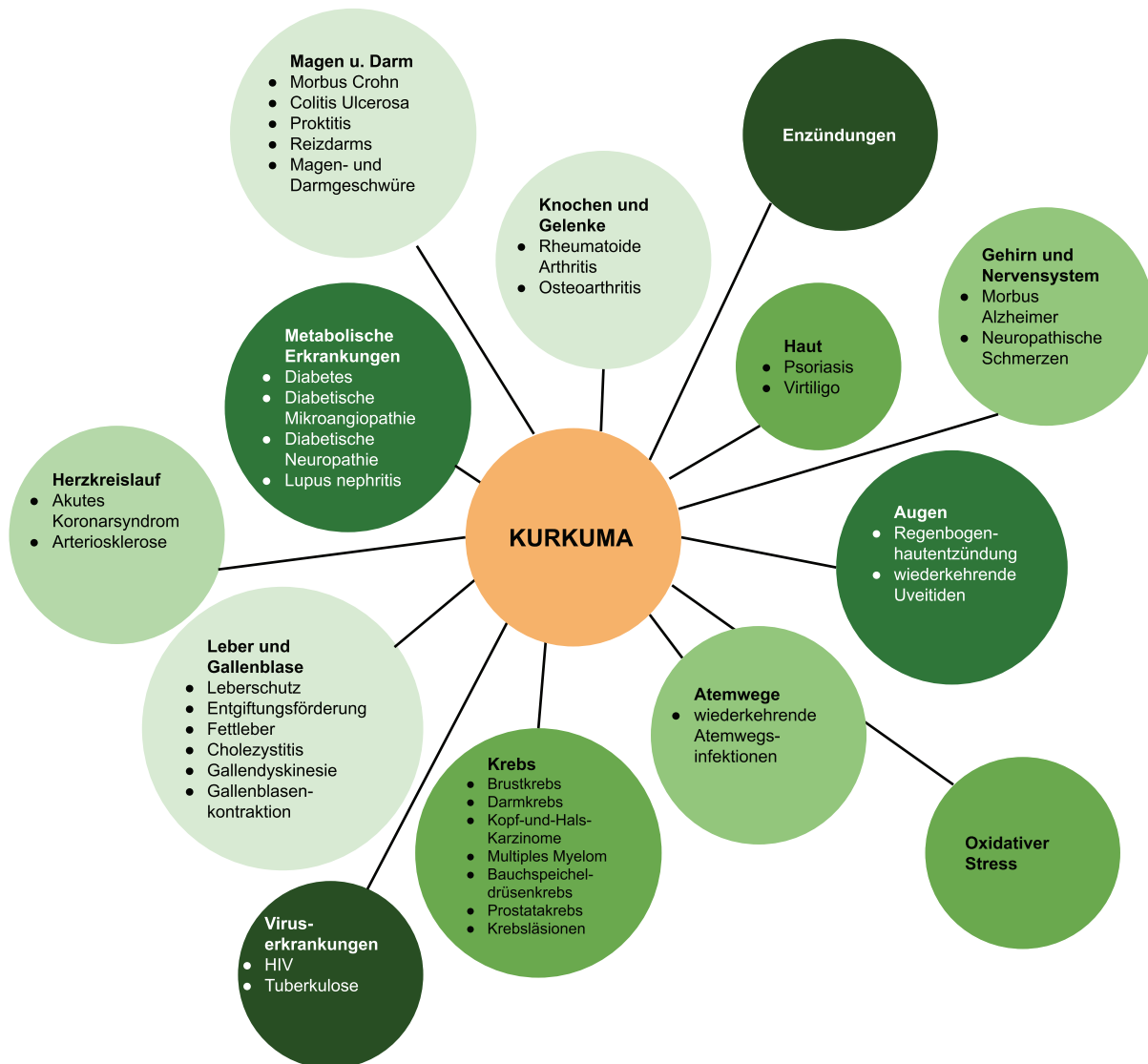
Diese Publikation liefert einen kompakten Überblick über den derzeitigen Stand auf dem Markt. Die einführenden Kapitel fassen mögliche Anwendungsbereiche von Kurkuma zusammen, sowie dessen aktive Inhaltsstoffe und die Hauptgründe für deren geringe Bioverfügbarkeit. Den Kern dieser Arbeit bildet ein aus Studien zusammengetragener Vergleich der Bioverfügbarkeiten gängiger Kurkuma-Formulierungen. In die abschließende Auswertung werden zudem wichtige Qualitätskriterien (Anbau, Herstellung, Zusatzstoffe, Lösungsmittel, etc.) miteinbezogen, um damit alle wichtigen Informationen auf einen Blick zu bündeln.

2. ANWENDUNGSGEBIETE UND WIRKMECHANISMEN

2.1 ANWENDUNGSGEBIETE

Kurkuma und seine Bestandteile können bei vielen Erkrankungen und Beschwerden begleitend eingesetzt werden und wurden auch schon innerhalb von Humanstudien bei einer großen Bandbreite an Indikationen, teils als Begleittherapie, teils als Monotherapie erforscht. Abbildung 1 zeigt einen Überblick dieser Forschung.

Abb. 1: Anwendungsbereiche von Kurkuma (basierend auf Humanstudien [1, 2])



2.2 WIRKMECHANISMEN

Der Wirkungen im Zusammenhang der obig dargestellten Anwendungsschwerpunkte fußen vor allem auf den entzündungshemmenden, antioxidativen, entgiftenden sowie krebshemmenden Eigenschaften der Inhaltsstoffe.

Entzündungshemmung

Curcumin, der bekannteste und mengenmäßig bedeutsamste Wirkbestandteil der Kurkumawurzel

ist in der Lage, die Aktivierung des NF- κ B Transkriptionsfaktor zu hemmen. NF- κ B ist der Schlüsselfaktor für die Bildung entzündungsfördernder Zytokine wie beispielsweise IL1, IL6 und TNF- α . Eine erhöhte Ausschüttung von TNF- α wiederum fördert die Bildung von NF- κ B, sodass hier ein sich selbst verstärkender Kreislauf mit zunehmender Entzündung entsteht. Auf das entzündungsfördernde TNF- α wirkt Curcumin ebenfalls hemmend und fördert gleichzeitig die Ausschüttung entzündungshemmender Zytokine wie IL-4, IL-10 und IL-13. Vermittelt über die Hemmung von NF- κ B hemmt Curcumin auch die Cyclooxygenase 2 (COX-2) sowie Lipoxygenasen, die als Katalysatoren für die Bildung weiterer Entzündungsmediatoren dienen [3].

Verbesserung der antioxidativen Kapazität und der Entgiftungsleistung

Curcumin ist darüber hinaus in der Lage den Transkriptionsfaktor Nrf2 zu induzieren, der die Genexpression von antioxidativen Enzymen sowie Enzymen der Phase-II-Entgiftung stimuliert, darunter Katalase, Glutathion-S-Transferase (GST), Glutathionperoxidase (GPx), Superoxiddismutase (SOD), NAD(P)H-Dehydrogenase-Chinon (NQO), Paraoxonase (PON), Hämoxygenase (HO). Hierdurch wirkt sich Curcumin positiv auf die antioxidative Kapazität aus, hilft daher oxidativem Stress vorzubeugen und verbessert die Entgiftungsleistung der Phase II [4]. Da oxidativer Stress auch den NF- κ B Transkriptionsfaktor aktivieren kann, wirkt sich eine Reduktion von oxidativem Stress gleichzeitig entzündungshemmend aus [5].

Krebshemmung

Curcumin besitzt eine potenziell krebshemmende Wirkung. Beim Krebsleiden sind viele zelluläre Abläufe fehlreguliert. Während synthetische Chemotherapeutika meist nur an einem einzigen Punkt ansetzen, besitzt Curcumin multiple Angriffsorte, darunter Entzündungs-, Wachstums- und Transkriptionsfaktoren, sogenannte Onkoproteine, Proteinkinasen, Tumorsuppressor-Gene und Gene, welche den programmierten Zelltod (Apoptose) regulieren. Curcumin entfaltet so anti-karzinogene, pro-apoptotische, anti-metastatische und immunmodulatorische Wirkungen [6].

3. INHALTSSTOFFE DER KURKUMAWURZEL

Die meist erforschte Wirkstoffklasse der Kurkumawurzel sind die Curcuminoide, wovon Curcumin den mengenmäßig größten Bestandteil repräsentiert. Die Kurkumawurzel verfügt jedoch über wesentlich mehr bioaktive Inhaltsstoffe als Curcuminoide - etwa 235 Inhaltsstoffe sind bislang identifiziert worden, darunter Turmerin, Turmeronol, Turmerone, Curdion, Acoran, Bergamotan, Bisacuron, Germacron, Dehydrozingeron, Furanodien, Elemen und viele weitere [7]. Dabei sind die stoffspezifischen Wirkungen zum Teil ganz eigenständig, zum Teil überschneiden sie sich oder wirken synergistisch. Folgende Wirkstoffklassen werden als besonders bedeutsam erachtet:

Tabelle 1: Wirkungen der Kurkuma-Inhaltsstoffe

Kurkumabestandteil	Wirkung
Curcuminoide [8]: <ul style="list-style-type: none"> • Curcumin • Demethoxycurcumin • Bisdemethoxycurcumin 	antientzündlich, antioxidativ, krebshemmend, hepatoprotektiv, nephroprotektiv, antidiabetisch [9, 10]
Ätherisches Kurkumaöl [11]: <ul style="list-style-type: none"> • Ar-Turmeron • Beta-Turmeron • Curlon • Ar-Curcumen • Phenol • Zingiberen • Alpha-Sesquiphellandren • 1-Ethyl-4-isobutylbenzen • Alpha-Bisabolen 	antifungal, antibakteriell, antikarzinogen, krebshemmend, antimutagen, schmerzhemmend, antientzündlich und antioxidativ, antithrombotisch, immunmodulierend [7, 12–22]
Turmerosaccharide [23] Die Polysaccharide der Kurkumawurzel: L-Arabinose, D-Xylose, D-Galactose, D-Glucose, L-Rhamnose und D-Galacturonsäure in jeweils unterschiedlichen molaren Verhältnissen. <ul style="list-style-type: none"> • Ukonan A • Ukonan B • Ukonan C • Ukonan D 	antidiabetisch, tumorhemmend, antidepressiv, antimikrobiell antioxidativ, kontrazeptiv, hepatoprotektiv und immunmodulatorisch, antientzündlich und immunstimulierend und -modulierend [23–30]
Wasserlösliche Peptide [7] <ul style="list-style-type: none"> • Turmerin • Beta-Turmerin • TAP 	antioxidativ, antidiabetisch [7]

Fazit: Daher können auch Kurkuma-Extrakte und -Pulver, die nicht nur über einen möglichst hohen Curcuminoidgehalt verfügen, sondern die ganze Bandbreite an wertvollen Inhaltsstoffen enthalten, für eine effektive Gesamtwirkung von Vorteil sein.

4. GERINGE BIOVERFÜGBARKEIT DER CURCUMINOIDE

Curcuminoide besitzen von Natur aus zunächst einmal keine gute Bioverfügbarkeit. Das bedeutet, dass nur ein geringer Anteil der eingenommenen Curcuminoide tatsächlich in den Blutkreislauf gelangt. Die Gründe hierfür sind folgende:

1. **Zersetzung im Verdauungstrakt.** Kurkuma ist instabil unter neutralen bis alkalischen Bedingungen [31]. Der Dünndarm besitzt einen pH-Wert von 6 bis 8, wodurch Kurkuma schnell zersetzt wird.
2. **Mangelhafte Resorption.** Curcuminoide sind nahezu unlöslich in Wasser und werden nach oraler Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt daher schlecht resorbiert [32].
3. **Schneller Metabolismus im Darm und in der Leber.** Durch den mikrobiellen Metabolismus im Dickdarm werden die Curcuminoide reduziert, sodass Di-, Tetra und Hexahydrocurcumin entstehen. Diese werden durch Enzyme in der Darmschleimhaut und der Leber wiederum mit Monoglucuronid und Monosulfat gekoppelt (konjugiert) [33]. In-vitro-Studien zeigen aber eine geringe Bioaktivität dieser konjugierten Metaboliten [34].
4. **Geringe Zellaufnahme.** Die Aufnahme ins Zielgewebe ist ebenfalls verringert.
5. **Schnelle Ausscheidung.** Zudem wird eine schnelle systemische Eliminierung von Curcumin angeführt [35]. In einer Studie an Ratten waren bereits nach 1,7 Stunden 50 % der resorbierten Curcuminoide wieder ausgeschieden [36].

Tatsächlich zeigte eine Bioverfügbarkeitsstudie für Standard-Extrakte (mit 95% Curcuminoiden), dass selbst bei sehr hohen Dosierungen nur ein ganz geringer Teil tatsächlich im Serum nachweisbar ist [35].

5. ERMITTLUNG DER BIOVERFÜGBARKEIT

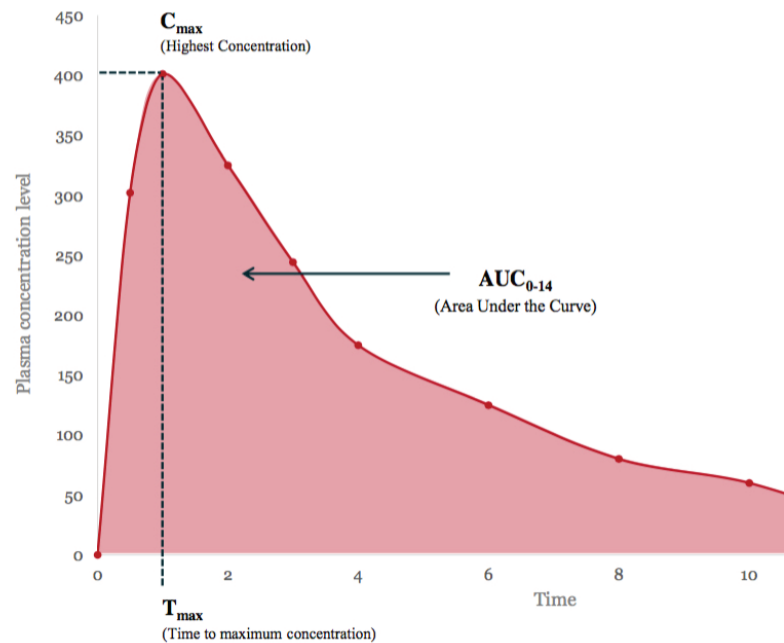
Zur Bioverfügbarkeit von Kurkuma, wurden in der Vergangenheit bereits viele Studien durchgeführt. In diesen Studien wird geprüft, wie viel Curcuminoide innerhalb des Blutplasmas (seltener auch im Serum) nach der Einnahme eines Kurkuma-Produktes messbar sind. Dabei werden Kennwerte wie AUC, C_{\max} und T_{\max} ermittelt:

AUC (Area Under the Curve):
Gesamte Aufnahme an Curcuminoiden über einen bestimmten Zeitraum.

C_{\max} : Maximale Konzentration an Curcuminoiden, die zu einem bestimmten Zeitpunkt erreicht wird.

T_{\max} : Dauer bis zum Erreichen der maximalen Konzentration.

Meist wird in Bioverfügbarkeitsstudien ein Vergleichswert herangezogen – in Bezug auf Kurkuma ist dies meist ein Standard-Curcumin-Extrakt, welcher 95 % Curcuminoide enthält. Dieser Vergleich ergibt einen Messwert, der als **relative Bioverfügbarkeit (RB)** bezeichnet wird. Eine relative Bioverfügbarkeit von 10 beispielsweise gibt an, dass durch die Einnahme eines bestimmten Kurkuma-Präparates 10-mal so viele Curcuminoide im Blut messbar waren als durch die Einnahme des Standard-Curcumin-Extraktes. Ausgedrückt wird dies meist als “10x so bioverfügbar wie ein Standardpräparat” oder “1.000 prozentige Bioverfügbarkeit gegenüber einem Standardpräparat”.



6. BIOVERFÜGBARKEITSVERGLEICH VERSCHIEDENER KURKUMA-PRÄPARATE

Möchte man nun allerdings die relative Bioverfügbarkeit (gegenüber dem Standardextrakt) von verschiedenen Kurkuma-Präparaten untereinander vergleichen, steht man vor folgenden Problemen:

- **Unterschiedliche Messverfahren.** In verschiedenen Studien werden unterschiedliche Messverfahren angewendet, die einen Einfluss auf das Ergebnis haben. Zudem werden in einigen Publikationen nur die freien (unkonjugierten) Curcuminoide, in anderen jedoch auch konjugierte Curcuminoide gemessen.
- **Unterschiedliche Messzeiträume:** Auch die Messzeiträume, auf die sich der AUC-Wert bezieht, unterscheiden sich in den jeweiligen Bioverfügbarkeitsstudien, sodass die Werte nicht direkt vergleichbar sind.
- **Unterschiedliche Dosierungen:** Die größte Schwierigkeit beim direkten Vergleich der Bioverfügbarkeiten ist, dass in den Studien meist unterschiedliche Dosierungen gewählt werden. Dies ist deshalb problematisch, da zwischen Dosierung und Curcuminoiden im Blut kein linearer Zusammenhang besteht. Vielmehr steigt die Ausbeute an Curcuminoiden, je höher die Dosierung ist, um einen bestimmten, nicht bekannten Faktor an.

Ein wichtiger Hersteller vermutet, dass sich diese Tatsache in einigen Studien zunutze gemacht wird. So würden Studien absichtlich nur in sehr hohen Dosierungen durchgeführt, um sehr hohe Bioverfügbarkeitskennwerte zu erzielen, die bei niedrigeren, mitunter realistischeren Dosierungen so aber nicht zu erwarten sind.

→ Fazit: Ein annähernd sauberer Vergleich der Bioverfügbarkeiten ist daher nur in Clustern ähnlicher Dosierungen möglich.

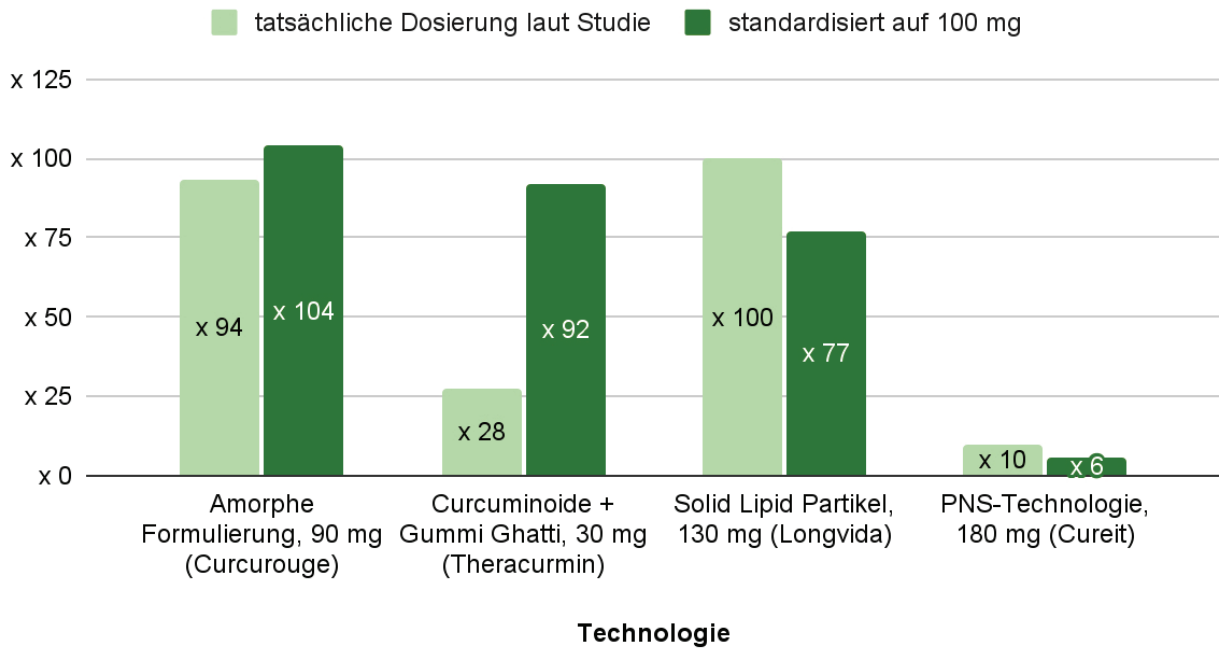
a. Vergleich niedriger Dosierungen: bis 200 mg Curcuminoid-Extrakt

Im nachfolgenden Diagramm (Abb. 2) werden die relativen Bioverfügbarkeiten der einzelnen Kurkuma-Formulierungen gegenüber Standardextrakt bei niedrigen Dosierungen (bis zu 200 mg) dargestellt [37–40]. Innerhalb dieses Clusters wurde eine lineare Korrektur vorgenommen. Das heißt, alle Studienergebnisse wurden auf eine Dosierung von 100 mg standardisiert.

Die hellgrünen Balken repräsentieren hierbei die Bioverfügbarkeit für die tatsächlich in der jeweiligen Studie eingesetzte Dosierung. Der dunkle Balken stellt eine auf 100 mg standardisierte Annäherung dar. Hierbei wird ersichtlich, dass die amorphe Formulierung (CurcuRouge) den beste Bioverfügbarkeit erzielt. In Bezug auf die anderen Präparate ist ferner zu erwähnen, dass diese teils umstrittene Zusatzstoffe wie Gummi ghatti, Siliziumdioxid und Magnesiumstearat (Solid Lipid Particles) einsetzen. Das PNS-Präparat kann trotz im Vergleich etwas schlechterer Bioverfügbarkeit mit einem vollen Wirkstoffspektrum aufwarten. Diese Formulierung beinhaltet anders als andere Präparate nicht nur Curcuminoide, sondern enthält über 200 Kurkuma-Inhaltsstoffe, darunter Turmerosaccharide und ätherisches Kurkuma-Öl.

Abb. 2: Vergleich niedriger Dosierungen: bis 200 mg Curcuminoid-Extrakt

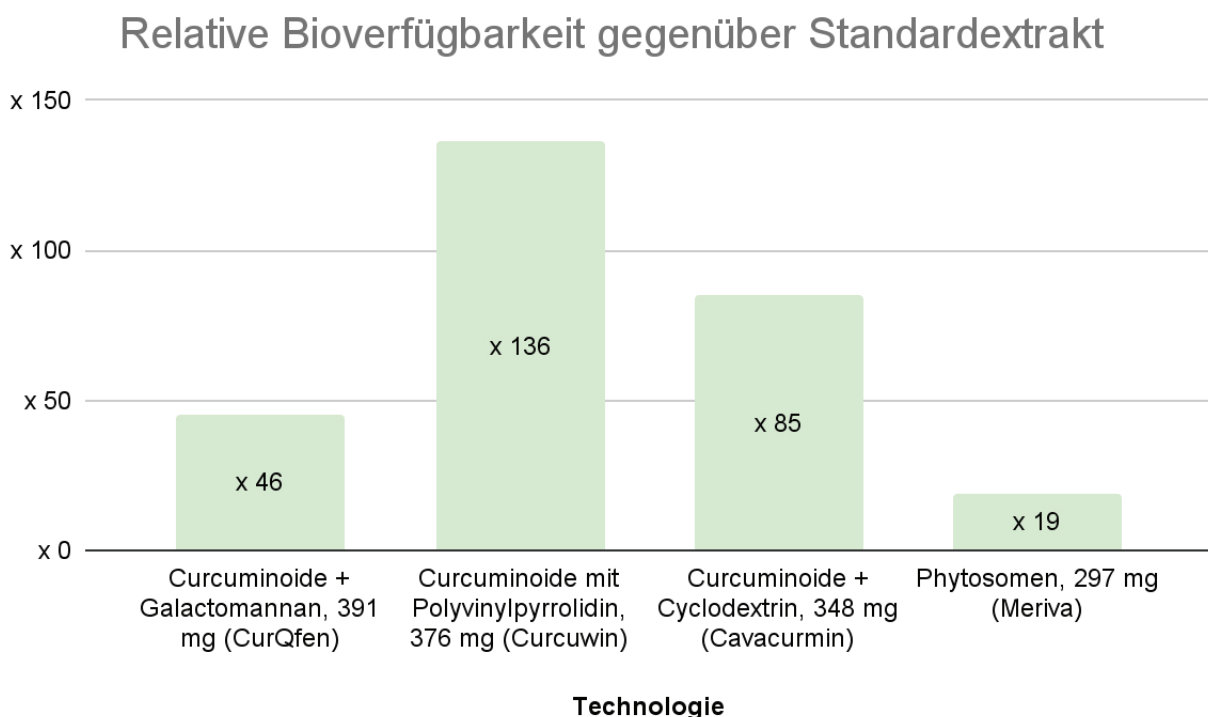
Relative Bioverfügbarkeit gegenüber Standardextrakt



b. Vergleich mittlerer Dosierungen: 201 mg - 400 mg Curcuminoid-Extrakt

Führend im Cluster aus Studien [8, 41–43], die mittlere Dosierungen (zwischen 201 mg und 400 mg) verschiedener Präparate eingesetzt haben, ist die Curcumin-Formulierung mit Polyvinylpyrrolidin mit einer relativen Bioverfügbarkeit von x136. Würde die amorphe Formulierung jedoch in ähnlicher Dosierung in diesen Vergleich mit einbezogen werden, würde ihre Bioverfügbarkeit vermutlich weit über die dargestellten Daten hinausgehen. Stand unserer Recherche liegen jedoch keine Studien im entsprechenden Dosierungsbereich vor, so dass dies nicht in das Diagramm (Abb. 3) mit einfließen konnte. Des Weiteren wird Polyvinylpyrrolidin synthetisch hergestellt und stellt damit keinen Wirkstoff dar, der einem Clean Label gerecht wird.

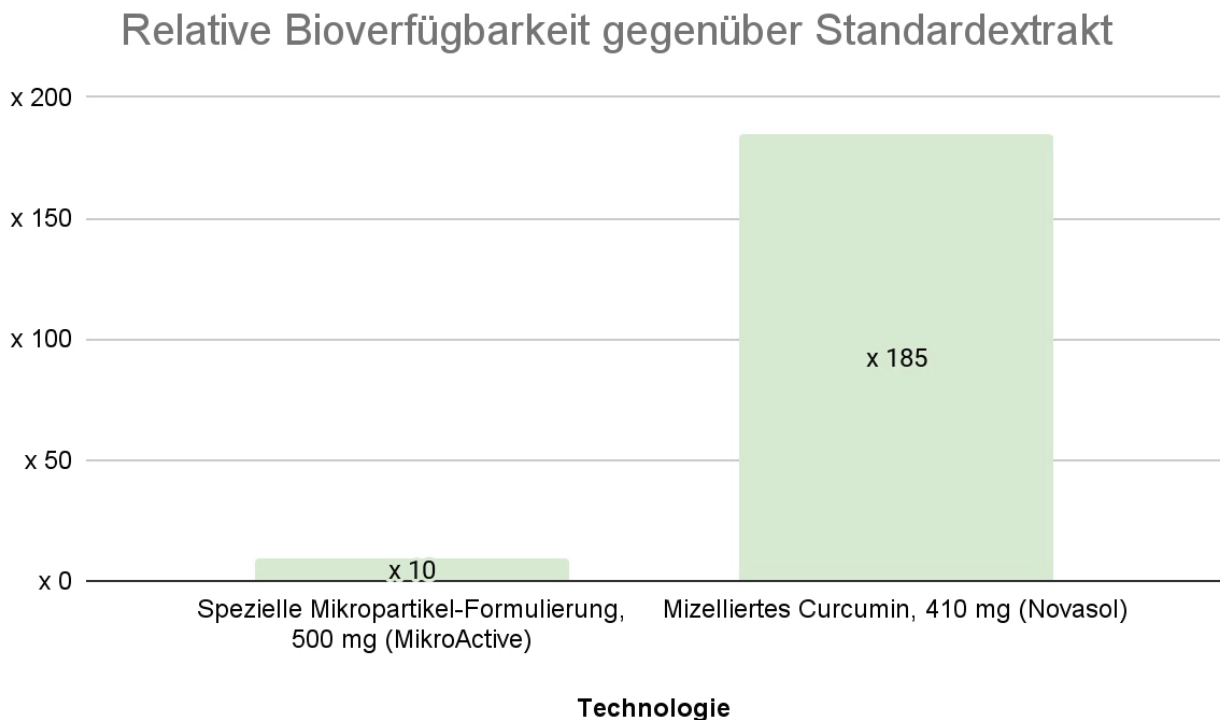
Abb. 3: Vergleich mittlerer Dosierungen: 201 mg - 400 mg Curcuminoid-Extrakt



c. Vergleich hoher Dosierungen: 401 bis 600 mg Curcuminoid-Extrakt

Vergleicht man Studien [44, 45], die Präparate in einem Dosierungsbereich (zwischen 401 mg und 600 mg) einsetzen, geht auf den ersten Blick hervor, dass die mizellierte Formulierung sehr hohe Bioverfügbarkeit erzielt (Abb. 4). Würde man jedoch alle auch zuvor betrachteten Präparate (Abb. 2 und 3) in derselben Dosierung testen und miteinander vergleichen, deuten die Werte an, dass die amorphe Formulierung auch hier die höchsten Werte der relativen Bioverfügbarkeit erzielen würde. Zudem werden zur Herstellung von Mizellen fragwürdiges Polysorbat 80 als notwendigen Emulgator eingesetzt.

Abb. 4: Vergleich hoher Dosierungen: 401 bis 600 mg Curcuminoid-Extrakt



Besser: Betrachtung des erreichten Blutplasma-Spiegels

Aufgrund der beschriebenen Einschränkungen im Direktvergleich der relativen Bioverfügbarkeit, kann eine weitere Methode zum Vergleich herangezogen werden. Im Folgenden wird daher betrachtet, wie viel Curcumin bzw. Curcuminoide durch die Einnahme eines bestimmten Curcuma-Präparates tatsächlich pro mg eingenommener Dosis im Blut nachweisbar sind. Folgende Tabelle zeigt, dass manche Produkte nur einer geringen Dosis bedürfen, um einen hohen Curcuminspiegel zu erreichen. Die Werte entstammen einer Überblicksarbeit von Sunagawa, Miyazaki, Funamoto et al. (2020) und wurden um eigene Berechnungen ergänzt [46].

Die Tabelle verdeutlicht eindrücklich, dass bei einigen Produkten eine sehr hohe Dosierung notwendig ist, um auf die in Studien angegebene hohe relative Bioverfügbarkeit zu kommen. Dagegen führen wiederum andere Produkte selbst bei geringer Dosierung zu einer hohen Ausbeute und damit effektiver Wirksamkeit aufgenommener Curcuminoide.

Insbesondere die 2021 auf dem Markt erschienene amorphe Formulierung zeigte, mit 46,8 nmol/l (AUC), eine besonders gute Aufnahme, selbst bei sehr niedriger Dosierung.

Tabelle 2: Curcumin-Plasma-Spiegel pro mg Curcumin in AUC (nmol/l·h/mg) [46]

Curcumin-Formulierung	Curcumin im Blutplasma AUC (nmol/l·h/mg)
Curcuminoide in Kurkuma-Öl gelöst, 1500 mg (BCM-95)	0,8
Curcuminoide + Polyvinylpyrrolidin, 376 mg (Curcuwin)	2,2
Solid Lipid Partikel-Curcumin, 130 mg (Longvida)	2,5
Phytosom-Curcuminoide, 297 mg (Meriva)	4,9
Curcuminoide + Gummi Ghatti, 30 mg (Theracurmin)	13,8
Curcuminoide + Galactomannan*, 391 mg (CurQfen)	15,7
PNS-Technologie*, 180 mg, (Cureit)	16,5
Mizellen-Curcumin, 410 mg (Novasol)	29,6
Amorphe Curcuminoid-Formulierung, 90 mg (z.B. CurcuRouge)	46,8

* eigene Berechnung

7. TECHNOLOGIEN ZUR BIOVERFÜGBARKEITSSTEIGERUNG

Nachfolgend werden die Grundprinzipien verschiedener Strategien zur Steigerung der Bioverfügbarkeit erläutert. Hierbei gibt es viele Möglichkeiten der Zuordnung einzelner Strategien zu einem dahinter liegenden Grundprinzip, weshalb die nachfolgende Darstellung keine Alleingültigkeit besitzen kann.

Darüber hinaus gelten die Angaben zur Bioverfügbarkeit jeweils nur für ein konkretes Produkt, was sich der entsprechenden Technologie bedient, nicht für die Technologie selbst. Denn Technologien können verschieden umgesetzt und ausgestaltet werden.

7.1 CURCUMIN IN ÖL GELÖST

Die Kombination von Curcumin in Kurkuma-Öl scheint die Bioverfügbarkeit zu verbessern. Diese Wirkung wird vor allem dem Ar-Turmeron im Kurkuma-Öl zugeschrieben [47].

→ Ein Beispielprodukt auf Basis dieser Technologie (BCM-95) verfügte laut Studie bei einer Dosierung von 1500 mg über eine 6,9-fach höhere Bioverfügbarkeit gegenüber einem Standardextrakt [47]. Gleichzeitig entsteht hier ein verbreitertes Wirkspektrum durch die im Kurkuma-Öl enthaltenen bioaktiven Wirkstoffe, wie beispielsweise Ar-Turmeron, welche die Gesamtwirkung um ein eigenständiges Wirkprofil ergänzt.

7.2 (SUB-)MIKRONISIERUNG UND NANOISIERUNG

Bei der Nanoisierung und Mikronisierung wird die Partikelgröße des Curcumin-Pulvers durch bestimmte Verfahren so sehr verkleinert, dass hierdurch die Löslichkeit und somit die Bioverfügbarkeit verbessert wird [48]. Nicht immer wird nur "verkleinert". Diese Technologie ist häufig der Ausgangspunkt von Biokonjugaten bei denen das mikronisierte Curcumin mit Polymeren und weiteren Bestandteilen verknüpft wird [49].

→ Ein Beispielprodukt, das sich dieser Technologie bedient, führte beispielsweise bei einer Dosierung von 500 mg zu einer 9,7-fachen Steigerung der Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einem Standardextrakt [44].

7.3 BIKONJUGATE

In jüngster Zeit liegt der Fokus der Bioverfügbarkeitssteigerung vor allem auf sogenannten Biokonjugaten, das heißt der Kopplung von Biomolekülen mit anderen Komponenten wie Kohlenhydraten, Peptiden, Proteinen oder Lipiden, um die Wasserlöslichkeit zu verbessern. Hierzu zählt zum Beispiel Cyclodextrin [8], ein Polymer, das durch den enzymatischen Abbau von Stärke, etwa aus Mais oder Kartoffeln gewonnen wird. Ein anderes Polymer ist zum Beispiel Polyvinylpyrrolidin, was jedoch künstlich hergestellt wird [41]. Auch die Beifügung von Gummi ghatti, das vor allem aus Polysacchariden besteht, dient der Erhöhung der Löslichkeit [38]. Eine weitere Möglichkeit für bioverfügbarkeitssteigernde Komponenten bieten lösliche Ballaststoffe aus Galaktose und Mannose [43]. Durch eine Ummantelung des Curcumins mit besagten Ballaststoffen (beispielsweise aus Bockshornklee) soll eine schnelle Metabolisierung verhindert werden, wodurch das Curcumin länger verfügbar bleibt.

→ In diese Kategorie fallen viele Produkte: Die Bioverfügbarkeiten reichen von einer 27,6- bis zu 136,3-fachen Bioverfügbarkeitssteigerung gegenüber einem Standardextrakt

bei Dosierungen von 30 mg bis 376 mg [41, 50–52]. In den meisten Formulierungen sind fragwürdige Zusatzstoffe enthalten, wie das in der EU als nicht sicher eingestufte Gummi ghatti. Die Möglichkeit, mit Bockshornklee-Faser-Ummantelung die Verfügbarkeit zu steigern, bietet zwar reinste und natürliche Bio-Qualität, ist jedoch nach neuestem Forschungsstand deutlich weniger verfügbar, als neuere Formulierungen, die ebenfalls ohne Zusätze auskommen.

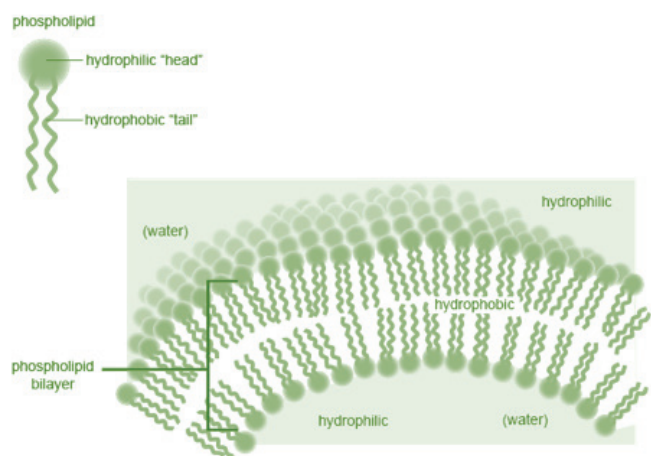
7.4 POLAR-NONPOLAR-SANDWICH (PNS)-TECHNOLOGIE

Bei der PNS-Technologie werden Curcuminoiden im Nachhinein wieder in die natürliche Kurkuma-Matrix eingebettet. Die Kurkumawurzel durchläuft drei verschiedene Extraktionsverfahren, um jeweils verschiedene Bestandteile zu lösen: Curcuminoiden werden per Ethanol extrahiert, ätherisches Kurkuma-Öl durch Wasserdampfdestillation gewonnen und die wasserlöslichen Kohlenhydrate, Ballaststoffe und Proteine durch Wasserextraktion. Diese drei Komponenten werden anschließend wieder in einem speziellen Verfahren miteinander vereint. Die anderen bioaktiven Kurkuma-Bestandteile neben den Curcuminoiden besitzen nicht nur eigene Wirkungen, sondern spielen auch für die erhöhte Bioverfügbarkeit eine wichtige Rolle. Denn die Bisabolane und Sesquiterpene des ätherischen Öls formen gemeinsam mit den Curcuminoiden eine nonpolare (nicht-wasserlösliche) Matrix, während die löslichen Proteine und Kohlenhydrate die polare (wasserlösliche) Matrix ausmachen. Die PNS-Technologie sorgt für eine bessere physikalische Stabilität, einen besseren Schutz gegenüber Zersetzung sowie eine bessere Löslichkeit und insgesamt zu einer erhöhten Resorption [39].

→ Cureit, das bisher einzige Produkt, welches diese Technologie nutzt, verfügt bei einer Dosierung von 180 mg über eine 10-fach erhöhte Bioverfügbarkeit gegenüber einem Standardextrakt [39]. Ein großer Vorteil in dieser Formulierung besteht darin, dass das volle Spektrum der Kurkumawurzelstoffe extrahiert wird, inklusive der ätherischen Kurkuma-Öle, ohne Verwendung jeglicher Zusätze.

7.5 LIPOSOMEN

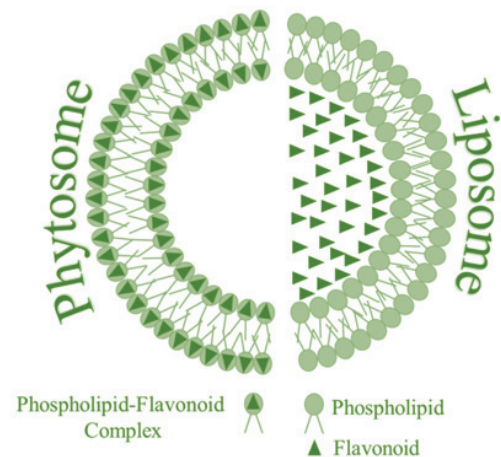
Liposomen sind Bläschen (Vesikel), welche in ihrem Inneren sowohl wasserlösliche als auch fettlösliche Moleküle transportieren können. Die umschließende Membranhülle besteht aus einer Doppelschicht von Molekülen, die sowohl einen unpolaren (fettliebenden), als auch einen polaren (wasserliebenden) Teil aufweisen (ambiphil). Die fettliebenden Enden wenden sich hierbei zueinander, die wasserliebenden "Köpfe" hingegen wenden sich zum Kern hin und nach außen, sodass eine doppelschichtige Membranhülle entsteht. Wasserlösliche Therapeutika sind meist innerhalb der wässrigen Phase im Kern verbaut, fettlösliche meist innerhalb der Membran.



→ Zum Zeitpunkt der Recherche lagen nach Kenntnisstand des Autors keine Bioverfügbarkeitsstudien zu Formulierungen auf Basis der Liposom-Technologie vor.

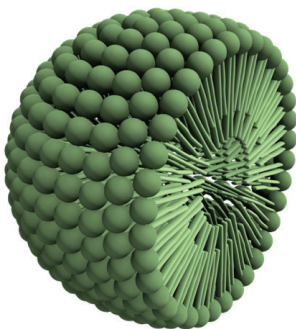
7.6 PHYTOSOMEN BZW. PHOSPHOLIPID-KOMPLEXE

In Phytosomen sind die Therapeutika anders als bei den Liposomen nicht von der Doppelschichtmembran umschlossen. Curcumin verfügt über zwei phenolische Hydroxyle und eine enolische Hydroxylgruppe, die mit dem wasserliebenden Teil der Phospholipide Wasserstoffbrücken-Bindungen eingehen und somit einen integralen Bestandteil der Membran selbst bilden. Die Curcuminoide sind dadurch vor Zersetzung geschützt, während die Phospholipide deren Aufnahme durch die lipophile Zellmembran des Darmepithels fördern.



→ Ein Produkt auf Basis dieser Technologie (Meriva) zeigte in einer Studie bei einer Dosierung von 297 mg beispielsweise eine 19,2-fach gesteigerte Bioverfügbarkeit gegenüber einem Standardextrakt [42]. Jedoch enthält das entsprechende Produkt mikrokristalline Zellulose, die fragwürdige Nanopartikel enthalten kann.

7.7 MIZELLEN - VORMALS FÜHREND BEI BIOVERFÜGBARKEIT - ABER MIT POLYSORBAT 80



Durch die Zugabe von Emulgatoren sowie spezieller Verfahren, lässt sich das simulieren, was bei der Verdauung von Fetten natürlicherweise im Körper abläuft, nämlich die Bildung von Mizellen. Emulgatoren sind ambiphile Moleküle, enthalten also wasserliebende und fettliebende Molekülbereiche. Ab einer bestimmten Konzentration des Emulgators bilden sich in einem wässrigen Medium Mizellen, indem sich die wasserliebenden Teile zu der angrenzenden wässrigen Phase des umgebenden Mediums richten, während sich die fettliebenden Teile aneinanderlagern. Hierdurch bildet sich eine Kugel, in deren Inneren fettlösliche Therapeutika eingeschlossen werden können.

→ Ein mizelliertes Kurkuma-Produkt (Novasol) erzielte in einer Studie mit einer 185-fach verbesserten Bioverfügbarkeit gegenüber Standard-Extrakt [45], die bislang höchste Bioverfügbarkeit der Curcuminoide, setzt aber fragwürdiges Polysorbat 80 als notwendigen Emulgator ein. Außerdem wurde in der zugrundeliegenden Studie eine sehr hohe Dosis von 410 mg eingesetzt, was aufgrund der exponentiellen Zunahme der Bioverfügbarkeit bei Dosissteigerung, die Aussagekraft dieses Wertes schmälert.

7.8 SOLID LIPID PARTICLES

Solid Lipid Particles sind Lipide oder Lipidmischungen im festen Aggregatzustand. Diese Lipide werden in Wasser dispergiert und durch Hochdruckhomogenisation in feinste Lipidpartikel verteilt, werden dabei jedoch häufig durch pharmazeutisch zugelassene Tenside oder Polymere physikalisch gegen Aggregation stabilisiert. Diese wässrigen Dispersionen kann dann beispielsweise durch Sprühtrocknung in ein Trockenprodukt überführt werden.

→ Ein Produkt auf Basis dieser Technologie (Longivda) verfügt beispielsweise über eine 100-fach gesteigerte Bioverfügbarkeit gegenüber einem Standardextrakt bei einer Dosierung von 130 mg [37]. Standardisiert man per Linearkorrektur jedoch auf 100 mg, ergibt sich nur noch eine 77-fach höhere Bioverfügbarkeit. Enthalten sind zudem umstrittene Zusatz- und Hilfsstoffe wie das Fließ- und Bindemittel Magnesiumstearat oder das als Rieselhilfe eingesetzte Siliziumdioxid.

7.9 AMORPHE FORMULIERUNG - DIE NEUE NR. 1 BEI BIOVERFÜGBARKEIT UND CLEAN LABEL

Eine weitere, sehr interessante Möglichkeit der Bioverfügbarkeitssteigerung ist die Veränderung der mikroskopischen Struktur der Curcuminoide. Die Curcuminoide befinden sich natürlicherweise in einem hochstrukturierten, kristallinen Molekülgerüst. Dies bietet zwar eine hohe Stabilität, jedoch eine nur geringe Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit. Wird dieses Gerüst in eine ungeordnete, non-kristalline Struktur überführt, ist die Wasserlöslichkeit und Bioverfügbarkeit zwar hoch, jedoch die Stabilität nur gering. Umgangen wird dieses Problem durch die Einbettung des hochverfügbaren, löslichen non-kristallinen Curcuminoid-Gerüsts in eine spezielle Polymer-Matrix.

→ 2021 erschien ein neues Präparat (CurcuRouge) mit einer 93-fach erhöhten Bioverfügbarkeit gegenüber einem Standardextrakt bei einer Dosierung von 90 mg [40]. Betrachtet man die linear korrigierte Bioverfügbarkeit bezogen auf 100 mg, zeigt sich, dass CurcuRouge im Vergleich mit anderen Präparaten aus demselben Dosierungscluster die höchste Bioverfügbarkeit aufweist. Der Blick auf den Blutspiegel von 46,8 nmol/l (AUC), der pro mg Curcuminoide in dieser Formulierung erreicht werden kann, verdeutlicht dies. Gleichzeitig werden hier keine fragwürdigen Zusätze eingesetzt.

8. KURKUMA-ENHANCER

Als Enhancer werden Stoffe bezeichnet, welche die Resorption von Mikronährstoffen steigern können und damit deren Wirkung erhöhen können. In den folgenden beiden Unterkapiteln werden zwei etablierte Bioenhancer für Curcuminoide vorgestellt: Piperin aus Schwarzem Pfeffer und Gingerol aus Ingwer.

8.1 PIPERIN ALS BIOENHANCER

Der Bioenhancer Piperin ist das Hauptalkaloid des schwarzen Pfeffers. In einer Studie, in der Probanden einen Curcumin-Extrakt gemeinsam mit Piperin erhielten, konnte eine 2000%-ige Steigerung gegenüber dem Curcumin-Extrakt ohne Piperin beobachtet werden [53]. Allerdings war die Dosis mit 2g auch hier sehr hoch. In einer Tierstudie konnte eine um 48% gesteigerte Aufnahme ins Gehirngewebe beobachtet werden [54].

Piperin ist ein bekannter Inhibitor der Glucuronidierung im Darm und in der Leber. Die Verfügbarkeit von mehr freien, unkonjugierten Curcuminoiden gilt als wichtigster Mechanismus für die bioverfügbarkeitssteigernde Wirkung von Piperin.

Zudem besitzt Piperin einen direkten Einfluss auf das Darmepithel. Aufgrund seiner unpolaren Struktur interagiert Piperin mit den umgebenden Lipiden und hydrophoben Teilen der Zellmembranen. Hierdurch verändert sich die Membranlipid-Dynamik sowie die Konformität einiger Enzyme des Darmepithels. Die Interaktion mit den Lipiden in der Membran des Darmepithels sorgt für eine durchlässigere Membranstruktur, sodass Stoffe wie in diesem Fall die Curcuminoide schneller und in größerer Menge aufgenommen werden können.

→ Die Bioverfügbarkeit von Curcuminoiden kann durch die Zugabe von Piperin, 20-fach gesteigert werden [36].

Vorsicht: Kein Piperin bei Leaky Gut und Nahrungsmittelallergien

Ist das Darmepithel aufgrund von entzündlichen Darmerkrankungen (z.B. Leaky-Gut-Syndrom) bereits beeinträchtigt, kann die Einnahme von Piperin eine zusätzlich schädigende Wirkung ausüben.

Dies könnte gerade bei bereits vorhandenen Nahrungsmittelallergien und -unverträglichkeiten von Bedeutung sein. Durch die erhöhte Permeabilität wird der Antigen-Transfer in den Blutkreislauf gefördert, hierdurch kann sich die Sensibilisierung bzw. allergische Reaktionen auf bestimmte Nahrungsbestandteile verstärken. Gleichzeitig erhöht sich der Verlust wichtiger Nährstoffe, die durch das zu durchlässige Darmepithel ausströmen und ausgeschieden werden.

8.2 PIPERIN ALS BIOENHANCER

Auch Ingwerextrakt bzw. die darin enthaltenen Gingerole besitzen eine bioverfügbarkeitssteigernde Wirkung, da sie ebenfalls auf die Darmschleimhaut einwirken und so die Resorption erhöhen [55]. Jedoch wurden hier bisher keine Bioverfügbarkeitsstudien an Menschen durchgeführt. In einer Studie zur Wirkung eines Präparates bei Gonarthrit (Osteoarthritis des Knies) wurde die Wirkung eines Präparates mit 300 mg Curcumin, 3,75

mg Piperin (=1,2 %) und 7,5 mg Gingerolen (=4,15%) untersucht. Eine solche Formulierung war genauso wirksam wie ein gängiges nicht-steroidales Antirheumatikum [56]. Gingerole erfordern jedoch den Einsatz von Stabilisatoren wie beispielsweise Maltodextrin. Dieser ist in kleinen Mengen jedoch tolerabel.

9. QUALITÄT UND REINHEIT

Es geht jedoch nicht nur um Bioverfügbarkeit und ein volles Spektrum an Inhaltsstoffen, sondern auch um die Qualität eines Produktes. Wichtige Themen in diesem Zusammenhang sind:

- Herkunft und Anbau der Kurkumawurzel
- Extremfall: Synthetisches Kurkuma
- Lösungsmittelrückstände
- Zusatz- und Hilfsstoffe

9.1 HERKUNFT UND ANBAU

Wie bei allen auf Pflanzen basierenden Produkten, spielen auch Faktoren des Anbaus, wie beispielsweise die Qualität der Böden, das Klima und die verwendeten Dünger für die Qualität des Endproduktes eine Rolle. Vielerorts sind Curcuma-Pflanzen durch Schwermetall- oder Pestizid-belastetes Grundwasser beeinträchtigt, wodurch sich die Umweltschadstoffe in der ganzen Pflanze anreichern können. In einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2018 konnte gezeigt werden, dass von 87 getesteten Kurkuma- bzw. Curcuminoid-Präparate alle, mit Ausnahme eines einzigen Präparates, Spuren von Quecksilber enthielten [57].

Ein weiteres Problem sind Spuren von Ethylenoxid bzw. seinem Abbauprodukt 2-Chlorethanol. Ethylenoxid ist ein farbloses Gas, das nicht zur Sterilisierung u.a. medizinischer Geräte eingesetzt wird, sondern auch zum Besprühen von Lebensmitteln, um Bakterien und Pilze abzutöten. Es kann daher als Rückstand in diesen Lebensmitteln auftreten.

Ethylenoxid gilt als erbgutverändernd und krebserzeugend, sodass es hier keinen Richtwert ohne Gesundheitsrisiko gibt und grundsätzlich unerwünscht ist. Gleiches gilt für sein Abbauprodukt 2-Chlorethanol. Neuere Analysen der Überwachungsbehörden verschiedener Länder haben gezeigt, dass in Proben von Sesam, Ethylenoxid praktisch vollständig in 2-Chlorethanol umgewandelt wurde. Auch für 2-Chlorethanol gibt es Hinweise aus Tierstudien auf eine erbgutverändernde Wirkung.

Jedoch hat die BfR auf Grundlage der Methode „large assessment factor approach“ der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine sogenannte „Aufnahmemenge geringer Besorgnis“ abgeleitet. Sie gibt die Tagesmenge an, bei der es unwahrscheinlich ist, dass bei lebenslanger Exposition das zusätzliche Risiko an Krebs zu erkranken 1:100.000 übersteigt.

Diese „Aufnahmemenge geringer Besorgnis“ hat die BfR für Ethylenoxid (worunter hier auch 2-Chlorethanol fällt) mit 0,037 Mikrogramm je Kilogramm Körpergewicht und Tag berechnet [58].

9.2 ECHTES VS. SYNTHETISCHES KURKUMA

Tatsächlich besteht auch die Möglichkeit, Kurkuma-Pulver synthetisch herzustellen. Die synthetische Variante stammt aus einem auf Erdöl basierenden Stoff und ist um mehr als ein Drittel billiger als das billigste Naturpulver. Fälschungen sind in der Lebensmittelbranche

leider keine Seltenheit und so existieren laut Aussagen eines großen Kurkuma-Herstellers aus Indien am Markt sowohl Produkte mit rein synthetischem Curcumin als auch natürliches Curcumin, das mit der künstlichen Substanz gestreckt wird.

In bereits oben zitierter Studie zeigte sich, dass bei 59 % (!) der getesteten Kurkuma- bzw. Curcuminoid-Präparate, die Zusammensetzung nicht der von natürlichem Curcumin entsprach, was den Einsatz von synthetischem Curcumin nahelegt [57].

9.3 LÖSUNGSMITTELRÜCKSTÄNDE

In selbiger Studie fanden sich bei 71 % der Präparate Rückstände toxischer Lösungsmittel der Klasse 1 (Karzinogene) und Klasse 2 (Substanzen mit irreversibler Toxizität), die für die Curcumin-Gewinnung nicht benötigt werden - allen voran Hexan und Toluol [57]. Lösungsmittel der Klasse 3 werden als weniger toxisch angesehen, wobei es zu einer abschließenden Bewertung hier jedoch an Langzeitstudien fehlt. Empfohlen werden, kann ausschließlich die Verwendung von Ethanol zur Extraktion der fettlöslichen Wirkbestandteile der Kurkumawurzel.

9.4 ZUSATZ- UND HILFSSTOFFE

Ein qualitativ hochwertiges Präparat sollte zudem frei von bedenklichen Zusätzen sein. Oftmals sind Emulgatoren wie Polysorbat 80 enthalten, Fließ- und Bindemittel wie Magnesiumstearat, Rieselhilfen wie Siliziumdioxid, Allergene wie Soja oder Kapselhüllen und Füllstoffe aus mikrokristalliner Zellulose mit bedenklichen Nanopartikeln. Mikrokristalline Zellulose aus pflanzlicher Quelle ist dabei per se nicht bedenklich, meist sind jedoch zellgängige Nanopartikel enthalten, die vom Hersteller nicht ausdrücklich deklariert werden müssen. Teilweise werden Zusatz- und Hilfsstoffe auch nicht deklariert, da dies bis zu einem gewissen Anteil rechtlich nicht verpflichtend ist.

Nachfolgende Tabelle bietet einen vergleichenden Überblick gängiger Kurkuma-Formulierungen, die darin enthaltenen Zusatzstoffe sowie deren Bioverfügbarkeit.

Tabelle 3: Bioverfügbarkeit und Qualität gängiger Kurkuma-Formulierungen

Formulierung	Weitere Bestandteile außer Curcuminoide	Bioverfügbarkeit Curcuminoide *	Clean Label
Amorphe Formulierung (CurcuRouge)	Stärke aus Mais (ohne Gentechnik)	++++	✓
PNS-Technologie (Cureit)	Vollspektrum Kurkuma-Inhaltsstoffe	++	✓
Curcumin + Galactomannan (CurQfen)	Galactomannan	+	✓
Curcuminoide in Kurkuma-Öl gelöst (BCM-95)	Kurkuma-Öl	+	✓
Curcuminoide + Gummi Ghatti (Theracurmin)	Glycerin, Gummi Ghatti (E419)	+++	-

Formulierung	Weitere Bestandteile	Bioverfügbarkeit Curcuminoiden *	Clean Label
Solid Lipid Curcumin Particles (Longvida)	Magnesiumstearat, Siliziumdioxid (E551), Sojalecithin (E322)	+++	x
Mizellen-Curcumin (Novasol)	Polysorbat 80 (E433)	+++	x
Curcuminoiden + Polyvinylpyrrolidin	Polyvinylpyrrolidin	++	x
Curcuminoiden + Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin (E458)	++	x
Phytosom-Curcuminoiden (Meriva)	Mikrokristalline Zellulose (Nanopartikel)	+	x
Spezielle Mikropartikel-Formulierung	Mikrokristalline Zellulose (Nanopartikel)	+	x

* Siehe Kapitel 5 zur Ermittlung dieser Bewertung.

10. FAZIT

Bei der Auswahl eines geeigneten Kurkuma-Produktes sind folgende drei Gesichtspunkte von Bedeutung:

- 1. Inhaltsstoffe:** Je nach Anwendungsbereich kann bei der Wahl eines Präparats der Fokus auf eine hohe Verfügbarkeit der Curcuminoide gesetzt werden, oder aber ein natürliches Spektrum aller Inhaltsstoffe (Curcuminoide, ätherische Öle, Turmerosaccharide, wasserlösliche Stoffe)
- 2. Bioverfügbarkeit:** Präparate mit verbesserter Bioverfügbarkeit, sei es durch den Einsatz eines Bioenhancers oder durch eine spezielle bioverfügbarkeitssteigernde Formulierung, können aufgrund unterschiedlich eingesetzter Dosierungen nicht direkt miteinander verglichen werden. Unsere Recherche macht zudem deutlich, dass es neben dem Gesichtspunkt Bioverfügbarkeit die Qualität und Reinheit mit einzubeziehen gilt.
- 3. Qualität und Reinheit:** Qualitativ hochwertiges Kurkuma-Rohmaterial ist natürlichen Ursprungs (nicht synthetisch) und stammt aus heimischen Anbaugebieten. Hochreine Extrakte kommen ohne den Einsatz von chemischen Lösungsmitteln aus und spezielle Formulierungen enthalten keine Zusatz- und Hilfsstoffe wie Emulgatoren, Stabilisatoren oder Rieselhilfen.

Aus unserer Recherche, die aufgrund laufend neu erscheinender Studien keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt, geht nach derzeitigem Stand Folgendes hervor:

- Die amorphe Formulierung (CurcuRouge) erzielt die höchste Bioverfügbarkeit unter allen auf Curcuminoide standardisierten Produkten und kommt ohne umstrittene Zusätze aus
- Die Polar-Nonpolar-Sandwich-Technologie (Cureit) bietet die beste Möglichkeit, ohne Zusätze über 200 Kurkuma-Inhaltsstoffe zu extrahieren und damit das volle Spektrum der Wurzel abzubilden
- Weitere Möglichkeiten, die aus unserer Sicht die Bioverfügbarkeit natürlich steigern, sind der Einsatz von Bio-Enhancern wie Piperin und Gingerol, die jedoch bei entzündlichen Darmerkrankungen nicht eingenommen werden sollten

Neben naturbelassenen Kurkumapulvern oder speziellen Vollspektrum-Extrakten wie Cureit gibt zudem inzwischen speziell entwickelte Mischungen mit Anteilen verschiedener Kurkuma-Produkte, die die beiden vorgenannten Vorteile vereinen - sie enthalten Kurkuma-Produkte, die hoch bioverfügbar sind und gleichzeitig Produkte, welche das volle Spektrum und somit die Abdeckung sämtlicher Inhaltsstoffe enthalten. Welches Präparat bzw. Kombination die beste Lösung für den gewünschten Anwendungsbereich ist, kann sehr individuell ausfallen. Es kann daher von Vorteil sein, gemeinsam mit einem Therapeuten zu testen, welche Rezeptur im Einzelfall die passendste ist.

Folgende Tabelle im Anhang bieten einen abschließenden Überblick bezüglich enthaltener Inhaltsstoffe sowie der entsprechenden Anwendungsgebiete.

11. ANHANG

Tabelle 4: Kurkuma-Inhaltsstoffe und mögliche Zusammensetzungen

Inhaltsstoffe	Rezeptur/Wirkstoff-Formel
<ul style="list-style-type: none">• ätherisches Kurkuma-Öl	<ul style="list-style-type: none">• Naturreines, ätherisches Kurkuma-Öl
<ul style="list-style-type: none">• Curcuminoide	<ul style="list-style-type: none">• Standard-Extrakt mit Enhancer (Piperin, Gingerol)• Verbesserte Formulierungen, z. B. Curcurouge
<ul style="list-style-type: none">• Turmerosaccharide	<ul style="list-style-type: none">• Auf Turmerosaccharide standardisierte Produkte (z.B. Turmacin)
<ul style="list-style-type: none">• Vollspektrum Kurkumawurzel	<ul style="list-style-type: none">• Kurkuma-Pulver (ergänzt um einen Standardextrakt) + Enhancer• Verbesserte Formulierungen mit allen Bestandteilen der Kurkumawurzel (z.B. Cureit)• Speziell entwickelte Mischungen verschiedener Produktanteile

12. QUELLEN

1. Chrubasik-Hausmann ProfDrS Kurkuma.
2. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, Aggarwal BB (2017) Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases: Curcumin: from kitchen to clinic. *British Journal of Pharmacology* 174:1325–1348 DOI:10.1111/bph.13621
3. Wang Y, Tang Q, Duan P, Yang L (2018) Curcumin as a therapeutic agent for blocking NF- κ B activation in ulcerative colitis. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 40:476–482 DOI:10.1080/08923973.2018.1469145
4. Esatbeyoglu T, Huebbe P, Ernst IMA, Chin D, Wagner AE, Rimbach G (2012) Curcumin—From Molecule to Biological Function. *Angewandte Chemie International Edition* 51:5308–5332 DOI:10.1002/anie.201107724
5. Lingappan K (2018) NF- κ B in Oxidative Stress. *Curr Opin Toxicol* 7:81–86 PMID: PMC5978768
6. Hasima N, Aggarwal BB (2012) Cancer-linked targets modulated by curcumin. *Int J Biochem Mol Biol* 3:328–351 PMID: PMC3533886
7. Aggarwal BB, Yuan W, Li S, Gupta SC (2013) Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Mol Nutr Food Res* 57:1529–1542 DOI:10.1002/mnfr.201200838
8. Purpura M, Lowery RP, Wilson JM, Mannan H, Münch G, Razmovski-Naumovski V (2018) Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr* 57:929–938 DOI:10.1007/s00394-016-1376-9
9. Hewlings SJ, Kalman DS (2017) Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. *Foods* 6:92 PMID: PMC5664031
10. Ashrafizadeh M, Ahmadi Z, Mohammadinejad R, Farkhondeh T, Samarghandian S (2020) Curcumin Activates the Nrf2 Pathway and Induces Cellular Protection Against Oxidative Injury. *CMM* 20:116–133 DOI:10.2174/1566524019666191016150757
11. Liju VB, Jeena K, Kuttan R (2011) An evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of essential oil from *Curcuma longa* L. *Indian J Pharmacol* 43:526–531 PMID: PMC3195121
12. Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Zhang H, Timmermann BN (2010) Anti-Arthritic Effects and Toxicity of the Essential Oils of Turmeric (*Curcuma longa* L.). *J Agric Food Chem* 58:842–849 PMID: PMC2834817
13. Negi PS, Jayaprakasha GK, Jagan Mohan Rao L, Sakariah KK (1999) Antibacterial activity of turmeric oil: a byproduct from curcumin manufacture. *J Agric Food Chem* 47:4297–4300 PMID: 10552805
14. Sacchetti G, Maietti S, Muzzoli M, Scaglianti M, Manfredini S, Radice M, Bruni R (2005) Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. *Food Chemistry* 91:621–632 DOI:10.1016/j.foodchem.2004.06.031
15. Jayaprakasha GK, Jena BS, Negi PS, Sakariah KK (2002) Evaluation of antioxidant activities and antimutagenicity of turmeric oil: a byproduct from curcumin production. *Z Naturforsch C J Biosci* 57:828–835 PMID: 12440720
16. Sandur SK, Pandey MK, Sung B, Ahn KS, Murakami A, Sethi G, Limtrakul P, Badmaev V, Aggarwal BB (2007) Curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin, tetrahydrocurcumin and turmerones differentially regulate anti-inflammatory and anti-proliferative responses through a ROS-independent mechanism. *Carcinogenesis* 28:1765–1773 PMID: 17522064
17. Lee HS (2006) Antiplatelet property of *Curcuma longa* L. rhizome-derived ar-turmerone. *Bioresour Technol* 97:1372–1376 PMID: 16112857
18. Lee SK, Hong C-H, Huh S-K, Kim S-S, Oh O-J, Min H-Y, Park K-K, Chung W-Y, Hwang J-K (2002) Suppressive effect of natural sesquiterpenoids on inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) activity in mouse macrophage cells. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 21:141–148 PMID: 12086400
19. Hong CH, Noh MS, Lee WY, Lee SK (2002) Inhibitory effects of natural sesquiterpenoids isolated from the rhizomes of *Curcuma zedoaria* on prostaglandin E2 and nitric oxide production. *Planta Med* 68:545–547 PMID: 12094302
20. Aratanechemuge Y, Komiya T, Moteki H, Katsuzaki H, Imai K, Hibasami H (2002) Selective

- induction of apoptosis by ar-turmerone isolated from turmeric (*Curcuma longa* L) in two human leukemia cell lines, but not in human stomach cancer cell line. *Int J Mol Med* 9:481–484 PMID: 11956652
21. Park SY, Kim YH, Kim Y, Lee S-J (2012) Aromatic-turmerone attenuates invasion and expression of MMP-9 and COX-2 through inhibition of NF- κ B activation in TPA-induced breast cancer cells. *J Cell Biochem* 113:3653–3662 PMID: 22740037
 22. Yonggang T, Yiming M, Heying Z, Cheng S, Qiushi W, Xianghong Y, Wei Z, Huawei Z, Shan F (2012) Maturation and upregulation of functions of murine dendritic cells (DCs) under the influence of purified Aromatic-Turmerone (AR). *Hum Vaccin Immunother* 8:1416–1424 PMCID: PMC3660284
 23. Pan M-H, Wu J-C, Ho C-T, Badmaev V (2017) Effects of water extract of *Curcuma longa* (L.) roots on immunity and telomerase function. *J Complement Integr Med*. doi: 10.1515/jcim-2015-0107 PMID: 28889732
 24. Chandrasekaran CV, Sundarajan K, Edwin JR, Gururaja GM, Mundkinajeddu D, Agarwal A (2013) Immune-stimulatory and anti-inflammatory activities of *Curcuma longa* extract and its polysaccharide fraction. *Pharmacognosy Res* 5:71–79 PMCID: PMC3685767
 25. Yu ZF, Kong LD, Chen Y (2002) Antidepressant activity of aqueous extracts of *Curcuma longa* in mice. *J Ethnopharmacol* 83:161–165 PMID: 12413724
 26. Subramanian L, Selvam R (1999) Prevention of CCl₄ — Induced hepatotoxicity by aqueous extract of turmeric. *Nutrition Research* 19:429–441 DOI:10.1016/S0271-5317(99)00011-1
 27. Selvam R, Subramanian L, Gayathri R, Angayarkanni N (1995) The anti-oxidant activity of turmeric (*Curcuma longa*). *J Ethnopharmacol* 47:59–67 PMID: 7500637
 28. Mohankumar S, McFarlane JR (2011) An aqueous extract of *Curcuma longa* (turmeric) rhizomes stimulates insulin release and mimics insulin action on tissues involved in glucose homeostasis in vitro. *Phytother Res* 25:396–401 PMID: 20734343
 29. In vitro Antimicrobial Evaluation of *Zingiber officinale*, *Curcuma longa* and *Alpinia galanga* Extracts as Natural Food Preservatives. doi: 10.3923/ajft.2009.192.200 DOI:10.3923/ajft.2009.192.200
 30. Mishra RK, Singh SK (2009) Reversible antifertility effect of aqueous rhizome extract of *Curcuma longa* L. in male laboratory mice. *Contraception* 79:479–487 PMID: 19442785
 31. Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, Lin LI, Ho YS, Hsieh CY, Lin JK (1997) Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal* 15:1867–1876 PMID: 9278892
 32. Stellungnahme_Curcumin.pdf.
 33. Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM (2014) Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J* 13:11 DOI:10.1186/1475-2891-13-11
 34. Kumar D, Jacob D, Ps S, Maliakkal A, Nm J, Kuttan R, Maliakel B, Konda V, Im K (2016) Enhanced bioavailability and relative distribution of free (unconjugated) curcuminoids following the oral administration of a food-grade formulation with fenugreek dietary fibre: A randomised double-blind crossover study. *Journal of Functional Foods* 22:578–587 DOI:10.1016/j.jff.2016.01.039
 35. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB (2007) Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol Pharmaceutics* 4:807–818 DOI:10.1021/mp700113r
 36. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas P (1998) Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Med* 64:353–356 DOI:10.1055/s-2006-957450
 37. Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG (2010) Safety and Pharmacokinetics of a Solid Lipid Curcumin Particle Formulation in Osteosarcoma Patients and Healthy Volunteers. *J Agric Food Chem* 58:2095–2099 DOI:10.1021/jf9024807
 38. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, et al (2011) Innovative Preparation of Curcumin for Improved Oral Bioavailability. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 34:660–665 DOI:10.1248/bpb.34.660
 39. Amalraj A, Jude S, Varma K, Jacob J, Gopi S, Oluwafemi OS, Thomas S (2017) Preparation of a novel bioavailable curcuminoid formulation (Cureit™) using Polar-Nonpolar-Sandwich (PNS) technology and its characterization and applications. *Materials Science and Engineering: C* 75:359–367 DOI:10.1016/j.msec.2017.02.068
 40. Sunagawa Y, Miyazaki Y, Funamoto M, et al (2021) A novel amorphous preparation improved curcumin bioavailability in healthy volunteers: A single-dose, double-blind, two-way crossover

- study. *Journal of Functional Foods* 81:104443 DOI:10.1016/j.jff.2021.104443
41. Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM (2014) Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutr J* 13:11 DOI:10.1186/1475-2891-13-11
 42. Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, Togni S, Dixon BM (2011) Comparative Absorption of a Standardized Curcuminoid Mixture and Its Lecithin Formulation. *J Nat Prod* 74:664–669 DOI:10.1021/np1007262
 43. Im K, Ravi A, Kumar D, Kuttan R, Maliakel B (2012) An enhanced bioavailable formulation of curcumin using fenugreek-derived soluble dietary fibre. *Journal of Functional Foods* 4:348–357 DOI:10.1016/j.jff.2012.01.004
 44. Madhavi D, Kagan D (2014) Bioavailability of a Sustained Release Formulation of Curcumin. *Integr Med (Encinitas)* 13:24–30 PMID: PMC4684130
 45. Schiborr C, Kocher A, Behnam D, Jandasek J, Toelstede S, Frank J (2014) The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Mol Nutr Food Res* 58:516–527 PMID: 24402825
 46. Sunagawa Y, Miyazaki Y, Funamoto M (2020) A Novel Amorphous Curcumin Preparation Improved Oral Absorption Efficiency in Healthy Volunteers: A Single-Dose, Double-Blind, Two-Way Crossover Study, PREPRINT (Version 1) available at Research Square.
 47. Antony B, Merina B, Iyer VS, Judy N, Lennertz K, Joyal S (2008) A Pilot Cross-Over Study to Evaluate Human Oral Bioavailability of BCM-95®CG (Biocurcumax™), A Novel Bioenhanced Preparation of Curcumin. *Indian J Pharm Sci* 70:445–449 PMID: PMC2792534
 48. Rasenack N, Müller BW (2002) Dissolution rate enhancement by in situ micronization of poorly water-soluble drugs. *Pharm Res* 19:1894–1900 PMID: 12523671
 49. Madhavi D, Kagan D (2014) Bioavailability of a Sustained Release Formulation of Curcumin. *Integr Med (Encinitas)* 13:24–30 PMID: PMC4684130
 50. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, et al (2011) Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharm Bull* 34:660–665 PMID: 21532153
 51. Purpura M, Lowery RP, Wilson JM, Mannan H, Münch G, Razmovski-Naumovski V (2018) Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur J Nutr* 57:929–938 PMID: PMC5861163
 52. Kumar D, Jacob D, Ps S, Maliakkal A, Nm J, Kuttan R, Maliakel B, Konda V, Im K (2016) Enhanced bioavailability and relative distribution of free (unconjugated) curcuminoids following the oral administration of a food-grade formulation with fenugreek dietary fibre: A randomised double-blind crossover study. *Journal of Functional Foods* 22:578–587 DOI:10.1016/j.jff.2016.01.039
 53. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, Srinivas P (1998) Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Human Volunteers. *Planta Med* 64:353–356 DOI:10.1055/s-2006-957450
 54. Ryu EK, Choe YS, Lee K-H, Choi Y, Kim B-T (2006) Curcumin and dehydrozingerone derivatives: synthesis, radiolabeling, and evaluation for beta-amyloid plaque imaging. *J Med Chem* 49:6111–6119 PMID: 17004725
 55. Dudhatra GB, Mody SK, Awale MM, Patel HB, Modi CM, Kumar A, Kamani DR, Chauhan BN (2012) A Comprehensive Review on Pharmacotherapeutics of Herbal Bioenhancers. *The Scientific World Journal* 2012:1–33 DOI:10.1100/2012/637953
 56. Heidari-Beni M, Moravejolahkami AR, Gorgian P, Askari G, Tarrahi MJ, Bahreini-Esfahani N (2020) Herbal formulation “turmeric extract, black pepper, and ginger” versus Naproxen for chronic knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Phytotherapy Research* 34:2067–2073 DOI:10.1002/ptr.6671
 57. Skiba MB, Luis PB, Alfafara C, Billheimer D, Schneider C, Funk JL (2018) Curcuminoid Content and Safety-Related Markers of Quality of Turmeric Dietary Supplements Sold in an Urban Retail Marketplace in the United States. *Mol Nutr Food Res* e1800143 PMID: PMC6277232
 58. Bundesinstitut Für Risikobewertung (2021) Gesundheitliche Bewertung von Ethylenoxid-Rückständen in Sesamsamen: Stellungnahme Nr. 024/2021 des BfR vom 20. Juli 2021. doi: 10.17590/20201223-111442 DOI:10.17590/20201223-111442

KURKUMA

WIRKUNG, BIOVERFÜGBARKEIT UND QUALITÄT

Die Kurkumawurzel (*Curcuma longa* L.) aus der Familie der Ingwergewächse, auch Gelbwurz, Chinesische Wurzel oder Gelber Ingwer genannt, gilt seit Tausenden von Jahren als machtvolles Naturheilmittel der Traditionellen Chinesischen Medizin und des indischen Ayurveda. Über die Seidenstraße gelangte Kurkuma im Mittelalter nach Europa, wo es sich nicht nur als Gewürz, sondern auch aufgrund seiner medizinischen Heilwirkungen verbreitete. Insbesondere findet Kurkuma Anwendung bei entzündlichen Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, zur Regulation der Verdauung, bei Diabetes sowie bei Gelenks- und Knochenerkrankungen. Weitere Einsatzgebiete sind virale Infektionen, Tumorprävention und adjuvante Krebstherapie.

Inzwischen ist bekannt, dass für das breite Wirkungsspektrum über 200 Inhaltsstoffe verantwortlich sind, die sich in drei Gruppen unterteilen lassen: Curcuminoide, Turmerosaccharide und ätherische Öle. Sie weisen teils ähnliche, teils eigenständige Wirkschwerpunkte auf.

Die Anwendung unterlag jedoch lange der Einschränkung, dass Kurkuma-Inhaltsstoffe von Natur aus eine relativ geringe Bioverfügbarkeit aufweisen und somit sehr hohe Dosen nötig waren, um einen wirksamen Blutspiegel zu erreichen.

Forschung und Entwicklung befassen sich daher seit Jahren mit effizienten Möglichkeiten zur Optimierung der Bioverfügbarkeit von Kurkuma-Wirkstoffen, insbesondere von Curcumin. Die Kombination mit Bioenhancern sowie die Entwicklung innovativer Technologien zur erhöhten Verfügbarkeit und Wirkverstärkung sorgen für laufend neu erscheinende Kurkuma-Präparate am Markt. Beim genauem Hinsehen fällt auf, dass sich diese nicht nur in ihrer Bioverfügbarkeit unterscheiden, sondern je nach Herstellungsmethode und Technologie insbesondere auch bezüglich ihrer Qualität. Nicht selten gehen hohe Verfügbarkeiten mit Spezialformulierungen einher, die umstrittene Zusatzstoffe zur Stabilisierung enthalten, mittels chemischer Lösungsmittel extrahiertes Curcumin verwenden oder sogar synthetisches Kurkuma-Rohmaterial anstelle natürlichen Wurzeln verarbeiten.

Diese Publikation liefert einen kompakten Überblick über den derzeitigen Stand auf dem Markt. Die einführenden Kapitel fassen mögliche Anwendungsbereiche von Kurkuma zusammen, sowie dessen aktive Inhaltsstoffe und die Hauptgründe für deren geringe Bioverfügbarkeit. Den Kern dieser Arbeit bildet ein aus Studien zusammengetragener Vergleich der Bioverfügbarkeiten gängiger Kurkuma-Formulierungen. In die abschließende Auswertung werden zudem wichtige Qualitätskriterien (Anbau, Herstellung, Zusatzstoffe, Lösungsmittel, etc.) miteinbezogen, um damit alle wichtigen Informationen auf einen Blick zu bündeln.

