

SONDERDRUCK

Vitaresorp® Bioverfügbarkeitsstudie

 Iris Publishers

**NEW SELF-ASSEMBLING FORMULATION TECHNOLOGY
IMPROVES TRANSEPITHELIAL TRANSPORT OF CURCUMINOIDS IN
VITRO AND IS CAPABLE TO SUPPORT THE RISING WISHES
FOR SUSTAINABLE VEGAN NUTRITION**

Patentierte Vitaresorp® Technologie

Natürlich, sicher, effektiv mit einer 5,9-fach
höheren Bioverfügbarkeit als herkömmliche
Produkte.



Verfasst von

Karin Engelhart Jentsch

BioTeSys GmbH, Schelztorstraße 54-56, 73728 Esslingen, Deutschland

Veröffentlichtes Datum

November 10, 2021

Veröffentlicht im Journal of

Archiv für Biomedizinische Technik und Biotechnologie

Iris Publishers, LLC 315
Montgomery Street San
Francisco, CA 94104,
USA



Neue selbstorganisierende Formulierungstechnologie verbessert den transepithelialen Transport von Curcuminoiden in vitro und kann den steigenden Wunsch nach nachhaltiger veganer Ernährung unterstützen

Karin Engelhart Jentzsch^{1*}, Stephanie Krueckeberg² und Tobias F Singer²

¹BioTeSys GmbH, Schelztorstraße 54-56, 73728 Esslingen, Deutschland

²Qineva GmbH, Am Gleis 3, 92521 Schwarzenfeld, Deutschland

***Berichterstattender Autor:** Karin Engelhart Jentzsch, BioTeSys GmbH, Schelztorstrasse 54-56, 73728 Esslingen, Deutschland.

Empfangenes Datum: September 24, 2021

Veröffentlichungsdatum: Oktober 11, 2021

Abstrakt

Die relative Bioverfügbarkeit von lipophilen Nahrungsergänzungsmitteln hängt weitgehend vom Verabreichungssystem ab. Dies gilt insbesondere für Curcumin, das aus der Kurkumawurzel (*Curcuma longa* L.) gewonnen wird und aufgrund seiner antioxidativen, entzündungshemmenden und anderen beschriebenen gesundheitsfördernden Eigenschaften immer beliebter wird. In der vorliegenden Studie stellen wir eine neue Technologie als Verabreichungssystem für lipophile Verbindungen vor, die Vitaresorp®-Technologie. Die Technologie basiert auf der Verwendung spezieller Phospholipide, die als Träger für die aktiven Komponenten in einer ölbasierten Formulierung dienen. Die Technologie macht sich die Fähigkeit von Phospholipiden zunutze, spontan Mizellen in einer wässrigen Umgebung zu bilden, wie sie bei der Magen-Darm-Passage natürlich vorkommt. Die Verwendung von Phospholipiden auf Pflanzenbasis unterstützt den zunehmenden Wunsch nach einer nachhaltigen veganen Ernährung. In dieser Studie präsentieren wir vergleichende Daten für den transepithelialen Transport von Curcuminoiden unter Verwendung der neuen Technologie mit verschiedenen Phospholipiden oder Pulver durch das Epithel des weit verbreiteten CaCo-2-Zellmodells nach einer in vitro-Simulation des Verdauungsprozesses. Die Ergebnisse zeigen die Bildung von Partikeln in Nanogröße mit verbesserter Adhärenz an Darmzellen und einen bis zu 6-fach verbesserten transepithelialen Transport von Curcuminoiden im Vergleich zu Pulver, wenn sie mit der Vitaresorp®-Technologie verabreicht werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass das Prinzip dieser Formulierungstechnologie auch auf andere lipophile pflanzliche Inhaltsstoffe mit einer langen Geschichte der sicheren Verwendung, die für die Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel obligatorisch ist, oder auf Mikronährstoffe mit geringer In-vivo-Bioverfügbarkeit wie Eisen angewendet werden kann. Eine weitere Überprüfung unserer Ergebnisse auf der Grundlage klinischer Studien wird empfohlen.

Schlüsselwörter: Nanoemulsion; Selbstassemblierung; Bioverfügbarkeit; CaCo-2-Modell; Curcuminoid; Mikronährstoffe; Vitamine

Abkürzungen: MTT: Methylthiazolyldiphenyl-Tetrazolium Bromid; MEM: Minimal Essentielles Medium; FBS: Fötale Rinderserum; NEA: Nicht Essentielle Aminosäuren; PMSF: Phenyl Methyl Sulfonyl Fluorid; TEER: Transepithelialer Elektrischer Widerstand; CC: Curcumin; DMCC: Desmethoxy Curcumin; BDMCC: Bisdemethoxy Curcumin; THCC: Tetrahydrocurcumin; HPLC: Hochleistungsflüssigkeitschromatographie; UHPLC: Ultrahochleistungsflüssigkeitschromatographie

Einführung

Die Verdauungsprozesse des Menschen sind komplex und werden hauptsächlich durch den Energiestatus des Organismus bestimmt [1-3]. Die Aufnahmekapazität von lipophilen und bestimmten hydrophilen Mikronährstoffen ist im menschlichen Organismus begrenzt, da die Transitzeit der verdauten

Nahrungsmasse im Darm kurz ist und somit die Bindung und Aufnahme dieser Mikronährstoffe durch die Darmschleimhaut eingeschränkt ist [4,5].

Es ist bekannt, dass lipophile Nährstoffe im menschlichen Darm schlecht resorbiert werden und dass sie durch die Galle gelöst werden müssen.

Salze, um Mizellen zu bilden und so für die Absorption verfügbar zu machen. Darüber hinaus werden für die Lipidresorption auch Enzyme benötigt, die im Speichel, im Magen und in der Bauchspeicheldrüse gebildet werden. Infolgedessen sind Aufnahme und Resorption von Lipiden störanfällig, und es gibt zahlreiche Ursachen, die zu einer verminderten Aufnahme fettlöslicher Nahrungsbestandteile führen [4,5]. Aber nicht nur lipophile Nährstoffe sind anfällig für eine Malabsorption, auch die Aufnahme spezifischer Mikronährstoffe wie Eisen ist extrem störanfällig. Eisen wird größtenteils nur in den ersten 30 cm des Dünndarms absorbiert und folgt einem regulierten Absorptionsprozess [6,7].

Um die Aufnahme von fett- oder wasserlöslichen Wirkstoffen im menschlichen Darm zu verbessern, gibt es bereits eine Reihe von Ansätzen, darunter auch die Verwendung von mizellaren Nanopartikeln [8-10]. Der Einsatz von Nanopartikeln, insbesondere in der Ernährung, wird jedoch oft kontrovers diskutiert [11], so dass hier weiterer Forschungsbedarf besteht. Der Einsatz von Phospholipiden als Trägermaterial wird in der pharmazeutischen Industrie seit langem praktiziert [8,12], aber auch für Nahrungsergänzungsmittel gibt es interessante Ansätze (unter der Patentnummer EP 3473240, registriert am 30.10.2020, wurde ein Verfahren beschrieben, mit dem u.a. schwer aufnehmbare Mineralstoffe wie Eisen für den Organismus besser verfügbar gemacht werden können). Gleichzeitig eröffnet dies die Möglichkeit, solche Stoffe bei gleicher oder besserer Aufnahmefähigkeit in geringerer Dosis einzusetzen, so dass die Belastung für den Organismus reduziert wird. Ein ebenfalls schlecht resorbierbarer pflanzlicher Inhaltsstoff ist Curcumin, das aus der Kurkumawurzel (*Curcuma longa* L.) gewonnen wird. Curcumin wurde in den letzten Jahren intensiv erforscht und wird unter anderem als Pflanzenfarbstoff in der Lebensmittelindustrie, aber auch als Gewürzbestandteil verwendet [13]. Als Vertreter der pflanzlichen Polyphenole hat es nicht nur einen färbenden Charakter, sondern auch nachweislich antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften [14- 17], was es nicht nur für die Pharmaindustrie, sondern auch für Nahrungsergänzungsmittel interessant macht. Allerdings ist Curcumin nicht wasserlöslich und nur begrenzt fettlöslich und zeichnet sich daher durch eine schlechte Bioverfügbarkeit aus. In jüngster Zeit wurden zahlreiche Methoden angewandt, um die Bioverfügbarkeit von Curcumin zu verbessern, vom Zusatz von Piperin über die Emulgierung mit Hilfe von Polysorbaten bis hin zur liposomalen Verkapselung der Substanz [18-20].

Die hier vorgestellte Technologie basiert auf der Verwendung spezieller Phospholipide aus verschiedenen pflanzlichen oder tierischen Quellen, die als Träger für die aktiven Komponenten in einer Formulierung auf Ölbasis dienen. Die Technologie macht sich die Fähigkeit der Phospholipide zunutze, in wässriger Umgebung Mizellen (winzige kugelförmige Aggregate mit einer hydrophilen Hülle und einem lipophilen Inneren) zu bilden. Dies

geschieht während des Verdauungsprozesses im Magen-Darm-Trakt, so dass die Formulierung selbst keine Nanopartikel enthält.

Grundlage der neuen Technologie ist der gezielte Einsatz von Scherkräften und Temperatur in bestimmten Verhältnissen und bestimmten Zeiträumen sowie die Verarbeitung unter Luftabschluss. Dadurch werden verbesserte

Die Bioverfügbarkeit kann durch die Bindung der aktiven Komponenten an die Bindungsstellen der Phospholipide erreicht werden. Diese Kombination aus Phospholipiden in öliger Suspension und Wirkstoffen bildet dann bei der Freisetzung in das wässrige Milieu im Magen und Dünndarm Mizellen oder Liposomen. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit den Transportzellen der Fettverdauung (u. a. den Chylomikronen, deren Bausteine Phospholipide und Cholesterin sind) können diese Mizellen oder Liposomen die Anheftung an die Darmwand und die Freisetzung ins Gewebe fördern. Dank der Formulierung auf Ölbasis und der biochemischen Reaktion im Verdauungstrakt ist das Vorhandensein von Gallensäuren (die als Emulgatoren für die Verdauung von Nahrungsfetten unerlässlich sind) für die Bildung von Mizellen nicht zwingend erforderlich.

Um die Wirkungsweise dieser neuen Formulierungstechnik zu fördern, haben wir den Transport von Curcuminoiden durch eine Epithelschicht in einem weit verbreiteten CaCo-2-Zellmodell nach einer in vitro-Simulation des Verdauungsprozesses untersucht. Die Wirksamkeit des transepithelialen Transports wurde zwischen einem kommerziellen pulverförmigen Curcumin-Extrakt und Curcumin, das mit der neuen Formulierung auf der Basis von Krillöl sowie auf der Basis von Sonnenblumenlecithin verarbeitet wurde, verglichen.

Materialien und Methoden

Chemikalien und Zelllinie

Kurkumapulver wurde von Chem2Market (Hamburg, Deutschland) bezogen; Ascorbylpalmitat wurde von BTSA (Madrid, Spanien) bezogen. Kapseln mit einer Curcuminoid-Ascorbylpalmitat-Formulierung wurden von Qineva (Schwarzenfeld, Deutschland) bereitgestellt. Mucin, Trypsin, Pepsin, Gallenextrakt, Pankreatin, Methylthiazolyldiphenyltetrazoliumbromid (MTT) und alle anderen Chemikalien wurden von Sigma Aldrich (Deisenhofen, Deutschland) bezogen. Minimales essentielles Medium (MEM), fötales Rinderserum (FBS), nicht-essentielle Aminosäuren (NEA), Penicillin/Streptomycin und Trypsin/EDTA-Lösung wurden von PAN Biotech (Aidenbach, Deutschland) bezogen. Caco-2-Zellen (ATCC® HTB-37™), eine humane Kolon-Adenokarzinom-Zelllinie, wurden von der American Type Culture Collection (Manassas, USA) bezogen.

Zellkultur

Caco-2-Zellen wurden wie vom Zellhersteller beschrieben gehalten. Das Kulturmedium bestand aus MEM, ergänzt mit 20% fötalem Rinderserum, 1% NEA, 100 U/mL Penicillin und 100 µg/mL Streptomycin. Zur Vermehrung wurden die Zellen in einem Inkubator unter normalen Bedingungen (37°C, 5% CO₂) bis zu einer Konfluenz von 80% kultiviert. Das Kulturmedium wurde zweimal pro Woche gewechselt. Zur Subkultivierung wurden die Zellen mit Trypsin/EDTA-Lösung geerntet und in zellkulturbehandelten Petrischalen in einer Dichte von 1x10⁴ Zellen/cm² ausgesät.

Formulierung von lipophilen Inhaltsstoffen

Curcumin und Ascorbylpalmitat wurden unter Verwendung einer selbstorganisierenden Formulierungstechnologie verbessert den transepithelialen Transport von Curcuminoiden in vitro und ist in der Lage, den steigenden Wunsch nach nachhaltiger veganer Ernährung zu unterstützen. Arch Biomed Eng & Biotechnol. 6(1): 2021. ABEB.MS.ID.000632. DOI: [10.33552/ABEB.2021.06.000632](https://doi.org/10.33552/ABEB.2021.06.000632).

die markeneigene Formulierung (Vitaesorp®), die Phospholipide aus Krillöl oder Sonnenblumenlecithin enthält und in Kapseln verpackt ist. Eine Kapsel Curcumin + Ascorbylpalmitat (520 mg) enthält: 60 mg Curcumin in Krillöl plus 60 mg Ascorbylpalmitat oder 100 mg Curcumin in Sonnenblumenlecithin plus 60 mg Ascorbylpalmitat.

Durchführung der In-vitro-Tests

In vitro-Verdauung

Da bekannt ist, dass pflanzliche Inhaltsstoffe während der Magen-Darm-Passage einem Stoffwechsel unterliegen und dieser Stoffwechsel manchmal notwendig ist, um physiologisch aktive Metaboliten freizusetzen, wurden Curcumin-Pulver und -Kapseln einer Simulation von Magen-Darm-Prozessen unterzogen, die die enzymatischen Bedingungen und pH-Veränderungen während der Magen-Darm-Passage nachahmt. Mögliche metabolische Veränderungen des Testprodukts können so erfasst werden und entsprechen eher der In-vivo-Situation.

Zum besseren Vergleich der Testprodukte wurde die Curcumin-Konzentration auf 100 mg Curcumin/120 ml Verdauungslösung standardisiert. Daher wurde die entsprechende Menge an Kapselinhalt oder Pulver zu 120 ml einer wässrigen Mucin-Pepsin-Lösung mit einem pH-Wert von 2,0 hinzugefügt, was einer Mahlzeit entspricht. Die Lösungen wurden 2 Stunden lang bei 37°C unter ständigem Rühren bebrütet. Danach wurden die Bedingungen durch Zugabe von Trypsin, Pankreatin und Gallensalzen auf Darmbedingungen umgestellt und der pH-Wert auf 7,5 eingestellt. Die Lösungen wurden weitere 4 Stunden bei 37 °C unter ständigem Schütteln bebrütet. Am Ende dieser Inkubationszeit wurden Proteinase-Inhibitor-Cocktail und PMSF zugegeben, um die Verdauungsenzyme zu inaktivieren. Parallel dazu wurde eine Verdauungslösung ohne Testprodukt verarbeitet, die als Verdauungskontrolllösung diente. Alle erhaltenen Verdauungslösungen wurden dann mit Kulturmedium weiter verdünnt, um geeignete Konzentrationen für den Bioverfügbarkeitstest an Caco-2-Darmepithelmodellen zu erhalten, wie in den Versuchen angegeben.

Lebensfähigkeit der Zellen

Die Arbeitskonzentrationen der in den transepithelialen Transportexperimenten verwendeten Verdauungslösungen wurden vor Beginn des Hauptexperiments auf der Grundlage ihrer Auswirkungen auf die Lebensfähigkeit der Zellen bestimmt. Caco-2-Zellen wurden 4 Stunden lang mit fünf verschiedenen Konzentrationen jeder erhaltenen Verdauungslösung (6,3 - 100 %) inkubiert. Die Lebensfähigkeit wurde anschließend mit Hilfe des Assays zur Umwandlung von Resazurin (7-Hydroxy-3H-Phenoxazin-3-on 10-Oxid) in Resorufin (7-Hydroxy-3H-Phenoxazin-3-on) durch aerobe Atmung metabolisch aktiver Zellen und Fluoreszenzmessung bei 560 nm ex/ 590 nm em bestimmt.

Caco-2-Modell für den transepithelialen Transport

Zitat: Karin Engelhart Jentzsch, Stephanie Krueckeberg, Tobias F Singer. Neue selbstorganisierende Formulierungstechnologie verbessert den transepithelialen Transport von Curcuminoiden in vitro und ist in der Lage, den steigenden Wunsch nach nachhaltiger veganer Ernährung zu unterstützen. Arch Biomed Eng & Biotechnol. 6(1): 2021. ABEB.MS.ID.000632. DOI: [10.33552/ABEB.2021.06.000632](https://doi.org/10.33552/ABEB.2021.06.000632).

Für die Untersuchungen zum Transport von Curcuminoiden und Ascorbinsäure durch das Caco-2-Epithel wurden die Caco-2-Zellen auf ThinCert™-Filtermembraneinsätze (Greiner Bio-

105/Vertiefung. Die Zellen wurden über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen zu polarisierten Zellen differenziert. Der Grad der Differenzierung wurde regelmäßig durch Messungen des transepithelialen elektrischen Widerstands (TEER) mit einem EVOM-Epithelvolt/ohm-Meter (WPI, USA) überprüft. Die Modelle galten bei einem Widerstand von $>300\Omega\cdot\text{cm}^2$ als differenziert.

Um die Transportgeschwindigkeit der verschiedenen Curcuminoiden und der Ascorbinsäure zu untersuchen, wurden differenzierte Caco-2-Modelle 4 Stunden lang mit einer Verdauungslösung jedes Testprodukts (20 %, 10 %, 5 %) supplementiert. Nicht supplementierte Modelle und die Supplementierung mit einer Kontrollverdauungslösung dienten als Kontrollen. Nach der Inkubationszeit wurden Proben aus dem basolateralen Kompartiment entnommen und bis zur Analyse des Gehalts an Curcumin (CC), Desmethoxycurcumin (DMCC), Bisdemethoxycurcumin (BDMCC) und Tetrahydrocurcumin (THCC) bei $-20\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert.

Analytik

Mediumproben (300 µL) wurden mittels HPLC-Methode auf CC, DMCC, BDMCC und THCC untersucht, wie an anderer Stelle beschrieben (21). Die Mediumproben wurden kurz mit 0,1 % Ameisensäure in Acetonitril (1:1) versetzt und nach ausgiebigem Mischen bei $24\text{ }^\circ\text{C}$ für 5 Minuten bei 12000xg zentrifugiert. Die Analyse erfolgte mittels LC-MS/MS (Waters XEVO TQS-micro, Waters Cooperation, Milford MA, USA) im positiven MRM-Modus für THCC und mittels UV-DAD (Acquity eLambda PDA, Waters Cooperation, Milford MA, USA) für CC, DMCC und BDMCC. Die Trennung erfolgte auf einer Waters Acquity H-Class UHPLC, die mit einer Waters BEH C18-Säule (1,7 µm, 2,1 x 50 mm) und einem isokratischen Fluss von 0,5 ml/min aus 55 % Ameisensäure (0,1 %) und 45 % Acetonitril ausgestattet war.

Die Gesamt-Ascorbinsäure wurde mit einem bei der BioTeSys GmbH akkreditierten RP-HPLC-Verfahren (Waters 717+ Autosampler, Waters 515 HPLC-Pumpe, Waters Kooperation, Milford MA, USA) nach DIN EN ISO/IEC 17025 mit isokratischer Elution und coulometrischer Detektion (ESA Coulochem II, ESA Biosciences, Chelmsford MA, USA) analysiert.

Statistik

Alle Experimente wurden zweimal unabhängig voneinander mit jeweils drei Exemplaren durchgeführt. Die Daten sind als Mittelwert \pm SD angegeben. Die statistische Analyse erfolgte durch eine einseitige Varianzanalyse (ANOVA), gefolgt von einem Dunnett-Vergleichsverfahren. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Softwarepaket GraphPad Prism (Version 5.04, GraphPad Software, Inc.) durchgeführt. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

Berechnung des scheinbaren Durchlässigkeitskoeffizienten

Die transepitheliale Transporteffizienz der Prüfsubstanzen vom apikalen zum basolateralen Kompartiment wurde durch Berechnung des scheinbaren Permeabilitätskoeffizienten (Papp)

nach Gebhardt (21) verglichen. In der vorliegenden Arbeit: Karin Engelhardt Jentzsch, Stephanie Krueckeberg, Tobias F. Singer. Neue selbstorganisierende Formulierungstechnologie verbessert den transepithelialen Transport von Curcuminoiden in vitro und ist in der Lage, den steigenden Wunsch nach nachhaltiger veganer Ernährung zu unterstützen. Arch Biomed Eng & Biotechnol. 6(1): 2021. ABEB.MS.ID.000632. DOI: [10.33552/ABEB.2021.06.000632](https://doi.org/10.33552/ABEB.2021.06.000632).

(VA) ist 2 mL, die Oberfläche der porösen Membran (Area) ist 4,52 cm², die Inkubationszeit beträgt 14400 Sekunden. Die Konzentrationen der Prüfsubstanz am Ende des Experiments im basolateralen Kompartiment ([drug]acceptor) und die Anfangskonzentration der Prüfsubstanz, die zu Beginn auf der apikalen Seite aufgebracht wurde ([drug]initial, donor), wurden wie beschrieben analysiert.

Ergebnis

Um die Wirksamkeit der neuen Formulierungstechnik zu zeigen, haben wir den Grad der Absorption von schwer wasserlöslichen Curcuminoiden und Ascorbylpalmitat, die in Phospholipiden pflanzlicher und tierischer Herkunft gelöst sind, mit der Vitaresorp®-Technologie in einem Caco-2-Modell untersucht. Die Korrelation der in Caco-2-Zellen erzielten Ergebnisse mit In-vivo-Daten ist gut etabliert, so dass dieses Modell häufig zur Untersuchung des transepithelialen Transports durch den Darm verwendet wird.

Schleimhautepthelien für oral verabreichte Inhaltsstoffe [22]. Um den Einfluss von enzymatischen und pH-Änderungen auf den Stoffwechsel und die Stabilität des Produkts während der Magen-Darm-Passage zu bestimmen, simulierten wir die enzymatischen und pH-Änderungen in vitro, bevor wir die Lösungen auf die Caco-2-Modelle auftrugen.

Partikelbildung

Die basische Curcumin- und Ascorbylpalmitatformulierung Vitaresorp® enthält Phospholipide aus Krillöl oder Sonnenblumenlecithin und ist somit praktisch wasserfrei. Die Bildung von Mizellen erfolgt nach dem Auflösen des Inhalts durch die Vorgänge im Magen-Darm-Trakt. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen die Partikelgrößenverteilung von Curcumin in Sonnenblumenlecithin oder Krillöl nach der Solubilisierung. Die mittlere Teilchengröße in Sonnenblumenlecithin beträgt 98,8 nm und in Krillöl 45 nm (Abbildung 1,2).

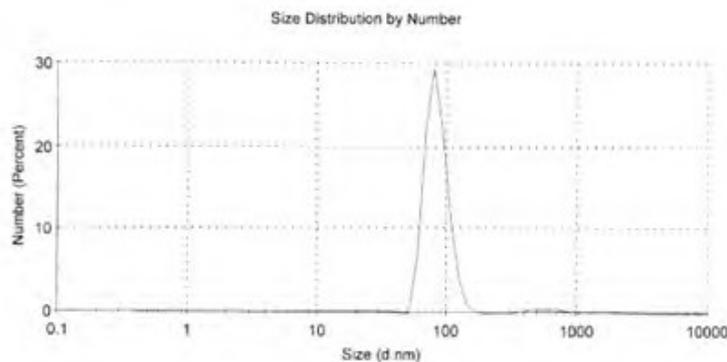


Abbildung 1: Partikelgrößenverteilung von Vitaresorp Curcumin in Sonnenblumenlecithin, resuspendiert in Wasser. Partikelmessung mit Malvern Zetasizer Nano Series Nano ZS und neolab Küvette Makro PS.

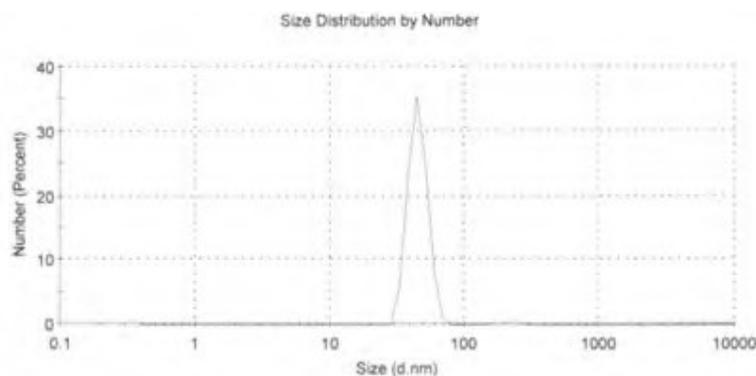


Abbildung 2: Partikelgrößenverteilung von Vitaresorp Curcumin in Krillöl, resuspendiert in Wasser. Partikelmessung mit Malvern Zetasizer Nano Series Nano ZS und neolab Küvette Makro PS.

Lebensfähigkeit der Zellen

Vor Beginn der Tests zum transepithelialen Transport wurde die Lebensfähigkeit von Caco-2 unter Zugabe einer Verdauungslösung von Curcumin

+ Der Gehalt an Ascorbylpalmitat-Pulver oder -Kapseln wurde nach einer 4-stündigen Exposition bestimmt. Die Lebensfähigkeit

wurde für vier Konzentrationen zwischen 50 % und 6,25 % Digest im Medium mittels Resazurin-Assay untersucht. Der Kontrollaufschluss ohne Wirkstoff hatte keinen Einfluss auf die Zellen.

Lebensfähigkeit. Ein 50%ige Verdau von Curcumin + Ascorbylpalmitat-Zubereitungen verringerte jedoch die Lebensfähigkeit der Zellen in allen Testgruppen fast vollständig. Die Lebensfähigkeit in Caco-2-Kulturen, die mit einem 25%igen Verdau des Kapselinhalts behandelt wurden, lag ebenfalls bei <75% der Kontrolle. (Abbildung 3). Auf der Grundlage dieser Ergebnisse wurden die Testkonzentrationen für die transepitheliale Transportprüfung auf 15%ige Verdauungslösung jeder Testverbindung im Medium festgelegt (Abbildung 3).

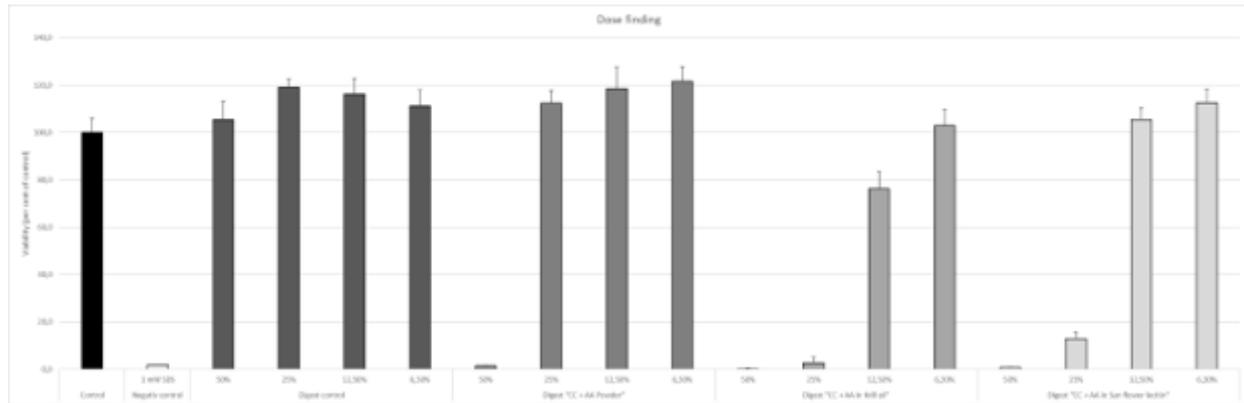


Abbildung 3: Dosisfindung in CaCo-2-Zellen nach 4-stündiger Inkubation mit der jeweiligen Zubereitung von Curcumin (CC) und Ascorbinsäure (AA). Werte angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (SD); n=6.

Transepithelialer Transport

- Die Gesamtkonzentration von Curcuminoid und Ascorbinsäure im Ergänzungsmedium des apikalen Kompartiments wurde zu Beginn des Versuchs bestimmt.
- Die Gesamtascorbinsäurekonzentration betrug 4,0 µM in der Krillölgruppe, 2,9 µM in der Sonnenblumenlecithingruppe und 6,9 µM in der Pulvergruppe.
- Die Gesamtkonzentration an Curcuminoiden betrug 73,7 µg/ml in der Krillölgruppe, 26,5 µg/ml in der Sonnenblumenlecithingruppe und 57,3 µg/ml in der Pulvergruppe.
- Daher sind die Verluste an Gesamtcurcuminoiden nach dem Verdauungsprozess wurde in jeder Gruppe beobachtet und war am stärksten bei Sonnenblumen

Lecithin-Formulierungsgruppe.

- In der Kontrollverdauungslösung und dem Zellkulturmedium war kein Curcuminoid- oder Ascorbinsäuregehalt nachweisbar.

Vor Beginn der Transportstudie wurde das Curcuminoidprofil im Ergänzungsmedium untersucht. Hauptcurcuminoid in allen Testlösungen war CC mit 77,7% aller Curcuminoiden in der Krillölformulierung, 74,3% in der Sonnenblumenlecithinformulierung und 77,3% im Pulver. Der DMCC-Gehalt lag zwischen 15,9% und 16,5% und der BDMCC-Gehalt betrug 5,7% in der Krillöl-Formulierung, 9,8% in der Sonnenblumenlecithin-Formulierung und 6,2% im Pulver. In allen curcuminhaltigen Gruppen wurden jedoch auch geringe Mengen an THCC nachgewiesen, die möglicherweise auf Redoxreaktionen mit Ascorbylpalmitat zurückzuführen sind (Tabelle 1).

Tabelle 1: Anteil der Curcuminoiden im Ergänzungsmedium. Tetrahydrocurcumin (THCC), Curcumin (CC), Demethoxycurcumin (DMCC), Bisdemethoxycurcumin (BDMCC); n.d. = nicht nachweisbar. Mittelwert und Standardabweichung (SD); n=2.

	THCC (%)	CC (%)	DMCC (%)	BDMCC (%)
Kontrolle Verdauung	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
CC in Krillöl	0.1	77.7	16.5	5.7
CC in Sonnenblumenlecithin	0.1	74.3	15.9	9.8
CC-Pulver	0.1	77.3	16.4	6.2
Mittel	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

Der transepitheliale Transport und die Lebensfähigkeit von CaCo-2 unter Zugabe von curcumin- und ascorbylpalmitathaltigen Verdauungslösungen wurden nach einer 4-stündigen Exposition untersucht. Der transepitheliale Transport von Curcuminoiden war durch die neue Formulierung im Vergleich zum Curcuminpulver erhöht. Darüber hinaus wurde eine Verschiebung der Metabolisierung in Richtung BDMCC und THCC beobachtet. Im basolateralen Medium betrug der Curcuminoidanteil ca. 54% BDMCC, ca. 22% CC, 12-17% DMCC und 7-9% THCC (Abbildung 4).

Um die Wirksamkeit des transepithelialen Transports zu vergleichen

von Curcuminoiden durch die Caco 2 Modelle wurde der scheinbare Permeabilitätskoeffizient Papp berechnet. Wie aus Abbildung 4 hervorgeht, war der transepitheliale Transport der gesamten Curcuminoiden in Kulturen, die mit dem nach der neuen Technologie verpackten Curcumin ergänzt wurden, signifikant höher als in Pulver. Der Papp für Gesamtcurcuminoiden aus Sonnenblumenlecithin war 6-fach und aus Krillöl 3-fach höher als bei Pulver. Allerdings gibt es auch bei der neuen Technologie einen signifikanten Unterschied in Bezug auf das verwendete Lipid. Der Papp für Sonnenblumenlecithin ist deutlich höher als der für Krillöl (Abbildung 5).

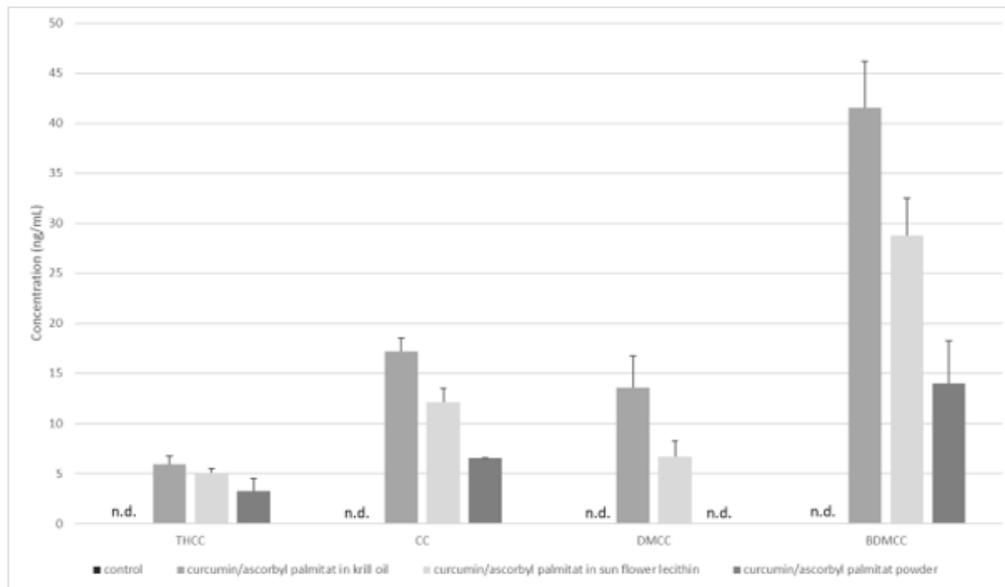


Abbildung 4: Curcuminoid-Konzentration im basolateralen Kompartiment nach 4-stündiger Inkubation mit der jeweiligen Zubereitung. Tetrahydro-Curcumin (THCC), Curcumin (CC), Demethoxy-Curcumin (DMCC), Bisdesmethoxy-Curcumin (BDMCC); n.d. = nicht nachweisbar. Mittelwert und Standardabweichung (SD); n=6.

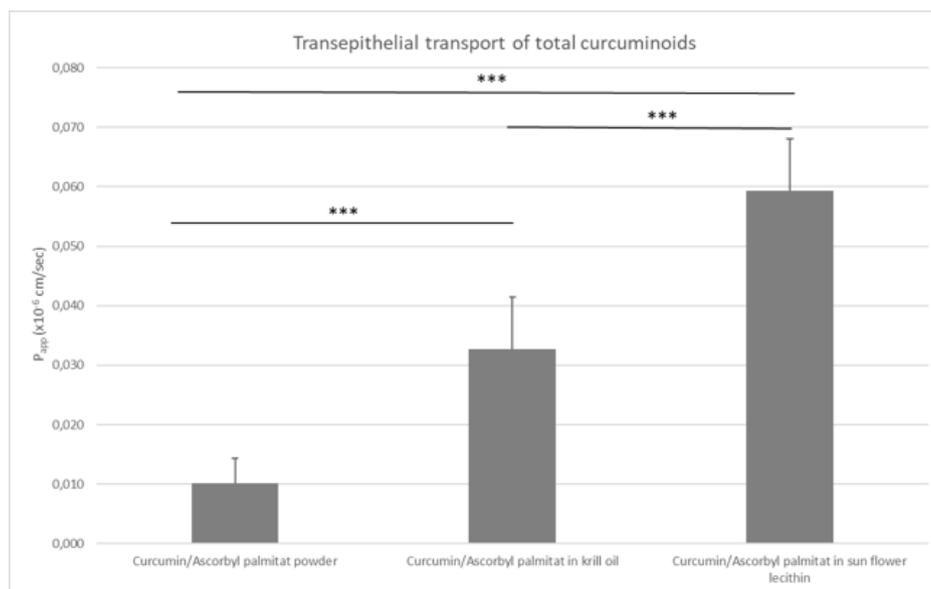


Abbildung 5: Scheinbarer Permeabilitätskoeffizient Papp für die gesamten Curcuminoiden nach 4-stündiger Inkubation mit der jeweiligen Zubereitung. Werte angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung (SD); n=6. Signifikanz berechnet mit einseitiger ANOVA und Tukey-Posttest; ***=p<0,01

Was den transepithelialen Transport der einzelnen Curcuminoiden durch die Caco-2-Modelle anbelangt, so war der scheinbare Permeabilitätskoeffizient von CC und BDMCC im Krill erhöht.

Ölformulierungsgruppe und Sonnenblumenlecithin-formulierungsgruppe durch den Einsatz der neuen Technologie (Tabelle 2).

Tabelle 2: Scheinbarer Permeabilitätskoeffizient Papp von Curcumin (CC), Dimethoxycurcumin (DMCC), Bisdesmethoxycurcumin (BDMCC). Die Werte sind als Mittelwert angegeben (n=6).

	Papp-Pulver x 10 ⁻⁶ cm/s	Papp-Krillöl x10 ⁻⁶ cm/s	Papp-Sonnenblumenlecithin x 10 ⁻⁶ cm/s
CC	0.006	0.009 ± 0.002	0.019 ± 0.003
DMCC	0.094	0.035 ± 0.013	0.048 ± 0.016
BDMCC	0.126 ± 0.733	0.303 ± 0.052	0.351 ± 0.084
Curcuminoiden insgesamt	0.010 ± 0.004	0.033 ± 0.009	0.059 ± 0.009

Die neue Technologie wurde speziell für den Transport von lipophilen Substanzen entwickelt. Es können jedoch auch Zusatzstoffe zu Stabilitäts- oder Schutzzwecken hinzugefügt werden. In unserer Studie wurde Ascorbylpalmitat zu Schutzzwecken hinzugefügt. Wie in Abbildung 6 zu sehen ist, wurde Ascorbinsäure

Konzentration im basolateralen Kompartiment war in der Pulvergruppe am höchsten. Die neue Technologie führte jedoch nicht zu signifikanten Unterschieden beim transepithelialen Transport von Ascorbinsäure (Abbildung 6).

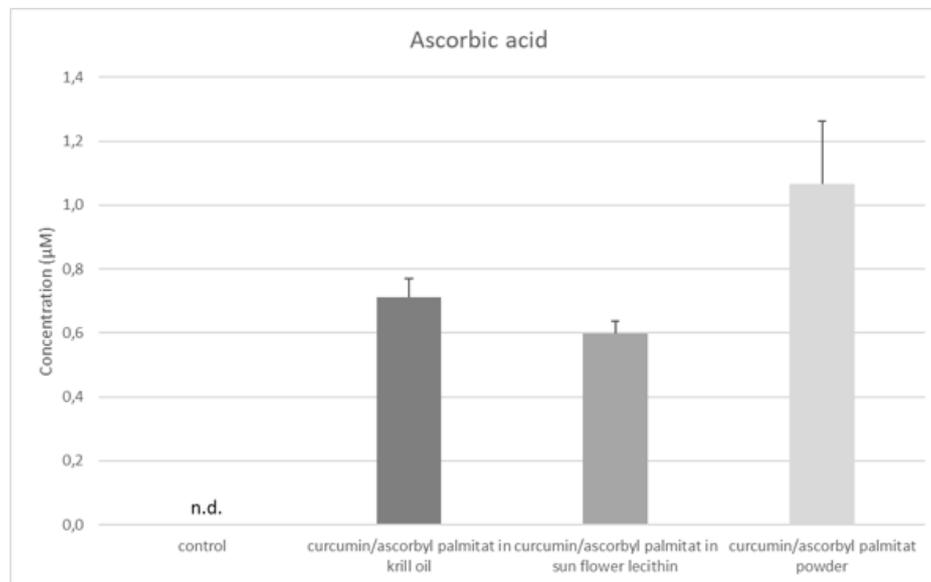


Abbildung 6: Ascorbinsäurekonzentration im basolateralen Kompartiment nach 4 Stunden Inkubation mit dem jeweiligen Präparat. n.d. = nicht nachweisbar. Werte angegeben als Mittelwert und Standardabweichung (SD); n=6.

Was die Papp-Werte betrifft, so behinderte die Formulierung den transepithelialen Transport der wasserlöslichen Form jedoch nicht

Ascorbinsäure, wie die Papp-Werte zeigen, die mit denen des Pulvers vergleichbar oder sogar etwas höher sind (Tabelle 3).

Tabelle 3: Scheinbarer Permeabilitätskoeffizient Papp für Ascorbinsäure Papp Krillöl.

	Papp Krillöl x 10-6 cm/s	Papp-Sonnenblumenlecithin x 10-6 cm/s	Papp-Pulver x 10-6 cm/s
Ascorbinsäure	5.434 ± 0.448	6.353 ± 0.413	4.721 ± 0.864

Diskussion

Ziel dieses Projekts war es, die Wirksamkeit einer neuen Formulierungstechnik für lipophile Lebensmittelzutaten wie Curcumin zu bewerten. Nahrungsergänzungsmittel erfreuen sich in den letzten Jahrzehnten zunehmender Beliebtheit, insbesondere natürliche Produkte wie kurkuminhaltiges Kurkumapulver. Kurkumapulver stieß auf besonderes Interesse, da den wichtigsten polyphenolischen Inhaltsstoffen Curcumin, Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin zahlreiche gesundheitsfördernde Eigenschaften wie antioxidative und entzündungshemmende Eigenschaften zugeschrieben werden [14,23-25]. Die schlechte Wasserlöslichkeit und die daraus resultierende schlechte Bioverfügbarkeit [26] führten zu einer Vielzahl von Formulierungen, darunter Nanopartikel, Liposomen, Mizellen und der Zusatz von Piperin [9,22,27-31]. Allerdings werden diese Formulierungen für Nahrungsergänzungsmittel kontrovers diskutiert [11,19].

Formulierung aufgrund der im Krillöl in hohen Mengen vorhandenen Phospholipide bereits im wässrigen Milieu des Magens eine spontane Bildung kleinster Phospholipidpartikel erfolgt. Der Durchmesser der

Es konnte gezeigt werden, dass nach der Einnahme der

Die Größe dieser Liposomen beträgt etwa 50 nm. Diese kleinsten Partikel binden sich schnell an die Zellen des Dünndarms, wo sie von speziellen Enzymen aufgespalten werden und ihre inkorporierten lipophilen Substanzen wie Curcumin freisetzen können.

Zur besseren Simulation der In-vivo-Situation wurden die verschiedenen Formulierungen und das Pulver vor der Verabreichung an Caco-2-Zellen einem In-vitro-Verdauungsprozess unterzogen. Dies trägt der Bewertung der Stabilität und des möglichen Metabolismus während der enzymatischen und pH-Änderungen während der Magen-Darm-Passage Rechnung. Die nach diesem Prozess erhaltenen Daten zeigen eine gute Stabilität der Curcuminoide, aber auch den metabolischen Abbau in geringen Teilen zu THCC. Der Abbau von CC zu THCC erfolgt normalerweise nur durch intrazelluläre Prozesse [32]. In-vivo-Daten an Mäusen zeigen, dass i.p. verabreichtes Curcumin zunächst zu Dihydrocurcumin und THC und dessen Glucuronosiden biotransformiert wird [33]. Da diese metabolische Umwandlung in THCC bei allen drei Formulierungen zu beobachten ist, gehen wir davon aus, dass sie auf das gleichzeitige Vorhandensein von Ascorbylpalmitat und anschließende Redoxreaktionen zurückzuführen ist.

Im Caco-2-Modell, das die Darmbarriere repräsentiert, zeigen unsere Daten einen 3,3- bzw. 5,9-fach verbesserten transepithelialen Transport der gesamten Curcuminoiden durch das Caco-2-Epithel für beide Formulierungen im Vergleich zum Pulver. Dies steht im Einklang mit Daten, die für Mizellen-Formulierungen [34] oder flüssige Formulierungen [21], die ebenfalls in Caco-2-Kulturen gefunden wurden, berichtet wurden, und liegt auch im Bereich der Ergebnisse, die Jaeger et al. in vivo mit einer wasserlöslichen Formulierung, die ein hydrophiles Trägersystem enthält, nachgewiesen haben [35].

Der große Vorteil der vorgestellten Vitaresorp®-Technologie besteht zum einen darin, dass die Formulierung selbst praktisch wasserfrei und damit mikrobiologisch stabil ist und zum anderen die Mizellenbildung erst im Magen und Dünndarm nach dem Auflösen der Kapsel erfolgt, so dass es sich zunächst um eine fettbasierte Formulierung ohne Nanopartikel handelt. Zudem kann auf Zusatzstoffe wie Piperin oder synthetische Emulgatoren wie Polysorbate, die zum Teil in vergleichbaren Produkten verwendet werden, vollständig verzichtet werden. Durch die spezielle Formulierung ist das Produkt nicht als Novel Food einzustufen und kann daher bedenkenlos als Nahrungsergänzungsmittel eingesetzt werden, da die Bildung der kleinen Partikel, der Mizellen, erst nach der oralen Aufnahme durch die natürlichen Prozesse im Magen-Darm-Trakt erfolgt. Die Verwendung von natürlichen Inhaltsstoffen und der Verzicht auf jegliche Art von Hilfsstoffen wirkt unterstützend, da der Organismus nicht mehr als nötig belastet wird.

Krillöl wurde 2009 in der Europäischen Gemeinschaft als neuartige Lebensmittelzutat zugelassen [36] und wird seitdem aufgrund seiner nachgewiesenen gesundheitlichen Vorteile häufig in Nahrungsergänzungsmitteln verwendet [37,38]. Krillöl weist ein vielfältiges Profil an Lipidklassen auf und enthält hauptsächlich Phospholipide, Triacylglycerine, Diacylglycerine, Monoacylglycerine und wertvolle mehrfach ungesättigte freie Omega-3-Fettsäuren. Cholin-haltige Phospholipide sind die wichtigsten Phospholipide in Krillöl [39,40]. Sonnenblumenlecithin ist eine preiswerte und pflanzliche Alternative für liposomenbasierte Verabreichungssysteme und hat sich in mit Curcumin beladenen Liposomen als wertvoll erwiesen [41]. In der vorliegenden Studie konnten wir zeigen, dass beide Systeme in der Vitaresorp®-Technologie verwendet werden können und stabile, mit Curcumin beladene Nanoemulsionen ergeben, nachdem die Kapsel aufgelöst und in die wässrige Umgebung der simulierten Darmassage eingeführt wurde. Obwohl während der gastrointestinalen Passageprozesse ein größerer Verlust an Gesamtcurcuminoiden auftrat, war das pflanzliche Sonnenblumenlecithin in Bezug auf die transepitheliale Transportrate sogar überlegen.

Das wichtigste Curcuminoid, das im basolateralen Kompartiment gefunden wurde, war BDMCC, ein stärkeres Analogon in vielen In-vitro-Tests zur Entzündungshemmung [15,42,43], und nicht CC. Dies wurde auch von Cuomo et al. in

einer randomisierten, doppelblinden, gekreuzten Humanstudie mit der Lecithin-basierten Curcuminoid-Formulierung Meriva festgestellt [44]. Die in diesem In-vitro-Test gefundene verbesserte Absorption der Curcuminoiden und das Stoffwechsellmuster, das der In-vivo-Situation sehr nahe kommt, unterstreichen die Vorteile der Vitaresorp®-Technologie.

Die vorliegenden Daten können als ein erster Konzeptnachweis betrachtet werden, der erste Ergebnisse über die positive Wirkung der neuen Formulierung auf die Bioverfügbarkeit von lipophilen Mikronährstoffen liefert. Die vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass Phospholipide in einer flüssigen Formulierung in der Lage sind, spontan eine stabile Nanoemulsion zu bilden, die die hydrophoben Curcuminolide in der gastrointestinalen Umgebung einschließt und somit den Transport durch das Caco-2-Epithel im Vergleich zu ungelöstem Curcuminpulver erhöht. Es kann davon ausgegangen werden, dass das Prinzip dieser Formulierungstechnologie auch auf andere lipophile pflanzliche Inhaltsstoffe oder Mikronährstoffe mit geringer in vivo Bioverfügbarkeit wie Eisen angewendet werden kann. Alle verwendeten Verbindungen sind natürlichen Ursprungs und werden seit langem sicher verwendet, was für die Verwendung als Nahrungsergänzungsmittel obligatorisch ist. Die Verwendung von Sonnenblumenlecithin unterstützt den zunehmenden Wunsch nach einer nachhaltigen veganen Ernährung. Es sind jedoch weitere Untersuchungen zum Mechanismus und zur Bestätigung in vivo erforderlich.

Interessenkonflikte

S.K., T.S. sind Mitarbeiter von Qineva; K.E. ist Mitarbeiter von BioTeSys. Für diese Forschung wurden keine spezifischen Zuschüsse von öffentlichen oder gemeinnützigen Einrichtungen gewährt.

Beitrag des Autors

Konzeptualisierung, KE und TS; Methodik, SK und KE; Partikelanalyse, SK; Erstellung des ursprünglichen Entwurfs, alle. Alle Autoren haben die veröffentlichte Fassung des Manuskripts gelesen und ihr zugestimmt.

Danksagung

Wir möchten uns bei allen Mitarbeitern der BioTeSys GmbH für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie bedanken.

Referenzen

1. Boothby WM, Berkson J, Dunn HL (1936) Studies of the energy of metabolism of normal individuals: Ein Standard für den Grundstoffwechsel mit einem Normogramm für klinische Anwendungen. *American Journal of Physiology* 116 (2):468-484.
2. Cunningham J (1991) Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *The American Journal of Clinical Nutrition* 54:963-969.
3. Peters A (2018) Selfish Brain Theorie. In: Biesalski HK, Bischoff SC, Pirlich M, Weimann A (eds) *Ernährungsmedizin* (5th ed) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2.2: 65-66.
4. Biesalski HK, Grimm P, Nowitzki-Grimm S, Waigand M, Biesalski, U et al. (2020) *Taschenatlas Ernährung* (3rd Auflage) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 4.4-4.8: 50-61.
5. Biesalski HK (2019) *Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Indikation, Diagnose, Therapie* (2nd Aufl.) Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 13(1): 277-278.
6. Salovaara S, Larsson Alminger M, Eklund-Jonsson C, Andlid T, Sandberg AS (2003) Verlängerte Transitzeit durch den Magen und Dünndarm verbessert die Eisendialysierbarkeit und -aufnahme in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 51(17): 5131-5136.
7. Bering S, Sjolto L, Wrisberg SS, Berggren A, Alenfall J, et al. (2007)

8. Shade CW (2016) Liposomes as Advanced Delivery Systems for Nutraceuticals. *Integrative Medicine: A Clinician's Journal* 15(1):33-36.
9. Suntres ZE (2011) Liposomale Antioxidantien zum Schutz vor Oxidant-induzierten Schäden. *Journal of Toxicology* 2011:152474.
10. Ahn H, Park JH (2016) Liposomal delivery systems for intestinal lymphatic drug transport. *Biomaterials Research* 20:36.
11. McClements DJ, Xiao H (2017) Is nano safe in foods? Ermittlung der Faktoren, die das gastrointestinale Schicksal und die Toxizität von organischen und nicht-organischen Nanopartikeln in Lebensmitteln beeinflussen. *NPJ Science of Food* 1:6.
12. Akbarzadeh A, Rezaei-Sadabady R, Davaran S, Joo SW, Zarghami N, et al. (2013) Liposome: classification, preparation, and applications. *Nanoscale Research Letters* 8(1): 102.
13. Joshi P, Jain S, Sharma V (2009) Turmeric (*Curcuma longa*) a natural source of edible yellow colour. *International Journal of Food Science & Technology* 44: 2402-2406.
14. Kong ZL, Sudirman S, Lin HJ, Chen WN (2020) In vitro entzündungshemmende Wirkungen von Curcumin auf Mastzell-vermittelte allergische Reaktionen durch Hemmung der FcεRI-Proteinexpression und der Proteinkinase C delta Translokation. *Cytotechnology* 72(1): 81-95.
15. Zhang LJ, Wu CF, Meng XL, Yuan D, Cai XD, et al. (2008) Comparison of inhibitory potency of three different curcuminoid pigments on nitric oxide and tumor necrosis factor production of rat primary microglia induced by lipopolysaccharide. *Neurowissenschaftliche Briefe* 447(1):48-53.
16. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB (2013) Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS Journal* 15(1):195-218.
17. Dei Cas M, Ghidoni R (2019) Dietary Curcumin: Korrelation zwischen Bioverfügbarkeit und Gesundheitspotenzial. *Nutrients* 11(9):2147.
18. Dempej S, Scheerle RK, Pfeiffer E, Metzler M (2013) Metabolism and permeability of curcumin in cultured Caco-2 cells. *Molecular Nutrition & Food Research* 57(9): 1543-1549.
19. Shoba G, Joy D, Joseph T, Majeed M, Rajendran R, et al. (1998) Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica* 64(4): 353-356.
20. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB (2007) Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molekulare Pharmazie* 4(6): 807-818.
21. Gebhardt P, van Hoogevest P, Engelhart-Jentzsch K (2019) Eine flüssige Phospholipid-Formulierung eines Curcumin-Extrakts mit hoher Konzentration an Phosphatidylcholin (PHOSAL® Curcumin) verbessert den Transport von Curcuminoiden durch Caco-2-Darmepithelzellen. *Agro FOOD Industry Hi Tech* 30: 56-59.
22. Hubatsch I, Ragnarsson EGE, Artursson P (2007) Determination of drug permeability and prediction of drug absorption in Caco-2 monolayers. *Nature Protocols* 2: 2111-2119.
23. Sandur SK, Ichikawa H, Pandey MK, Kunnumakkara AB, Sung B, et al. (2007) Role of pro-oxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane). *Freie Radikale Biologie & Medizin* 43(4): 568-580.
24. Lestari Mlad, Indrayanto G (2014) Curcumin. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology* 39: 113-204.
25. Kotha RR, Luthria DL (2019) Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules (Basel, Schweiz)* 24(16): 2930.
26. Lopresti AL (2018) Das Problem von Curcumin und seiner Bioverfügbarkeit: Könnte sein gastrointestinaler Einfluss zu seinen allgemeinen gesundheitsfördernden Wirkungen beitragen? *Advances in Nutrition (Bethesda, Md)* 9(1):41-50.
27. Vaiserman A, Koliada A, Zayachkivska A, Lushchak O (2019) Nanodelivery of Natural Antioxidants: An Anti-Aging Perspective. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 7: 447.
28. Maiti K, Mukherjee K, Gantait A, Saha BP, Mukherjee PK (2007) Curcumin-phospholipid complex: Herstellung, therapeutische Bewertung und pharmakokinetische Studie an Ratten. *Internationale Zeitschrift für Pharmazie* 330(1-2): 155-163.
29. Zheng B, Lin H, Zhang X, McClements DJ (2019) Fabrication of Curcumin-Loaded Dairy Milks Using the pH-Shift Method: Formation, Stability, and Bioaccessibility. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 67(44): 12245-12254.
30. Paolino D, Vero A, Cosco D, Pecora TMG, Cianciolo S, et al. (2016) Improvement of Oral Bioavailability of Curcumin upon Microencapsulation with Methacrylic Copolymers. *Frontiers in Pharmacology* 7:485.
31. Ozkan G, Kostka T, Esatbeyoglu T, Capanoglu E (2020) Effects of Lipid-Based Encapsulation on the Bioaccessibility and Bioavailability of Phenolic Compounds. *Molecules (Basel, Schweiz)* 25(23):5545.
32. Wahlstrom B, Blennow G (1978) A study on the fate of curcumin in the rat. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 43(2):86-92.
33. Pan MH, Huang TM, Lin JK (1999) Biotransformation von Curcumin durch Reduktion und Glucuronidierung in Mäusen. *Drug Metabolism and Disposition: the biological fate of chemicals* 27(4): 486-494.
34. Frank J, Schiborr C, Kocher A, Meins J, Behnam D, et al. (2017) Transepithelial Transport of Curcumin in Caco-2 Cells Is Significantly Enhanced by Micellar Solubilisation. *Plant Foods for Human Nutrition (Dordrecht, Niederlande)* 72(1): 48-53.
35. Jaeger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, et al. (2014) Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition Journal* 13:11.
36. Scientific Opinion (2009) Safety of Lipid extract from *Euphausia superba* as a novel food ingredient. *Das EFSA Journal* 938: 1-16.
37. Banni S, Carta G, Murru E, Cordeddu L, Giordano E, et al. (2011) Krillöl senkt signifikant den 2-Arachidonoylglycerol-Plasmaspiegel bei fettleibigen Personen. *Ernährung & Stoffwechsel* 8: 7.
38. Lobraico JM, DiLello LC, Butler AD, Cordisco ME, Petrini JR, et al. (2015) Effects of krill oil on endothelial function and other cardiovascular risk factors in participants with type 2 diabetes, a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Research & Care* 3: e000107.
39. Xie D, Gong M, Wie W, Jin J, Wang X, et al. (2019) Antarctic Krill (*Euphausia superba*) Oil: A Comprehensive Review of Chemical Composition, Extraction Technologies, Health Benefits, and Current Applications. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 18(2):514-534.
40. Kidd PM (2003) Krill-Öl-Komplex: wirksame nutraceutical Synergie. *Total Health* 25: 15.
41. Peng S, Zou L, Liu W, Liu C, McClements DJ (2018) Fabrication and Characterization of Curcumin-Loaded Liposomes Formed from Sunflower Lecithin: Impact of Composition and Environmental Stress. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 66(46): 12421-12430.
42. Yodkeeree S, Chaiwangyen W, Garbisa S, Limtrakul P (2009) Curcumin, Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin hemmen auf unterschiedliche Weise die Invasion von Krebszellen durch die Herunterregulierung von MMPs und uPA. *Zeitschrift für Nahrungsmittelbiochemie* 20(2):87-95.
43. Kong R, Kang OH, Seo YS, Zhou T, Kim SA, et al. (2018) MAPKs and NF-κB pathway inhibitory effect of bisdemethoxycurcumin on phorbol-12-myristate-13-acetate and A23187-induced inflammation in human mast cells. *Molekulare Medizin Berichte* 17(1):630-635.
44. Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, et al. (2011) Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *Journal of Natural Products* 74(4):664-669.

Zitat: Karin Engelhart Jentzsch, Stephanie Krueckeberg, Tobias F Singer. Neue selbstorganisierende Formulierungstechnologie verbessert den transepithelialen Transport von Curcuminoiden in vitro und ist in der Lage, den steigenden Wunsch nach nachhaltiger veganer Ernährung zu unterstützen. Arch Biomed Eng & Biotechnol. 6(1): 2021. **ABEB.MS.ID.000632.**

DOI:10.33552/ ABEB.2021.06.000632.

**AUTORISIERT DURCH
KARIN ENGELHART-JENTZSCH**

The logo for Q1 ist Verleger features a stylized 'Q' icon on the left, composed of a grey semi-circle and a red vertical bar. To its right, the text '1 ist Verleger' is displayed, with '1' in black and 'ist Verleger' in red.

MADE IN GERMANY
QINEVA® GmbH
Am Gleis 3
92521 Schwarzenfeld
E-Mail: info@qineva.de

Weitere Informationen finden Sie
unter www.qineva.de