

Historia i chemia kurkuminy

History and chemistry of curcumin

Joanna Kuźmińska¹, Agnieszka Sobczak¹, Marcin Wierzchowski², Tomasz Gośliński², Anna Jelińska¹

¹ Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Katedra i Zakład Technologii Chemicznej Środków Leczniczych Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Kurkuma jest jednym ze składników znanej przyprawy curry i była spożywana w celach leczniczych od tysięcy lat. Od dawna wykorzystywana jest w tradycyjnych indyjskich i chińskich preparatach stosowanych do leczenia różnych schorzeń, w tym do opatrywania ran, leczenia ukąszeń, oparzeń, trądziku i różnych chorób skóry. W ostatnich czasach bioaktywne kurkuminoide, a wśród nich kurkumina, jako lipofilny polifenol, cieszą się coraz większym zainteresowaniem z uwagi na działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwzapalne i przeciwstarzeniowe, potwierdzone licznymi badaniami *in vitro*, *in vivo* oraz próbami klinicznymi. Jednakże kliniczne zastosowania kurkuminy są ograniczone ze względu na jej słabą rozpuszczalność w wodzie – co ma związek z jej hydrofobowym charakterem, który skutkuje słabym wchłanianiem i szybkim metabolizmem. (*Farm Współ* 2021; 14: 140-145) doi: 10.53139/FW.20211417

Słowa kluczowe: kurkumina, stabilność, biodostępność, reaktywność, zastosowanie

Abstract

Turmeric is one of the components of the well-known spice curry and has been consumed for medicinal purposes for thousands of years. It has long been used in traditional Indian and Chinese preparations to treat various conditions, including wound dressing, treating bites, burns, acne and various skin diseases. Recently, bioactive curcuminoids, including curcumin, as a lipophilic polyphenol, have become more and more popular due to their anticancer, antimicrobial, anti-inflammatory and anti-aging properties, confirmed by numerous *in vitro*, *in vivo* and clinical trials. However, the clinical uses of curcumin are limited due to its poor water solubility, which is related to its hydrophobic nature, resulting in poor absorption and rapid metabolism. (*Farm Współ* 2021; 14: 140-145) doi: 10.53139/FW.20211417

Keywords: curcumin, stability, bioavailability, reactivity, application

Historia oraz tradycyjne zastosowanie kurkumy

Kurkumina jest głównym składnikiem kurkumy otrzymywanym, m.in. na drodze ekstrakcji kłączy ostrzyżu długiego. Ostrzyż długi *Curcuma longa* L. (ang. *turmeric*) należy do rodziny imbirowatych. Jego intensywnie żółto zabarwione na przełamie, mięsiste, bulwiaste kłącze jest bardzo podobne w wyglądzie do rozgałęzionego kłącza imbiru (ta sama rodzina botaniczna). Posiada od 6 do 10 wydłużonych lub eliptycznych, naprzemiennych i ułożonych w dwóch rzędach, liści, które mogą dorastać nawet do jednego metra

długości. Kwiaty są ułożone spiralnie wzdłuż przypominającej kolec łodygi kwiatostanowej o długości 10-15 cm. Kurkuma wymaga gorącego, wilgotnego klimatu i dużej ilości wody. Właśnie z tego powodu jest uprawiana w regionach tropikalnych i subtropikalnych, zwłaszcza w Indiach, które są największym na świecie producentem, konsumentem i eksporterem kurkumy oraz w Chinach i Azji Południowo – Wschodniej (Indonezja, Tajlandia, Wietnam oraz Filipiny).

O leczniczych i kulinarnych walorach kurkumy wspominał Marco Polo w swoich dziennikach z podróży po Chinach i Indiach już w roku 1280. Do Europy została

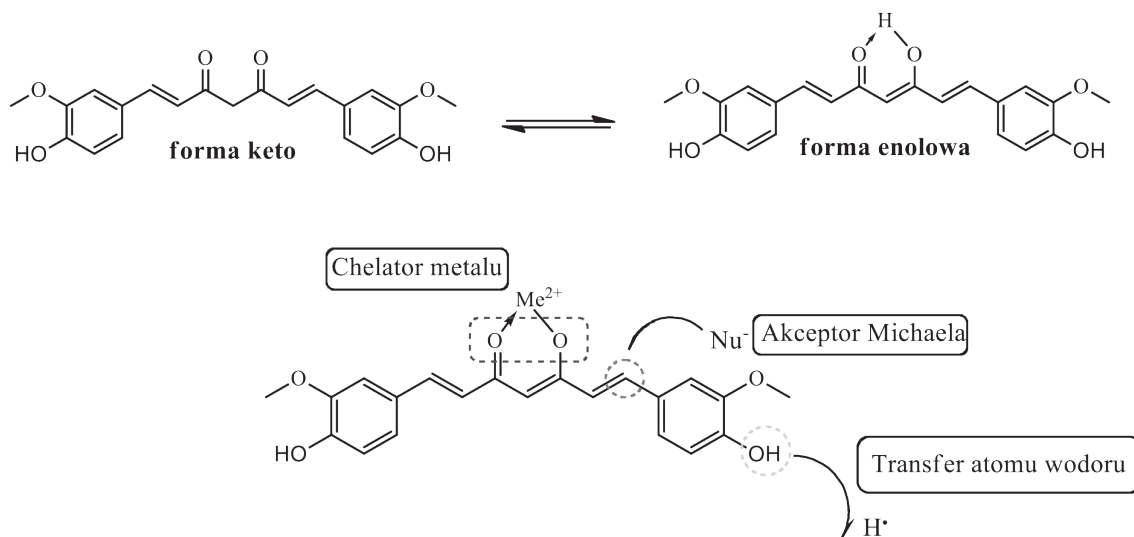
sprowadzona z Indii w XIII w. przez arabskich kupców. Ze względu na swój smak i złocisty kolor szybko zyskała popularność jako zamiennik dużo droższego szafranu. Z tego względu znana była w Europie pod nazwą „szafran indyjski”. O wyizolowaniu „żółtej substancji barwiącej” z kłączy *Curcuma longa* (kurkumy), po raz pierwszy poinformowali Vogel i Pelletier w 1815 roku [1]. Nową substancję nazwali kurkumina, ale jak się później okazało, była to mieszanina żywicy i olejku kurkumowego. Identyfikacji struktury chemicznej kurkuminy dokonano w 1910 r. [2]. Z kolei Srinivasan wyodrębnił i oznaczył ilościowo składniki kurkumy metodą chromatografii kolumnowej, uzyskując kurkuminę oraz kilka jej pochodnych, m.in. demetoksykurkuminę [3]. W 1913 r. związek ten otrzymał na drodze syntezy chemicznej polski chemik Lampe.

Kurkuma od tysięcy lat stosowana jest w krajach azjatyckich, gdzie do dziś – jako środek medycyny ludowej stanowi część tradycji starożytnej medycyny indyjskiej – *Ayurveda*. Okład z pasty z kurkumy jest stosowany w leczeniu powszechnych infekcji oczu, a także do opatrywania ran, leczenia ukąszeń, oparzeń, trądziku, infekcji oczu i różnych chorób skóry. Sproszkowana kurkuma podawana jest z gotowanym mlekiem, aby leczyć kaszel i związane z nim dolegliwości układu oddechowego, zaś palona kurkuma jest składnikiem stosowanym jako środek przeciwgorącz-

kowy dla dzieci [4]. W północnych Indiach, kobietom po porodzie podawany jest dwa razy dziennie do picia preparat, przyrządzony z pasty ze świeżej kurkumy i sproszkowanych suszonych korzeni imbiru oraz miodu, rozpuszczonych w szklance gorącego mleka – ma on za zadanie pomóc im odzyskać siły po wycieńczającym porodzie oraz wzmocnić odporność osłabionego organizmu [5]. Jest również stosowana w leczeniu chorób zębów, zaburzeń trawienia, takich jak nadkwaśność, niestrawność, wzdęcia, a także do łagodzenia halucynacyjnych efektów działania haszyszu i innych środków psychotropowych [6].

Chemia kurkuminy – struktura, stabilność, reaktywność, biodostępność

Kurkumina występuje w postaci dwóch form tautomerycznych: keto- i enolowej, jest praktycznie nierozpuszczalna w temperaturze pokojowej w roztworach wodnych o odczynie obojętnym i kwasowym. Jej rozpuszczalność w wodzie można zwiększyć poprzez dodanie do roztworu związków powierzchniowo czynnych, takich jak sól sodowa siarczanu dodecyłu, polisacharydy, glikol polietylenowy czy cyklodekstryny. Ze względu na lipofilowy charakter kurkumina ($\log P \sim 3,0$) jest rozpuszczalna w rozpuszczalnikach organicznych, takich jak metanol, etanol, aceton, i dimetylosulfotlenek. W środowisku obojętnym



Rycina 1. Formy tautomeryczne kurkuminy oraz miejsca aktywne
Figure 1. Tautomeric forms of curcumin and its active sites

i kwasowym dominuje forma ketonowa, natomiast tautomer enolowy jest obecny wyłącznie w środowisku zasadowym [7-9]. O aktywności kurkuminy decydują trzy reaktywne grupy funkcyjne: ugrupowanie diketonowe i dwie grupy fenolowe. Biologicznie ważne reakcje chemiczne kurkuminy to donacja wodoru prowadząca do utleniania, odwracalna i nieodwracalna addycja nukleofilowa (reakcja Michaela), degradacja i reakcje enzymatyczne oraz chelatowanie jonów metali, co zaprezentowano na rycinie 1.

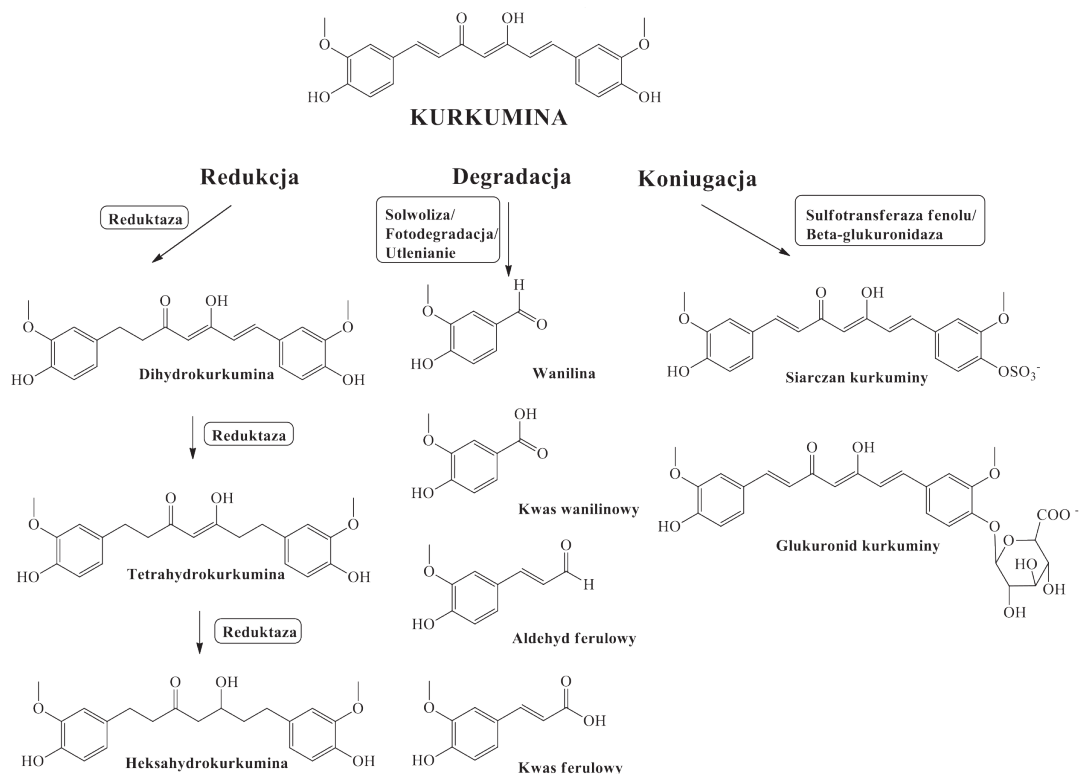
W środowisku zasadowym zwiększa się rozpuszczalność kurkuminy (grupy fenolanowe), ale ulega ona wówczas szybkiej degradacji. Przy $\text{pH} = 10$ (pK_a równe 8,54) ulega całkowitej deprotonacji, co powoduje przesunięcie maksimum absorpcji do 467 nm. W metanolu wykazuje maksimum absorpcji przy 430 nm, natomiast w acetonie przy 415-420 nm [10,11]. Trwałość kurkuminy w roztworach zależy od pH środowiska. W roztworach obojętnych i zasadowych ulega ona szybszemu rozkładowi niż w środowisku kwasowym. Kurkumina jest związkiem nietrwałym i może ulegać rozkładowi w warunkach fizjologicznych w wyniku reakcji hydrolizy lub reakcji enzymatycznych. W temperaturze 37°C przy pH równym 7,2, czas połowicznego rozkładu ($t_{1/2}$) kurkuminy wynosi mniej niż 10 min. Kurkumina silnie absorbuje światło w widzialnym zakresie długości fal, co tłumaczy jej podatność do degradacji i pojawianie się licznych pochodnych fotoproduktów po naświetleniu, zarówno światłem dziennym, jak i sztucznym. Fotochemiczna degradacja kurkuminy zachodzi w postaci stałej oraz w roztworach i prowadzi do takich samych produktów rozkładu, jak w przypadku solwolizy [12,13]. Fotodegradacja kurkuminy w roztworach zależy od rozpuszczalnika i długości fali. Po rozpuszczeniu kurkuminy w izopropanolu i naświetlaniu (4 godz. w zakresie długości fal 400-510 nm), obserwowano podobne produkty jak w przypadku naświetlania krystalicznej kurkuminy, takie jak: wanilina, kwas wanilinowy i kwas ferulowy. Fotodegradacja kurkuminy ma związek z powstawaniem stanów wzbudzonych i generowaniem tlenu singletowego, który jest odpowiedzialny za jej fotobiologiczną i fotodynamiczną aktywność. Postuluje się, że degradacja kurkuminy po fotowzbudzeniu zachodzi poprzez trypletowy stan wzbudzony. Jest ona fotoaktywowana światłem niebieskim z zakresu 420-480 nm, które charakteryzuje się ograniczoną zdolnością do penetracji tkanek. Sprawia to, że kurkumina to idealny środek przeciwbakteryjny do dezynfekcji jamy

ustnej lub skóry, szczególnie w przypadku antybiotykoopornych szczepów bakterii, ponieważ nie wpływa na zdrowe tkanki. Na rycinie 2 przedstawiono produkty degradacji kurkuminy, powstające na skutek solwolizy, fotodegradacji oraz utleniania, oraz produkty jej redukcji i koniugacji [14,15]. Metabolizm kurkuminy zachodzi głównie na drodze reakcji redukcji i wspomnianej wcześniej koniugacji [7,13]. Jest ona metabolizowana w organizmie ssaków w różny sposób, w zależności od drogi podania. Podawana doustnie ulega sprzęganiu z kwasem glukuronowym i siarkowym, głównie do glukuronidu heksahydrokurkuminy. Po podaniu dożylnym lub dootrzewnowym ulega redukcji, która prowadzi do powstania tetrahydrokurkuminy i heksahydrokurkuminy, dwóch głównych metabolitów kurkuminy w płynach ustrojowych, narządach i tkankach, oraz metabolitu o mniejszym znaczeniu – dihydrokurkuminy. We wcześniejszych badaniach na szczurach, wykazano, iż kurkumina w wątrobie ulega procesowi redukcji, a nie utleniania. Wynika to z faktu, że związek ten hamuje aktywność cytochromu P 450, odpowiedzialnego za utlenianie ksenobiotyków. Produktami redukcji kurkuminy są nieaktywne biologicznie związki, takie jak tetrahydrokurkumina, heksahydrokurkumina, oraz w niewielkiej ilości produkty sprzęgania z kwasem siarkowym [14] (rycina 2).

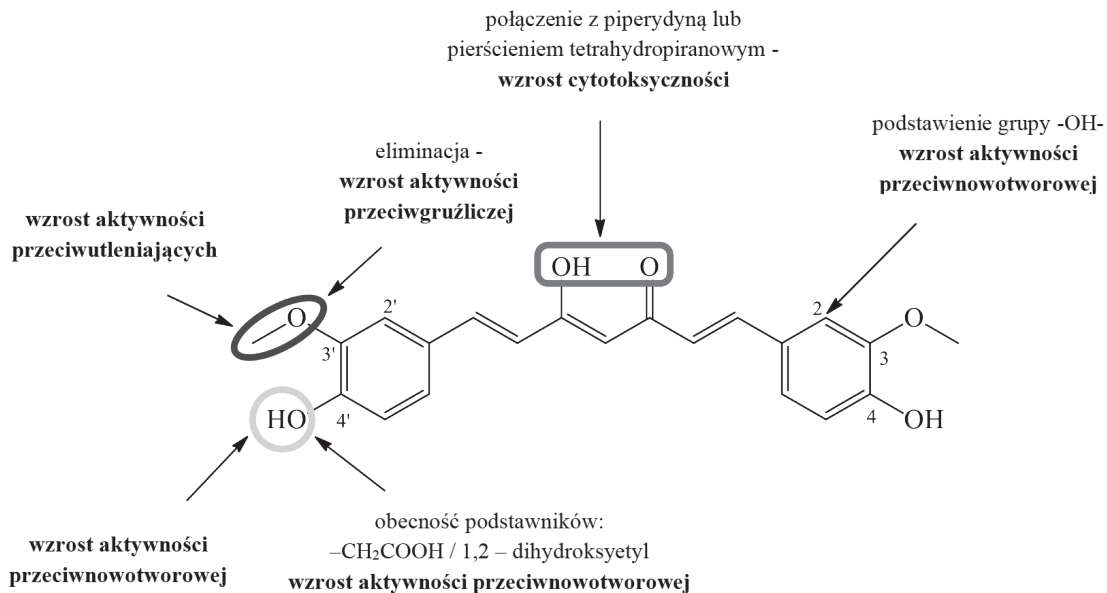
Nienasycona część diketonowa jest doskonałym chelatorem metali i może tworzyć kompleksy z jonami metali [7,14-17]. Kurkumina zmniejsza toksyczność wywołowaną jonami metali ciężkich, takimi jak miedź, chrom, arsen, rtęć, ołów i kadm, poprzez tworzenie z nimi stabilnych kompleksów [18-23]. Ugrupowanie diketonowe cząsteczki kurkuminy nie tylko reaguje jako chelator metali, ale również angażuje się jako akceptor Michaela w reakcjach addycji nukleofilowej, które zachodzą pomiędzy nukleofilem (jak -OH, -SH i -SeH) a nienasyconą grupą ketonową kurkuminy, co potwierdzono dla grup tiolowych (-SH) obecnych w glutationach i enzymach zawierających grupy -SH i selenolowe (-SeH) [7]. Powyższe właściwości sprawiają, że kurkumina jest rozważana jako środek do leczenia chorób neurodegeneracyjnych oraz o podłożu zapalnym.

Aktywność biologiczna

Biologiczne właściwości kurkuminy zostały potwierdzone naukowo w połowie XX wieku. Schraufstatter i Bernt (*Nature*, 1949 rok) [24] wykazali, że kurkumina ma właściwości przeciwbakteryjne wobec szczepów *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*



Rycina 2. Metabolity oraz produkty degradacji kurkuminy
 Figure 2. Metabolites and degradation products of curcumin



Rycina 3. Zależność aktywności od struktury kurkuminy i jej pochodnych
 Figure 3. Structure activity relationship of curcumin and its derivatives

oraz *Mycobacterium tuberculosis*. W ciągu następnych dwóch dekad opublikowano tylko kilka artykułów na temat kurkuminy. W latach 70-tych wznowiono prace badawcze dotyczące aktywności kurkuminy potwierdzając jej właściwości obniżające poziom cholesterolu, działanie przeciwcukrzycowe, przeciwzapalne i przeciwutleniające [25-28]. Wykazano także jej działanie przeciwnowotworowe i chemoprewencyjne oraz możliwość uwrażliwiania komórek nowotworowych na chemio- i radioterapię. Kurkumina moduluje różne cele biologiczne, w tym czynniki transkrypcyjne, czynniki wzrostu, mediatory zapalenia, cytokiny, białka cyklu komórkowego, enzymy, kinazy białkowe i białka apoptotyczne, a także całe szlaki komórkowe [29]. Wiele z wyżej wymienionych aktywności może być wynikiem działania metabolitów kurkuminy lub jej produktów rozkładu, dlatego otrzymano jej różne syntetyczne pochodne – kurkuminoidy, dla których ustalono zależność struktury związku od jego aktywności biologicznej, co przedstawiono na rycinie 3.

Na przestrzeni ostatnich lat dowiedziono, że kurkumina oraz jej pochodne mają szereg zastosowań nie tylko w leczeniu nowotworów, ale i podczas zwalczania wielu innych chorób. Potwierdzono, że właściwości przeciwnowotworowe kurkuminoidów zależą od obecności grup hydroksylowych w pierścieniu fenolowym w pozycjach 4 i 4', które to są donorami elektronów dla wolnych rodników. Zauważono, że grupa metoksylova w pozycji 3 oraz 3' zwiększa właściwości przeciwutleniające kurkuminoidów, natomiast podstawienie w pozycjach 2 i 2' zwiększa wszelkie aktywności w porównaniu z niepodstawionymi analogami. Cyklizacja w centralnej części związku oraz wprowadzenie heteroatomów (tlenu i azotu) prowadzi do powstania związków o zwiększonej aktywności przeciwnowotworowej i antyangiogennej. Z kolei przyłączenie grup solubilizujących do grupy -OH w pozycjach 4 i 4' jest odpowiedzialne za cytotoxiczność kurkuminoidów, a eliminacja jednej z grup metoksylowych prowadzi do związków o aktywności przeciwgruźliczej. Warto dodać, że zamiana grup metoksylowych na hydroksylowe zwiększa aktywność przeciwko wirusowi HIV [16].

Zdolność do indukowania apoptozy w komórkach nowotworowych to jedna z głównych właściwości kurkuminy, która decyduje o jej działaniu przeciwnowotworowym. Może ona zachodzić pośrednio, poprzez hamowanie topoizomery II, czy też generowanie reaktywnych form tlenu, bądź bezpośrednio

na drodze mitochondrialnej, z uwolnieniem cytochromu c i aktywacją kaspaz 3 i 8. Działa ona także immunosupresyjnie – hamuje proliferację limfocytów oraz blokuje wytwarzanie przez nie cytokin prozapalnych, co ma szczególne znaczenie w leczeniu chorób autoimmunologicznych oraz alergii. Jej właściwości przeciwutleniające wykorzystuje się w chemoprewencji i terapii nowotworów, a dodatkowo ma ona wpływ na opóźnianie procesów starzenia. Kurkumina wykazuje także działanie neuroprotektoryjne, co daje nadzieję na jej zastosowanie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych, oraz działanie przeciwpierwotniakowe [30].

Jednym z głównych problemów związanych z możliwością zastosowania kurkuminy jest jej słaba biodostępność oraz niestabilność. Obecnie prowadzone badania naukowe są ukierunkowane na zwiększenie biodostępności kurkuminy poprzez otrzymywanie nanoformulacji i opracowanie systemów jej dostarczenia do miejsca działania, badania możliwości zastosowania metabolitów kurkuminy lub kurkuminy modyfikowanej chemicznie. Przykładem może być tetrahydrokurkumina, wykazująca dużą trwałość chemiczną, a jednocześnie ulegająca łatwemu wchłanianiu po podaniu doustnym. Także w przypadku 4-metoksykarbonylowej pochodnej kurkuminy wykazano lepszą rozpuszczalność oraz aktywność terapeutyczną.

Podsumowując, kurkumina jest niezwykle ciekawą cząsteczką zarówno pod względem chemicznym, jak i biologicznym. Z roku na rok odkrywane efekty działania sprawiają, że z pewnością jeszcze nie raz usłyszymy o jej nowych zastosowaniach. I to nie tylko jako składniku receptur kulinarnych.

Podziękowania

Autorzy dziękują za finansowanie badań Narodowemu Centrum Nauki, grant nr 2019/35/B/NZ7/01165

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak / None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Kuźmińska
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań
☎ (+48 61) 854 66 44
✉ joanna.kuzminska@student.ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Vogel Pelletier J. Examen chimique de la racine de Curcuma. *J Pharm.* 1815;i:289–300.
2. Milobedzka J, Kostanecki S, Lampe V. Zur Kenntnis des Curcumins. *Ber Dtsch Chem Ges.* 1910;43:2163-70.
3. Srinivasan KR. a chromatographic study of the curcuminoids in *Curcuma longa*. *L J Pharm Pharmacol.* 1953;5:448-57.
4. Thakur R, Puri HS, Husain A. Major medicinal plants of India, Central Institute of Medicinal and Aromatic Plants. Lucknow. 1989.
5. Pandeya N. Old wives tales: Modern miracles. *Trees Life J.* 2005.
6. Tilak J, Banerjee M, Mohan H, et al. Antioxidant availability of turmeric in relation to its medicinal and culinary uses. *Phytother.* 2004;Res.18:798-804.
7. Priyadarsini K. The Chemistry of Curcumin: From Extraction to Therapeutic Agent. *Molecules.* 2014;19:20091-112.
8. Priyadarsini KI. Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells. *J Photochem Photobiol C Photochem Rev.* 2009;10:81-95.
9. Payton F, Sandusky P, Alworth WL. NMR Study of the Solution Structure of Curcumin. *J Nat Prod.* 2007;70:143-6.
10. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as “Curecumin”: From kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol.* 2008;75:787-809.
11. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23:363-98.
12. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: a recent update. *Food Chem Toxicol.* 2015;83:111-24.
13. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, et al. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin: Miniperspective. *J Med Chem.* 2017;60:1620-37.
14. Banerjee S, Chakravarty AR. Metal Complexes of Curcumin for Cellular Imaging, Targeting, and Photoinduced Anticancer Activity. *Acc Chem Res.* 2015;48:2075-83.
15. Jankun J, Wyganowska-Świątkowska M, Dettlaff K, et al. Determining whether curcumin degradation/condensation is actually bioactivation (Review). *Int J Mol Med.* 2016;37(5):1151-8.
16. Wanninger S, Lorenz V, Subhan A, et al. Metal complexes of curcumin—Synthetic strategies, structures and medicinal applications. *Chem Soc Rev.* 2015;44:4986-5002.
17. Mei X, Xu D, Xu S, et al. Gastroprotective and antidepressant effects of a new zinc(II)-curcumin complex in rodent models of gastric ulcer and depression induced by stresses. *Pharmacol Biochem Behav.* 2011;99:66-74.
18. García-Niño WR, Pedraza-Chaverri J. Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food Chem Toxicol.* 2014;69:182-201.
19. Yadav A, Lomash V, Samim M, et al. Curcumin encapsulated in chitosan nanoparticles: a novel strategy for the treatment of arsenic toxicity. *Chem Biol Interact.* 2012;199:49-61.
20. Shukla PK, Khanna VK, Khan MY, et al. Protective effect of curcumin against lead neurotoxicity in rat. *Hum Exp Toxicol.* 2003;22:653-8.
21. Agarwal R, Goel SK, Behari JR. Detoxification and antioxidant effects of curcumin in rats experimentally exposed to mercury. *J Appl Toxicol.* 2010;30:457-68.
22. Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5:47-58.
23. Oguzturk H, Ciftci O, Aydin M, et al. Ameliorative effects of curcumin against acute cadmium toxicity on male reproductive system in rats. *Andrologia* 2012;44:243-9.
24. Schraufstatter E, Bernt H. Antibacterial action of curcumin and related compounds. *Nature.* 1949; 164:456-7.
25. Patil TN, Srinivasan M. Hypocholesteremic effect of curcumin in induced hypercholesteremic rats. *Indian J Exp Biol.* 1971;9:167-9.
26. Srinivasan M. Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject. *Indian J Med Sci.* 1972;26:269-70.
27. Srimal RC, Dhawan BN. Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent. *J Pharm Pharmacol.* 1973;25:447-52.
28. Sharma OP. Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem Pharmacol.* 1976;25:1811-12.
29. Leiherer A, Mündlein A, Drexel H. Phytochemicals and their impact on adipose tissue inflammation and diabetes. *Vasc Pharmacol.* 2013;58:3-20.
30. Deptuła T, Gruber B, Krówczyński A. Kurkumina i jej pochodne – zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej i chemoochronnej. *Post. Fitot.* 2014;3:155-65.