

총 설

## 커큐민이 건강에 미치는 효과 – 재평가

김대옥<sup>1</sup> · 이창용<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>경희대학교 식품생명공학과, <sup>2</sup>코넬대학교 식품학과

## Effects of curcumin on human health – A reassessment

Dae-Ok Kim<sup>1</sup> and Chang Y. Lee<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Food Science and Biotechnology, Kyung Hee University

<sup>2</sup>Department of Food Science, Cornell University

**Abstract** Curcumin is known to possess diverse beneficial physiological effects including antioxidant, anti-inflammatory, anti-depressant, anti-microbial, and anti-neoplastic activities, as well as immune-modulating, metabolism-regulating, and neuroprotective effects. However, despite more than 13,000 research papers published during the last ten years regarding the health benefits of curcumin, curcumin has not been introduced in the market as a pharmaceutical agent in any country. Despite the abundance of positive findings, most investigations that tout its health benefits are based on *in vitro* and *in vivo* studies that fail to consider the protean chemical behaviors of curcumin, which is known to be a pan-assay interference compound and an invalid metabolic panacea. Therefore, human clinical trials, despite rigorous study design, have been unable to prove specific benefits. This article reviews the pleiotropic properties of curcumin so that they can be balanced against its beneficial effects and suggests potential research avenues to better understand its health benefits.

**Keywords:** bioavailability, hormesis, pan-assay interference compound, polyphenol, turmeric

### 서 론

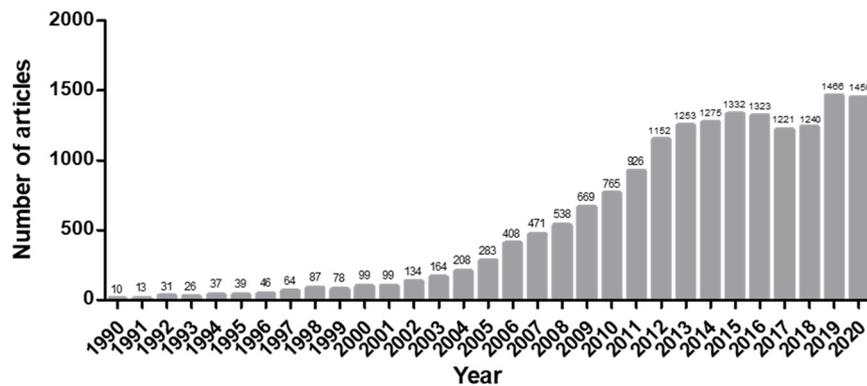
노란색을 띠는 향신료로 식용 카레(curry)의 주성분으로 알려진 커큐민(curcumin; diferuloylmethane; 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione)은 생강과(Zingiberaceae; the ginger family)에 속한 강황(turmeric; *Curcuma longa* L.)의 뿌리에서 추출된 폴리페놀(polyphenol) 성분이다. 강황은 인도, 스리랑카, 파키스탄 등과 같은 동남아시아(Southeast Asia)에서 자라는 토종 식물로 오랜 역사를 가진 전통 의학인 아유르베다(Ayurveda; Ayurvedic medicine)의 소재/허브로 사용되고 있다. 아시아 외에도 커큐민은 유럽, 미국 등에서 식품첨가물로 허용 및 사용되고 있다(EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed) 등, 2020; Subhan 등, 2020).

강력한 산화방지제(antioxidant)로 작용하는 커큐민은 염증을 완화하고 치매와 암을 포함한 여러 질병의 예방과 치료에 도움이 된다고 보고되어 있다(Heger 등, 2014; Priyadarsini, 2014; Subhan 등, 2020). 인체 건강에 유익한 천연 유래 성분의 인기와 함께 지난 20여 년간 수많은 과학 저널에 발표된 커큐민의 생리활성에 관한 연구 논문 수도 급증하고 있다(Fig. 1). 미국 화학회(American Chemical Society)에서 발행하는 Chemical Abstract Service의 “SciFinder®”에서 “biological studies on curcumin”라는 주제(topic)

로 검색을 해보면 1990-2020년 동안에 총 16,907편의 논문이 출판되었다(Fig. 1). 특히 지난 10여 년간(2010-2020) 출판된 커큐민 관련 연구 논문은 13,403편에 달한다(Fig. 1). 학술지 “Molecules”에 의하면 우리나라 과학자들은 전체 18,036편의 커큐민 관련 논문 중 884편을 출판하였고, 이는 세계 5위에 해당하는 수치로 한국 또한 커큐민 관련 연구가 활발하게 이루어지고 있음을 알 수 있다(Yeung 등, 2019). 이와 같이 커큐민이 건강에 도움을 준다는 많은 연구들은 커큐민의 효능을 소비자에게 홍보하는 근거 자료로 활용되어 식품첨가물 산업에 큰 붐을 일으켰다. 미국의 “American Botanical Council’s HerbalGram”에 의하면 커큐민은 지난 5년간 매년 5천만 달러 이상의 판매를 기록하여 천연물(natural product) 중 가장 많이 팔리는 허브 보충제(top-selling herbal supplement)로 주목받고 있다(Smith 등, 2018).

그간 출판된 연구 논문들에서는 주로 커큐민이 산화방지능(antioxidation), 항암(anti-cancer), 면역(immunity), 항염증(anti-inflammation), 노화 예방, 치매 예방, 신진대사 활성화, 항당뇨(anti-diabetes), 지혈 효과(hemostasis), 수면 건강 등에 효능이 있다고 보고되었다(Hewlings와 Kalman, 2017; Um 등, 2021). 하지만 몇몇 과학자들은 커큐민이 인체 건강 유지, 질병 예방과 치료에 유효성을 나타낸다고 보고한 많은 연구 결과와 논문에 이의를 제기하고 그 결과를 인정하지 않고 있다(Burgos-Morón 등, 2010). 이들은 커큐민의 인체 유효성을 긍정적으로 발표한 대부분 연구들이 시험관실험(*in vitro*)과 동물실험(생체 내 실험; *in vivo*)의 결과에 기반을 두고 있으며 실험 자체가 여러 오류와 부정확성을 지니고 있다고 지적하였다. 동시에 인체적용시험 및 임상시험 결과도 신뢰성이 부족하다고 결론을 내리고 있다. 실제로 지난 10여 년간의 활발한 연구에도 불구하고 커큐민의 다양한 유효성에 대한 신뢰성 있는 생물학적 메커니즘(mechanism)은 아직 불명확

\*Corresponding author: Professor Emeritus Chang Y. Lee, Ph.D., Department of Food Science, Cornell University, Ithaca, NY 14853, USA  
Tel: +1-607-255-0114  
E-mail: cyl1@cornell.edu  
Received August 18, 2021;  
accepted September 13, 2021



**Fig. 1.** The number of articles published in the journals on curcumin during 1990-2020. The number of articles per year was retrieved from SciFinder by searching for the title “biological studies on curcumin” during 1990-2020.

하다. 이에 따라 미국 식품의약품청(FDA)에서는 커큐민과 관련된 인체적용시험 및 임상시험 결과가 미흡하다는 이유로 커큐민을 “가짜 암 치료제(fake cancer cure)”로 지칭하고 질병치료 약제로 인정하지 않고 있다(Thurston과 Pysz, 2021; U.S. Food and Drug Administration, 2017).

커큐민의 인체 건강 유효성을 제시한 수많은 연구 결과를 여러 과학자들이 의심하거나 부정하는 주된 이유는 커큐민 화합물이: 1) 화학적으로 불안정하고, 2) 물에 대한 용해도가 매우 낮고, 3) 생물학적 이용도(생체이용률; bioavailability)가 낮고, 4) 다양한 대사산물들이 복잡하고 서로 다른 생물학적 효능을 보인다는 것이다(Ireson 등, 2002; Metzler 등, 2013; Nelson 등, 2017; Pandey 등, 2020). 이러한 특성은 커큐민 화합물이 시험관실험의 각종 분석 과정에서 간섭화합물(interference compound)로 작용하여 재현성과 신뢰성이 부족한 실험 결과를 초래하고, 동시에 잘 계획된 인체적용시험 및 임상시험에서도 일관성이 결여된 결과를 초래하기 때문에 의약품이 될 수 없다고 하였다(Nelson 등, 2017). 이와 관련하여, Mayo Clinic (Rochester, MN, USA)의 Giridhar 박사는 커큐민을 암 치료나 예방에 추천할 만한 물질이라고 하기에는 확실한 증거가 없다고 하였다(Giridhar, 2020).

본 총설에서는 지금까지 지적한 커큐민의 인체 건강 유효성과 관련된 연구들에 대해 몇 가지 미흡한 점을 설명하고 앞으로 연구할 방향을 논의하고자 한다.

### 커큐민의 화학적 특성

커큐민은 페룰산(ferulic acid)의 유도체(derivative)로서 유기용매에서는 엔올-케토형(enol-keto form)으로 존재하고, 수용액에서는 다이케토형(diketo form)으로 존재하는 호변이성질체(tautomeric compound)이다(Fig. 2) (Heger 등, 2014; Manolova 등, 2014; Priyadarsini, 2014). 커큐민을 풍부하게 함유하는 강황의 추출물에는 커큐미노이드(curcuminoid)로서 60-70%의 엔올-케토형 커큐민, 20-27%의 디메톡시커큐민(demethoxycurcumin), 그리고 10-15%의 비스디메톡시커큐민(bisdemethoxycurcumin)이 주로 함유되어 있다(Fig. 3) (Nelson 등, 2017). 그러므로 강황으로부터 얻어진 커큐민 추출물은 사용한 추출 방법에 따라 커큐민은 엔올-케토형과 다이케토형 호변이성질체의 다양한 평형 혼합물(equilibrium mixture)로 존재할 수 있고, 인체적용시험 및 임상시험에서는 엔올-케토형 커큐민, 디메톡시커큐민, 비스디메톡시커큐민으로 구성된 커큐미노이드 혼합물이 사용될 가능성이 크다(Fig. 3). 한편, 최근에는 커큐민과 화학 구조가 유사한 테트라하이드로커큐민

(tetrahydrocurcumin)이 커큐민과 전혀 다른 생화학적 기능을 나타내는 것으로 보고되었다(Woo 등, 2020). 그러므로 실험실에서 사용한 커큐민 화합물이 100% 순도의 커큐민(또는 어떤 화합물이건)이 아니라면 시험관실험, 동물실험 등의 실험 결과가 예측한 목적과 다를 수 있기 때문에 이를 고려하여 실험을 설계할 필요가 있다.

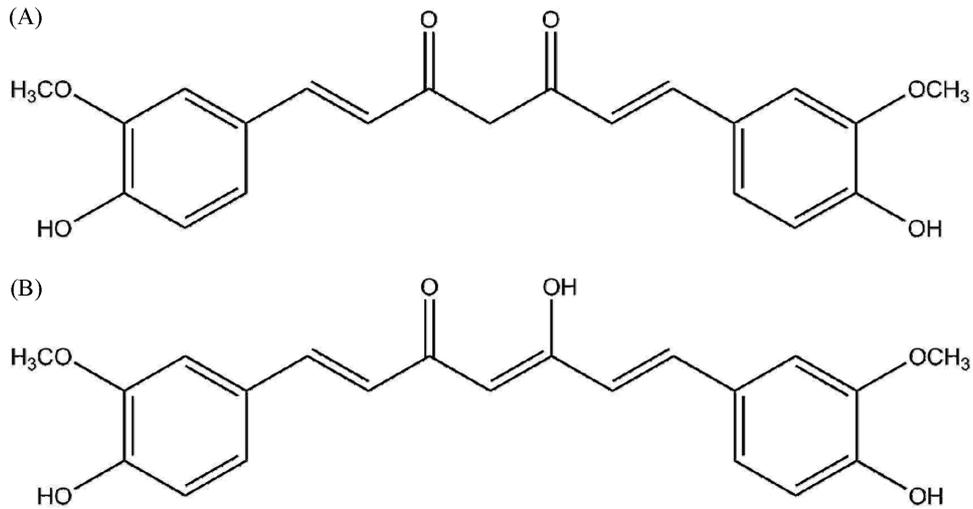
### 커큐민의 생화학적 활성

커큐민은 리폭시제나아제(lipoxygenase), 리간드(ligand), 라디칼 소거제(radical scavenger), 핵인자 카파비(nuclear factor kappa B), 사이클로옥시제나제-2(cyclooxygenase-2), 인터류킨 8(interleukin 8) 등이 관여하는 다중신호전달경로(multiple signaling pathways)의 억제제(inhibitor)로 알려져 있다(Gupta 등, 2011; Ireson 등, 2001). 커큐민은 시험관실험과 동물실험에서 항염증 효능, 항종양 활성, 간 보호 활성 등을 나타냈으며, 그 외에도 항신료, 착색제, 기능성식품원료, 항진균제 등의 소재로서 다양한 활용성을 가지는 것으로 보고되었다(Hewlings와 Kalman, 2017; Pulido-Moran 등, 2016).

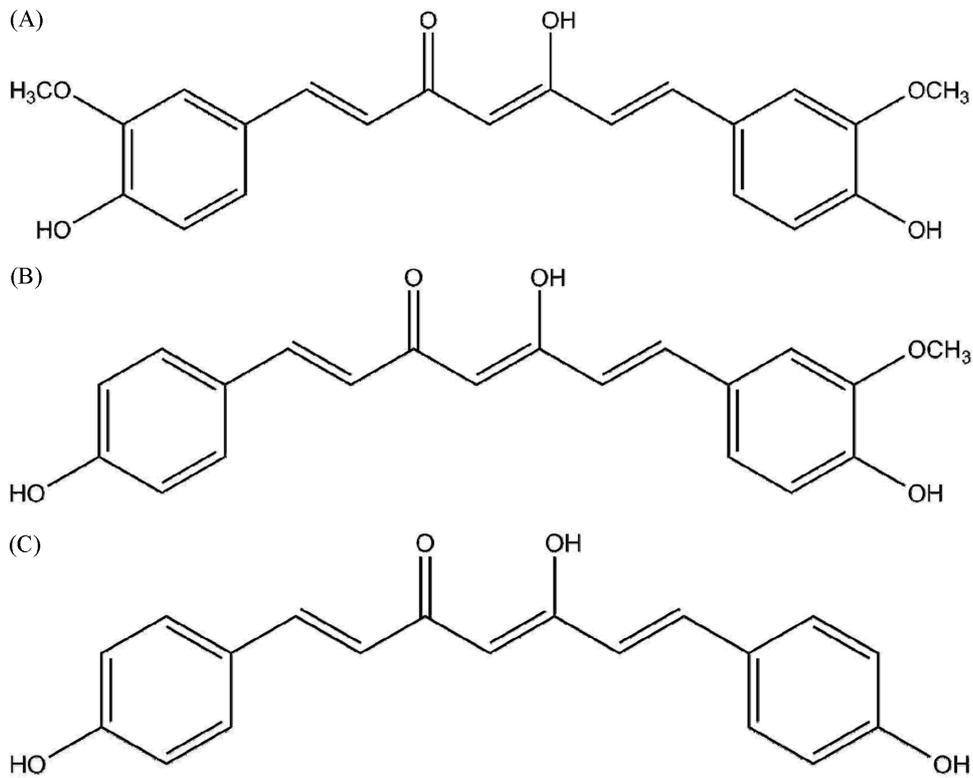
일반적으로 제약 분야에서 생물학적 이용도를 평가할 때 중요한 네 가지 요소는 흡수(absorption), 분포(distribution), 대사(metabolism), 배설(excretion)이다. 커큐민은 이들 네 가지 요소에 매우 미흡한 화합물로 분류된다(Nelson 등, 2017). 커큐민 화합물에 존재하는 엔올-케토형은 화학적으로 불안정하고 분해되기 쉽고(Heger 등, 2014; Priyadarsini, 2014; Wang 등, 1997), 수용성이 매우 낮다(Stohs 등, 2020). 시험관실험과 동물실험에서도 커큐민의 생물학적 이용도는 불과 1% 미만이었으며, 커큐민 화합물의 대사산물들이 가지는 생물학적 활성(biological activity) 또한 각각 다를 것으로 예상되었다(Heger 등, 2014; Nelson 등, 2017; Yang 등, 2007). 이와 같이 불안정하고 낮은 생물학적 이용도를 갖는 커큐민은 생리활성(bioactivity)과의 개연성(probability)이 전반적으로 낮다고 할 수 있다.

### 간섭 화합물로서 커큐민

최근 커큐민은 범 분석 간섭 화합물(pan-assay interference compounds; PAINS)과 무효한 대사 만병통치약(invalid metabolic panaceas; IMPs)에 속하는 화합물로 분류되고 있다(Baell과 Walters, 2014; Bisson 등, 2016). 이들 PAINS는 시험관실험과 동물실험에서 시료 불순물(sample impurities), 화학적 응집(chemical aggregation), 킬레이트화(chelation), 일중항산소 생성(singlet oxygen production),



**Fig. 2. Structures of tautomers of curcumin.** (A) diketo form in aqueous solution and (B) enol-keto form in organic solvent



**Fig. 3. Major curcuminoids of turmeric extract.** (A) curcumin (60-70% of turmeric extract), (B) demethoxycurcumin (20-27% of turmeric extract), and (C) bisdemethoxycurcumin (10-15% of turmeric extract) (Nelson et al., 2017)

산화환원 활성(redox activity), 화합물 형광 효과(compound fluorescence effects), 막 파괴(membrane disruption), 단백질과의 비선택적 화합물 반응성(nonspecific compound reactivity with proteins) 등과 같은 간접 요소에 의해 실험 결과에 큰 오차를 초래한다고 보고되었다(Dahlin 등, 2015). 이에 근거하여 과학자들은 이미 발표된 많은 논문의 시험관실험과 동물실험에서 의도한 표적(intended targets) 세포와 조직에 커큐민 화합물이 도달할 수 없다는 결론과 함께, 보고된 커큐민의 인체 건강과 질병의 유효성 실험 결과가 신뢰성이 부족하거나 없다고 지적하였다(Baker, 2017; Giridhar, 2020; Thurston과 Pysz, 2021).

**커큐민의 인체 효능 유효성**

인체적용시험 및 임상시험에도 커큐민의 화학적·생화학적 특성이 직접 관여하기 때문에 실험 설계 단계에서 섭취 농도의 설정이 중요하다. 일반적으로 혈청 내에서 흡수되는 화합물의 농도는 그 흡수율에 따라 정해진다. 고품량의 커큐민을 섭취한 인체 적용시험 및 임상시험에서 커큐민과 그 대사체는 매우 낮은 나노몰라(nM)에서 마이크로몰라(μM) 수준의 농도로 혈청에서 검출되었다(Cas와 Ghidoni, 2019; Vareed 등, 2008). 또한, 건강한 12명의 사람(human subject)에게 10-12g의 커큐민을 경구 투여한 후에 약물동력학(pharmacokinetics)을 조사한 결과에서도 1명만이 혈

청에서 커큐민이 검출되었다(Vareed 등, 2008). 이 결과들은 커큐민의 생물학적 이용도가 매우 낮다는 주장을 뒷받침한다(Ireson 등, 2002). 커큐민의 암 치료와 관련된 시험관실험에서는 경구 투여를 통해서도 도달하기 어려운 농도인 5-50  $\mu\text{M}$  농도에서 수 시간 노출된 조건에서만 암세포가 사멸되었다(Syng-ai 등, 2004). 커큐민은 인체의 소화 기관과 간에서 다양한 대사 과정을 거쳐 간다(Pandey 등, 2020; Pluta 등, 2020). 따라서 고농도의 커큐민을 경구 섭취하더라도 혈청이나 세포 조직에서 유의미한 활성을 가지는 농도를 확보하기 어려울 수 있다. 특히 생물학적 이용도가 낮기 때문에 인체적용시험 및 임상시험에서 커큐민을 검출하기 어렵거나 불가능하다는 제약은 이들 효능 평가 연구의 장애 요인이 될 수 있다.

커큐민이 인체 질병에 주는 영향과 관련된 인체적용시험 및 임상시험의 총괄적인 리뷰(review)에 의하면 질병의 치료제로 커큐민은 1일 8g까지 섭취할 수 있는 내약성(tolerability)을 갖는 안전한 화합물로 여겨지지만, 임상적 효능에 대한 기본적 메커니즘이 여전히 불확실할 뿐만 아니라 생물학적 이용도가 낮다는 한계점이 지적되었다(Gupta 등, 2013). 또한, NIH “clinicaltrials.gov”의 “Turmeric – Dietary Supplement”에서는 커큐민과 관련된 총 138개의 임상시험 프로젝트 중에서 단 6개만이 완료된 것으로 기록되었다. 완료된 프로젝트에서도 인지기능 개선, 산화스트레스(oxidative stress) 완화 효과 외에 암이나 염증을 개선하는 효과는 포함되지 않았기 때문에 인체 질병 치료를 위한 커큐민의 경구 투여 화학요법(chemotherapeutics; chemotherapy)의 가능성은 현저히 낮다고 볼 수 있다. 결과적으로, 인체에서 생물학적 이용도가 낮은 커큐민 화합물은 암세포를 파괴할 만한 농도를 인체 혈청에서 확보할 수 없기 때문에 항암제로 인정하기 어려운 현실이다.

### 커큐민과 호메시스(hormesis)

최근 마이크로에멀전(microemulsion), 마이크로겔(microgel), 나노에멀전(nanoemulsion), 리포솜(liposome), 마이셀(micelle), 생폴리머나노입자(biopolymer nanoparticle) 등과 같은 제제/제형(formulation) 개발 연구들은 수용성이 낮은 커큐민 화합물의 용해도를 향상시켜 혈청 내 커큐민의 농도를 높일 수 있는 가능성을 제시하고 있다(Jamwal, 2018; Kanai 등, 2012; Kanai 등, 2013; Purpura 등, 2018; Sasaki 등, 2011; Stohs 등, 2020; Stohs 등, 2019). 이 기술들의 적용은 앞으로 여러 동물실험, 인체적용시험 및 임상시험에서 커큐민의 생물학적 이용도를 개선하여 커큐민의 인체 효능을 재평가할 기회를 제공할 것으로 보인다. 특히 최근 대두되고 있는 호메시스 – 한 화합물이 농도에 따라서 생화학적 반응이 다르게 나타나는 현상으로, 저농도에서 자극제로 작용하여 유효한 결과를 내지만 고농도에서는 독성을 나타내는 이상성 용량 반응(biphasic dose-responses) – 학설이 커큐민에 적용된다면(Calabrese와 Kozumbo, 2021), 커큐민의 인체 건강 유효성을 지금보다 더욱 정밀하고 신뢰성 있게 설명할 수 있을 것으로 예상된다. 그러므로 우리나라뿐만 아니라 아시아 지역에서 전통적으로 인정되고 널리 사용해오던 커큐민/카레/강황(울금)의 인체 유효성이 현대 과학에 의해 더욱 명확히 밝혀질 날이 머지않을 것으로 기대한다.

## 결 론

지난 10여 년간 국내외 다수의 과학자들이 1만 3천여 편 이상의 커큐민의 인체 유효성에 관한 연구 논문을 발표하였다. 또한 지난 3-4년 전부터 커큐민의 인체 건강 유효성에 관한 많은 연

구 논문에 대하여 오해와 부적절한 사실에 대해 여러 과학자가 지적하였다. 커큐민의 효능에 관한 이러한 지적에 답을 하기 위해서는 기초과학을 기본으로 더욱 창의적이고 효과적으로 커큐민에 대한 응용과학연구를 수행할 필요성이 있다. 끝으로 커큐민에 관한 연구와 관련하여 “Nature”의 Monya Baker 편집자가 발표한 견해를 인용한다(Baker, 2017).

“Now, in an attempt to stem a continuing flow of muddled research, scientists have published the most comprehensive critical review yet of curcumin – concluding that there’s no evidence it has any specific therapeutic benefits, despite thousands of research papers and more than 120 clinical trials....”

## 요 약

커큐민은 산화방지능, 항염증, 항우울, 항균, 항종양 등의 다양하고 유익한 생리학적 활성이 있는 것으로 알려져 있다. 또한, 커큐민은 면역조절, 대사조절, 신경보호 효과도 가지고 있다. 지난 10년 동안 13,000편 이상의 연구 논문에서 커큐민의 건강상 이점에 대한 연구가 발표되었음에도 불구하고, 아직까지 전 세계 어느 나라에서도 커큐민을 의약품으로 시장에 출시하지 못하고 있다. 긍정적인 결과가 많음에도, 건강상의 이점을 내세우는 대부분의 연구는 커큐민의 다양한 화학적 거동을 고려하지 않은 시험관실험 및 동물실험에 기반으로 하고 있다. 커큐민은 PAINS이자 IMPs 중의 하나로 알려져 있다. 따라서 엄격한 연구 설계에도 불구하고, 인체적용시험 및 임상시험은 특별한 이점을 입증할 수 없었다. 이 논문에서는 커큐민의 다면적 특성을 검토하여 커큐민의 부정적 특성이 이로운 효과와 균형을 이룰 수 있도록 하고 건강상의 이점을 더 잘 이해할 수 있는 잠재적 연구 방법을 제안하고 있다.

## References

- Baell J, Walters MA. Chemical con artists foil drug discovery. *Nature* 513: 481-483 (2014)
- Baker M. Chemists warn against deceptive molecules. *Nature* 541: 144-145 (2017)
- Bisson J, McAlpine JB, Friesen JB, Chen S-N, Graham J, Pauli GF. Can invalid bioactives undermine natural product-based drug discovery? *J. Med. Chem.* 59: 1671-1690 (2016)
- Burgos-Morón E, Calderón-Montaña JM, Salvador J, Robles A, López-Lázaro M. The dark side of curcumin. *Int. J. Cancer* 126: 1771-1775 (2010)
- Calabrese EJ, Kozumbo WJ. The hormetic dose-response mechanism: Nrf2 activation. *Pharmacol. Res.* 167: 105526 (2021)
- Cas MD, Ghidoni R. Dietary curcumin: correlation between bioavailability and health potential. *Nutrients* 11: 2147 (2019)
- Dahlin JL, Nissink JWM, Strasser JM, Francis S, Higgins L, Zhou H, Zhang Z, Walters MA. PAINS in the assay: chemical mechanisms of assay interference and promiscuous enzymatic inhibition observed during a sulfhydryl-scavenging HTS. *J. Med. Chem.* 58: 2091-2113 (2015)
- EFSA FEEDAP Panel (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed), Bampidis V, Azimonti G, de Lourdes Bastos M, Christensen H, Durjava MK, Kouba M, López-Alonso M, Puente SL, Marcon F, Mayo B, Pechová A, Petkova M, Ramos e, Sanz Y, Villa RE, Woutersen R, Brantom P, Chesson A, Westendorf J, Gregoretti L, Manini P, Dusemund B. Safety and efficacy of turmeric extract, turmeric oil, turmeric oleoresin and turmeric tincture from *Curcuma longa* L. rhizome when used as sensory additives in feed for all animal species. *EFSA J.* 18: 6146 (2020)

- Giridhar K. Curcumin: Can it slow cancer growth? Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cancer/expert-answers/curcumin/faq-20057858>. Accessed Feb. 27, 2021. (2020)
- Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* 15: 195-218 (2013)
- Gupta SC, Prasad S, Kim JH, Patchva S, Webb LJ, Priyadarsini IK, Aggarwal BB. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Nat. Prod. Rep.* 28: 1937-1955 (2011)
- Heger M, van Golen RF, Broekgaarden M, Michel MC. The molecular basis for the pharmacokinetics and pharmacodynamics of curcumin and its metabolites in relation to cancers. *Pharmacol. Rev.* 68: 222-307 (2014)
- Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: a review of its effects on human health. *Foods* 6: 92 (2017)
- Ireson C, Orr S, Jones DJL, Verschoyle R, Lim C-K, Luo J-L, Howells L, Plummer S, Jukes R, Williams M, Steward WP, Gescher A. Characterization of metabolites of the chemopreventive agent curcumin in human and rat hepatocytes and in the rat *in vivo*, and evaluation of their ability to inhibit phorbol ester-induced prostaglandin E<sub>2</sub> production. *Cancer Res.* 61: 1058-1064 (2001)
- Ireson CR, Jones DJL, Orr S, Coughtrie MWH, Boocock DJ, Williams ML, Farmer PB, Steward WP, Gescher AJ. Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 11: 105-111 (2002)
- Jamwal R. Bioavailable curcumin formulations: a review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *J. Integr. Med.* 16: 367-374 (2018)
- Kanai M, Imaizumi A, Otsuka Y, Sasaki H, Hashiguchi M, Tsujiko K, Matsumoto S, Ishiguro H, Chiba T. Dose-escalation and pharmacokinetic study of nanoparticle curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 69: 65-70 (2012)
- Kanai M, Otsuka Y, Otsuka K, Sato M, Nishimura T, Mori Y, Kawaguchi M, Hatano E, Kodama Y, Matsumoto S, Murakami Y, Imaizumi A, Chiba T, Nishihira J, Shibata H. A phase I study investigating the safety and pharmacokinetics of highly bioavailable curcumin (Theracurmin) in cancer patients. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 71: 1521-1530 (2013)
- Manolova Y, Deneva V, Antonov L, Drakalska E, Momekova D, Lambov N. The effect of the water on the curcumin tautomerism: a quantitative approach. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 132: 815-820 (2014)
- Metzler M, Pfeiffer E, Schulz SI, Dempe JS. Curcumin uptake and metabolism. *BioFactors* 39: 14-20 (2013)
- Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The essential medicinal chemistry of curcumin. *J. Med. Chem.* 60: 1620-1637 (2017)
- Pandey A, Chaturvedi M, Mishra S, Kumar P, Somvanshi P, Chaturvedi R. Reductive metabolites of curcumin and their therapeutic effects. *Heliyon* 6: e05469 (2020)
- Pluta R, Januszewski S, Ułamek-Kozioł M. Mutual two-way interactions of curcumin and gut microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* 21: 1055 (2020)
- Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules* 19: 20091-20112 (2014)
- Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M. Curcumin and health. *Molecules* 21: 264 (2016)
- Purpura M, Lowery RP, Wilson JM, Mannan H, Münch G, Razmovski-Naumovski V. Analysis of different innovative formulations of curcumin for improved relative oral bioavailability in human subjects. *Eur. J. Nutr.* 57: 929-938 (2018)
- Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, Wada H, Katanasaka Y, Takeya H, Fujita M, Hasegawa K, Morimoto T. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol. Pharm. Bull.* 34: 660-665 (2011)
- Smith T, Kawa K, Eckl V, Morton C, Stredney R. Herbal supplement sales in US increased 8.5% in 2017, topping \$8 billion. *Herbal-gram* 119: 62-71 (2018)
- Stohs SJ, Chen O, Ray SD, Ji J, Bucci LR, Preuss HG. Highly bioavailable forms of curcumin and promising avenues for curcumin-based research and application: a review. *Molecules* 25: 1397 (2020)
- Stohs SJ, Ji J, Bucci LR, Preuss HG. A comparative pharmacokinetic assessment of a novel highly bioavailable curcumin formulation with 95% curcumin: a randomized, double-blind, crossover study. *J. Am. Coll. Nutr.* 37: 51-59 (2019)
- Subhan F, Khalil AAK, Bhatti MZ, Haider A, Tauseef I, Haleem SK, Ibrahim AS. Curcumin: from ancient spice to modern anti-viral drug in COVID-19 pandemic. *Life Sci.* 1(suppl): 69-73 (2020)
- Syng-ai C, Kumari AL, Khar A. Effect of curcumin on normal and tumor cells: role of glutathione and bcl-2. *Mol. Cancer Ther.* 3: 1101-1108 (2004)
- Thurston DE, Pysz I. Chemopreventive Agents. In: *Chemistry and Pharmacology of Anticancer Drugs*. 2nd ed., pp. 529-578. CRC Press Inc., Boca Raton, FL, USA (2021)
- U.S. Food and Drug Administration. 187 Fake Cancer ‘Cures’ Consumers Should Avoid. (<https://web.archive.org/web/20170502034227/https://www.fda.gov/drugs/guidancecompliance/regulatoryinformation/enforcementactivitiesbyfda/ucm171057.htm>) Archived from original on May 2, 2017. Retrieved August 11, 2021. (2017)
- Um MY, Yoon M, Lee J, Jung J, Cho S. A novel potent sleep-promoting effect of turmeric: turmeric increases non-rapid eye movement sleep in mice via histamine H<sub>1</sub> receptor blockade. *Mol. Nutr. Food Res.* 65: 2100100 (2021)
- Vareed SK, Kakarala M, Ruffin MT, Crowell JA, Normolle DP, Djuric Z, Brenner DE. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 17: 1411-1417 (2008)
- Wang Y-J, Pan M-H, Cheng A-L, Lin L-I, Ho Y-S, Hsieh C-Y, Lin J-K. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 15: 1867-1876 (1997)
- Woo J-H, Park J-M, Jang J-H, Yang H, Surh Y-J, Na H-K. Curcumin induces expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in gastric mucosal cells and mouse stomach *in vivo*: AP-1 as a potential target. *J. Nutr. Biochem.* 85: 108469 (2020)
- Yang K-Y, Lin L-C, Tseng T-Y, Wang S-C, Tsai T-H. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *J. Chromatogr. B* 853: 183-189 (2007)
- Yeung AWK, Horbańczuk M, Tzvetkov NT, Mocan A, Carradori S, Maggi F, Marchewka J, Sut S, Dall’Acqua S, Gan R-Y, Tancheva LP, Polgar T, Berindan-Neagoe I, Pirgozliev V, Šmejkal K, Atanasov AG. Curcumin: total-scale analysis of the scientific literature. *Molecules* 24: 1393 (2019)