Kurkumina – naturalny polifenol o wielu właściwościach – rozwiązania technologiczne wspomagające farmakoterapię

Malwina Lachowicz¹, Andrzej Stańczak², Michał Kołodziejczyk¹

¹ Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

² Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Malwina Anna Lachowicz, Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Technologii Postaci Leku, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Muszyńskiego 1, 90-151 Łódź, Polska; e-mail: malwina.lachowicz@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów:

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2020.11.25

Zaakceptowano: 2020.12.21

Opublikowano on-line: 2021.01.05

DOI

10.32383/farmpol/132183

ORCID

Malwina Lachowicz

(ORCID iD: 0000-0003-1618-0723)

Andrzej Stańczak (ORCID iD: 0000-0001-8589-6149)

Michał Kołodziejczyk

(ORCID iD: 0000-0002-1249-4648)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Curcumin – natural polyphenol with multiple properties – technological solutions supporting pharmacotherapy

Curcumin (1,7-bis (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) -1,6-heptadine-3,5-dione) is also referred to as diferuloylmethane and it is the main polyphenol founded in *Curcuma longa* (turmeric). They are three mainly curcuminoids (curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin) in the turmeric root. Curcumin belongs to the group of natural compounds and has a number of properties that affect its wide application in many different industries. Due to its characteristic yellow colour it is also successfully used as a food coloring. Curcumin is also often used in the pharmaceutical industry. It is used in the treatment of various pathological conditions. It is because of a number of properties like for example anti-inflammatory, antioxidant, anti-cancer, anti-rheumatic, antimicrobial and anti-diabetic. Moreover, curcumin has been shown to be protective for the liver, heart, kidneys and neurons.

Curcumin is also characterized by a beneficial effect on afflictions such as arthritis, gastrointestinal disorders, flatulence, dysentery, jaundice, acne, eye and skin infections. It also works very well as a wound remedy. Curcumin is also used as a seasoning and dye in the food industry because it is a safe substance belonging to the group of polyphenolic compounds.

Due to many mentioned properties, curcumin is used in an increasing number of preparations which are available all over the world. Unfortunately, the clinical application of described substance, due to its features, may be difficult. Curcumin is characterized by poor water solubility, poor absorption, fast metabolism and elimination, as well as low bioavailability. A number of conducted studies indicates that various methods based on nanoparticles, inclusion complexes with cyclodextrins, liposomes or microemulsions improved the bioavailability of curcumin and they enabled to use a number of properties of this polyphenol. Poor water solubility, poor penetration and absorption capacity and as a results low bioavailability pose challenges during preparing a formulation based on curcumin.

Keywords: curcuma, curcumin, polyphenol, antioxidant, anti-inflammatory properties.

© Farm Pol, 2020, 76(11): 603–610

Wprowadzenie

Kurkumina (1,7-bis(4-hydroksy-3-metoksy-fenylo)-1,6-heptadien-3,5-dion) określana jest również mianem diferuloilometanu i stanowi główny polifenol występujący w *Curcuma longa* (ostrzyż długi, kurkuma). W korzeniu kurkumy występują kurkuminoidey, wśród których wyróżniamy głównie kurkuminę, demetoksykurkuminę oraz bisdemetoksykurkuminę [1]. Kurkumina należy do grupy związków naturalnych i wykazuje wiele właściwości, które mają wpływ na szerokie jej zastosowanie w wielu różnych gałęziach przemysłu [2, 3]. Z racji swojego charakterystycznego żółtego koloru, z powodzeniem jest stosowana jako barwnik spożywczy. Kurkumina jest często wykorzystywana w przemyśle farmaceutycznym. Znajduje zastosowanie w procesie leczenia różnych stanów patologicznych. Wynika to z właściwości, które wykazuje, m.in. przeciwzapalnych, przeciwutleniających, przeciwnowotworowych, przeciwreumatycznych, przeciwdrobnoustrojowych oraz przeciwcukrzycowych. Ponadto wykazano, że kurkumina jest cząsteczką działającą ochronnie względem wątroby, serca, nerek, a także neuronów [3].

Charakterystyka kurkuminy

Kurkumina charakteryzuje się wieloma właściwościami, wśród których możemy wyróżnić przeciwzapalne oraz przeciwutleniające. Stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w naszym organizmie i wykazano, że jest czynnikiem, który wpływa na występowanie oraz rozwój ewentualnych powikłań, m.in. cukrzycy. Rola przeciwutleniaczy podczas występowania stresu oksydacyjnego jest niezwykle istotna, co z kolei może przyczyniać się do zapobiegania bądź opóźnienia rozwoju cukrzycy oraz jej ewentualnych powikłań. Dlatego też przeciwutleniacze o naturalnym pochodzeniu, do których zaliczamy kurkuminę, cechuje duża wartość kliniczna [4].

Kurkumina charakteryzuje się korzystnym wpływem w przypadku takich dolegliwości jak np. stan zapalny stawów, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzdęcia, czerwonka, żółtaczka, trądzik, infekcje oka czy też skóry. Bardzo dobrze sprawdza się w roli środka na rany [5]. Znajduje także zastosowanie jako przyprawa oraz barwnik w przemyśle spożywczym [6].

Właściwości przeciwutleniające

Kurkumina jest zaliczana do grupy związków naturalnych przeciwutleniaczy. Z uwagi na swoje właściwości przeciwutleniające wykazuje

potencjał w zapobieganiu niektórych chorób związanych z procesem peroksydacji [7]. Wysoki poziom reaktywnych form tlenu może przyczyniać się do peroksydacji lipidów lub białek oraz indukowania uszkodzeń DNA. W efekcie może dochodzić do toksycznego wpływu na komórki, co z kolei może powodować takie choroby jak np. przewlekły stan zapalny bądź cukrzyca. Przeciutleniacze dzięki swym umiejętnościom kontroli nad poziomem reaktywnych form tlenu mogą przyczyniać się do zapobiegania wystąpienia różnych schorzeń [8]. Właściwości przeciwutleniające oraz reakcje z wykorzystaniem wolnych rodników związane są ze strukturą fenolową O-H i C-H. Wykazano, że mechanizm ten oparty jest na oddzieleniu atomu wodoru od grupy fenolowej [9]. Uważa się, że omawiany związek z uwagi na obecność w swojej budowie grupy β -diketonowej postrzegany jest jako przeciwutleniacz. Badania wykazały, że kurkumina przyczynia się do wzrostu aktywności wielu enzymów przeciwutleniających, takich jak katalaza, peroksydaza glutationowa czy też dysmutaza ponadtlenkowa. Działanie to skutkuje zmniejszeniem peroksydacji lipidów i w następstwie zwiększeniem aktywności ksenobiotycznych enzymów detoksykujących w nerkach oraz w wątrobie, tym samym zapobiegając procesom nowo tworzenia. Ponadto, kurkumina wykazuje również zdolność do regulacji innych enzymów, np. transferazy glutationowej, co prowadzi do wzrostu poziomu zredukowanego glutationu oraz do usuwania wolnych rodników [9, 10].

Kurkumina pełni rolę zmiatacza reaktywnych form tlenu oraz reaktywnych form azotu, które stanowią produkty metabolizmu komórki. Wysokie stężenie reaktywnych form azotu może prowadzić do uszkodzenia cukrów, lipidów, białek, a nawet DNA. Równowaga pomiędzy dwiema wspomnianymi reaktywnymi formami jest niezwykle istotna w przypadku utrzymania homeostazy organizmu, natomiast kurkumina może brać w tym procesie czynny udział. Z uwagi na ograniczenie powstawania reaktywnych form azotu, kurkumina wykazuje również działanie protekcyjne względem potencjalnych uszkodzeń mięśnia sercowego oraz aktywuje obronę antyoksydacyjną (dysmutaza ponadtlenkowa, s-transferaza glutationowa, katalaza i peroksydaza glutationu) [11].

Właściwości przeciwzapalne

Stan zapalny pełni bardzo ważną rolę zarówno w przypadku stanu fizjologicznego, jak i w sytuacjach występowania patologicznych zmian w organizmie [12]. Kurkumina w roli środka wykazującego działanie przeciwzapalne ma

bogatą historię w tradycyjnej medycynie kontynentu azjatyckiego [13]. Właściwości przeciwzapalne tego naturalnego polifenolu wynikają m.in. z jej hamującego wpływu na aktywację jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*), indukcji odpowiedzi na szok cieplny oraz aktywację czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) [12].

Kurkumina swoje właściwości przeciwzapalne wykazuje poprzez uczestnictwo w ścieżkach sygnalizacyjnych biorących udział w tworzeniu stanu zapalnego. Przyczynia się do hamowania aktywacji wspomnianego czynnika transkrypcyjnego NF- κ B, odpowiedzialnego za regulację ekspresji genów, których produktami są prozapalne cytokiny. Kurkumina wywiera hamujący wpływ na wydzielanie interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 6 (IL-6) oraz interleukiny 8 (IL-8), które należą do cytokin prozapalnych. Ponadto, przyczynia się do spadku syntezy cyklooksygenazy-2 (COX-2), która pełni kluczową rolę podczas produkcji prostaglandyn oraz lipooksygenazy (5-LOX) [11, 14].

Kurkumina wykazuje także działanie przeciwzapalne poprzez wpływ na kilka szlaków sygnalizacyjnych biorących udział w procesie zapalnym, w tym szlak związany z receptorem TLR-4 (ang. *toll-like receptor-4*). Receptor TLR-4 obecny jest na powierzchni komórek odpornościowych i odgrywa istotną rolę we wrodzonej oraz nabytej odporności na skutek generowania dużej liczby prozapalnych cytokin poprzez MyD88-zależną i MyD88-niezależną ścieżkę. Kurkumina może działać w sposób hamujący na aktywację TLR-4 oraz dalszego szlaku, co prowadzi do zmniejszenia odpowiedzi zapalnej [15].

Kurkumina pomaga również przyspieszyć poszczególne etapy gojenia się ran poprzez nasilenie procesu tworzenia się tkanki ziarninowej, uczestnictwo w przebudowie tkanek oraz odkładaniu kolagenu [16].

Właściwości przeciwnowotworowe

Związki pochodzenia naturalnego, podawane jako środek wspomagający terapię tradycyjnymi lekami chemioterapeutycznymi, są stosowane ze względu na ich nietoksyczny charakter oraz zdecydowanie mniejszą liczbę potencjalnych działań niepożądanych niż ma to miejsce w przypadku tradycyjnych chemioterapeutyków. Kolejną pozytywną cechą wynikającą ze stosowania związków naturalnych w roli adiuwantów tradycyjnych leków chemioterapeutycznych jest wpływ, jaki wykazują na tradycyjne środki poprzez wzmocnienie ich działania bądź złagodzenie ich działań niepożądanych. Przeprowadzone badania sugerują

możliwość zastosowania kurkuminy w roli środka chemoprewencyjnego, mającego na celu maksymalizację pożądaných efektów działania oraz minimalizowanie skutków ubocznych leków chemioterapeutycznych, jednak temat ten wciąż wymaga przeprowadzenia dalszych badań [17, 18].

Kurkumina oddziałuje na liczne szlaki kontrolujące progresję nowotworu. Działanie przeciwnowotworowe omawianej substancji ujawnia się poprzez szlaki biologiczne zaangażowane w proces mutagenyzy, ekspresji onkogenu, regulacji cyklu komórkowego, apoptozy, onkogenyzy oraz przerzutów. Kurkumina wykazuje również działanie antyproliferacyjne w przypadku wielu nowotworów, a także wpływa na receptory czynnika wzrostu oraz cząsteczki adhezji międzykomórkowej biorących aktywny udział we wzroście guza, angiogenezie oraz metastazie [19, 20]. Niska biodostępność jest jednak czynnikiem ograniczającym możliwość efektywnego zastosowania kurkuminy, co znacznie utrudnia jej wykorzystanie w roli czynnika terapeutycznego [19].

Wykazano, że kurkumina wykazuje możliwość hamującego wpływu na wzrost guza poprzez m.in. hamowanie progresji cyklu komórkowego, indukowanie apoptozy, ekspresję białek antyapoptotycznych, hamowanie angiogenezy czy też modulowanie odpowiedzi immunologicznej. Ponadto, kurkumina wywołuje inicjację białka p53, ograniczając proliferację komórek oraz progresję nowotworu [17]. Wykazuje wpływ na różne etapy onkogenyzy, w tym uczestniczy w zapobieganiu występowaniu stanów zapalnych związanych z nowotworami czy też w hamowaniu procesu aktywacji onkogenu [21].

Właściwości przeciwbakteryjne oraz przeciwgrzybicze

Kurkuminę pozyskiwaną z kłączy ostroży charakteryzują właściwości przeciwbakteryjne zarówno względem bakterii Gram dodatnich, jak i Gram ujemnych. Kurkumina wykazuje również aktywność względem pleśni oraz drożdży [1, 22], a także silne działanie przeciwgrzybicze względem wielu grzybów chorobotwórczych. Przeprowadzone badania wskazują, że mechanizm działania przeciwgrzybiczego kurkuminy opiera się na upośledzeniu integralności ściany komórkowej, produkcji reaktywnej formy tlenu oraz na indukcji apoptozy u *Candida albicans*. Jednakże, dokładny mechanizm działania kurkuminy nie został zidentyfikowany [23].

Kurkumina charakteryzuje się wysoką skutecznością w kierunku *Trichomonas vaginalis*, a także znaczącym działaniem przeciwbakteryjnym względem *Helicobacter pylori*. Kurkumina

ma silne działanie przeciwgrzybicze przeciwko gatunkom *Candida*, jak *Candida albicans* oraz *Paracoccidioides brasiliensis*. Zaobserwowano, że hamuje proces tworzenia biofilmu przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* oraz *Pseudomonas aeruginosa* [24].

Przeprowadzone badania wskazują także na możliwość zastosowania kurkuminy jako bezpiecznego produktu o naturalnym pochodzeniu w stomatologii. Prosta chemiczna struktura omawianego polifenolu umożliwia jego interakcję z wieloma molekularnymi celami, biorącymi udział w wielu różnych chorobach. Kurkumina może być rozważana jako jeden ze składników pomocniczych, np. płynów do płukania jamy ustnej, z uwagi na swoje właściwości przeciwdrobnoustrojowe oraz przeciwzapalne, nie wywołując przy tym skutków ubocznych, lecz temat ten wymaga przeprowadzenia dalszych badań w tym zakresie [1, 25].

Warto pamiętać, że podczas prac nad formułacjami leków należy brać pod uwagę rozmaite kryteria, takie jak np. skuteczność, bezpieczeństwo oraz przystępność danej substancji, a kurkumina spełnia większość tych wymagań [1].

Właściwości przeciwcukrzycowe

Zaobserwowano, że wśród wielu właściwości, którymi charakteryzuje się kurkumina można wymienić również działanie przeciwcukrzycowe [26]. Cukrzyca typu drugiego stanowi ok. 90–95% wszystkich przypadków cukrzycy [2, 27]. Stres oksydacyjny, który określany jest jako brak równowagi pomiędzy tworzeniem reaktywnych form tlenu i azotu oraz ich eliminacją, jest zaangażowany w powstawanie oraz rozwój wielu chorób, w tym również cukrzycy typu 2. Schorzenie to może prowadzić do wystąpienia wielu powikłań takich jak np. neuropatia, retinopatia, nefropatia czy też kardiomiopatia [28].

Kurkumina, jak już zostało wspomniane, skutecznie łagodzi stres oksydacyjny u osób zmagających się z cukrzycą i związek ten postrzega się za jeden z bardziej obiecujących w procesie leczenia cukrzycy typu 2, a także jej ewentualnych powikłań [28]. Przeprowadzone badania *in vitro* z wykorzystaniem kurkuminy wskazują m.in. na zwiększony wychwyt glukozy. Zaobserwowano również poprawę funkcji komórek beta trzustki. Ponadto, kurkumina przyczynia się do redukcji procesu glukoneogenezy oraz do podwyższenia aktywności glukokinazy, w efekcie czego następuje podniesienie poziomu glukozy–6-fosforanu [2].

Przeprowadzone dotychczas badania na zwierzętach z zakresu właściwości kurkuminy

wskazują na poprawę homeostazy glukozy i lipidów oraz na obniżenie ich poziomu w surowicy. Kurkumina przyczyniła się także do zmniejszenia stresu oksydacyjnego i peroksydacji lipidów, natomiast aktywność enzymów przeciwutleniających uległa podwyższeniu. Podanie kurkuminy zwierzętom z nefropatią cukrzycową skutkowało poprawą funkcjonowania nerek [29].

Z kolei badania na ludziach sugerują, że podawanie kurkuminy może wpłynąć na poprawę procesu homeostazy glukozy oraz zmniejszenie insulinooporności [29]. Pozytywny wpływ kurkuminy oraz jej niska toksyczność stanowią zalety przemawiające za przeprowadzeniem dalszych badań mających na celu sprawdzenie jej potencjału podczas leczenia insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 [2].

Właściwości przeciwreumatyczne

Choroby reumatyczne głównie dotyczą stawów oraz układu mięśniowo-szkieletowego. Obejmują stany patologiczne wpływające na tkanki stawowe, mięśnie, kości oraz narządy wewnętrzne. Choroby reumatyczne w znaczący sposób mogą obniżyć jakość życia osób zmagających się z nimi. Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest chorobą autoimmunologiczną, charakteryzującą się występowaniem przewlekłego zapalenia stawów maziowych, co może prowadzić do poważnego ich uszkodzenia, oraz objawami pozastawowymi takimi jak np. guzki reumatoidalne lub zapalenie naczyń. Wśród schorzeń o podłożu reumatycznym możemy również wymienić m.in. łuszczycowe zapalenie stawów, enteropatyczne zapalenie stawów, reaktywne zapalenie stawów czy też zeszytniające zapalenie stawów kręgosłupa [15]. Kurkumina poprzez hamujący wpływ, jaki wywiera na cyklooksygenazę oraz szlak NF- κ B powoduje zmniejszenie stanu zapalnego [15, 30]. Wspomniane szlaki uczestniczą również w patogenezie chorób reumatycznych, dlatego też hipoteza głosząca, że kurkumina najprawdopodobniej odgrywa rolę w leczeniu objawów tych zaburzeń jest jak najbardziej zasadna [15].

Przeprowadzono badania mające na celu określenie wpływu kurkuminy podczas leczenia RZS. Duże bezpieczeństwo oraz efektywność naturalnego polifenolu sprawia, że związek ten stanowi korzystną opcję podczas leczenia niektórych schorzeń reumatycznych. Badania sugerują, że działanie przeciwreumatyczne kurkuminy jest na porównywalnym poziomie z niektórymi lekami należącymi do grupy NLPZ [31]. W RZS reaktywne formy tlenu odgrywają istotną rolę podczas destrukcji stawów. Wolne rodniki mogą

przyczynić się do aktywacji wielu czynników transkrypcyjnych takich jak np. NF- κ bądź AP-1. Kurkumina z powodu swoich właściwości przeciwutleniających oraz przeciwzapalnych działa również przeciwartretycznie. Zapobiega także odpowiedzi fibroblastów błony maziowej poprzez hamowanie syntezy PGE2 (prostaglandyny E2) z powodu supresji COX-2, przyczyniając się do łagodzenia stanu zapalnego [10].

Działanie hepatoprotekcyjne

Wszelkie dolegliwości oraz schorzenia wątroby stanowią poważny problem na całym świecie. Utrzymująca się hepatotoksyczność może prowadzić do wystąpienia stanu zapalnego bądź do martwicy [32]. Wyniki badań, przeprowadzonych na szczurach, mających na celu sprawdzenie ochronnego działania kurkuminy na wątrobę wskazują, że ten naturalny polifenol może osłabić patologiczne uszkodzenia wątroby, obniżyć zawartość aldehydu malonowego (MDA) w przypadku ostrego uszkodzenia wątroby, a także obniżyć poziom ALT (aminotransferaza alaninowa) oraz AST (aminotransferaza asparaginianowa) w surowicy. Na podstawie przeprowadzonych badań dowiedziono, że kurkumina charakteryzuje się ochronnym wpływem na wątrobę w przypadku jej uszkodzeń spowodowanych alkoholem, paracetamolem, zatruciem CCl₄, przeciążeniem żelazem bądź cholestazą [33, 34], zaobserwowano również, że CCl₄ przyczynia się do uszkodzenia wątroby za pośrednictwem reaktywnych form tlenu, których podwyższony poziom może wywoływać stres oksydacyjny, co w efekcie prowadzi do uszkodzenia komórek [32].

Zaobserwowano także, że na hepatoprotekcyjne działanie kurkuminy najprawdopodobniej ma wpływ jej hamujące oddziaływanie na aktywację czynnika NF- κ B, co ma na celu nasilenie aktywności przeciwzapalnej, oraz na aktywację czynnika Nrf2 w celu nasilenia działania przeciwutleniającego [33, 35]. Uzyskane wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że kurkumina jest substancją wykazującą potencjał w kierunku łagodzenia rozwoju uszkodzeń wątroby [33].

Inne właściwości charakteryzujące kurkuminę, takie jak jej działanie zmniejszające proces lipogenezy, zwiększające wrażliwość na insulinę czy też łagodzenie stresu oksydacyjnego oraz stanów zapalnych, również mogą być wykorzystywane w celu zapobiegania stłuszczeniu wątroby oraz postępowi stłuszczeniowego zapalenia wątroby. Przeprowadzone badania sugerują, że kurkumina wykazuje korzystny wpływ na poprawę zawartości tłuszczu w wątrobie oraz wskaźników biochemicznych u pacjentów z niealkoholowym

stłuszczeniem wątroby (ang. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) [36].

Wpływ na proces trawienia oraz problemy żołądkowe

Badania z udziałem kurkuminy sugerują, że wykazuje ona również potencjał w leczeniu problemów żołądkowo-jelitowych. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe wpływają na obniżenie jakości życia, dlatego też poprawa funkcjonowania jelit może korzystnie wpłynąć zarówno na samopoczucie pacjenta, jak i na ogólny stan zdrowia. Uzyskane wyniki przeprowadzonych badań, zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, sugerują, że naturalny związek, jakim jest kurkumina charakteryzuje się pozytywnym wpływem na zdrowie oraz na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Wykazano, że kurkumina wpływa na różnorodność mikroflory, przyczyniając się do zwiększenia bogactwa bakterii, oraz zapobiega zmniejszaniu się jej różnorodności wraz z upływem czasu [37, 38]. Ponadto, charakteryzuje się hamującym wpływem na występujący stres oksydacyjny oraz łagodzi stan zapalny, a także wykazuje wpływ na potencjalnie występujące infekcje bakteryjne, grzybicze bądź pasożytnicze [37]. W przeprowadzonych badaniach *in vivo* porównywano kurkuminę z lanzoprazolem czyli substancją należącą do grupy inhibitorów pompy protonowej. Wyniki sugerują, że kurkumina zapobiegała uszkodzeniom błony śluzowej przełyku spowodowanego ostrym refluksowym zapaleniem przełyku. W porównaniu do lanzoprazolu, w przypadku choroby refluksowej przełyku, kurkumina charakteryzowała się mniejszym potencjałem hamowania kwasu. Natomiast w przypadku mieszanego refluksu kwasowo-żółciowego, kurkumina wypadła lepiej w działaniu ochronnym w przełyku, ze względu na swoje właściwości przeciwutleniające. Dodatkowo, ochronne działanie kurkuminy przed stresem oksydacyjnym oraz wspomniane właściwości przeciwutleniające pełnią istotną rolę w zapobieganiu potencjalnym uszkodzeniom błony śluzowej przełyku na skutek kontaktu z kwasem [39]. Kurkumina stymuluje woreczek żółciowy do produkcji żółci, co może wykazywać pozytywny wpływ na proces trawienia. Przeprowadzono badania, których wyniki sugerują, że kurkuma u osób zmagających się z niestrawnością redukuje wzdęcia oraz gazy. Kurkuma wykazuje również korzystny wpływ na żołądek. Zaobserwowano, że u królików przyczynia się do zwiększenia sekrecji mucyn, co w efekcie może działać na żołądek ochronnie przed substancjami drażniącymi. Pojawiały się również doniesienia

dotyczące działania przeciwrzodowego kurkuminy, ale w tej kwestii należy jeszcze przeprowadzić dalsze badania [40].

Wykazano, że kurkumina charakteryzuje się skutecznością w przypadku wielu chorób przewodu pokarmowego, takich jak m.in. niestrawność, wrzodziejące zapalenie okrężnicy, zespół jelita wrażliwego, wrzody żołądka, nowotwory żołądkowo-jelitowe oraz zapalenie trzustki. Przeprowadzone badanie u pacjentów z zespołem jelita wrażliwego sugerują, że kurkumina przyczyniła się do redukcji symptomów u 60% pacjentów. Zauważono również, w zależności od stopnia ciężkości przypadku, stopniową poprawę stanu zdrowia u pacjentów cierpiących na niestrawność oraz wrzody trawienne [41].

Profil bezpieczeństwa kurkuminy

Kurkumina jest jednym z polifenoli przyjmowanych również na co dzień wraz z jedzeniem. Składnik ten dodawany jest do wielu potraw, zwłaszcza w kuchni wschodniej. Badania przeprowadzone na przestrzeni ubiegłych lat sugerują, że należy ona do grupy cząstek o potencjale terapeutycznym. Natomiast *US Food Drug Administration* (USFDA) zakwalifikował tę substancję do grupy związków ogólnie uznanych za bezpieczne [3].

Kurkumina jest substancją związaną z minimalnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Jeżeli takie wystąpią, to najczęściej są to pojedyncze przypadki i obejmują efekty uboczne przyjmowania kurkuminy w wysokich dawkach, wśród nich możemy wyróżnić np. zahamowanie agregacji płytek krwi i w efekcie właściwości przeciwzakrzepowe, przejściowy wzrost aktywności enzymów wątrobowych, zaburzenia żołądkowo-jelitowe lub kontaktowe zapalenie skóry, pokrzywkę [31].

Wyniki przeprowadzonych badań sugerują, że kurkumina przyjmowana w dawce 8g w ciągu dnia przez 3 miesiące była tolerowana przez pacjentów, a działania niepożądane były na minimalnym poziomie [31]. Z kolei badania przeprowadzone na zwierzętach wskazują, że kurkumina po podaniu doustnym jest wydalana wraz z kałem ($\leq 90\%$) [37].

Przeciwwskazania oraz interakcje wraz z innymi lekami

Nie są znane bezwzględne przeciwwskazania obowiązujące podczas przyjmowania preparatów z zawartością kurkuminy. W literaturze międzynarodowej wśród potencjalnych przeciwwskazań oraz zalecanych środków ostrożności możemy znaleźć informacje dotyczące wpływu wysokich

dawek kurkumy na skurcze macicy kobiety ciężarnej. Nie występują jednak wystarczające dane dotyczące przeciwwskazań stosowania kurkuminy w ciąży oraz podczas laktacji. Z kolei kurkuma przyjmowana drogą doustną przez mężczyzn może przyczyniać się do obniżenia ruchliwości plemników oraz poziomu testosteronu [42, 43].

Może również wpływać na obniżenie krzepliwości krwi. Dane przedkliniczne dotyczące kurkuminy wskazują, że związek ten charakteryzuje się działaniem przeciwpłytkowym oraz przeciwzakrzepowym, co z kolei sugeruje działanie addytywne z lekami przeciwzakrzepowymi. Jednakże, przeprowadzone badania nie wykazały istotnie znaczącego wpływu kurkuminy na działanie wspomnianych leków. Należy jednak zachować w tym względzie ostrożność i zaleca się, aby pacjenci przed zastosowaniem kurkuminy konsultowali się z lekarzem, jeżeli przyjmują jakiegokolwiek leki [43].

Rozwiązania technologiczne w zakresie farmakoterapii z wykorzystaniem kurkuminy

Pomimo wielu korzystnych właściwości, kurkumina charakteryzuje się słabą rozpuszczalnością w wodzie, słabym wchłanianiem, szybkim metabolizmem oraz eliminacją, a także niską biodostępnością [2]. Wiele przeprowadzonych badań wskazuje, że zastosowanie różnych rozwiązań mających na celu poprawę biodostępności kurkuminy, takich jak np. nanocząstki, kompleksy inkluzyjne z cyklodekstrynami, liposomy czy też mikroemulsje, umożliwia wykorzystanie w większym stopniu szeregu właściwości omawianego polifenolu [29]. Na podstawie przeglądu ofert wielu aptek ogólnodostępnych, można zauważyć, że zdecydowana większość preparatów z kurkuminą występuje w postaci kapsułek zawierających ekstrakt z kłącza *Curcuma longa*.

System dostarczania leków w oparciu o nanocząstki, poza możliwością poprawy rozpuszczalności danej substancji leczniczej w wodzie oraz jej biodostępności, wykazuje także dodatkowe, istotne zalety, jak np. długi okres działania API. Zastosowanie nanocząsteczek umożliwia również wykazanie korzyści na poziomie mózgu, co może mieć potencjalne znaczenie w medycynie w przypadku takich schorzeń jak choroba Parkinsona lub Alzheimerera [44].

Przeprowadzone badania kompleksów inkluzyjnych kurkuminy z cyklodekstrynami również wskazują na poprawę rozpuszczalności kurkuminy w wodzie. Zaobserwowano także, że zastosowanie kurkuminy w kompleksie z cyklodekstrynami

wpływa na wzmocnienie jej właściwości przeciwutleniających [45].

Kolejnym sposobem umożliwiającym poprawę słabej rozpuszczalności w wodzie oraz niskiej biodostępności kurkuminy jest wykorzystanie liposomów. Mianem liposomów określamy samoistnie powstające sferyczne pęcherzyki z jedną bądź więcej koncentryczną dwuwarstwą fosfolipidową otaczającą środowisko wodne [46]. Liposomy stanowią efektywny sposób dostarczania kurkuminy. Zwrócono uwagę, że mogą one przyczynić się do zwiększenia działania przeciwnowotworowego oraz nasilenia farmakologicznych właściwości kurkuminy poprzez poprawę jej farmakokinetyki oraz farmakodynamiki. Dlatego też zastosowanie liposomów oraz kurkuminy może stanowić strategię w praktyce klinicznej podczas leczenia nowotworów [47].

Mikroemulsje natomiast składają się z fazy wodnej oraz olejowej stabilizowanych mieszaniną surfaktantów oraz ko-surfaktantów o wielkości kropli mniejszej niż 200 nm. Mikroemulsje stanowią dobrą opcję dla włączenia substancji słabo rozpuszczalnych w wodzie. Przeprowadzone badania sugerują, że odpowiedni układ mukoadhezyjnej mikroemulsji był optymalny do donosowego podania kurkuminy. Uzyskane wyniki wskazują, że część kurkuminy może być transportowana bezpośrednio do mózgu po podaniu donosowym, co może przyczynić się do zmniejszenia dawki oraz częstotliwości, z jaką jest podawana i tym samym możliwe jest zmaksymalizowanie wskaźnika terapeutycznego [48].

Podsumowanie

Liczne przeprowadzone badania wskazują na korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania związków bioaktywnych pochodzenia roślinnego. Wciąż utrzymujące się zainteresowanie wspomnianą grupą naturalnych związków można zauważyć dzięki nadal podejmowanym próbom wykorzystania ich zarówno w monoterapii, jak i terapii uzupełniającej wraz z lekami konwencjonalnymi. Kurkumina jest substancją należącą do grupy naturalnych związków pochodzenia roślinnego charakteryzującą się wieloma właściwościami, m.in.: działaniem przeciwzapalnym, przeciwutleniającym, przeciwnowotworowym, przeciwrumatycznym, przeciwdrobnoustrojowym, przeciwcukrzycowym oraz hepatoprotekcyjnym [15]. Jest bezpieczną substancją należącą do grupy związków polifenolowych [3].

Ze względu na wymienione działania, kurkumina znajduje zastosowanie w coraz większej liczbie preparatów, które dostępne są na całym świecie [5]. Niestety kliniczne zastosowanie kurkuminy,

z uwagi na jej właściwości, może być jednak utrudnione. Słaba zdolność przenikania oraz absorpcji, na skutek słabej rozpuszczalności w wodzie oraz w efekcie niska biodostępność, stanowią wyzwania podczas przygotowywania formułacji preparatu zawierającego w składzie kurkuminę [26].

Piśmiennictwo

- Bomdya RS, Shah MU, Doshi YS, Shah VA, Khirade SP. Antibacterial activity of curcumin (turmeric) against periopathogens-An *in vitro* evaluation. *Journal of Advanced Clinical and Research Insights* 2017; 4(6): 175–180. doi: 10.15713/ins.jeri.188.
- Den Hartogh DJ, Gabriel A, Tsiani E. Antidiabetic Properties of Curcumin I: Evidence from *in vitro* studies. *Nutrients* 2020; 12(1): 118. doi: 10.3390/nu12010118.
- Yallapu MM, Nagesh PK, Jaggi M, Chauhan SC. Therapeutic applications of curcumin nanoformulations. *The AAPS Journal* 2015; 17(6): 1341–1356. doi: 10.1208/s12248-015-9811-z.
- Miao M, Guo L, Tian S, Wang T. Effects of curcumin on antioxidant in diabetic rats. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2015; 28(1): 371–373.
- Gazala P, Duraiswamy B, Ansari F. Hexane Extract of Rhizomes of *Curcuma Longa*, *Zingiber Officinale* and *Curcumin* Life Span Extension in *Caenorhabditis Elegans* By Reducing Fat in Intestine. *Med Phoenix* 2018; 3(1): 21–28.
- Nazari-Vanani R, Sattarahmady N, Heli H. Nanotechnological approaches for enhancing the oral bioavailability of curcumin. *J Biol Today's World.* 2017; 6(7): 129–32. doi: 10.15412/J.BTW.01060702.
- Chang C, Meikle TG, Su Y, Wang X, Dekiwadia C, Drummond CJ, Conn CE, Yang Y. Encapsulation in egg white protein nanoparticles protects anti-oxidant activity of curcumin. *Food Chemistry* 2019; 280: 65–72. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.11.124.
- Choi ES, Kang YY, Mok H. Evaluation of the enhanced antioxidant activity of curcumin within exosomes by fluorescence monitoring. *Biotechnology and Bioengineering* 2018; 23(2): 150–157. doi: 10.1007/s12257-018-0058-2.
- Silva PR, Rodrigues CH, Alf P, Nascimento TP, Costa RMB. (2019). Curcumin: Vegetable pigment with pharmacological activities and possible therapeutic applicabilities. *International Journal of Plant Science and Horticulture* 2019; 63–70. doi: 10.36811/ijphs.2019.110007.
- Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa MC. Curcumin and health. *Molecules* 2016; 21(3). doi: 10.3390/molecules21030264.
- Sikora-Polaczek M, Bielak-Żmijewska A, Sikora E. Molecular and cellular mechanisms of curcumin action—beneficial effect on organism. *Postępy Biochemii* 2011; 57(1): 74–84.
- Saw CLL, Huang Y, Kong AN. Synergistic anti-inflammatory effects of low doses of curcumin in combination with polyunsaturated fatty acids: docosahexaenoic acid or eicosapentaenoic acid. *Biochemical Pharmacology* 2010; 79(3): 421–430. doi: 10.1016/j.bcp.2009.08.030.
- Edwards RL, Luis PB, Varuzza PV, Joseph AI, Presley SH, Chaturvedi R, Schneider C. The anti-inflammatory activity of curcumin is mediated by its oxidative metabolites. *Journal of Biological Chemistry* 2017; 292(52): 21243–21252. doi: 10.1074/jbc.RA117.000123.
- Przybylska S. Kurkumina—prozdrowotny barwnik kurkumy. *Probl. Hig. Epidemiol.* 2015; 96(2): 414–420.
- Panaro MA, Corrado A, Benamer T, Paolo CF, Cici D, Porro C. The emerging role of curcumin in the modulation of TLR-4 signaling pathway: Focus on neuroprotective and anti-rheumatic properties. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21(7): 2299. doi: 10.3390/ijms21072299.
- Abbas M, Hussain T, Arshad M, Ansari AR, Irshad A, Nisar J, Hussain F, Masood N, Nazir A, Iqbal M. Wound healing potential of curcumin cross-linked chitosan/polyvinyl alcohol. *International Journal of Biological Macromolecules* 2019; 140: 871–876. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.08.153.
- Panda AK, Chakraborty D, Sarkar I, Khan T, Sa G. New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin. *Journal of Experimental Pharmacology* 2017; 9: 31. doi: 10.2147/JEP.S70568.
- Wang F, Chen J, Dai W, He Z, Zhai D, Chen W. Pharmacokinetic studies and anticancer activity of curcumin-loaded nanostructured lipid carriers. *Acta Pharmaceutica* 2017; 67(3): 357–371. doi: 10.1515/acph-2017-0021.

19. Alinezhad V, Alinezhad H, Ataee R, Ataie A. Utilization of curcumin and nanocurcumin compounds in cancer therapy. *Pharmaceutical and Biomedical Research* 2017; 3(3): 1–11. doi: 10.29252/pbr.3.3.1.
20. Chen J, Qin X, Zhong S, Chen S, Su W, Liu Y. Characterization of curcumin/cyclodextrin polymer inclusion complex and investigation on its antioxidant and antiproliferative activities. *Molecules* 2018; 23(5): 1179. doi: 10.3390/molecules23051179.
21. Bhardwaj S, Tomar MS, Rath N, Upadhyay S. An overview on anti-carcinogenic properties of curcumin. *The Pharma Innovation Journal* 2019; 8(5): 770–772.
22. da Silva AC, de Freitas Santos PD, do Prado Silva JT, Leimann FV, Bracht L, Gonçalves OH. Impact of curcumin nanoformulation on its antimicrobial activity. *Trends in Food Science and Technology* 2018; 72: 74–82. doi: 10.1016/j.tifs.2017.12.004.
23. Huang LL, Zhang J, Song TZ, Yuan LY, Zhou JJ, Yin HL, He T, Gao W, Sun Y, Hu X, Huang H. Antifungal curcumin promotes chitin accumulation associated with decreased virulence of *Sporothrix schenckii*. *International Immunopharmacology* 2016; 34: 263–270. doi: 10.1016/j.intimp.2016.03.010.
24. Izui S, Sekine S, Maeda K, Kubonishi M, Takada A, Amano A, Nagata H. Antibacterial activity of curcumin against periodontopathic bacteria. *Journal of Periodontology* 2016; 87(1): 83–90. doi: 10.1902/jop.2015.150260.
25. Sahlan M, Ardiellaputri AP, Hermasnyah H, Wijanarko A, Darwita RR. Anti oral biofilm mouthwash nanoemulsion containing extract propolis and curcumin. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 2024, No. 1, p. 020059). AIP Publishing LLC. 2018. doi: 10.1063/1.5064345.
26. Akolade JO, Oloyede HOB, Onyenekwe PC. Encapsulation in chitosan-based polyelectrolyte complexes enhances antidiabetic activity of curcumin. *Journal of Functional Foods* 2017; 35: 584–594. doi: 10.1016/j.jff.2017.06.023.
27. Rivera-Mancía S, Trujillo J, Chaverri JP. Utility of curcumin for the treatment of diabetes mellitus: Evidence from preclinical and clinical studies. *Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism* 2018; 14: 29–41. doi: 10.1016/j.jnim.2018.05.001.
28. Wójcik M, Krawczyk M, Woźniak LA. Antidiabetic activity of curcumin: insight into its mechanisms of action. *Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome* 2018; 385–401. Academic Press. doi: 10.1016/B978-0-12-812019-4.00031-3.
29. Den Hartogh DJ, Gabriel A, Tsiani E. Antidiabetic Properties of Curcumin II: Evidence from In Vivo Studies. *Nutrients* 2020; 12(1): 58. doi: 10.3390/nu12010058.
30. Sundar DKS, Houreld NN, Abrahamse H. Therapeutic potential and recent advances of curcumin in the treatment of aging-associated diseases. *Molecules* 2018; 23(4): 835. doi: 10.3390/molecules23040835.
31. Fadus MC, Lau C, Bikhchandani J, Lynch HT. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* 2017; 7(3): 339–346. doi: 10.1016/j.jtcme.2016.08.002.
32. Lee HY, Kim SW, Lee GH, Choi MK, Jung HW, Kim YJ, Kwon HJ, Chae HJ. Turmeric extract and its active compound, curcumin, protect against chronic CCl₄-induced liver damage by enhancing antioxidation. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2016; 16(1): 316. doi: 10.1186/s12906-016-1307-6.
33. Xie YL, Chu JG, Jian XM, Dong JZ, Wang LP, Li GX, Yang NB. Curcumin attenuates lipopolysaccharide/d-galactosamine-induced acute liver injury by activating Nrf2 nuclear translocation and inhibiting NF-κB activation. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2017; 91: 70–77. doi: 10.1016/j.biopha.2017.04.070.
34. Khan H, Ullah H, Nabavi SM. Mechanistic insights of hepatoprotective effects of curcumin: therapeutic updates and future prospects. *Food and Chemical Toxicology* 2019; 124: 182–191. doi: 10.1016/j.fct.2018.12.002.
35. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology* 2017; 174(11): 1325–1348. doi: 10.1111/bph.13621.
36. Rahmani S, Asgary S, Askari G, Keshvari M, Hatamipour M, Feizi A, Sahebkar A. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease with curcumin: A randomized placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research* 2016; 30(9): 1540–1548. doi: 10.1002/ptr.5659.
37. Lopresti AL. The problem of curcumin and its bioavailability: could its gastrointestinal influence contribute to its overall health-enhancing effects? *Advances in Nutrition* 2018; 9(1): 41–50. doi: 10.1093/advances/nmx011.
38. Peterson CT, Vaughn AR, Sharma V, Chopra D, Mills PJ, Peterson SN, Sivamani RK. Effects of turmeric and curcumin dietary supplementation on human gut microbiota: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Evid Based Integr Med*. 2018; 23: 1–8. doi: 10.1177/2515690X18790725.
39. Kwiecień S, Magierowski M, Majka J, Ptak-Belowska A, Wójcik D, Śliwowski Z, Magierowska K, Brzozowski T. Curcumin: a potent protectant against esophageal and gastric disorders. *International Journal of Molecular Sciences* 2019; 20(6): 1477. doi: 10.3390/ijms20061477.
40. Verma RK, Kumari P, Maurya RK, Kumar V, Verma RB, Singh RK. Medicinal properties of turmeric (*Curcuma longa* L.): A review. *IJCS*. 2018; 6(4): 1354–1357.
41. Sarkar A, De R, Mukhopadhyay AK. Curcumin as a potential therapeutic candidate for *Helicobacter pylori* associated diseases. *World Journal of Gastroenterology* 2016; 22(9): 2736–2748. doi: 10.3748/wjg.v22.i9.2736.
42. Yadav RP, Tarun G. Versatility of turmeric: A review the golden spice of life. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 2017; 6(1): 41–46.
43. Conte E, & CAM-Cancer Consortium. Curcumin. 2020.
44. Prado-Audelo D, María L, Caballero-Florán IH, Meza-Toledo JA, Mendoza-Muñoz N, González-Torres M, Florán B, Cortés H, Leyva-Gómez G. Formulations of curcumin nanoparticles for brain diseases. *Biomolecules* 2019; 9(2): 56. doi: 10.3390/biom9020056.
45. Celebioglu A, Uyar T. Fast-dissolving antioxidant curcumin/cyclodextrin inclusion complex electrospun nanofibrous webs. *Food Chemistry* 2020; 317: 126397. doi: 10.1016/j.foodchem.2020.126397.
46. Cheng C, Peng S, Li Z, Zou L, Liu W, Liu C. Improved bioavailability of curcumin in liposomes prepared using a pH-driven, organic solvent-free, easily scalable process. *RSC Advances* 2017; 7(42): 25978–25986. doi: 10.1039/c7ra02861j.
47. Feng T, Wei Y, Lee RJ, Zhao L. Liposomal curcumin and its application in cancer. *International Journal of Nanomedicine* 2017; 12: 6027. doi: 10.2147/IJN.S132434.
48. Mandal SD, Mandal S, Patel J. Brain targeting efficiency of Curcumin loaded mucoadhesive microemulsion through intranasal route. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2016; 46(2): 179–188. doi: 10.1007/s40005-016-0227-2.