UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Desenvolvimento tecnológico de fitoterápico a partir de rizomas de
Curcuma longa L. e avaliação das atividades antioxidante,
anti-inflamatória e antitumoral**

Cristiane Cardoso Correia Teixeira

Ribeirão Preto
2009

RESUMO

TEIXEIRA, C. C. C. **Desenvolvimento de fitoterápico a partir de rizomas de *Curcuma longa* L. e avaliação das atividades antioxidante, anti-inflamatória e antitumoral.** 2009. 164f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

Este trabalho visou obter extratos secos padronizados de *Curcuma longa* L., e sua otimização visando o aumento da solubilidade dos curcuminóides e melhoria nas suas atividades biológicas. No estudo de extração, os curcuminóides foram extraídos utilizando dois solventes, etanol e solução etanólica alcalina e dois processos microondas e ultrassom seguindo planejamentos fatoriais completos 2^4 , e com pH do solvente, teor de etanol, tempo de extração, potência do microondas ou temperatura no ultrassom, e proporção massa da droga pela massa do solvente como variáveis independentes. Os extratos foram caracterizados quanto ao rendimento de sólidos totais, teor de curcuminóides totais, rendimento de curcuminóides totais, teor de curcumina, rendimento de curcumina e atividade antioxidante por difenil-picril-hidrazila. A condição de extração com melhor resultado foi o ultrassom a 20 °C, solvente etanol 96 °GL, 1 parte de planta para 7 de solvente, pH 10 e duração de 5 min., pois, nesta condição, obteve-se maior teor de curcumina e maior atividade antioxidante. O estudo visando aumento da solubilidade da curcumina constou da preparação de dispersões sólidas pelos métodos de *spray drying* e *hot melt coating*. Ambos os métodos foram estudados com os polímeros hidrofílicos Gelucire® 44:14 e 50:13, e aplicando-se planejamento fatorial tipo Box-Behnken. As dispersões sólidas particuladas foram avaliadas pela morfologia, densidade aparente e de compactação, fator de Hausner, índice de Carr, ângulo de repouso, umidade residual, atividade de água, calorimetria diferencial de varredura, termogravimetria, difração de raio-X, espectrometria de infravermelho, solubilidade em água e teste de dissolução. A maior solubilidade foi obtida com secagem no *spray drying* a 40 °C, proporção Gelucire®44/14:curcumina 1:1 e proporção 1:5 de Aerosil:dispersão (DS16). No *hot melt coating*, a melhor solubilidade foi obtida com maior quantidade de Gelucire 50/13 e menor de Lactose (DS 3). Dispersões sólidas particuladas foram preparadas também com o Gelucire® 50/13 por *spray drying* (DS 17). Considerando-se os fatores solubilidade e teor de curcumina nas partículas, a dispersão DS 17 foi escolhida como a mais adequada para os ensaios biológicos posteriores. A mesma condição de preparo da DS17 foi usada para produzir dispersões sólidas com o extrato obtido por ultrassom (DSE). Nesta dispersão a solubilidade dos curcuminóides demonstrou ser 330 vezes maior do que o extrato seco nas mesmas condições porém sem a adição de carreador. No ensaio de avaliação da atividade antitumoral *in vitro*, foram avaliadas a citotoxicidade da curcumina pura, DS 17, DS 3 e a DSE, em diferentes linhagens tumorais, leucemia T (jurkat), melanoma (C8161), adenocarcinoma coloretal (HT29), carcinoma hepatocelular (HepG2) e de célula não tumoral (PBMC). A curcumina apresentou atividade citotóxica para células tumorais e esta não foi afetada pelo processo de produção da dispersão sólida. Além disso, a DS do extrato apresentou maior citotoxicidade, o que pode ser devido ao sinergismo de outros compostos. O extrato também foi mais seletivo para células tumorais que a curcumina e as dispersões. O estudo de atividade anti-inflamatória *in vivo* usando o modelo de edema de pata, demonstrou que a dispersão DS 17 apresentou maior atividade do que a curcumina na mesma dose, indicando que o aumento da solubilidade possibilita uma maior absorção e consequentemente maior biodisponibilidade.

ABSTRACT

Teixeira, C.C.C. **Technological Development of phytomedicine from the Roots of *Curcuma longa* L. and Biological Assays**. 2009. 164p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

The aim of this work was to obtain standardized dried extracts of *Curcuma longa* L. and to develop pre-formulations and capsules with improved curcuminoids solubility and higher biological activities. In the extraction study, the powdered roots of *Curcuma longa* L. were extracted using ethanol and an aqueous alkaline ethanol solution by microwave and ultrasound assisted methods, together with the application of 2^4 full factorial designs of experiments to better understand the effects of solvent pH, ethanol concentration, microwave power, ultrasound temperature and ratio of drug to solvent (w/w) on the extract. The extracts were characterized by solids yield, curcuminoid content and yield, curcumin content and yield and antioxidant activity by the diphenylpicryl hydrazil method. The best extraction resulted from the ultrasound assisted using ethanol 96 °GL at pH 10, 20°C, 1:7 drug to solvent ratio (w/w), during 5 minutes. This condition was chosen because it resulted in the best yields and antioxidant activities. The work developed to improve curcumin and curcuminoid solubilities was based on the preparation of solid dispersions by spray drying and *hot melt coating* using the hydrophilic carriers Gelucire® 44:14 and 50:13. Applying Box-Behnken designs the effect of process conditions on microparticulate solid dispersions properties, like morphology, bulk and tapped densities, Hausner factor, Carr index, angle of repose, moisture content, water activity, differential scanning calorimetry, thermogravimetric analysis, X-ray powder diffraction, infrared spectrometry, curcuminoid solubility in water and dissolution rate. The highest improvement in drug solubility was obtained by dispersion prepared by spray drying at 40°C, Gelucire® 44:14/curcumin 1:1 ratio, and adding 16,7% Aerosil (DS16). On the other hand, the hot melt granules with best solubility were prepared with higher Gelucire® 50:13 and lower substrate (lactose) contents (DS3). Additional solid dispersion, DS17, was prepared by spray-drying in the same conditions applied to DS16 but using Gelucire® 50:13 as carrier. Considering the aspects drug solubility and content in solid dispersions, DS17 showed the best performance and the same set of conditions used for its preparation was also applied to produce a solid dispersion containing the raw extract obtained by ultrasound extraction. This solid dispersion increased curcumin solubility by a 330-fold factor. In the *in vitro* antitumor assays pure curcumin, DS3, DS17 and DSE cytotoxicities were evaluated in several tumor cell lines, leukemia T (jurkat), melanoma (C8161), adenocarcinoma colorectal (HT29), hepatic carcinoma (HepG2) and in one non tumor (PBMC). The antitumor activities were not influenced by the thermal processes and the extract presented higher cytotoxicity and better selectivity to tumor cells. The *in vivo* antiinflammatory study was performed by the rat paw edema method and showed that solid dispersion DS17 resulted in antiinflammatory effect higher than pure curcumin and indomethacin at some doses. The results are an indicative that the increase in drug solubility may incur in an increase oral bioavailability and that the process proposed herein are adequate for preparation of pre-formulations containing less soluble herbal drugs.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

O uso de espécies vegetais para a finalidade de prevenir e curar doenças e seus sintomas remonta ao início da civilização, desde o momento em que o homem começou um longo percurso de manuseio, adaptação e modificação dos recursos naturais para o seu próprio benefício (DI STASI, 1996).

Os relatos mais antigos deste uso encontram-se na Índia, tendo mais de dez mil anos. Outras civilizações como as do Egito, China e os povos da Mesopotâmia como os Assírios, Babilônios, Fenícios e Árabes, também contribuíram para o avanço desta prática médica. Dentre os gregos sobressaíram-se Hipócrates (460-377 a.C), médico grego que descreveu centenas de medicamentos de origem vegetal e Claudius Galeno (130-200 d.C), por apresentar diversas drogas de origem natural, com formulações e seus respectivos métodos de manipulação. Um grande impulso à pesquisa científica e ao método experimental se deu no século XV, durante o Renascimento. Médicos como Nicholas Lemery e Paracelso deram destaque à teoria das assinaturas, “planta se aplica ao órgão que se assemelha” (MIGUEL, MIGUEL, 2000).

No século XIX pesquisadores franceses inseriram-se no campo das plantas a fim de obterem extratos para serem utilizados na fabricação de perfumes. (VINATURU, 2001).

A utilização de plantas medicinais no Brasil foi influenciada por diversas culturas, dentre elas as culturas indígena, africana e principalmente a européia. A influência européia teve início em 1579, com a vinda dos primeiros padres da Companhia de Jesus. (MARTINS et. al., 2000).

Com a 2ª Guerra Mundial e o avanço das indústrias farmacêuticas essa opção terapêutica perdeu sua importância, mas no início do século XXI houve uma tentativa de resgatar este conhecimento popular e com isto o interesse pela fitoterapia voltou a crescer notavelmente. (YUNES, PEDROSA, CECHINEL FILHO, 2001).

Em 1990 o consumo mundial de medicamentos ultrapassou 173 bilhões de dólares e, destes, 25% contém pelo menos um componente de origem vegetal, ou são sintetizados a partir destes. Utiliza-se em todo o mundo plantas como matéria-prima para a obtenção de extratos, óleos essenciais e substâncias químicas puras e semi-sintéticas (MIGUEL; MIGUEL, 2000).

Apesar de possuírem constituintes ativos naturais, os fitoterápicos devem ser avaliados como medicamentos, utilizando preparações submetidas a rígidos controles, que devem ser empregados tanto na idealização e avaliação quanto na obtenção do mesmo (CALIXTO, 2000).

Dentre as formas farmacêuticas dos fitoterápicos, a mais indicada é a de extratos vegetais secos, pois conferem ao material maior estabilidade, diminuindo a infestação e crescimento microbiológico, bem como as degradações físicas e químicas (SONAGLIO et al, 2000). Dentre os principais métodos para a obtenção de extratos secos encontram-se a liofilização, a secagem em leitos fluidizados e a secagem por nebulização. Devido ao alto custo da primeira é recomendado verificar a possibilidade de uso das duas últimas. Modificando-se algumas características do processo de secagem, é possível alterar e controlar as seguintes propriedades do pó produzido: aparência, tamanho médio das partículas, distribuição do tamanho, densidade aparente, densidade da partícula, porosidade, fluidez, estabilidade, solubilidade, friabilidade, retenção de atividade, aroma e sabor (MASTERS, 1985). É possível alterar também a solubilidade de alguns fármacos pelo uso de adjuvantes. (LEUNER, DRESSMAN, 2000).

Este trabalho se insere neste contexto na medida em que visa a obtenção de um extrato seco padronizado de rizomas da *Curcuma longa* L, planta popularmente conhecida por açafrão da terra, que possui diversas propriedades terapêuticas comprovadas na literatura científica, como anti-inflamatória, hepatoprotetora, antiviral, antibiótica, antiolesterolêmica, antioxidante, neuroprotetora e antitumoral (CHENG et al, 2001; TILAK et al, 2004; MESA et al, 2000; SRIMAL, 1997; JAYAPRAKASHA, JAGANMOHAM, SAKARIAH, 2005).

Apesar dos inúmeros trabalhos que comprovam as atividades desta planta, os curcuminóides – principais responsáveis pelas suas atividades, apresentam baixa solubilidade em pH ácido e degradação em pH básico, (TONNESEN et al, 2002; BAMBIRRA et al, 2002; CONSTANT, 2002; PFEIFFER et al, 2003) o que interfere na atividade terapêutica desta planta por prejudicar a absorção dos curcuminóides. (PARADKAR et al, 2004; TONNESEN et al, 2002).

A solubilidade de um fármaco é um dos fatores determinantes para sua biodisponibilidade quando administrado por via oral. Existem diversas formas para aumentar a solubilidade de um fármaco. Dentre elas pode-se citar: modificações químicas, modificações na cristalinidade ou polimorfismo, complexação, aumentar a área superficial de dissolução, formação de misturas eutéticas e dispersões sólidas (LEUNER, DRESSMAN, 1999).

Dentre os métodos para se obterem dispersões sólidas, podemos citar o revestimento por solidificação de material fundido (*hot melt*) e o método utilizando solvente (BORINI, 2007). O equipamento mais utilizado para o preparo de dispersões sólidas por solidificação de material fundido, “Hot melt” é o leito fluidizado. O outro método, utilizando solvente, pode ser feito por meio da secagem por nebulização, ou *spray drying*.

Visto o potencial terapêutico do açafrão-da-terra e seus problemas de absorção, este trabalho visou estudar todo o processo fitotecnológico para a obtenção de extratos padronizados a partir dos rizomas da *Curcuma longa* L. Para tanto, dividiu-se este trabalho em quatro partes, a primeira parte foi o estudo dos parâmetros relativos aos processos de extração, por ultrassom e microondas, e dois solventes (etanol e solução etanólica alcalina). A segunda parte foi o estudo de aumento de solubilidade da curcumina via preparação de dispersão sólida, sendo estudados dois métodos de preparação de dispersão sólida, *spray drying* e *hot melt coating*, e os parâmetros relativos a esses processos. A terceira parte foi a preparação de uma dispersão do extrato por *spray drying* e a quarta parte foi a avaliação biológica das dispersões (atividades antitumoral e anti-inflamatória).

As variações nos processos extrativos, a preparação de dispersões sólidas com propriedades farmacotécnicas, físico-químicas e de solubilidade incrementada, bem como a avaliação de suas atividades biológicas visam viabilizar a aplicação destas formas em futuros ensaios pré-clínicos.

CAPÍTULO 6

CONCLUSÕES

Este trabalho foi dividido em várias etapas, sendo as conclusões destas descritas abaixo.

1. Quanto ao estudo dos parâmetros relativos aos processos de extração:

ü Na extração por microondas com solução etanólica alcalina das raízes de *Curcuma longa* pode-se afirmar que nenhuma das variáveis estudadas influenciou de forma significativa o rendimento de sólidos (RS), teor de curcuminóides totais no extrato (TCT), rendimento de curcuminóides totais na planta (RCT), teor de curcumina (TC), rendimento de curcumina (RC) e % inibição.

ü Na extração por microondas com etanol das raízes de *Curcuma longa* pode-se afirmar que a melhor condição para a extração é a realizada com maior relação MP/VS, $1/3$, devido ao maior teor de curcuminóides. Apesar da tendência de aumento dos fatores estudados com as demais variáveis, potência, tempo e %etanol, a análise estatística mostrou que estas não foram estatisticamente significantes.

ü Na extração por ultrassom com solução etanólica alcalina das raízes de *Curcuma longa* pode-se afirmar que a melhor condição é a realizada com menor temperatura, pois esta variável influenciou de forma negativa o teor de curcumina nos extratos. Apesar da tendência de aumento dos fatores estudados com as demais variáveis, a análise estatística mostrou que estas não foram estatisticamente significantes.

ü Na extração por ultrassom com etanol das raízes de *Curcuma longa* pode-se afirmar que a melhor condição é a realizada com maior tempo, 20min, devido a maior atividade antioxidante dos extratos. Apesar da tendência de aumento dos fatores estudados com as demais variáveis, temperatura, MP/VS e %etanol, a análise estatística mostrou que estas não foram estatisticamente significante.

ü Comparando-se entre os métodos estudados neste trabalho pode-se afirmar que o melhor seria o ultrassom utilizando solução etanólica alcalina uma vez que nos permitiu maior RS, TC, RCT e RC. Dentre as diversas condições estudadas neste processo, a escolhida como a melhor condição é a realizada no experimento 11: 5 mim, 20°C, MP/VS $1/7$, pH etanol 10, pois nesta condição, obtemos maior RCT, TC, RC e maior atividade antioxidante (% inibição).

2. Quanto ao estudo dos parâmetros relativo aos processos de preparo de dispersões sólidas:

Ø Para a obtenção, pela técnica *spray drying* de uma dispersão sólida com maior solubilidade é preciso diminuir a quantidade de Aerosil, visto que esta variável influenciou de forma significativa este parâmetro. Além disso, para se obter pós com boas características de compressão se faz necessário uma menor proporção de Gelucire®44/14 em relação a curcumina e uma menor temperatura. Além disso, uma menor temperatura se faz necessário para se obter pó com boa propriedade de fluxo. Com isso a dispersão sólida foi otimizada, DS 16, usando a menor temperatura, 40°C, menor proporção Gelucire®44/14:curcumina, 1:1 e a menor quantidade de Aerosil capaz de obter um bom rendimento (1:5, Aerosil:mistura A). Esta apresentou solubilidade 3300 vezes maior que a curcumina pura.

Ø Na técnica *hot melt coating* podemos concluir que a melhor dispersão é aquela que apresenta maior solubilidade, visto que as variáveis estudadas não afetaram os demais fatores, sendo esta a dispersão obtida no experimento 3, DS 3, usando uma maior quantidade de Gelucire 50:13 em relação a curcumina e uma menor quantidade de Lactose. Além disso podemos verificar que houve pequenas interações entre a curcumina e o Gelucire 50:13, interações estas do tipo ponte de hidrogênio. O aumento de solubilidade foi de 4660 vezes em relação a curcumina.

Ø Quando compara-se a DS 16 com a DS 17 (ambas obtidas pela técnica *spray drying* porém a primeira usando o Gelucire®44:14 enquanto a segunda foi preparada usando o Gelucire® 50:13) verificamos que a solubilidade da DS17 foi maior que a obtida na DS16, 2700 µg/mL e 2500 µg/mL respectivamente, ambas bem maior que a da curcumina pura, 3600 e 3300 vezes maior.

Ø O estudo de estabilidade mostrou que a DS 17 é estável durante o tempo estudado, não podendo dizer o mesmo da DS 3 uma vez que houve uma perda de 42,6% na solubilidade.

Ø A dispersão sólida obtida através da técnica *hot melt coating* (DS3) possui maior solubilidade, 3500 µg/mL, que a obtida pela técnica *spray drying* (DS17). Mas devido a baixa concentração de curcumina na formulação e sua reduzida estabilidade, a DS17 foi escolhida como a melhor formulação. Por isso, esta foi a condição escolhida para a secagem do extrato com maior teor de curcumina.

3. Quanto ao estudo de dispersão do extrato:

✓ A dispersão do extrato aumentou 331 vezes a solubilidade dos curcuminóides em relação ao extrato seco, sem a presença de Gelucire®50:13. Além disso, a dispersão do extrato apresenta boas características de compressão e fluidez, além de se mostrar estável, durante o estudo de estabilidade.

✓ Quanto ao perfil de liberação para a dispersão do extrato podemos afirmar que a secagem do extrato com adição de Gelucire 50/13 melhorou o perfil de dissolução do extrato seco.

4. Quanto às conclusões sobre o estudo de Atividade antitumoral *in vitro*:

- A curcumina apresenta atividade citotóxica para células tumorais e esta não foi grandemente afetada pelo processo de produção da dispersão sólida.
- O extrato apresentou uma maior citotoxicidade que o fármaco puro e que as dispersões, isto pode ser devido a outros compostos presentes no extrato que pode estar atuando de forma sinérgica a curcumina. Além disso, o extrato é mais seletivo para células tumorais que a curcumina pura e as dispersões.

5. Quanto às conclusões sobre o estudo de Atividade anti-inflamatória *in vivo*:

- A curcumina possui uma atividade anti-inflamatória, não havendo diferença significativa entre as doses estudadas.
- A dose de 100mg/kg de dispersão sólida possui uma atividade anti-inflamatória maior que a curcumina (100mg/kg) e maior que o fármaco modelo, indometacina.
- A maior atividade da dispersão sólida em relação a curcumina, na mesma dose, pode ser explicada pela maior solubilidade da dispersão em relação a curcumina, possibilitando uma maior absorção e conseqüente biodisponibilidade.

A *Curcuma longa* L, possui diversas propriedades terapêuticas comprovadas na literatura científica, sendo os curcuminóides os responsáveis por essas atividades. Estes apresentam uma baixa solubilidade em água, sendo portanto, um dos problemas a ser resolvido para aumentar a absorção destes. Portanto, no desenvolvimento fitotecnológico das raízes da *Curcuma longa* L. deve ser estudado tanto a padronização e otimização das condições de extração quanto a preparação de dispersões sólidas do extrato de *Curcuma longa* L, visando o aumento da solubilidade da curcumina.

Os resultados obtidos no estudo de extração permitiram escolher a melhor forma de extração, dentre as condições estudadas, além de fornecer um estudo dos parâmetros relativos aos processos de extração.

Na segunda parte é possível observar a importância do desenvolvimento de dispersões sólidas para aumentar a solubilidade da curcumina. Além disso, forneceu um estudo dos parâmetros relativos a obtenção de dispersões sólidas por *spray drying* e *hot melt coating* e permitiu a obtenção de uma dispersão sólida de curcumina e dispersão sólida do extrato, estáveis, com boas propriedades de fluxo e com solubilidade 3300 vezes e 331 vezes maior que a curcumina, respectivamente. Essa melhoria de solubilidade refletiu em uma melhor atividade anti-inflamatória *in vivo*, sem afetar a atividade anti-tumoral *in vitro*.

Portanto, a dispersão sólida de curcumina obtida deste trabalho, torna-se um campo promissor para outros estudos de atividade biológica *in vivo* bem como estudo de biodisponibilidade.

CAPÍTULO 8

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHANTA, A. S.; ADUSUMILLI, P. S.; JAMES, K. W.; RHODES, T.C. Development of Hot Melt Coating methods. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Philadelphia, v. 23, n. 5, p. 441-9, 1997.

BAMBIRRA, A.M.L ; JUNQUEIRA, G.R ; GLÓRIA, A.B.M; Influence of post harvest processing conditions on yield and quality of ground turmeric (*Curcuma Longa* L.) ; **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 45, n. 4 : 423-429; 2002.

BEGAN, G; GOTO, M; KODAMA, A; HIROSE, T. Response surfaces of total oil yield of turmeric (*Curcuma longa*) in supercritical carbon dioxide. **Food Research International**, v.33, p.341-345, 2000.

BIKARIS D.; PAPAGEORGIOU, G. Z.; STERGIOU, A.; PAVLIDOU, E.; KARAVAS, E.; KANAZE, F.; GEORGARAKIS, M.; Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. **Thermochimica Acta** v. 439, p.58–67, 2005.

BLANCO, C. C; CAMPÃNA, G. M. A; BARRERO, A. F. Derivative spectrophotometric resolution of mixtures of the food colorants tartrazine, amaranth and curcumin in a micellar medium. **Talanta**, v.43, p. 1019-1027, 1995.

BOBBIO, P. A.; BOBBIO F. O. **Química do Processamento de alimentos**. São Paulo: Livraria Varela Ltda, 2001.151 p.

BORINI, G.B. **Revestimento de partículas por solidificação de material fundido em leitos de jorro e fluidizado: estudo do processo, caracterização das partículas e preparo de comprimidos**. 2007. 131f . Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas na Universidade do Estado de São Paulo, USP, 2007.

BORLINA, N. M. Cultura do açafrão. **Agricultura: Tuberosas Amiláceas Latino Americano**, cap.20; v.2, p.437-439, 2000. Disponível em: <http://www.raizes-ong.org.br/Livros/Cap.2/Capitulo%2020.pdf>. Acesso em 18 de janeiro de 2007.

BOX, M., HUNTER, W. G., HUNTER, J.S. **Statistics for experimenters**, N. York: John Wiley & Sons, 1978.

BRAGA, M.E.M; LEAL P.F.; CARVALHO, J.E.; MEIRELES, M.A. Comparison of Yield, Composition, and Antioxidant Activity of Turmeric (*Curcuma longa*.L) Extracts Obtained Using Various Techniques. **Journal Agricultural and Food Chemistry**; ed 51; p.6604-6611; 2003.

BRAND-WILLIAMS, W; CUVELIER, M. E; BERSSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensm-Wiss technol**, v.28, p. 25-30, 1995.

BROMAN, E.; KHOO, C.; TAYLOR, L. S.; A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water-soluble drug, **International Journal Pharmaceutical**, v. 222, p. 139-151, 2001.

BUSH, J.A; K-JOHN J.; CHEUNG, J.R.; GANG LI. Curcumin induces apoptosis in human melanoma cells through a Fas receptor/ caspase-8 pathway independent of p 53. **Experimental Cell Research**, v.271, n.2, p. 305-310, 2001.

CALIXTO, J., B. Efficacy, safety, quality, control, marketing and regulatory guidelines of herbal medicines. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**. v.33, p. 179-189, 2000.

CASTRO, M. D. L.; AYUSO, L. E. G. Soxhlet extraction of solid materials: an outdated technique with promising innovative future. **Analytica Chimica Acta**, v. 369, p. 1-10, 1998.

CHAUHAN, B.; SHIMPI, S.; PARADKAR, A. Preparation and evaluation of glibenclamide-polyglycozide glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.26, p. 219-230, 2005.

CHENG, A.L.; HSU, C.H; LIN, J.K; HSU, M.M; HO, Y.F; SHEN, T.S; KO, J.Y; LIN, J.T.; LIN, B.R; MING-SHIANG, W.; YU HS; JEE SH; CHEN, G.S; CHEN, T.M; CHEN, C.A; LAI, M.K; PU, Y.S; PAN, M.H; WANG, Y.J; TSAI, C.C; HSIEH, C.Y. Phase I chemoprevention clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high risk or pre-malignant lesion. **Anticancer Research** v.21, p.2895-2900, 2001.

CHIOU W. L., RIEGELMAN S.; Pharmaceutical applications of solid dispersion system **Journal Pharmaceutical Science**, v. 60, p. 1281-1302, 1971.

COHEN, J.S.; YANG, T.C.S. Progress in food dehydration. **Trends in Food Science & Technology**, v. 6, p.20-25, 1995.

CONSTANT, L. B. P, STRINGHETA, C. P, SANDI, D. Corantes alimentícios. **Boletim do Centro de Pesquisa e Processamento de Alimentos**, v. 20, p. 203-220, 2002. Disponível em: <http://calvados.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/alimentos/article/viewFile/1248/1048>. Acesso em 19 de janeiro de 2007.

CORRIGAN O. I., HOLOHAN E. M., REILLY, M. R. Physicochemical properties of indomethacin and related compounds co-spray dried with polyvinylpyrrolidone **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 11, p. 677-695, 1985.

CRAIG D. Q. M.; The mechanisms of drug release solid dispersions in water-soluble polymers. **International Journal of Pharmacology**, v. 231, p. 131-144, 2002.

DI STASI, L. C. **Plantas Medicinais: arte e ciência**. São Paulo: Unesp, 1996, 230p.

D'INCALCI, M; STEWARD, W, P; GESCHER, A. J. Use of cancer chemopreventive phytochemical as antineoplastic agents; **Pharmacological Research**; Lancet Oncol, ed 6, p. 899-904, 2005.

ELMALEH H.; NEVES C.; PERRIN M. A., Probe into the Physical Properties of a Gelucire® 44/14 **Pharmaceutical Formulation**. 7th International Conference / Workshop on Pharmacy and Applied Physical Chemistry at the University of Innsbruck, Austria, September 07 to 11, 2003

FILKOVA I; MUJUMDAR A. S.; Industrial Spray Drying Systems. **In: Handbook of Industrial Drying**. New York: Dekker, 1987.

FORD, J. L., The current status of solid dispersions, **Pharmaceutica Acta Helvetiae**, v. 61, p. 47, 1986.

GAIKAR, G.V.; DANDEEKAR, V. D. Council of Scientific and Industrial Research; **US PATENT 7& TRADEMARK OFFICE**; p.27-87; 2001.

GEORGETTI, S. R. **Desenvolvimento de formulações tópicas contendo isoflavonóides (Isoflavin Beta): estabilidade física, química e permeação cutânea**. Ribeirão Preto, 2004. Dissertação (Mestrado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

GONZALES-RODRIGUEZ, M. L.; MAESTRELLI, F.; MURA P.; RABASCO; A. M.; *In vitro* release of sodium diclofenac from a central core matrix tablet aimed for colonic drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, Amsterdam, v. 20, p. 125-131, 2003.

GUO, A.; BEDDOW, J.K, VETTER A.F. A simple relationship between particle shape effects and density, flow rate and hausner ratio. **Powder Technology**, Lousanne, v. 43, p. 279-284, 1985.

GUPTA, M. K.; BOGNER, R.H.; GOLDMAN D.; TSENG, Y. C.; Mechanism for further enhancement in drug dissolution from solid dispersion granules upon storage. **Pharmaceutical Development and Technology**, New York, v. 7, n. 1, p. 103-112, 2002b.

HAQUE, K.; ROOS, Y.H. Crystallization and X-ray diffraction of spray-dried and freeze-dried amorphous lactose. **Carbohydrate Research**, v. 340, p. 293–301, 2005.

HAWTHORNE, S.; GRABANSKI, C., B.; MARTIN, E.; MILLER, D. J. Comparisons of Soxhlet extraction, pressurized liquid extraction, supercritical fluid extraction and subcritical water extraction for environmental solids: recovery, selectivity and effects on sample matrix. **Journal of Chromatography A**, v. 892, p. 421-433, 2000.

HE, P.; DEVIS, S. S.; ILLUM L., Chitosan microspheres prepared by spray drying. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 187, p. 53-65, 1999.

HE, Y.L.; LIM, C.J.; GRACE, J.R.; Hydrodynamics of pressurized spouted beds. **Canadian Journal of Chemical Engineering**, v.76, n.4, p. 696-701, 1998.

IONASHIRO, M. A., GIOLITO, I. Nomenclatura, padrões e apresentações dos resultados em análise térmica. **Cerâmica**, v.26, n.12, p. 17-24, 1980.

JAYAPRAKASHA, G.K; JAGANMOHAN R.; SAKAHIAH, K.K; Improved HPLC Method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin; **Journal of Agricultural and Food Chemistry**; ed. 50; p.3668-3672; 2002.

JAYAPRAKASHA, G.K; JAGANMOHAM, R.; SAKARIAH, K.K, Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. **Food Chemistry; Central food Technological Research Institute**, Mysoure, Índia; 2005. Disponível: www.elsevier.com/locate/food_chem

JAYAPRAKASHA, G.K; JAGANMOHAM, R; SAKARIAH, K.K., Chemistry and Biological activities of *C. longa*. **Food Science and Technology**; p. 1-16; 2005.

JONES, D.M.; PERCEL, P. J. Coating of multiparticulates using molten material: formulation and process considerations. In: GHEBRE-SELLASSIE, I. (Ed.) **Multiparticulate oral drug delivery**. New York: Marcel Dekker, 1994.

JOZWIAKOWSKI, M. J.; JONES, D. M.; FRANZ, R. M. Characterization of a hot-melt fluid bed coating process for fine granules. **Pharmaceutical Research**, New York, v. 7, n. 11, p. 1119-1126, 1990.

KUMAR, V. S. G. ; MISHIRA, D.; Preparation, characterization and *in vitro* dissolution studies of solid dispersion of meloxicam with PEG 600, **Yakugaku Zasshi, Tokyo**, v. 126, n. 8, p. 657-664, 2006.

KUNII, D.; LEVENSPIEL, O. **Fluidization engineering**. 2nd ed. Newton, USA: Butterworth-Heinemann, 1991.

KUNNUMAKKARA, A. B., ANAND, P., AGGARWAL, B. B., Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. **Cancer Letters**, v. 269, n.2, p. 199-225, 2008.

LAW S.L., LO W. Y., LIN F. M., CHAING C. H. Dissolution and absorption of nifedipine in polyethylene glycol solid dispersion containing phosphatidylcholine. **International Journal Pharmarceutical.**, v. 84, p. 161-166, 1982.

LETELLIER, M; BUDZINSKI, H. Microwave assisted extraction of organic compounds. **Analusis**, v.27, p. 259-271, 1999.

LEUNER C., DRESSMAN J.; Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 50, p. 47-60, 2000.

LIST, P.H.; SCHMIDT, P.C.. **Phytopharmaceutical Technology**. Boca Raton: CRC Press, 1989, 374p.

MAHESHWARI, R. K.; SINGH, A. K.; GADDIPAT, J. I; SRIMAL, R. C. Multiple biological activities of curcumin: A short review. **Life Sciences**, v. 78, n.18, p. 2081-2087, 2006.

MANZAN, A. C.; TONIOLO F. S; BREDOW, E.; POVH, N. P. Extraction of essential oil and pigments from *Curcuma longa* (L) by steam distillation and extraction with volatile solvents. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.51, n.23, p. 6802-6807, 2003.

MARCOLONGO, R. **Dissolução de medicamentos: fundamentos, aplicações, aspectos regulatórios e perspectivas na área farmacêutica** .2003. 127f . Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas na Universidade do Estado de São Paulo, USP, 2003.

MARTINS, E. R.; CASTRO, M. D.; CASTELLANI, D.C.; EVANGELISTA, J. D. **Plantas medicinais**, Viçosa: Editora UFV , p.15-19, 2000.

MASTERS, K. **Spray Drying Handbook**. 4th ed, Longman and Wiley & Sons, 1985

MASTERS, K. **Powder and Bulk Engineering**, 36-44, April 1996.

MESA, M.D; RAMÍREZ-TORTOSA, M. C.; AGUILERA, C. M.; RAMÍREZ-BOSCÁ, A. Y; GIL, A. Pharmacological and nutritional effects of *Curcuma longa* L. extracts and curcuminoids **Ars Pharmaceutica**, v. 41, n.3, p. 307-321, 2000.

MIGUEL, M., D.; MIGUEL, O., G. **Desenvolvimento de fitoterápicos**. São Paulo: Robe Editorial, p. 11-26, 2000.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal Immunology Methods**, v.65, p. 55-63, 1983.

MURA P., MANDERIOLO A., BRAMANTI G., CECCARELLI L.; Properties of solid dispersions of naproxen in various polyethylene glycols, **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 22, p. 909-916, 1986.

OZEKI T., YUASA H., KANAYA Y., OISHI K.; Application of the solid dispersion method to the controlled release of medicine. VIII. Medicine release and viscosity of the hydrogel of a water-soluble polymer in a three-component solid dispersion system, **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 43, p. 660-665, 1995.

PAKOWSKI, Z.; MUJUMDAR A.S.; Drying of pharmaceutical products. In **Handbook of Industrial Drying**, New York, p.743-773 , 1995.

PALMA, S.; LUJÁN, C.; LLABOT, J., .; BARBOZA, G.; MANZO. R., H.; ALLEMANDI, D., A.Design of *Peumus Boldus* tablets by direct compression using a novel dry plant extract. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 233, p. 191-198, 2002.

PARADKAR, A; ANSHUMAN, A; BHIMRAO, K.R. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. **International Journal of Pharmaceutics** v.271, p. 281-286, 2004

PAULUCCI, V. M. P., **Estudo de processos de extração de rizomas de Curcuma Longa: curcuminóides e atividade antioxidante**. 2006. 118f . Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas na Universidade do Estado de São Paulo, USP, 2006.

PFEIFFER, E; HOHLE, S.; SOLYOM, A.M.; METZLER, M.. Studies on the stability of turmeric constituents. **Journal of Food Engineering**; ed 56, p. 257-259; 2003.

PINTO, TEREZINHA DE JESUS ANDREOLI; KANEKO, TELMA MARY; OHARA, MITSUKO TABA. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**, São Paulo: editora Atheneu, 2000, 309 p.

PRISTA, L. N.; ALVES, A.C; MORGANO, R.; LOBO, J. S. **Tecnologia Farmacêutica**. 5. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1995.

RAJU, C.R; VATSALAB, P.G; KESHAMOUNIA, V. G.; PADMANABANB, G.; RANGARAJAN, P. N. Curcumin for malaria therapy. **Biochemical and Biophysical Research Communications** ed 326, p. 472-474; 2005.

RAMBALI, B.; VERRECK, G.; BAERT, L.; MASSART, D. L.; Itraconazole formulation studies of the melt-extrusion process with mixture design. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, Philadelphia, v. 19, n. 6, p. 641-652, 2003.

RAVINDRANATH, V., CHANDRASEKHARA, N. Absorption and tissue distribution of curcumin in rats. **Toxicology**, v.16,p. 259-265, 1980.

SCHACHTER, D. M.; XIONG, J.; TIROL, G. C.; Solid State NMR perspective of drug-polymer solid solutions: a model system based on poly(ethylene oxide), **The International Journal of Pharmaceutics**, v. 281, p. 89-101, 2004.

SERAJUDDIN A. T. M.; Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 88, n.10, p. 1058-1066, 1999.

SHARAPIN, N.; ROCHA, L. M.; CARVALHO, E. S.; SANTOS, E. W. M., ALBURQUERQUE, E. M. R. **Fundamentos de tecnologia de fitoterápicos**. Santafé de

Bogotá: Convênio Andrés Bello (CAB) e Programa Iberoamericano de Ciência e Tecnologia para o Desenvolvimento (CYTED), 2000, 248 p.

SHIMADZU APPLICATION NEWS. **Thermal analysis T127**: application to medical and pharmaceutical products (melting point and fusion heat), Tokyo, s/d.

SIMÕES, O.C.M; SCHENKEL, E.P; GOSMANN, G.; MELLO, J.C.P; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. **Farmacognosia, da planta ao medicamento**, 5ª ed., p.467- 495; 2003.

SONAGLIO, D.; GONZÁLEZ-ORTEGA, G. ; PETROVICK, P. R. ; BASSANI, V. L. . Desenvolvimento tecnológico e produção de fitoterápicos. In: Simões et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Rio Grande do Sul: Ed. da UFSC, cap.13, p.221-258, 2000.

SRIMAL, R.C. Turmeric: a brief review of medicinal properties. **Fitoterapia** v.68, p. 483-493, 1997.

SRINIVASAN, K. R., Chromatographic Study of the *Curcuma longa*. **Journal Pharmaceutical & Pharmaology**. v.5, p.448-457, 1953.

STANIFORTH, J. N. Fluxo de pós. In: AULTON, M. E., (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. ed.Porto Alegre: Artmed, p.208-221, 2005.

STRUMILLO, C.; ADAMIEC, J.; **Anais do XIX ENEMP**, Vol I: 17-61, Unicamp, Campinas, SP, 1991.

TANG, B; Li, M; WANG, H; ZHANG, G. Study on the supramolecular Interaction of Curcumin and α - cyclodextrin by Spectrophotometric and its analytical application. **Journal of agricultural and food chemistry**, v.50, p. 1355-1361, 2002.

TILAK,C,J; BANERJEE, M.; MOHAN, H.; DEVASAGAYAM, T.P. Antioxidant availability of Turmeric in relation to its medicinal and culinary uses; **Phytoterapy Research**; ed 18; p.798- 804; 2004.

TONNESEN, H.H; MASSÓN, M; LOFTSSON,T. Studies of curcumin and curcuminoids.XXVII. Cyclodextrin complexation: solubility, chemical and photochemical stability. **International journal of pharmaceutics**; ed.244; p.127-135; 2002.

VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23/24, p.1068-1075, 2007.

VELICKOVIC, D., T.; MILENOVIC, D., M. ; RISTIC, M., S.; VELJKOVIC V., B. Kinetics of ultrasonic extraction of extractive substances from garden (*Salvia officinalis*) and glutinous (*Salvia glutinosa* L.) sage. **Ultrasonics Sonochemistry**, p.1-6, 2005.

VERRECK, G; SIX, K.; VAN DER MOOTER, G; BAERT, L.; PEETERS, J; BREWSTER, M. E. Characterization of solid dispersion of itraconazole and

hydroxypropylmethylcellulose prepared by melt extrusion Part – 1. **The International Journal of Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 251, n. 1-2, p. 165-174, 2003.

VINATORU, M., An overview of the ultrasonically assisted extraction of bioactive principles from herbs. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 8, p. 303-313, 2001.

YANG, F.; LIM, G.P.; BEGUM, A.N.; UBEDA, O.J.; SIMMONS, M. R.; AMBEGAOKAR, S. S.; PINGPING, C.; KAYED, R.; GLABE, C. G.; FRAUTSCHY, S. A.; COLE, G. M.; Curcumin inhibits of A β oligomers and fibrils and binds plaques and reduces amyloid in vivo; **The Journal of Biological Chemistry**, v.280, ed 7, p. 5892-5901, 2005.

YANG, X; WANG, G.; ZHANG, X.; Release kinetics of catechin from chewing gum. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, New York, v. 93, n. 2, p. 293-299, 2004.

YANG, K.Y; LIN, L. C.; TSENG, T. Y; WANG, S. C.; TSAI, T. H. Oral bioavailability in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. **Journal of Chromatography B**. v. 853, p.183-189, 2007.

YUNES, R., A.; PEDROSA, R., C., CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v. 24, p.147-152, 2001.

WANCZINSKI, B. J.; FELIPE, D., F., CARDOSO, M. L. C.; CAVALCANTI, O.A. Desenvolvimento de comprimidos de AAS 500 mg: influência do Amido 1500® na compressão direta. **Acta Scientiarum**, v. 24, n. 3, p. 649-655, 2002.

WANG, Y.; PAN, M.; CHENG, A.; LIN, L.; HO, Y., HSIEH, C.; LIN, J. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, p. 1867-1876, 1997.

WIJESEKERA, D R., R., O., B., **The Medicinal Plant Industry**. Boston: CRC Press, 248p., 1991.