

BERICHT

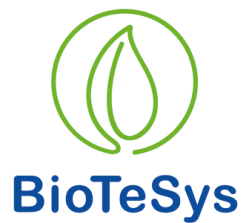
BTS 1593/20

**Bestimmung des transepithelialen Transports von Curcumin-
Formulierungen im Caco-Modell in vitro**

FÜR

**Qineva GmbH
Schwarzenfeld**

VON



BioTeSys GmbH • Schelztorstrasse 54-56 • D-73728 Esslingen • Germany

Erstellt von:	Proj.-Nr.	Version-No.	Datum
K. Engelhart	BTS 1593/20	01	15.12.2020

Kontakt:

BioTeSys GmbH Schelztorstrasse 54-56 73728 Esslingen	Dr. Karin Engelhart-Jentsch Tel.: +49 (0) 711 310 57 144 Fax: + 49 (0) 711 31057 151 e-Mail: k.engelhart@biotesys.de
Qineva GmbH Am Gleis 3 92521 Schwarzenfeld	Freddy Singer Telefon: +49 (0)9435 3072841 Fax: +49 (0)9435 3072842 e-Mail: freddy.singer@qineva.de

Inhalt

I.	Einleitung.....	3
II.	Praktische Arbeiten.....	4
	1. Testsubstanzen	4
	2. In vitro Modell.....	4
	3. Künstlicher Verdau (gemäß SOP5122)	5
	4. Dosisfindung	6
	5. Bioverfügbarkeit	6
	6. Analytik.....	6
III.	Ergebnisse	7
	1. Dosisfindung	7
	2. Bioverfügbarkeit	8
IV.	Zusammenfassung	14
V.	Rohdaten.....	15

I. Einleitung

Das vorliegende Projekt umfasst die Bestimmung des transepithelialen Transports von Kurkumin und Vitamin C aus verschiedenen Formulierungen in einer Darmepithel-Zelllinie in vitro. Bei der genannten Zelllinie handelt es sich um ein anerkanntes Modell des menschlichen Dünndarms zur Prüfung der Bioverfügbarkeit in vitro.

Das in vitro Darmmodell besteht aus der Zelllinie CaCo-2, welche über zwei Wochen zu einem stark verdichteten Epithel differenzieren. Die Zellen werden zu diesem Zweck auf einer teildurchlässigen Membran kultiviert. Die Seite über der Membran repräsentiert das Darmlumen mit den darin enthaltenen Produkten des Verdauungsprozesses, während die Seite unter der Membran die systemische Seite des Körpers symbolisiert, in welche die Nährstoffe abgegeben werden sollen. Der starke Zell-Zellkontakt im differenzierten Modell verhindert, dass Testsubstanzen zwischen den Zellen von einem Kompartiment ins andere wechseln. Die Integrität der Membran/Zell-Schicht wird vor Beginn der Untersuchungen durch die Messung des elektrischen Widerstands zwischen den Kompartimenten verifiziert. Substanzen, die bei intakter Barriere von einem ins andere Kompartiment gelangen können, müssen somit durch die Zellen transportiert werden.

Im Vorfeld der Bioverfügbarkeitsprüfung wurde eine in vitro Simulation des Verdauungsprozesses während der Magen-Darm-Passage durchgeführt.

II. Praktische Arbeiten

1. Testsubstanzen

Folgende Proben wurden untersucht:

Tabelle 1: Auflistung der Testsubstanzen.

Probenbezeichnung	Interne Nummer	Inhaltsstoffe	Batch
Versandstück #5: 30 rote Kapseln Qineva Curcumin Kapseln auf Basis von Krillöl	1593-1	Gewicht/Kapsel :630mg Inhalt / Kapsel 520mg davon: Krillöl: 310 mg Curcumin: 60 mg Glycerin: 90 mg Ascorbylpalmität: 60 mg	
Versandstück #6: 30 rote Kapseln Qineva Curcumin Kapseln auf Basis von Sonnenblumenöl	1593-2	Gewicht/Kapsel :630mg Inhalt / Kapsel 520mg davon: Distelöl: 190 mg Sonnenblumenlecithin 95%:170mg Curcumin: 100 mg Ascorbylpalmität: 60 mg Kapselhülle: 110 mg	
Versandstück #3 Weißes Pulver	1593-3	Ascorbylpalmitat-Vitamin C ca.10 g	MPA2000095
Versandstück #1: Orange-gelbes Pulver	1593-4	Curcumin Pulver Tumeric Extract	AP-TE-13052020

2. In vitro Modell

Für die Transport-Studien wurden Caco-2 Zellen auf Filtermembran-Einsätzen ausgesät und über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen zu polarisierten Zellen differenziert (s. Abb 1). Der Differenzierungsgrad wurde regelmäßig über Messungen des transepidermalen elektrischen Widerstands (TEER) überprüft.

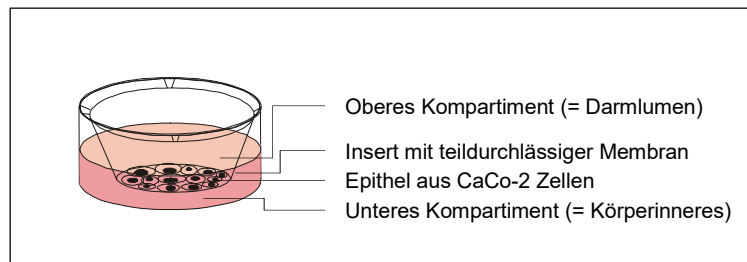


Abb 1: Schematische Darstellung des CaCo-Modells

3. Künstlicher Verdau (gemäß SOP5122)

Das in vitro Modell zur Simulation der Prozesse während der Magen-Darm-Passage spiegelt die enzymatischen Verhältnisse sowie die Änderungen des pH-Wertes während der Magen-Darm-Passage wider.

Testprinzip: Die Testpräparate wurden in eine wässrige Mucin-Pepsin-Lösung mit einem pH-Wert von pH 2,0 gegeben und unter konstantem Schütteln bei 37°C für 2 Stunden in dieser Lösung inkubiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von Trypsin, Pankreatin und Gallensalzen sowie die Änderung des pH-Wertes auf pH 7,5. Die Lösung wurde für weitere 4 Stunden bei 37°C unter konstantem Schütteln inkubiert.

Die Testsubstanzen wurden im in vitro Verdau auf 100 mg Curcumin / 120 mL standardisiert eingesetzt. Dies entspricht der Verzehrsempfehlung von 1 Kapsel Qineva Curcumin auf Basis von Sonnenblumenlecithin auf 1 Glas Wasser.

Tabelle 2: Einsatzmenge Kapselinhalt bzw. Pulver im Verdau.

Probenbezeichnung	Interne Nummer	Formulierung	Einsatzmenge im Verdau
Curcumin Krillöl-Basis	1593 - 1	Kapselinhalt	866 mg / 120 mL
Curcumin Sonnenblumenlecithin-Basis	1593 - 2	Kapselinhalt	520 mg / 120 mL
Pulver	1593 - 3	Pulvriger Extrakt	100 mg Curcumin / 120 mL 60 mg Ascorbylpalmitat / 120 mL

4. Dosisfindung

Vor dem Start der Transport-Studie wurde die maximale Arbeitskonzentration ermittelt, die die Lebensfähigkeit der Epithelzellen nicht unter 75% der beeinträchtigt. Aufgrund der Farbigkeit der Testprodukte erfolgte die Bestimmung über den Vitalfarbstoff Resazurin. Die Umwandlung von Resazurin durch stoffwechselaktive Zellen führt zu einer charakteristischen Fluoreszenz-Emission, die im Multiwell-Photometer gemessen wurde.

5. Bioverfügbarkeit

Für die Bestimmung des transepithelialen Transports wurden die Caco-Epithelien mit zwei verschiedenen Konzentrationen der Testlösungen behandelt. Aufgrund der Ergebnisse der Dosisfindung wurden die Konzentrationen auf 15% bzw 7,5% festgelegt.

Die Integrität der Modelle wurde mittels Messung des transepithelialen Widerstands (TEER) kontrolliert.

Nach 4-stündiger Inkubation bei 37°C wurden Mediumproben aus dem basalen Kompartiment entnommen und bei -20°C bis zur Analyse gelagert.

Unbehandelte Epithelien und Epithelien, die mit Verdauung ohne Testprodukt (=Leerverdau) behandelt wurden, dienen als Kontrolle.

Je Behandlungsgruppe wurden je drei Epithelien in zwei unabhängigen Wiederholungen (n=6 insgesamt) behandelt.

6. Analytik

In den Lösungen wurden folgende Kurkuminoide mittels HPLC bestimmt:

- Kurkumin (CC)
- Demethoxykurkumin (DMCC)
- Bisdesmethoxykurkumin (BDMCC)
- Tetrahydrokurkumin (THC)
- Ascorbinsäure

III. Ergebnisse

1. Dosisfindung

Vorbereitend für die Bioverfügbarkeitsstudie wurde die maximale Einsatzkonzentration der Verdau-Lösungen bestimmt, die die Viabilität der Zellen nicht beeinträchtigt (Viabilität $\geq 75\%$ der Kontrolle).

Die Prüfung erfolgte nach einer Inkubationszeit von 4h mit fünf Konzentrationen (100%, 50%, 25%, 12,5%, 6,25%) der jeweiligen Lösungen in Kulturmedium.

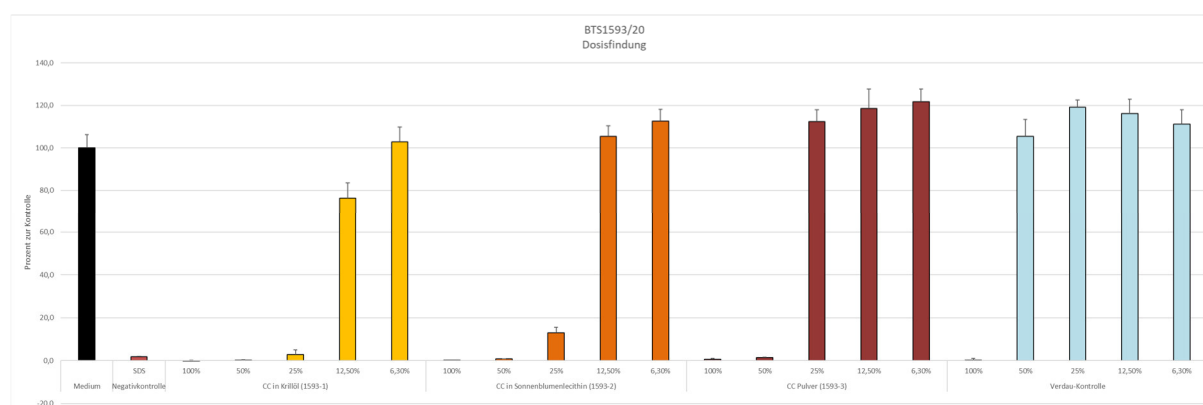


Abb 2: Dosisfindung. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SD (n=6) der Viabilität der Zellen in Prozent der unbehandelten Kontrolle.

Es zeigte sich, dass vor allem die verdauten Kapselinhalte von den Zellen nicht in so großer Konzentration toleriert wurden, wie die Verdauung selbst. Die Viabilität der Zellen sank bei Konzentrationen $>25\%$ Verdauung in Medium auf $<20\%$ der Kontrolle.

Aufgrund der in Abbildung 2 dargestellten Ergebnisse wurden für die Bioverfügbarkeit folgende zwei Konzentrationen festgelegt: 15% und 7,5%.

Rechnerisch ergibt sich daraus eine Supplementationskonzentration von 124 $\mu\text{g/mL}$ bzw. 62 $\mu\text{g/mL}$ Curcumin.

2. Bioverfügbarkeit

Im in vitro Verdau wurden 866 mg Kapselinhalt bzw. 520 mg Kapselinhalt in 120 mL wässriger Lösung gegeben, so dass die Curcumin-Konzentration 100 mg in 120 mL betrug. Entsprechend wurde 100 mg des reinen Pulvers in 120 mL Lösung eingesetzt. Aufgrund der Standardisierung auf Curcumin variiert der Ascorbylpalmitatgehalt leicht zwischen den einzelnen Gruppen.

Am Ende des Verdau-Prozesses wurden die Lösungen in Zellkulturmedium verdünnt, so dass die Endkonzentration der Verdau-Lösungen 15% bzw. 7,5% betragen. Eine Verdau-Lösung ohne Zusatz von Testsubstanzen (= Leerverdau) diente als Kontrolle des Einflusses der Enzyme auf die Barriere bzw. der Viabilität.

Transepithelialer Transport von Curcuminoiden

Zu Beginn der Bioverfügbarkeitsstudie, also nach Abschluss des Verdau-Prozesses, wurden die Konzentrationen der einzelnen Metabolite des Kurkumins in den Supplementationslösungen der verschiedenen Ansätze bestimmt. Des Weiteren wurden das Kulturmedium sowie der Leerverdau auf etwaige Spuren von Curcumin untersucht.

Tabelle3: Gehalt der einzelnen Curcuminoiden in den Supplementationsmedien. Tetrahydrokurkumin (THC), Kurkumin (CC), Demethoxykurkumin (DMCC), Bisdesmethoxykurkumin (BDMCC); n.d. = nicht detektierbar. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) aus n=2.

		THC (ng/mL)		CC (ng/mL)		DMCC (ng/mL)		BDMCC (ng/mL)	
		MW	SD	MW	SD	MW	SD	MW	SD
LV	C1	n.d.		n.d.		n.d.		n.d.	
	C2	n.d.		n.d.		n.d.		n.d.	
CC in Krillöl	C1	51,30	3,51	57237,70	13417,92	12190,50	2408,26	4188,20	425,68
	C2	24,37	0,19	29085,00	4217,18	5947,20	585,77	2335,40	37,62
CC in Sonnenbl.-Lecithin	C1	17,44	3,05	19640,40	2888,11	4204,60	553,52	2584,40	416,63
	C2	8,65	0,59	11359,40	1516,60	2457,90	214,25	1504,60	63,07
CC Pulver	C1	57,81	4,43	44283,10	12672,06	9399,00	2634,11	3552,70	1294,15
	C2	34,70	1,56	27077,70	3905,92	5781,20	981,46	2038,50	432,89
Kulturmedium		n.d.		n.d.		n.d.		n.d.	

Daraus ergeben sich folgende Verhältnisse der Curcuminoide untereinander:

Tabelle 4: Verhältnis (in Prozent) der einzelnen Curcuminoide in den Supplementationsmedien. Tetrahydrokurkumin (THC), Kurkumin (CC), Demethoxykurkumin (DMCC), Bisdesmethoxykurkumin (BDMCC). Mittelwert (MW) aus n=2.

		THC (ng/mL)	CC (ng/mL)	DMCC (ng/mL)	BDMCC (ng/mL)
CC in Krillöl	C1	0,1	77,7	16,5	5,7
	C2	0,0	77,8	15,9	6,2
CC in Sonnenbl.- Lecithin	C1	0,1	74,3	15,9	9,8
	C2	0,1	74,1	16,0	9,8
CC Pulver	C1	0,1	77,3	16,4	6,2
	C2	0,0	77,5	16,5	5,8

Wie in Tabelle 3 zu sehen, sind im Kulturmedium sowie im Leerverdau keine Curcuminoide nachweisbar. In allen Supplementationsmedien mit Testprodukten – Formulierung oder Pulver - ist Kurkumin (CC) die Hauptkomponente. Des Weiteren sind auch Demethoxykurkumin (DMCC) und Bisdesmethoxykurkumin (BDMCC) nachweisbar.

Die Verteilung der Curcuminoide unterscheidet sich jedoch zwischen den Kapseln auf Krillöl-Basis und jenen auf Sonnenblumenlecithin-Basis. Die Kapseln auf Krillöl-Basis enthalten 77,7% Curcumin und 5,7% BDMCC, was der Zusammensetzung des Pulvers entspricht, die Kapseln auf Sonnenblumenlecithin-Basis enthalten 74,3% Curcumin und 9,8% BDMCC.

Erstaunlicherweise ist im Supplementationsmedium ebenfalls Tetrahydrocurcumin enthalten. Dies ist natürlicherweise nicht im Pflanzenextrakt enthalten und entsteht durch zellulären Metabolismus. Eventuell ist dies auf das ebenfalls im Produkt enthaltene Ascorbylpalmitat zurückzuführen.

Nach 4-stündiger Inkubation der Caco-Modelle mit den Supplementationslösungen wurden die Konzentrationen der Curcuminoide im Medium des basalen (also unteren) Kompartiment des Modells bestimmt. Zum Beginn der Supplementationslösung enthält dieses Kompartiment Kulturmedium ohne weitere Zusätze.

Wie aus Abbildung 3 zu entnehmen werden die Curcuminoide der Kapsel-Formulierung besser durch das Caco-Epithel transportiert als das Pulver. Hierbei findet

eine Metabolisierung des Curcumins zu Tetrahydrocurcumin und vermehrt zu BDMCC statt. Dies gilt für alle drei untersuchten Präparate. Das Verhältnis der Curcuminoide verschiebt sich dabei auf ca. 7-9% THC, ca. 22% CC, ca. 12-17% DMCC und ca. 54% BDMCC.

Bei Betrachtung der absoluten Werte ist zu beachten, dass die Simulation der Magen-Darm-Passage zu einem Verlust an Curcumin in der Verdau-Lösung der Kapsel auf Sonnenblumenlecithin-Basis geführt hat (eventuell durch Anhaftungen an der Glasflaschenwand) und die tatsächlich eingesetzte Menge an Curcuminoiden zur Supplementation deutlich niedriger lag als bei der Kapsel auf Krillölbasis (73,7 µg/mL vs. 26,5 µg/mL).

Aufgrund der niedrigeren Konzentration zu Beginn der Supplementation, lagen die Konzentrationen im basalen Kompartiment der Kulturen, die mit der geringeren Konzentration des Verdau der Kapsel auf Sonnenblumenlecithin-Basis supplementiert wurden, unterhalb der Nachweisgrenze. Auch in den Proben der Caco-Modelle, die mit den Verdau Lösungen des Kurkuminpulvers supplementiert wurden, lagen die Werte teilweise unter der Bestimmungsgrenze.

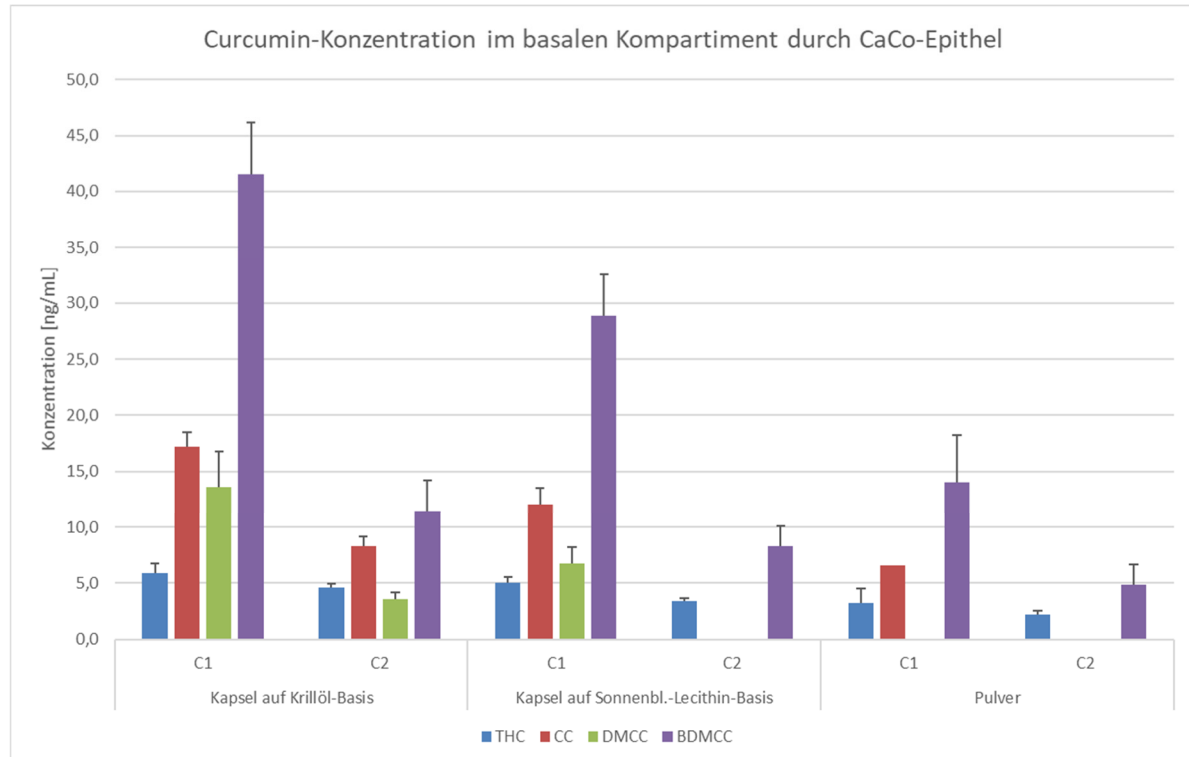


Abb 5: Kurkuminoid-Gehalt im basalen Kompartiment nach 4-stündiger Supplementation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SD (n=6) aus beiden unabhängigen Durchgängen (n.d. = nicht detektierbar).

Zur besseren Vergleichbarkeit der Transportrate wird der Permeabilitäts-Koeffizient P_{app} aus dem Volumen, der Epithelfläche, der Zeit und der Anfangs- sowie Endkonzentrationen ermittelt.

$$P_{app} = \left(\frac{V_A}{Area \times time} \right) \times \left(\frac{[drug]_{acceptor}}{[drug]_{initial,donor}} \right)$$

Die folgenden Werte wurden anhand der Daten der höher konzentrierten Lösungen (15%) errechnet.

Tabelle 5: Permeabilitäts-Koeffizient P_{app} . Tetrahydrokurkumin (THC), Kurkumin (CC), Demethoxykurkumin (DMCC), Bisdemethoxykurkumin (BDMCC). Mittelwert (MW) aus n=6.

Curcuminoid	P_{app} Kapsel Krillöl-Basis $\times 10^{-6}$ cm/s	P_{app} Kapsel Sonnenbl.- Lecithin-Basis $\times 10^{-6}$ cm/s	P_{app} Pulver $\times 10^{-6}$ cm/s
THC	3,5522	8,8676	1,7325
CC	0,0092	0,0189	0,0045
DMCC	0,0342	0,0490	-
BDMCC	0,3043	0,3424	0,1210
Summe Curcuminoide	0,0326	0,0585	0,0098

Wie aus Tabelle 5 zu entnehmen, ist die Transportrate aller Curcuminoide in Summe am größten in der Formulierung auf Basis von Sonnenblumenlecithin.

Transepithelialer Transport von Ascorbinsäure

Die getesteten Präparate enthalten neben Curcumin auch noch Ascorbylpalmitat. Parallel zum Transport der Curcuminoide wurde auch der Transport der freien Ascorbinsäure untersucht.

Zu Beginn der Bioverfügbarkeitsstudie, also nach Abschluss des Verdau-Prozesses, wurde die Konzentration von Ascorbinsäure in den Supplementationslösungen der verschiedenen Ansätze bestimmt. Des Weiteren wurden das Kulturmedium sowie der Leerverdau auf etwaige Spuren untersucht.

Tabelle3: Gehalt an Ascorbinsäure in den Supplementationsmedien. n.d. = nicht detektierbar. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) aus n=2.

		Acorbinsäure (µmol/L)	
		MW	SD
LV	C1	n.d.	
	C2	n.d.	
CC in Krillöl	C1	4,02	0,04
	C2	2,11	0,00
CC in Sonnenbl.-Lecithin	C1	2,89	0,08
	C2	1,55	0,02
CC Pulver	C1	6,93	0,05
	C2	3,45	0,03
Kulturmedium		n.d.	

Da sich der relative Gehalt von Ascorbylpalmitat zu Curcumin zwischen den beiden Kapselfüllungen unterscheidet, ist mit Unterschieden der Ascorbinsäure-Konzentrationen zu rechnen. Dennoch, wie für die Curcuminoide bereits beobachtet, zeigt sich auch für Ascorbinsäure eine geringere Konzentration des Supplementationsmediums der Kapsel Auf Basis von Sonnenblumenlecithin.

Sowohl in der Verdau-kontrolle als auch im Kulturmedium war Ascorbinsäure nicht nachweisbar.

Die Ascorbinsäure-Konzentrationen in den basalen Kompartimenten waren sehr gering. Dennoch ist ein konzentrationsabhängiger Transport von Ascorbinsäure zu beobachten

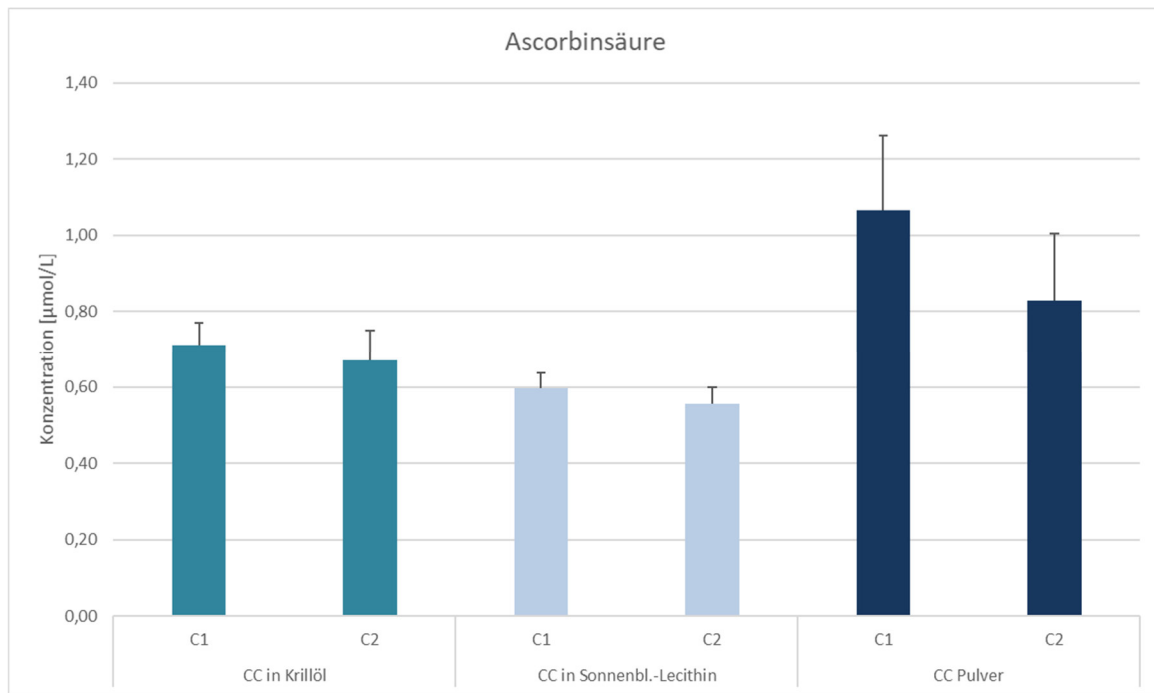


Abb 6: Ascorbinsäure-Gehalt im basalen Kompartiment nach 4-stündiger Supplementation. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SD (n=6) aus beiden unabhängigen Durchgängen.

Die Bestimmung des Permeabilitäts-Koeffizient P_{app} für Ascorbinsäure wurde ebenfalls anhand der Daten der höher konzentrierten Lösungen (15%) errechnet.

Tabelle 6: Permeabilitäts-Koeffizient P_{app} . Ascorbinsäure. Mittelwert (MW) aus n=6.

	P_{app} Kapsel Krillöl-Basis $\times 10^{-6}$ cm/s	P_{app} Kapsel Sonnenbl.- Lecithin-Basis $\times 10^{-6}$ cm/s	P_{app} Pulver $\times 10^{-6}$ cm/s
Ascorbinsäure	5,4336	6,3530	4,7205

Wie aus Tabelle 6 zu entnehmen, ist die Transportrate auch für Ascorbinsäure am größten in der Formulierung auf Basis von Sonnenblumenlecithin.

IV. Zusammenfassung

In der vorliegenden in vitro Studie wurde die Bioverfügbarkeit von Kurkuminoiden zweier Kapseln (auf Krillöl-Basis und auf Basis von Sonnenblumenlecithin) im Vergleich zu Curcumin-Pulver untersucht. Die in vitro Prüfung fand im Caco-Modell statt. Dieser Prüfung vorgeschaltet war eine Simulation des Verdauprozesses während des Magen-Darm-Trakts.

Am Ende des Verdau-Prozesses zeigte sich, dass das Verhältnis der Curcuminoide zueinander sich im Präparat auf Basis von Sonnenblumenlecithin verschiebt und vermehrt Bisdesmethoxycurcumin enthält. In allen Lösungen konnten bereits geringe Mengen Tetrahydrocurcumin nachgewiesen werden, was möglicherweise auf eine Reduktion des Curcumins durch Ascorbylpalmitat zurückzuführen sein kann.

Die vorgelegten Daten zeigen, dass Curcumin aus allen drei getesteten Formulierungen durch das Epithel der Caco-Modelle aufgenommen, metabolisiert und in das basale Kompartiment abgegeben werden. Die Permeabilitätskoeffizient des Curcumin-Pulvers ist hierbei deutlich geringer als derjenige der Kapselformulierungen. Der Permeabilitätskoeffizient der beiden Kapselformulierungen ist untereinander auf vergleichbarem Niveau, jedoch etwas größer für die Formulierung auf Sonnenblumenlecithin.

Der transepitheliale Transport von Ascorbinsäure konnte ebenfalls nachgewiesen werden. Hier zeigt sich jedoch kein so großer Unterschied zwischen den Kapselformulierungen und dem Pulver. Dennoch ist der Permeabilitätskoeffizient der Formulierung auf Sonnenblumenlecithin ebenfalls der größte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass im Caco-Modell die Kapsel-Formulierungen zu einer deutlich gesteigerten Bioverfügbarkeit der Curcuminoide im Vergleich zum Pulver führen. Im Vergleich der beiden Kapselformulierung ist der transepitheliale Transport der Curcuminoide aus der Formulierung auf Basis von Sonnenblumenlecithin höher.

Berichtet, 15. Dezember 2020
Dr. Karin Engelhart-Jentsch
BioTeSys GmbH

V. Rohdaten

1) Supplementationslösungen Curcuminoide

	Medium				15% Leerverdau				7,5% Leerverdau			
	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]
DG1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DG2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
MW	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SD												

	15% Verdau Formulierung auf Krillöl Basis				7,5% Verdau Formulierung auf Krillöl Basis				15% Verdau Formulierung auf Sonnenblumenlecithin Basis				7,5% Verdau Formulierung auf Sonnenblumenlecithin Basis			
	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]
DG1	53,78	66725,60	13893,40	4489,20	24,50	32067,00	6361,40	2308,80	15,29	21682,60	4596,00	2879,00	8,23	12431,80	2609,40	1549,20
DG2	48,82	47749,80	10487,60	3887,20	24,24	26103,00	5533,00	2362,00	19,60	17598,20	3813,20	2289,80	9,07	10287,00	2306,40	1460,00
MW	51,30	57237,70	12190,50	4188,20	24,37	29085,00	5947,20	2335,40	17,44	19640,40	4204,60	2584,40	8,65	11359,40	2457,90	1504,60
SD	3,51	13417,90	2408,26	425,68	0,19	4217,18	585,77	37,62	3,05	2888,11	553,52	416,63	0,59	1516,60	214,25	63,07

	15% Verdau Kurkumin Pulver				7,5% Verdau Kurkumin Pulver			
	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]
DG1	54,68	53243,60	11261,60	4467,80	33,59	29839,60	6475,20	2344,60
DG2	60,94	35322,60	7536,40	2637,60	35,80	24315,80	5087,20	1732,40
MW	57,81	44283,10	9399,00	3552,70	34,70	27077,70	5781,20	2038,50
SD	4,43	12672,06	2634,11	1294,15	1,56	3905,92	981,46	432,89

2) Bioverfügbarkeit Curcuminoide (basales Kompartiment nach 4h Supplementation)

	Medium				15% Leerverdau				7,5% Leerverdau			
	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]
DG1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
DG2	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
MW	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
SD												

* Werte nicht eingeschlossen

	15% Verdau Formulierung auf Krillöl Basis				7,5% Verdau Formulierung auf Krillöl Basis				15% Verdau Formulierung auf Sonnenblumenlecithin Basis				7,5% Verdau Formulierung auf Sonnenblumenlecithin Basis			
	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]
DG1	5,85	16,02	11,47	35,07	4,30	8,18	3,77	8,66	5,82	10,71	5,54	24,88	3,76	n.d.	n.d.	7,42
	6,25	15,86	12,31	44,24	4,01	8,85	3,69	8,51	4,79	13,47	5,60	28,53	3,19	n.d.	n.d.	5,41
	6,78	17,52	10,80	39,48	4,77	6,65	3,46	9,79	5,28	11,96	6,94	24,90	3,61	n.d.	n.d.	8,06
DG2	4,61	17,40	14,69	41,43	4,57	8,83	3,13	13,76	5,11	10,03		31,40	3,14	n.d.	n.d.	9,62
	6,13*	1793,09	504,09	473,31	4,94	8,96	4,51	12,84	4,80	13,59		34,35	3,46	n.d.	n.d.	9,61
	6,19	19,14	18,60	47,36	4,96	8,12	2,80	15,04	4,43	12,71	8,76	28,90	3,32	n.d.	n.d.	9,83
MW	5,94	17,19	13,57	41,52	4,59	8,26	3,56	11,43	5,04	12,08	6,71	28,83	3,41	n.d.	n.d.	8,32
SD	0,81	1,33	3,17	4,67	0,38	0,87	0,59	2,81	0,48	1,46	1,51	3,69	0,24			1,73

* Werte nicht eingeschlossen

	15% Verdau Kurkumin Pulver				7,5% Verdau Kurkumin Pulver			
	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]	THC [ng/mL]	CC [ng/mL]	DMCC [ng/mL]	BDMCC [ng/mL]
DG1	3,58	n.d.	n.d.	15,40	3,08*	69,35	19,87	38,07
	3,74	n.d.	n.d.	14,52	2,12	n.d.	n.d.	6,12
	5,01	n.d.	n.d.	17,18	1,98	n.d.	n.d.	3,62
DG2	2,84	6,54	n.d.	15,36	1,88	n.d.	n.d.	n.d.
	1,27	n.d.	n.d.	5,58	2,39	n.d.	n.d.	n.d.
	3,14	n.d.	n.d.	16,00	2,66	n.d.	n.d.	n.d.
MW	3,26	6,54	n.d.	14,01	2,21	n.d.	n.d.	4,87
SD	1,23	0!		4,22	0,32			1,77

* Werte nicht eingeschlossen

3) Supplementationslösungen Ascorbinsäure

	Medium	15%Leerverdau	7,5%Leerverdau
	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)
DG1	n.d.	n.d.	n.d.
DG2	n.d.	n.d.	n.d.
MW	n.d.	n.d.	n.d.
SD			

	15% Verdau Formulierung auf Krillöl Basis	7,5% Verdau Formulierung auf Krillöl Basis	15% Verdau Formulierung auf Sonnenblumenlecithin Basis	7,5% Verdau Formulierung auf Sonnenblumenlecithin Basis	15% Verdau Kurkumin Pulver	7,5% Verdau Kurkumin Pulver
	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)
DG1	4,06	2,11	2,95	1,54	6,90	3,44
DG2	3,99	2,11	2,83	1,57	6,97	3,47
MW	4,02	2,11	2,89	1,55	6,93	3,45
SD	0,04	0,00	0,08	0,02	0,05	0,03

4) Bioverfügbarkeit Ascorbinsäure (basales Kompartiment nach 4h Supplementation)

	Medium ($\mu\text{mol/L}$)	15%Leerverdau ($\mu\text{mol/L}$)	7,5%Leerverdau ($\mu\text{mol/L}$)
DG1	n.d.	n.d.	n.d.
DG2	n.d.	n.d.	n.d.
MW	n.d.	n.d.	n.d.
SD			

	15% Verdau Formulierung auf Krillöl Basis ($\mu\text{mol/L}$)	7,5% Verdau Formulierung auf Krillöl Basis ($\mu\text{mol/L}$)	15% Verdau Formulierung auf Sonnenblumenlecithin Basis ($\mu\text{mol/L}$)	7,5% Verdau Formulierung auf Sonnenblumenlecithin Basis ($\mu\text{mol/L}$)	15% Verdau Kurkumin Pulver ($\mu\text{mol/L}$)	7,5% Verdau Kurkumin Pulver ($\mu\text{mol/L}$)
DG1	0,76	0,73	0,64	0,61	1,22	<i>1,04</i>
	0,77	0,73	0,64	0,58	1,24	1,05
	0,74	0,77	0,62	0,60	1,25	0,99
DG2	0,64	0,59	0,57	0,52	0,91	0,69
	<i>0,89</i>	0,61	0,57	0,52	0,98	0,72
	0,65	0,60	0,56	0,51	0,80	0,70
MW	0,71	0,67	0,60	0,56	1,07	0,83
SD	0,06	0,08	0,04	0,04	0,20	0,17