

---

**THE BENEFITS OF CURCUMIN IN VARIOUS DISEASES AND THE EXTENSION OF ITS APPLICATION THROUGH VARIOUS TECHNOLOGICAL APPROACHES**

---

**Daniel Argilashki**

Medical College, Medical University – Plovdiv, Bulgaria, daniel\_bpfc\_bg@abv.bg

**Nina Koleva**

Medical College, Medical University – Plovdiv, Bulgaria, koleva\_nina@abv.bg

**Bozhidarka Hadzhieva**

Medical College, Medical University – Plovdiv, Bulgaria,

**Abstract:** Turmeric is a plant that is widely used as a spice, and is also imposed in Ayurveda and Chinese medicine as a healing remedy.

Indian traditional medicine has successfully established the use of turmeric for wound healing, rheumatic disorders, gastrointestinal symptoms, deworming, rhinitis and as a cosmetic. Turmeric (*Curcuma Longa L.*) is a perennial, herbaceous plant belonging to the family of Ginger (*Zingiberaceae*). The usable part is the rhizome, which is cylindrical, often branched, on the outside is brown, inside is intense yellow with bitter taste and strong aroma.

In the review, we present contemporary studies exploring the nature of turmeric. Due to its polyphenolic chemical structure curcumin has an anti-inflammatory, cholelithic and antioxidant effect. These characteristics determine the use of curcumin for various diseases - diabetes, arthritis, Alzheimer's, asthma and heart failure, psoriasis, dermatitis, cancers, ophthalmic diseases, uroinfections, acne, vitiligo, etc. A limiting factor for the widespread use of curcumin in medicine is its physico-chemical instability, extremely low water solubility, poor bioavailability, rapid metabolism, which make it difficult to use it as a therapeutic agent. That is why in the present review we also present various technological approaches, such as: complexation with cyclodextrin; the use of adjuvants such as piperine that prevents glucuronidation and the rapid elimination of curcumin; use of liposomal curcumin; use of curcumin structural analogs; application of curcumin in complexes with phospholipids; use of nanoparticles; inclusion in emulsions. These methods aim at increasing the solubility, optimizing the absorption and the bioavailability of curcumin, leading to the expansion of the turmeric application areas and offering additional opportunities for targeted therapy or prophylaxis of specific diseases.

In order to prevent various diseases in the future, it is necessary to increase the use of curcumin as an active agent both in the diet and in the form of concentrated sources such as tablets, capsules and other dosage forms.

**Keywords:** Curcumin, benefits, disease, technological approaches.

**ПОЛЗИТЕ ОТ КУРКУМИН ПРИ РАЗЛИЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ И РАЗШИРЯВАНЕ ОБХВАТА НА ПРИЛОЖЕНИЕТО МУ ЧРЕЗ РАЗЛИЧНИ ТЕХНОЛОГИЧНИ ПОДХОДИ****Даниел Аргилашки**

Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, daniel\_bpfc\_bg@abv.bg

**Нина Колева**

Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, koleva\_nina@abv.bg

**Божидарка Хаджиева**

Медицински колеж, Медицински университет - Пловдив, yara@abv.bg

**Резюме:** Куркумата е растение, което се използва широко, като подправка, а също така се е наложила в аюрведа и китайската медицина като лечебно средство.

Индийската традиционна медицина с успех е утвърдила използването на куркума за заздравяване на рани, ревматични разстройства, стомашно-чревни симптоми, обезпаразитяване, ринит и като козметично средство.

Куркума (*Curcuma Longa L.*) е многогодишно, тревисто растение, което принадлежи към семейството на Джинджифила (*Zingiberaceae*). Използваемата част е коренището, което е цилиндрично, често разклонено, отвън е кафяво, отвътре интензивно жълто с горчив вкус и силен аромат. В обзора представяме съвременните проучвания, които изследват природния състав на куркумата. Благодарение на своята полифенолна химична структура куркуминът притежава противовъзпалителен, холекинетичен и антиоксидантен ефект. Тези

характеристики обуславят използването на куркумин при различни заболявания – диабет, артрит, Алцхаймер, астма и сърдечна недостатъчност, псориазис, дерматити, ракови заболявания, офталмологични заболявания, уроинфекции, акне, витилиго и др. Ограничаващ фактор за широкото прилагане на куркумин в медицината е неговата физико-химична нестабилност, изключително ниска водоразтворимост, слаба бионаличност, бърз метаболизъм, които затрудняват използването му като терапевтичен агент. Ето защо в настоящия преглед представяме и различни технологични подходи, като: комплексобразуване с циклодекстрин; използване на адюванти, като пиперин, който пречи на глюкорунирането и бързото елиминиране на куркумина; използване на липозомен куркумин; използване на структурни аналози на куркумин; прилагане на куркумин в комплекси с фосфолипиди; използване на наночастици; включване в емулсии и пр. Чрез посочените методи се цели повишаване на разтворимостта, оптимизиране на абсорбцията и бионаличността на куркумин, което води до разширяване на областите за приложение на куркума и предлага допълнителни възможности за прицелна терапия или профилактика на конкретни заболявания.

С цел превенция на различните заболявания в бъдещи периоди е необходимо да се увеличи използването на куркумин като активен агент, както в хранителната диета така също и под формата на концентрирани източници, като таблетки, капсули и други лекарствени форми.

**Ключови думи:** Куркумин, ползи, заболявания, технологични подходи.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

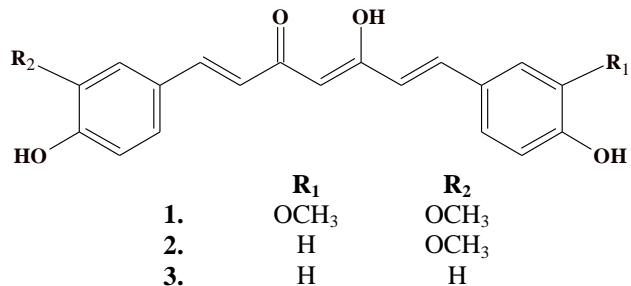
Куркума е подправка, която е обект на голям интерес както от страна на медицинския/научния, така и от кулинарния свят. [1]

Куркума (*Zingiberaceae*) е част от голям род ризоматозни, лечебни растения разпространени в тропичните и субтропични райони особено в Индия, Тайланд, Малайския Архипелаг, Индокитай и Северна Австралия. [2] Отглежда се в тропически и субтропически райони. Най-големият световен производител на куркума е Индия, където от векове се използва като фитотерапевтично средство при различни заболявания в домашни условия. [3] [4] Много от видовете са култивирани с цел използване на коренището под формата на прах не само в кулинарията, но и в медицинската практика - влиза в състава на редица традиционни лекарства. [5]

Куркума (*Curcuma Longa L.*) принадлежи към семейството на Джинджифила (*Zingiberaceae*). [6] Тя е многогодишно тревисто растение, което на височина достига до 1 м, листата са целокрайни на върха заострени. Цветовете са жълто обагнени съставени от три венчелистчета. Коренището е цилиндрично често разклонено, отвън е кафяво, отвътре интензивно жълто с горчив вкус и силен аромат. [7]

От куркума са изолирани 110 компонента, от които 20 са проучени фитохимично. [8] До момента са установени приблизително около 235 съединения, идентифицирани са предимно фенолни съединения и терпеноиди, включително диарилхептаноиди (известни като *curcuminoids*), диарилпентаноиди, монотерпени, сесквитерпени, дитерпени, тритерпеноиди, алкалоиди, стероли и др. Главният компонент е етеричното масло, което съдържа турмерон, също така цветни съставки обединени под наименованието „куркумоиди“. Куркуминоидите се състоят от куркумин [9] деметоксикуркумин, 5'-метоксикуркумин и дихидрокуркумин, за които е установено, че са естествени антиоксиданти. [10]

Куркумин [1,7-бис (4-хидрокси-3-метоксифенил) -1,6-хептадиен-3,5-дион] е основният жълт пигмент и се съдържа в куркума. *Фигура 1*



*Фигура 1. Химична структура на куркумин, деметоксикуркумин и бис-деметоксикуркумин [11]*

В химично отношение е хомодимер на ферулоилметан, който съдържа хидроксилна и метокси група и  $\alpha$ -,  $\beta$ -дикетон. Той съдържа различни метаболити, като хексахидрокуркумин (ННС), тетрахидрокуркумин (ТНС), октахидрокуркумин (ОНС), дихидрокуркумин (ДНС), куркумин сулфат и куркумин глюкуронид. [12]

След проведени клинични проучвания е установено, че куркуминът е безопасен и ефективен. Food and Drug Administration (FDA) потвърди, че куркуминът е съединение, което като цяло се разпознава като безопасно. [13] [14]

## 2. ИЗЛОЖЕНИЕ

### Ползите от куркумин при различни заболявания

#### *Антиоксидантна и противовъзпалителна активност на куркумин*

Още от древността е познато противовъзпалителното действие на куркумата. Установено е, че възпалителните процеси са пряко свързани с оксидативния стрес. При направени *in vitro* и *in vivo* изпитвания чрез HPLC и MRI – анализи при плъхове е установено, че прилагането на куркумин може да доведе до значително понижаване на уринарните биомаркери за оксидативен стрес. [15]

Противовъзпалителното действие на куркума се дължи на потискане активността на циклооксигеназа-2, липооксигеназа [16] фосфолипаза А2, инхибира образуването на възпалителни цитокини, интерлевкени и др. [1] [17] Направени са редица проучвания, че чрез инхибиране на тумор некротичен фактор (TNF- $\alpha$ ) и RANKL-индуцирана остеокластогенеза куркумата има положително влияние върху едно от най-често срещаните хронични възпалителни заболявания, а именно – остеоартритът. Освен това куркуминът може да рестартира и да стимулира производството на колаген тип II и глюкозаминогликан [18]

#### *Противотуморна активност на куркумин*

В последните години все повече специалисти се насочват към изследване действието на куркумин при онкологични заболявания. *In vitro* и *In vivo* изследванията показват, че куркуминът може да повлияе туморогенезата чрез различни механизми, които повлияват ангиогенезата и растежа на тумора. [19]

Проучванията показват, че куркуминът може да бъде прилаган при рак на простатата. При *in vitro* изследванията е установено, че куркуминът води до цитотоксичност, антипролиферация и индукция на клетъчната апоптоза при клетъчни линии от различни типове тумори на простатата. [20] Повишаване на противотуморната активност на куркумин може да бъде постигната чрез неговите полусинтетични производни. Най-успешни в това отношение са пиразол-куркуминовите аналози. [20] Куркуминът също така може да се прилага при едно от най-тежките и протичащо с висок леталитет туморно заболяване, а именно глиобластома. *In vitro* и *in vivo* изследванията показват оптимистични резултати, поради което е необходимо да се продължи с клинични проучвания при хора, за да се потвърдят тези резултати. Като цяло синергистичното действие от прилагането на куркумин в комбинация с радиотерапия, химиотерапия и имунотерапия показва добър потенциал при лечението на глиобластома. [21] [17]

#### *Прилагане на куркумин при диабет*

Освен при туморни заболявания куркуминът показва потенциален ефект и при друго социално-значимо заболяване – захарният диабет. Редица опити с животни показват понижаване на кръвната захар след приложение на различни дози куркумин. Установено е, че етанолният екстракт на куркума има по-висока хипогликемична активност. [22] Антидиабетната активност на куркумина се дължи на инхибирането от негова страна на  $\alpha$ -глюкозидазата. Установено е, че един от куркуминоидите (бис-деметоксикуркумин) показва най-голяма антихипергликемична активност, което е предпоставка за разработването на нови лекарствени продукти, които да се прилагат при пациенти, страдащи от диабет. [23]

#### *Куркумин при уроинфекции*

Куркуминът има благоприятно действие и при уроинфекции. Установено е, че основната причина за развитието на уроинфекции е образуването на биофилм от страна на различни уропатогени, като *E.coli*, *P.aeruginosa* и др. Куркуминът инхибира образуването на този биофилм от страна на уропатогените, като освен това повлиява продукцията на алгинати, екзополisahариди от страна на уропатогените. Куркуминът може да повлияе също така и подвижността на уропатогените. [24]

#### *Куркумин в дерматологията*

Куркуминът може да бъде използван и в дерматологията. Различни проучванията показват благоприятното въздействие на куркумин при псориазис. При едно от проучванията използването на 1% куркуминов гел води до значително подобрене на изследваните пациенти спрямо контролната група [25] [26] При друго изследване на пациенти са прилагани бани с куркумин, стабилизиран с нишесте. Изследването показва подобрене при пациентите, което е предпоставка за безопасното използване на този метод при терапията на псориазис. [27]

Куркуминовият гел показва добри резултати при проучвания при пациенти, страдащи от орални мукози вследствие от радиотерапия на тумори на главата и врата. Прилагането му е довело до по-късна поява и до по-леки форми на орални мукози спрямо контролната група. Проучването е протекло без поява на странични ефекти, като само двама от пациентите са се оплакали от световъртеж, който обаче е изчезнал след двуседмично приложение. Това показва, че гелът с куркуминови деривати е подходящ за третиране на орални мукози, предизвикани от радиотерапия. [28]

#### *Приложение на куркумин в офталмологията*

Изследване показва, че куркуминът показва потенциал за приложение при профилактика и терапия на възрастово обусловена макулна дегенерация. При това изследване е установено, че в зависимост от дозировката куркумин, деметоксикуркумин и бис-деметоксикуркумин упражняват значителни защитни ефекти срещу цитотоксичността, която използваната синя светлина предизвиква върху епителните клетки на ретината. [29]

#### *Куркумин при невродегенеративни заболявания*

Ин витро и ин vivo модели показват добри резултати при използването на куркумин при Болестта на Алцхаймер, както и при Паркинсон. Тези заболявания имат възпалителна основа, включваща натрупване на клетъчни реактивни кислородни видове (тип свободни радикали) и окислително увреждане на липидите, нуклеиновите киселини и протеините. Прогресията на Болестта на Алцхаймер е многофакторна и включва агрегиране на амилоид-бета пептид, оксидативен стрес и намаляване на нивата на ацетилхолин. При провеждане на изпитване с мишки, прилагането на куркумин води до намаляване нивата на амилоид бета. При по-кратко приложение (една седмица) се понижават нивата само на разтворимия амилоид-бета-40 пептид, докато неразтворимия амилоид-бета-42 се повишава. При по-дълго приложение (6 месеца) и двата вида амилоид-бета се понижават. Болестта на Паркинсон е второто най-често срещано невродегенеративно заболяване. Неговата прогресия се дължи на натрупването на агрегиран алфа-синуклеин. Куркуминът от своя страна намалява цитотоксичността на този алфа-синуклеин. Тези резултати при ин витро и ин vivo изпитвания показват необходимостта от провеждане на клинични проучвания с хора за доказване ползите от прилагането на куркумин при невродегенеративни заболявания. [17]

#### **Технологични подходи за повишаване бионаличността на куркумин**

Огромният терапевтичен потенциал на куркумин [30] не може да бъде реализиран изцяло в клиничната практика, поради неговите изключително неблагоприятни физикохимични и фармакокинетични характеристики, както и поради нестабилността му в условията на организма. [31]

Куркуминът е дифенолно съединение характеризиращо се с изключително ниска разтворимост във вода (0,0004 mg/ml при pH 7,3) и със значителна предсистемна биотрансформация. В допълнение изразената фоточувствителност още повече затруднява разработването на класически лекарствени форми за доставяне на куркумин. [32] На тази основа куркуминът показва много ниска бионаличност след перорално приложение и не пълно достигане на терапевтични концентрации в таргетните компартименти. Приложен перорално куркумин в концентрации 10 - 12 g/ml при хора, нивата, които достига в серума са приблизително 50 ng/ml. [33] Това води до минимална наличност в кръвта, ограничени адекватни концентрации за фармакологични реакции в определени тъкани и невъзможност да се постигнат желаните терапевтични отговори.

*Използване на адюванти*, като пиперин, засилват неговия ефект. Съвместното приложение на куркумин с пиперин може да се окаже полезен и мощен природен антидепресантен подход при лечението на депресивни състояния. [34] Изследванията с комбинациите от пиперин 2,5 mg/kg, и куркумин 20 и 40 mg/kg, перорално, 21 дни [35] както и пиперин 20 mg/kg, с куркумин 100 и 200 mg/kg - перорално, ясно показват, че пиперинът повишава бионаличността в сравнение с техните ефекти самостоятелно. [36]

Доказано е също така, че съвместното приложение на пиперин с куркумин потенцира хипохолестеролемичния ефект на куркумин, но механизмите на взаимодействието между тях остават да бъдат изяснени. [37]

#### *Наночастиците като лекарстводоставящи системи*

За преодоляване на неблагоприятните фармакокинетични и физикохимични характеристики на куркумина се използват и различни технологични подходи, като огромни усилия са насочени към разработването на наноразмерни системи за доставянето му. Благодарение на насочения транспорт и контролираното освобождаване, което тези лекарстводоставящи системи осигуряват, се постига оптимална концентрация на лекарственото вещество в прицелните тъкани и органи с много по-ниска доза в сравнение с конвенционалните форми. Наночастиците като лекарстводоставящи системи осигуряват многократно по-

голяма повърхностна площ подобряват разтворимостта на куркумина, повлияват скоростта на разтваряне, увеличават бионаличността. Подобрените разтворимост, бионаличност и фармакокинетични свойства на куркумин през различни микро и/или наноформати, като куркумин-нанокристали и конюгати, са систематично прегледани в много научни разработки. Опитно е установено, че кристалите на Nanodrug имат по-голяма скорост на разтваряне благодарение на по-голяма специфична повърхностна площ. Образоването на куркуминови кристали е процес, зависим от времето, но може да осигури необходимо влияние за стабилизиране на молекулите на куркумин. [38] Дисперсията на лекарствените нанокристали в течна среда (вода, водни разтвори или неводна среда) води до образуване на наносуспензии. [39] Целта е да се намали размерът на кристалите куркумин до наномасштаб и впоследствие да се стабилизира в аморфна форма. Получените аморфни наносуспензии на куркумина са обикновено в диапазона на 150 - 175 nm и показват максимална стабилност. Разработването на методи за приготвянето на наносуспензии води до повишаване на бионаличността на куркумин и е важна стъпка към включването му в различни препарати. [40]

#### *Микроемулсии*

С разработването на куркумин-базирани микроемулсии се очаква да се подобри доставката на куркумин чрез локални и трансдермални пътища при склеродермия, псориазис и рак на кожата. Микроемулсиите на базата на куркумин имат много висока пропускливост и е наблюдаван значителен ефект върху клетъчната структура на кожата [41], както и подобрене на куркумин оралната абсорбция и фармакокинетика при перорално приложение. [42] Проучване показва, че биодостъпността на куркумин е малко по-висока в конвенционалните емулсии, отколкото в наноемулсиите, но наноемулсиите имат много по-добра физическа стабилност. Тези резултати имат важно значение за дизайна и производството на системи за доставяне за капсулиране и освобождаване на силно липофилни функционални съставки. [43]

#### *Лекарстводоставящи системи*

Редица изследователи работят върху създаването на липозоми. *Липозомите* са едни от първите лекарстводоставящи системи, използвани за насочен транспорт и контролирано освобождаване на включените лекарствени вещества. Известно е, че за продължителното усвояване капацитетът на куркумин може да бъде постигнат чрез разтваряне, смесване или като се комплексира с различни типове фосфолипиди. [44] [45]

Интересна формулировка на куркумин-съдържащи липозоми за локално доставяне, покрити с биоадхезивни полимери от естествен и синтетичен произход (хитозан и карбопол), представлява оптималното средство, чрез което благоприятните фармакологични свойства на куркумин могат да бъдат напълно експлоатирани. Полимерното покритие на липозомите води до повишаване на тяхната биоадхезивност. Мукоадхезивните липозоми могат да се разглеждат като потенциално нови системи за доставяне на лекарства, предназначени за вагинално приложение на куркумин. [46]

*Твърдите липидни наночастици* (NPs) са наноразмерни частици с твърд липиден матрикс, характеризиращи се с много по-добра стабилност в сравнение с липозомите и могат да бъдат лиофилизирани с цел повишаване на тази стабилност. Неотдавнашно фармакокинетично проучване на твърди липидни куркумин-наночастици (NPs) при пациенти с остеосарком показва до 31,42 - 41,15 ng/ml присъствие на куркумин в рамките на четири часа от 2000 - 4000 mg лечение с перорална доза. Още по-важно е, че пациентите не са имали нежелани реакции. [47]

В друго проучване, твърди липидни NPs с 134 nm и 84% капсулиране на куркумин се проявява бавно освобождаване на куркумин за една седмица. [48]

Друг интересен технологичен подход за включване на куркумин е *комплексообразуване с циклодекстрин* (CD:  $\alpha$ -циклодекстрин,  $\beta$ -циклодекстрин,  $\gamma$ -циклодекстрин и пр.) [49] Най-често използваните съединения във фармацевтичната практика са  $\beta$ -циклодекстрин и неговите производни. Свидетелство за това са докладите за комплексите на куркумин с циклодекстрин, които показват засилен интерес към научните изследвания в тази област. [50] Циклодекстриновите комплекси на куркумин подобряват разтворимостта му във вода и се предполага, че повишават фотохимичната стабилност на съединението.

Установено е, че комплексите се образуват, когато циклодекстрин и куркумин са в съотношение 2:1 и 1:1. [51] Въпреки, че са проведени много проучвания за куркумин-циклодекстринови комплекси, напълно водоразтворими комплекси все още не са докладвани. [52]

### **3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

С цел превенция на различните заболявания в бъдещи периоди е необходимо да се увеличи използването на куркумин като активен агент, както в хранителната диета така също и под формата на концентрирани източници, като таблетки, капсули и други лекарствени форми.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] S. J. Hewlings and D. S. Kalman, "Curcumin: A review of its' effects on human health," *Foods*, vol. 6, no. 10, pp. 2-11, 2017.
- [2] Shiyu Li et al., "Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.)," *Agriculture at SFA scholar works*, vol. 2, pp. 28-54, 2011.
- [3] R. Wilken, M. S. Veena, M. B Wang, and Eri Srivatsan, "Curcumin: A review of anti-cancer propertis and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma," *Molecular cancer*, vol. 10, no. 1, p. 12, 2011.
- [4] Grykiewicz G. and P. Silfirski, "Curcumin and curcumoids in quest for medicinal status," *Acta Biochimica Pol.*, vol. 59, no. 2, pp. 201-212, 2012.
- [5] I. Jantan, F. C. Saputri, M. N. Qaisar, and F. Buang, "Correlation between Chemical composition of *Curcuma domestica* and *Curcuma xanthorrhiza* and their antioxidant effect on Human Low-density lipoprotein oxidation," *Evidence--Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2012, pp. 1-10, 2012.
- [6] S. Shishodia, G. Sethi, and B. B. Aggarwal, "Curcumin: getting back to the roots," *Annals of the New York Academy of sciences*, vol. 1056, pp. 206-217, Nov 2005.
- [7] Kery Bone and S. Mills, *Principles and practice of phytotherapy. Modern herbal medicine.*, 2nd ed., HerbalGram, Ed. Edinburgh London New York Oxford Philadelphia St Louis Sydney Toronto, USA, 2013.
- [8] P. N. Ravindran, K. Babu, and Kandaswamy Sivaraman, *Turmeric: The genus Curcuma*, 1st ed., 2007.
- [9] W. Wongcharoen and A. Phrommintikul, "The protective role of curcumin in cardiovascular diseases," *International journal of cardiology*, vol. 133, no. 2, pp. 145-151, 2009.
- [10] A. J. Ruby, G. Kuttan, K. D. Babu, K. N. Rajasekharan, and R. Kuttan, *Cancer Letters*, vol. 94, no. 1, pp. 79-83, 1995.
- [11] J. L. Funk et al., "Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid aArthritis," *Journal of Natural Products*, vol. 69, no. 3, pp. 351-355, 2006.
- [12] Muhammad Imran et al., "Curcumin and its allied analogues: epigenetic and health perspectives – a review," *Czech Journal of Food Sciences*, vol. 35, no. 4, pp. 285-310, 2017.
- [13] S. Prasad, S. C. Gupta, A. K. Tyagi, and B. B. Aggarval, "Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back," *Biotechnology Advances*, vol. 32, no. 6, pp. 1053-1064, 2014.
- [14] P. Patil, G. K. Jayaprakasha, M. Chidambara, and A. Vikram, "Bioactive compounds: historical perspectives, opportunities, and challenges," *JournalAgriculture-Food Chem.*, vol. 57, no. 18, pp. 8142-8160, 2009.
- [15] S. Dallacqua et al., "New findings on the in vivo antioxidant activity of *Curcuma longa* extract by an integrated (1)H NMR and HPLC-MS metabolomic approach," *Fitoterapia*, vol. 109, pp. 125-131, 2016.
- [16] E. Skrzypczak-Jankun, N. P. Maccabe, S. H. Selman, and J. Jankun, "Curcumin inhibits lipoxygenase by binding to its central cavity: theoretical and X-ray evidence," *International Journal of Molecular Medicine*, vol. 6, no. 5, pp. 521-526, 2000.
- [17] W. Lee et al., "Curcumin and its derivatives: their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century," *Curent Neuropharmacology*, vol. 11, no. 4, pp. 338-378, 2013.
- [18] S. Barbalho, M. Akuri, R. Val, and E. Guiguer, "Reflections about osteoarthritis and *Curcuma longa*," *Pharmacognosy Reviews*, vol. 11, no. 21, pp. 8-12, 2017.
- [19] D. Perrone et al., "Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin," *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 10, no. 5, pp. 1615-1623, 2015.
- [20] B. C. Jordan, C. D. Mock, R. Thilagavathi, and C. Selvam, "Molecular mechanisms of curcumin and its semisynthetic analogues in prostate cancer prevention and treatment," *Life Sciences*, vol. 1, no. 152, pp. 135-144, 2016.
- [21] P. M. Luthra and N. Lal, "ChemInform Abstract: Prospective of curcumin, a pleiotropic signalling molecule from *curcuma longa* in the treatment of Glioblastoma," *Cheminform*, vol. 47, no. 13, March 2016.
- [22] T. Khaliq, M. Sarfraz, and M. Ashraf, "Recent Progress for the utilization of *curcuma longa*, *piper nigrum* and *phoenix dactylifera* seeds against type 2 Diabetes," *West Indian Medical Journal*, vol. 64, no. 5, pp. 527-532, 2016.

- [23] Z. Kalaycioglu, I. Gazioglu, and F. B. Frim, "Comparison of antioxidant, anticholinesterase, and antidiabetic activities of three curcuminoids isolated from *Curcuma longa* L.," *Natural Product Research*, vol. 31, no. 24, pp. 2914-2917, 2017.
- [24] I. A. Packiavathy, S. Priya, S. K. Pandian, and A. V. Ravi, "Inhibition of biofilm development of uropathogens by curcumin – An anti-quorum sensing agent from *Curcuma longa*," *Food Chemistry*, vol. 148, pp. 453-460, 2014.
- [25] A. R. Vanghu, A. Branum, and R. K. Sivamani, "Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on skin health: A systematic review of the clinical evidence," *Phytotherapy Research*, vol. 30, no. 8, pp. 1243-1264, 2016.
- [26] H. Gopinath and K. Karthikeyan, "Turmeric: A condiment, cosmetic and cure.," *Indian Journal of Dermatology, Venereology*, vol. 84, no. 1, pp. 16-21, 2018.
- [27] G. Shathirapathy, P. M. Nair, and S. Hyndavi, "Effect of starch-fortified turmeric bath on psoriasis: a parallel randomised controlled trial," *Focus on Alternative and Complementary Therapies*, vol. 20, no. 3-4, pp. 125-129, 2015.
- [28] A. Mansourian, M. Amanlou, Sh. Shirazian, M. Jahromi, and A. Amirian, "The effect of "Curcuma Longa" topical gel on radiation -induced oral mucositis in patients with head and neck cancer.," *International Journal of Radiation Research*, vol. 13, no. 3, 2015.
- [29] S. Park, E. H. Lee, S. R. Kim, and Y. P. Jang, "Anti-apoptotic effects of *Curcuma longa* L. extract and its curcuminoids against blue light-induced cytotoxicity in A2E-laden human retinal pigment epithelial cells.," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 69, no. 3, pp. 334-340, 2017.
- [30] B. B. Aggarwal and B. Sung, "Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: An age-old spice with modern targets," *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 30, no. 2, pp. 85-94, 2009.
- [31] H. H. Tonnesen, H. D. Vries, J. Karlsen, and G. B. Henegouwen, "Studies on curcumin and curcuminoids IX: Investigation of the photobiological activity of curcumin using bacterial indicator systems," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 76, no. 5, pp. 371-373, 1987.
- [32] K. Priyadarsimi, "Photophysics, photochemistry and photobiology of curcumin: Studies from organic solutions, bio-mimetics and living cells.," *Journal of Photochemistry and photobiology C: photochemistry reviews*, vol. 10, no. 2, pp. 81-95, 2009.
- [33] C. D. Lao et al., "Dose escalation of a curcuminoid formulation," *BMC. Complementary and Alternative Medicine*, vol. 6, no. 10, 2006.
- [34] S. K. Kulkarni, M. K. Bhutani, and M. Bishnoi, "Antidepressant activity of curcumin: Involvement of serotonin and dopamine system.," *Psychopharmacology*, vol. 201, no. 3, pp. 435-442, 2008.
- [35] M. K. Bhutani, M. Bishnoi, and S. K. Kulkarni, "Anti-depressant like effect of curcumin and its combination with piperine in unpredictable chronic stress-induced behavioral, biochemical and neurochemical changes.," *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, vol. 92, no. 1, pp. 39-43, 2009.
- [36] P. Rinwa and A. Kumar, "Piperine potentiates the protective effects of curcumin against chronic unpredictable stress-induced cognitive impairment and oxidative damage in mice," *Brain Research*, vol. 1488, pp. 38-50, 2012.
- [37] Y. Tu et al., "Piperine potentiates the hypocholesterolemic effect of curcumin in rats fed on a high fat diet," *Experimental and Therapeutic Medicine*, vol. 8, no. 1, pp. 260-266, 2014.
- [38] M. M. Yallapu, M. Jaggi, and S. C. Chauhan, "Curcumin nanoformulations: A future nanomedicine for cancer.," *Drug Discovery Today*, vol. 17, no. 1-2, pp. 71-80, 2012.
- [39] Y. Gao et al., "Preparation, characterization, pharmacokinetics, and tissue distribution of curcumin nanosuspension with TPGS as stabilizer.," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 36, no. 10, pp. 1225-1234, 2010.
- [40] N. Aditya, H. Yang, S. Kim, and S. Ko, "Fabrication of amorphous curcumin nanosuspensions using  $\beta$ -lactoglobulin to enhance solubility, stability, and bioavailability.," *Colloids and Surfaces B. Biointerfaces*, vol. 127, pp. 114-121, 2015.
- [41] C. Lu, F. Chang, and D. Hung, "Terpene microemulsions for transdermal curcumin delivery: Effects of terpenes and cosurfactants," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, vol. 82, no. 1, pp. 63-70, 2011.
- [42] L. Zongfa et al., "). Enhancement of curcumin oral absorption and pharmacokinetics of curcuminoids and

- curcumin metabolites in mice," *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, vol. 69, no. 3, pp. 679-689, 2011.
- [43] K. Ahmed, Y. Li, D. J. McClements, and H. Xiao, "Nanoemulsion- and emulsion-based delivery systems for curcumin: Encapsulation and release properties.," *Food Chemistry*, vol. 132, no. 2, pp. 799-807, 2012.
- [44] M. Pandelidou, K. Dimas, A. Georgopoulos, S. Hatziantoniou, and C. Demetzos, "Preparation and Characterization of Lyophilised EGG PC Liposomes Incorporating Curcumin and Evaluation of Its Activity Against Colorectal Cancer Cell Lines," *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, vol. 11, no. 2, pp. 1259-1266, 2011.
- [45] S. Barui, S. Saha, G. Mondal, S. Haseena, and A. Chaudhuri, "Simultaneous delivery of doxorubicin and curcumin encapsulated in liposomes of pegylated RGDK-lipopeptide to tumor vasculature," *Biomaterials*, vol. 35, no. 5, pp. 1643-1656, 2014.
- [46] K. Berging, S. Suljakovic, N. Skalko-Basnet, and A. Kristl, "Mucoadhesive liposomes as new formulation for vaginal delivery of curcumin," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 87, no. 1, pp. 40-46, 2014.
- [47] V. S. Gota et al., "Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers," *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 58, no. 4, pp. 2095-2099, 2010.
- [48] V. Kakkar, S. Singh, D. Singla, and I. P. Kaur, "Exploring solid lipid nanoparticles to enhance the oral bioavailability of curcumin," *Molecular Nutrition & Food Research*, vol. 55, no. 3, pp. 495-503, 2010.
- [49] T. Loftsson, D. Hreinsdottir, and M. Masson, "Evaluation of cyclodextrin solubilization of drugs. International Journal of Pharmaceutics," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 302, no. 1-2, pp. 18-28, 2005.
- [50] D. Chirio et al., "Influence of  $\alpha$ - and  $\gamma$ - cyclodextrin lipophilic derivatives on curcumin-loaded SLN," *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, vol. 65, no. 3-4, pp. 391-402, 2009.
- [51] P. R. Dandawate et al., "Inclusion Complex of Novel Curcumin Analogue CDF and  $\beta$ -Cyclodextrin (1:2) and Its Enhanced In Vivo Anticancer Activity Against Pancreatic Cancer," *Pharmaceutical Research*, vol. 29, no. 7, pp. 1775-1786, 2012.
- [52] P. K. Mohan, G. Sreelakshmi, C. Muraleedharan, and R. Joseph, "Water soluble complexes of curcumin with cyclodextrins: Characterization by FT-Raman spectroscopy," *Vibrational Spectroscopy*, vol. 62, pp. 77-84, 2012.