

# CURCUMICEL®

## DESCRIÇÃO

Curcumicel é a curcumina em estrutura micelar natural, totalmente solúvel em água e em pH estável, desenvolvida em tecnologia exclusiva Licaps, com testes que comprovam sua biodisponibilidade 185 vezes superior ao Extrato de *Cucuma longa* L 95%.

## INTRODUÇÃO

### História e cultivo da *Extrato de Cucuma longa* L

A cúrcuma é conhecida há muito tempo como tempero, remédio e corante.<sup>1</sup> Marco Polo mencionou açafrão em seus registros de viagem sobre a China e a Índia já em 1280. No século 13, mercadores árabes trouxeram açafrão da Índia para o mercado europeu.

Durante o domínio britânico da Índia no século 15, a cúrcuma foi combinada com várias outras especiarias para formar curry em pó.<sup>1</sup> Durante o domínio britânico da Índia no século 15, a cúrcuma foi combinada com várias outras especiarias para formar curry em pó. O nome latino *Cúrcuma* é derivado da palavra árabe, *Kourkoum*, que era o nome original do açafrão.<sup>2</sup> Em consequência da sua cor e sabor dourados, a *Curcuma* ficou conhecida na Europa como "Açafrão da Índia".<sup>1</sup>

A cúrcuma é um membro da família do gengibre a qual também pertence o gênero *Zingiber* (gengibre), é planta herbácea perene, classificada como rizomatosa e é uma monocotiledônea. Requer um ambiente quente e clima úmido e muita água. É, portanto, predominante em regiões tropicais e regiões subtropicais, particularmente na Índia, China e Sudeste Asiático (Indonésia, Tailândia, Vietnã e Filipinas). As principais áreas de cultivo atuais estão na Índia, onde a curcuma também é conhecida como "Haldi".<sup>2,3</sup>

### Curcumina e seus derivados: estrutura e estabilidade

A curcuma contém 3–5% de curcuminoides (50–60% de curcumina) e até 5% de óleos essenciais e resinas. O teor de curcuminoides na cúrcuma pode variar entre 2 e 9%, dependendo das condições geográficas.<sup>4</sup>

Os curcuminoides são fitoquímicos lipofílicos da *Extrato de Cucuma longa* Linn. A curcumina compõe 75-85% dos curcuminoides com desmetoxicurcumina (DMC) e bis-demetoxicurcumina (BDMC) perfazendo 15–20% e 2– 8%, respectivamente.<sup>5</sup>



A estabilidade da curcumina em solução aquosa depende do pH. A curcumina é mais estável em pH 1–6, por exemplo, no estômago ou no intestino delgado, onde sua degradação é muito lenta. No entanto, sua solubilidade em solução aquosa é baixa nessa faixa de pH.<sup>4</sup>

- Lipofílica: solúvel em solventes orgânicos
- Hidrofóbica: insolúvel em água
- Instável em pH neutro e alcalino

### Biodisponibilidade

O pré-requisito primário para a atividade biológica das curcuminas em humanos e animais é a sua disponibilidade. Estudos de biodisponibilidade caracterizaram a taxa e a concentração na qual a curcumina é absorvida, aparece no plasma e atinge seu local de destino.

A biodisponibilidade dos curcuminoides é determinada principalmente pelo seu metabolismo (particularmente no intestino e no fígado). A biodisponibilidade da curcumina foi estudada em numerosas investigações em roedores de laboratório (camundongo, rato) bem como em humanos. Os diferentes estudos são apenas parcialmente comparáveis porque, além das diferenças entre as espécies, existem variações substanciais na concentração e duração da curcumina administrada.

Geralmente, a biodisponibilidade oral da curcumina é baixa devido a uma absorção intestinal e metabolismo hepático rápido, seguido de eliminação pela vesícula biliar.

Foi demonstrado em ratos Sprague Dawley que, após a administração oral de curcumina, a maior parte da mesma é eliminada inalterada pelas fezes. A quantidade excretada na urina é insignificante. A curcumina é, portanto, removida principalmente por excreção fecal com eliminação mínima na urina.

Outros estudos com roedores de laboratório também confirmam a baixa absorção de curcumina administrada por via oral. Com efeito, parece que quantidades significativas de curcumina só são detectáveis no plasma humano após a ingestão oral de altas doses (na faixa de gramas).

Os níveis plasmáticos de curcumina em muitos estudos de biodisponibilidade estão frequentemente abaixo de 1 mmol/L<sup>-1</sup> e a maiores concentrações foram geralmente observadas nas primeiras 1 a 2 horas após a ingestão. Dessa maneira, os testes em sua maioria indicam que a biodisponibilidade oral da curcumina é de apenas 1%.<sup>6</sup>

A curcumina é metabolizada por enzimas de fase I e II, é conjugada com ácido glucurônico e sulfato em enterócitos e hepatócitos (metabolismo de fase II). Os metabólitos de fase I dihidro-, tetrahidro- e



hexahidrocurcumina, que são produzidos principalmente por redutases hepáticas, estão presentes nas formas livre e conjugada (principalmente como glicuronídeos).

Os ácidos diidroferúlico e ferúlico também foram identificados como metabólitos da curcumina. Além disso, o hexahidrocurcuminol (da redução da hexahidrocurcumina) também é um conhecido metabólito da curcumina.

Os conjugados de curcumina são ativamente transportados para fora do enterócito através das proteínas relacionadas à resistência a múltiplas drogas (MRP1 e MRP2), que respondem pela baixa biodisponibilidade da curcumina. Os MRPs estão sob o controle transcricional do fator de transcrição Nrf2, que por sua vez é ativado pela curcumina.

As maiores concentrações de curcumina obtidas a partir do extrato nativo de *Extrato de Cucuma longa* são encontradas no intestino. No entanto, os níveis de curcumina são muito baixos e podem cair abaixo dos limites de detecção no plasma e em outros tecidos (por exemplo, rins, cérebro).

Por este motivo vários métodos foram propostos para melhorar a solubilidade da curcumina hidrofóbica em soluções aquosas para aumentar sua biodisponibilidade.<sup>4</sup>

A biodisponibilidade da curcumina pode ser melhorada com piperina, nanopartículas, lipossomas e fosfolipídios, ou alterando os análogos da curcumina estruturalmente.

A glucuronização da curcumina e, portanto, seu metabolismo de fase II, é inibida na presença de piperina (um alcalóide da pimenta preta, 1-piperilpiperidina, o que poderia aumentar sua biodisponibilidade. No entanto, o aumento da biodisponibilidade da curcumina pela inibição do metabolismo da fase II deve ser cuidadosamente examinado, uma vez que muitos xenobióticos são desintoxicados por essa via.

Um estudo, publicado por Shoba et al (1998) demonstrou que a piperina aumenta a biodisponibilidade da curcumina em 2000%, porém ainda assim em concentrações muito baixas para se atingir a eficácia esperada.

Outras formas e estudos relativos a melhoria da biodisponibilidade da curcumina serão tratados no decorrer desta literatura.

### Segurança

A curcumina foi avaliada pelo Comitê Conjunto de Especialistas em Aditivos Alimentares da FAO/OMS (JECFA) e pelo Comitê Científico da UE para Alimentos (SCF). O JECFA estabeleceu um valor de ingestão diária aceitável (ADI) de 0–3 mg kg<sup>-1</sup> peso corporal por dia para a curcumina em 2004.



O valor de ADI de 3 mg/kg<sup>1</sup> peso corporal por dia foi baseado no NOAEL (nenhum nível de efeito adverso observado) de 250–320 mg kg<sup>-1</sup> de peso corporal por dia. O SCF, por outro lado, não fez nenhuma especificação para o valor de ADI da curcumina.

De acordo com a diretiva 67/548/EWG, a curcumina não representa uma ameaça ao homem nem ao meio ambiente.

O JECFA avaliou quatro estudos de toxicidade oral aguda em camundongos e ratos e encontrou valores de LD50 de 2– > 10 g kg<sup>1</sup> de peso corporal para camundongos e 5– > 10 g kg<sup>-1</sup> de peso corporal para ratos.

A ingestão média diária de curcumina estimada seria de ,48 mg/kg de peso corporal na França,<sup>6</sup> é geralmente consumida diariamente na Índia e em vários outros países asiáticos. De fato, a ingestão diária máxima de curcuma no Nepal é de cerca de 1,5 g (que corresponde a 50mg de curcumina), e na Índia pode ser de até 2,0–2,5 g (o que corresponde a um máximo de 100 mg curcumina).<sup>7</sup>

Ensaio clínico usaram doses farmacologicamente eficazes de curcumina que excedem a ingestão dietética normal. Em numerosos estudos de fase I, não foram observados efeitos adversos em humanos que tomaram até 12 g de curcumina por dia por via oral (200 mg kg/ peso corporal) durante um período de quatro meses.

A segurança de altas doses de curcumina (12 g por dia) também foi avaliada em uma investigação de Lao et al. Eles descobriram que o tratamento com curcumina causou diarreia, erupções cutâneas, dores de cabeça (grau 1) e fezes de cor amarela em 7 dos 24 indivíduos incluídos.

Assim, pode-se concluir que a curcumina dietética tem apenas toxicidade muito baixa ou nenhuma. No entanto, efeitos colaterais causados por doses muito altas de curcumina (nativa e lipofílica), como os usados em estudos clínicos, não podem ser totalmente descartados.<sup>4</sup>

### **Conceito de biodisponibilidade<sup>8</sup>**

A biodisponibilidade refere-se à extensão e à velocidade em que a porção ativa (fármaco ou metabólito) adentra a circulação sistêmica, alcançando, assim, o local de ação.

A biodisponibilidade de um fármaco é predominantemente determinada pelas propriedades da forma de dosagem, que dependem, em parte, de sua forma e fabricação. Diferenças na biodisponibilidade entre formulações de um determinado fármaco podem ter significado clínico; assim, é essencial saber se as formulações medicamentosas são equivalentes.



A equivalência química indica que as formulações possuem os mesmos compostos ativos e quantidades, além de obedecerem aos padrões oficiais atualizados, mas pode haver diferenças quanto aos ingredientes inativos nas diferentes formulações do fármaco.

A bioequivalência indica que as formulações, quando administradas ao mesmo paciente e no mesmo esquema de dosagem, resultam em concentrações equivalentes do fármaco no plasma e nos tecidos. A equivalência terapêutica indica que as formulações, quando administradas para o mesmo paciente e no mesmo esquema de dosagem, têm efeitos terapêuticos e adversos iguais.

Espera-se que os produtos bioequivalentes sejam terapeuticamente equivalentes. A ausência de equivalência terapêutica (p. ex., mais efeitos adversos e menos eficácia) é geralmente identificada durante o tratamento de longo prazo, quando se administra um substituto não equivalente a pacientes que se encontram estabilizados com uma determinada formulação.

Às vezes, a equivalência terapêutica é possível, apesar de diferenças na biodisponibilidade. Por exemplo, o índice terapêutico (razão da concentração tóxica mínima para a concentração efetiva média) da penicilina é tão amplo que a eficácia e a segurança geralmente não são comprometidas pelas diferenças moderadas na concentração plasmática decorrentes das desigualdades na biodisponibilidade dos produtos da penicilina. Em contrapartida, para os fármacos com índice terapêutico relativamente estreito, as diferenças na biodisponibilidade podem causar falta substancial de equivalência terapêutica.

### Causas da baixa biodisponibilidade

Fármacos administrados por via oral devem passar pela parede intestinal e, em seguida, pela circulação portal até o fígado; ambos são locais comuns de metabolismo de primeira passagem (metabolismo que ocorre antes de um fármaco alcançar a circulação sistêmica). Assim, muitos fármacos podem ser biotransformados antes de alcançar concentrações plasmáticas adequadas. A biodisponibilidade baixa é mais comum com as formas de dosagem oral de fármacos com absorção lenta e baixa hidrossolubilidade.

O tempo insuficiente de absorção no trato gastrointestinal é causa comum de biodisponibilidade baixa. Se o fármaco não se dissolve rapidamente ou não conseguir penetrar na membrana epitelial (p. ex., se for intensamente ionizada ou polar), o tempo no local de absorção pode ser insuficiente. Nesses casos, a biodisponibilidade tende a ser amplamente variável, bem como baixa.

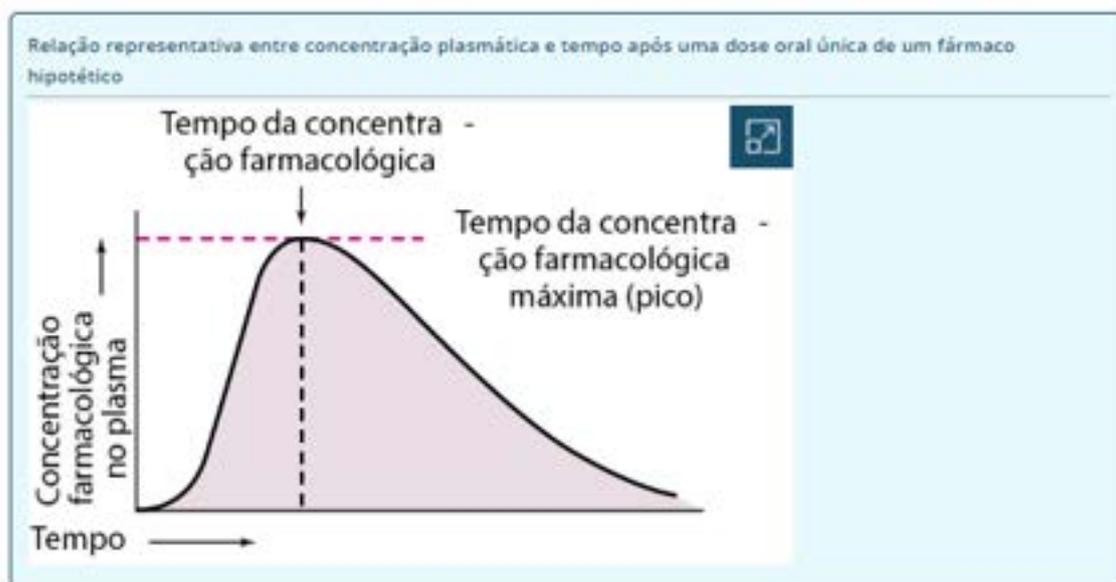
Idade, sexo, atividade física, fenótipo genético, estresse, doenças (p. ex., acloridria e síndromes de má absorção) ou cirurgia pregressa do trato gastrointestinal (p. ex., cirurgia bariátrica) também podem afetar a biodisponibilidade de um fármaco.



## Avaliação da biodisponibilidade

A biodisponibilidade costuma ser avaliada determinando-se a área sob a curva de concentração plasmática em relação ao tempo.

A medida mais confiável da biodisponibilidade de um fármaco é AUC. A AUC é diretamente proporcional à quantidade total de fármaco inalterado que alcança a circulação sistêmica. Os produtos dos fármacos podem ser considerados bioequivalentes quanto à extensão e velocidade de absorção se suas curvas de concentração plasmática forem essencialmente superimpostas.



A concentração plasmática do fármaco aumenta com a extensão da absorção; a máxima (pico) é alcançada quando a taxa de eliminação do fármaco iguala-se à taxa de absorção. As determinações de biodisponibilidade com base na concentração plasmática máxima podem ser errôneas, porque a eliminação do fármaco inicia-se assim que este entra na corrente sanguínea. O tempo de pico (quando o fármaco atinge concentração plasmática máxima) constitui o índice geral mais utilizado para a avaliação da absorção; quanto mais lenta a absorção, mais tardio é o tempo de pico.



## Gerações de Curcuminas disponíveis no mercado nacional

### 1ª geração – formas lipossolúveis

1. Extrato seco de *Extrato de Cucuma longa* L95%
2. Extrato seco de *Extrato de Cucuma longa* L95% com Piperina
3. Extrato padronizado de Tetrahidrocurcuminoides 95%

#### 1, Extrato seco de *Extrato de Cucuma longa* L95%

Lipossolúvel, baixa biodisponibilidade.

#### 2. Extrato seco de *Extrato de Cucuma longa* L95% com Piperina

Shoba et al. Influence of Piperine on the Pharmacokinetics of Curcumin in Animals and Humans Volunteers. *Planta Medica* 1998, 64, 353-356.

Avaliação dos parâmetros farmacocinéticos em 8 voluntários normais saudáveis.

Estudo apresenta o resultado em AUC e CMax.

Baseada na AUC a cúrcuma + piperina foi 20x mais biodisponível que a cúrcuma isolada.

Baseada na C Max a cúrcuma + piperina foi 30x mais biodisponível que a cúrcuma isolada

#### Resultados da Farmacocinética

Estudo apresenta os resultados em µg/ml

Parâmetros µg/ml	Cúrcuma 2g/Kg	Cúrcuma 2g/Kg + Piperina 20mg/Kg
AUC	0,004	0,08
C Max	0,006	0,18
T Max	1	1

Conversão para nmol/ml

Parâmetros nmol/l	Cúrcuma 2g/Kg	Cúrcuma 2g/Kg + Piperina 20mg/Kg	Relação da bio-disponibilidade
AUC	11,036	220,72	20 x
C Max	(16) 16,554	(489) 496,62	30 x
T Max	1	1	



No seu estudo, Shoba et al. administraram uma dose oral única de 2g de curcumina a oito voluntários saudáveis do sexo masculino.

Quando a mesma dose de curcumina foi administrada juntamente com 20 mg de piperina, a área sob a curva concentração sérica de curcumina - tempo (AUC) foi 20 vezes superior e a concentração máxima de curcumina no soro (C max) 30 vezes mais elevada do que com a curcumina isolada (489 contra a 16 nmol/L).

Embora a biodisponibilidade da curcumina (com base na AUC) tenha sido aumentada por um fator de 20 (que é igual a 2000, a curcumina foi eliminada do sangue em 2h (sem piperina) e na presença de piperina em 3h. Consequentemente, uma pessoa que deseja obter a presença de curcumina no sangue em todas teria que ingerir, com base neste estudo, pelo menos 2g de curcumina mais 20 mg piperina a cada hora do dia, o que seria irracional, especialmente devido a disponibilidade de estratégias muito mais eficazes para aumentar a absorção de curcumina no trato gastrointestinal.

Uma vez que a maioria dos medicamentos são metabolizados por enzimas de fase II, a utilização de piperina comporta o risco de efeitos indesejáveis interações medicamentosas. Se a piperina for tomada simultaneamente ou em proximidade temporal com um medicamento, a farmacocinética do ingrediente ativo pode ser alterada e pode resultar em alteração da atividade do medicamento (farmacodinâmica).

### 3.Extrato padronizado de Tetrahidrocurcuminoides 95%

Namfa Sermkaew et al. Development, Characterization and Permeability Assessment Based on Caco-2 Monolayers of Self Microemulsifying Floating Tablets of Tetrahydrocurcumin. AAPS PharmSciTech, Vol. 14, No. 1, March 2013.

Os tetraidrocurcuminoides são antioxidantes em cascata, compostos hidrogenados incolores e os principais metabólitos dos curcuminoides.

Embora a curcumina seja convertida enzimaticamente em tetrahidrocurcumina e esta farmacologicamente mais ativa e se especule que torne-se mais biodisponível em comparação com curcuminoides não modificados, a absorção oral dos THC's é limitada devido a sua baixa solubilidade aquosa. Além disso, um tempo de permanência gástrica relativamente curto pode resultar numa liberação incompleta de THC da sua forma de dosagem no local de absorção e conduzir a uma eficácia diminuída da dose administrada.



## 2ª geração - curcuminas em pó hidrossolúveis

### 1. Tecnologia que utiliza uma matriz de cúrcuma denominada "Sandwich Polar Non-Polar" (PNS)

Sreeraj Gopi et al. A Pilot Cross-Over Study to Assess the Human Bio Availability of "Cureit" A Bio Available Curcumin in Complete Natural Matrix. Asian Journal of Pharmaceutical Technology & Innovation, 03 (11); 2015; 92-96

Estudo apresenta o resultado em AUC e CMax

Baseada na AUC a cúrcuma PNS foi 5,45x mais biodisponível que a cúrcuma nativa (95%)

Baseada na CMax a cúrcuma PNS foi 10x mais biodisponível que a cúrcuma nativa (95%)

### Resultados da Farmacocinética

Estudo apresenta os resultados em µg/ml

Parameters	Means ± SD	
	Test (T)	Reference (R)
Cmax (ng/mL)	434.25±256.605	43.1±16.733
AUCo-t (ng x hr/mL)	904±459.725	165.7±55.759
AUC o-inf (ng x hr/mL)	980±508.104	192.8±63.886
Tmax (hrs)	4.2±0.621	3.6±0.651
T1/2 (hrs)	2.04±0.310	1.8±0.325

Conversão para nmol/ml

Parâmetros nmol/l	Curcumina PNS	Curcuma nativa	Relação da bio-disponibilidade
AUC	2260	414,25	5,45X
C Max	1085,625	107,75	10X
T Max (h)	4,2	3,6	



## 2. Extrato da Curcuma longa, padronizado em 35% de curcuminoides totais, com tecnologia de dispersão em água

Material do fabricante disponível no site: da empresa: 3x mais absorvido e 9 vezes mais biodisponível em relação Extrato de *Cucuma longa* L 95%

### 3ª geração - curcumina micelar em cápsulas moles

Cada cápsula contém 42mg de extrato de rizoma de *Extrato de Cucuma longa* LL, bio-otimizado, em uma forma altamente solúvel. (material do fabricante).

**Estudo de biodisponibilidade:** Arancio, E. & Chiap, P. Determination of curcumin in human plasma by an uplc-ms/ms method after oral administration of three formulations for a bioavailability. ATC advanced technology corporation. Code m1216, 2015.

As cápsulas moles (softgels) são menos eficazes na proteção do ativo e no mascaramento do odor e sabor quando comparada às cápsulas duras pois o polímero forma canais plastificantes como na figura 1.



Figura 1



## 4ª geração - curcumina micelar em VCaps (cápsulas vegetais) e tecnologia Licaps: CURCUMICEL

Para fazer da curcumina um efetivo ingrediente de saúde esta precisa ser processada de uma forma que permita a entrega ao plasma sanguíneo.

Aqui está o ponto forte de Curcumicel: alia a tecnologia Licaps e a Curcumina em estrutura micelar natural, totalmente solúvel em água e em pH estável, promovendo assim ótima biodisponibilidade e eficácia insuperáveis.

Composição por cápsula:

Curcumina micelar 6% (30mg de curcumin)

Vitamina D 7,7mcg

Vitamina C 10mg

Sua absorção ocorre de modo biomimético através de estrutura micelar natural (figura 2).

Estrutura curcumina nativa (lipossolúvel) vs Estrutura curcumina micelar (hidrossolúvel)

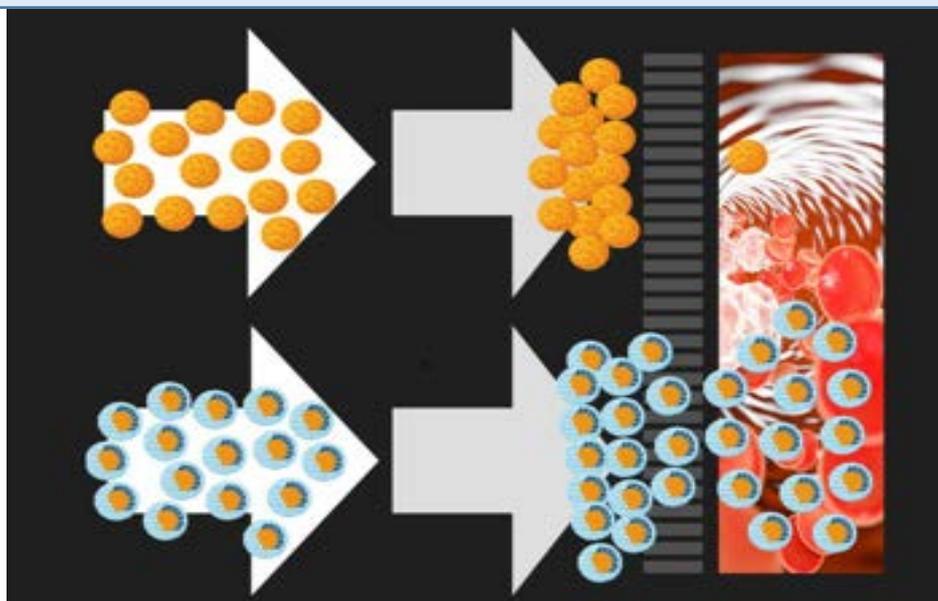


Figura 2: A primeira imagem ilustra uma cúrcuma lipossolúvel, sua baixa absorção na parede intestinal e a baixa disponibilidade plasmática.

A segunda ilustração ilustra a curcumina na forma de micelas hidrossolúveis (Curcumicel) e sua facilidade de absorção e disponibilidade plasmática.

Estudos científicos demonstraram biodisponibilidade 185 vezes superior ao Extrato de *Extrato de Cucuma longa LL* 95%.<sup>76</sup>



Figura 3: a ingestão de 2 cápsulas de Curcumicel equivale a 27 cápsulas de Extrato de *Extrato de Cucuma longa LL* 95%.

### Resultados da Farmacocinética

Parâmetros nmol/l	Curcumina nativa	Curcumina micelar (Curcumicel)	Relação da biodisponibilidade (vezes)
AUC	66	12.148	185
C Max	7	3.228	455
T Max	7,5	1,1	

### Características

Totalmente solúvel em água e óleo (amfifílica)

Solução cristalina

Estrutura de micelas semelhante à da natureza (biomimética)

### Tecnologia Licaps

Contém bolha de nitrogênio que atua como uma barreira contra a oxidação

Protege contra umidade



Mascara sabor e odor  
Absorção mais rápida  
Tecnologia própria inviolável e resistente a vazamentos  
Invólucro de polímero rígido que resulta em um produto resistente a grumos  
Cápsula vegetariana

## MECANISMO DE AÇÃO

### Atividade anti-inflamatória<sup>9</sup>

Saiz de cos (2014) enfatiza uma função importante da cúrcuma na proteção do trato gastrointestinal através do seu principal metabólito, a curcumina, que age impedindo a ativação dos principais fatores de transcrição (fator nuclear kB (NF kB) e as B-catequinas) que desempenham um papel chave no processo inflamatório dos intestinos.<sup>10</sup>

Barreto (2018); Mohanty; Sahoo (2017); He et al. (2015) dissertam que o mecanismo pelo qual a cúrcuma expressa esse feito farmacológico é impedindo a produção da ciclooxigenase-2 (COX-2) além de inibir a expressão de interleucinas e fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF-  $\alpha$ ).<sup>11,12,13</sup>

Além disso, a propriedade anti-inflamatória da C. longa está relacionada a sua intervenção na via do ácido araquidônico e interrupção da atividade do Fator Nuclear Kappa  $\beta$  (NF)- $\text{K}\beta$  a qual está intimamente envolvida na regulação das enzimas pró-inflamatórias COX-2, mieloperoxidase (MP70), isoforma indutível da sintase do monóxido de azoto (iNOS) e 5-lipooxigenase (LOX).

Na doença inflamatória intestinal (DII) a inibição de (NF)- $\text{K}\beta$  parece ser o alvo principal para o tratamento da patologia e, portanto, a cúrcuma demonstra ser uma espécie promissora no que tange a remissão dos doentes além de poder ser utilizada como terapia auxiliar.<sup>14,15</sup>

Existem várias causas conhecidas de inflamação, e a via (NF)- $\text{K}\beta$  /COX-2/iNOS é um conhecido importante mecanismo. Notavelmente, NF-  $\text{K}\beta$  controla vários estágios de inflamação e modulação imunológica por meio da regulação de várias moléculas, incluindo citocinas (por exemplo, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ), iNOS e quimiocinas.<sup>16</sup>

Ao avaliar o efeito da cúrcuma in vitro em queratinócitos, fibroblastos e em um carcinoma epidermoide oral, Campos et al. (2017) constataram que nas doses mais altas a cúrcuma promove a morte celular de células normais e cancerígenas, desenvolvendo, portanto, um potencial citotóxico, enquanto doses mais baixas do fármaco mostraram efeito significativo na redução da migração celular e adesão célula-célula.<sup>17</sup>



Em contrapartida, a administração local de *C. longa* em um modelo de xenoinxerto canceroso inibiu o crescimento do tumor e microscopicamente, foi possível associar esse resultado a um fenótipo histológico mais diferenciado e menos agressivo porém, o estudo do mecanismo de ação ainda é necessário.

### Atividade Antioxidante<sup>9</sup>

Os antioxidantes podem ser definidos como compostos que inibem ou retardam a oxidação de outras moléculas ao inibir a iniciação ou propagação de reações em cadeia de oxidação. Os antioxidantes protegem o corpo humano dos radicais livres e dos efeitos das EROS (Espécies Reativas de Oxigênio), desacelerando o progresso de muitas doenças crônicas, bem como a peroxidação lipídica. Além disso, eles têm sido amplamente utilizados como aditivos alimentares para fornecer proteção contra a degradação oxidativa dos alimentos.<sup>18</sup>

O estresse oxidativo é comumente relacionado a circunstâncias de ameaça de vida como doenças neurodegenerativas, câncer, diabetes mellitus e doenças.<sup>19,20</sup> Dessa maneira, existe a hipótese de que há uma conexão entre as substâncias bioativas e a ação antioxidante da planta.<sup>21</sup>

Os extratos obtidos por extração ultrassônica manifestaram maior capacidade redutora e capacidade superior de eliminação dos radicais 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH) e [2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline)-6-sulfonic acid] (ABTS) quando comparado aos extratos com solventes convencionais.<sup>21</sup>

Quando se submeteu a *C. longa* L. a extração com água, álcool metílico e n-hexano, os resultados alcançados demonstram que todos apresentam atividade antioxidante, entretanto, os resultados do extrato com álcool metílico foram relativamente superiores, sugerindo que esse resultado se deve a presença de flavonoides, glicosídeos cardíacos, taninos e compostos fenólicos presentes no extrato de maior polaridade.<sup>22</sup> O autor também analisou os possíveis resultados in vivo que a planta apresentaria e encontrou que a administração das frações do extrato metílico da *Extrato de Cucuma longa* LL. por 21 dias resultou em uma redução acentuada da hiperglicemia em ratos diabéticos.<sup>23</sup>

A desordem no equilíbrio oxidante/antioxidante em favor do primeiro acarreta uma situação de estresse oxidativo, que é sabidamente um componente dos mecanismos de dano ao tecido molecular e celular em um amplo espectro de doenças humanas que leva à patogênese das complicações diabéticas.<sup>23</sup> Embora estudos tenham demonstrado que o mecanismo responsável pela diminuição da atividade



dessas enzimas no estado diabético não seja totalmente conhecido, os resultados obtidos podem ser decorrentes da fosforilação e diminuição da expressão dessas enzimas.<sup>24</sup>

Em um estudo clínico, duplo-cego randomizado e controlado por placebo, ao utilizar a cúrcuma para o tratamento de osteoartrite de joelho, além da melhora clínica, houve diminuição dos biomarcadores relacionados à doença; o biomarcador de inflamação (IL-1b) e de estresse oxidativo (EROS e MDA) apresentaram redução significativa. A melhora clínica na Escala Visual Analógica e no Índice de Osteoartrite das Universidades de Western Ontario e McMaster pode ser subjetiva, mas os níveis dos biomarcadores são certos parâmetros que retratam o status da atividade anti-inflamatória e do estresse oxidativo (antioxidante). Foi estabelecido que há um aumento desses marcadores em várias doenças e a redução desses marcadores está fortemente correlacionada com o nível da doença.<sup>25</sup>

Os compostos presentes na cúrcuma, também desenvolvem ação antioxidante ao diminuir a peroxidação lipídica por meio da conservação da atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase em níveis elevados. As propriedades antioxidantes dos extratos de açafrão são devidas principalmente à diacetilcurcumina, desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina.<sup>2</sup>

#### Atividade anticâncer<sup>4</sup>

Vários estudos descreveram os efeitos anticarcinogênicos e quimiopreventivos da curcumina. Estes efeitos anticarcinogênicos e quimiopreventivos são atribuídos, direta ou indiretamente, às vias de transdução de sinal reguladas pela curcumina.<sup>4</sup>

Foi demonstrado que a curcumina exerce os seus potenciais efeitos anticarcinogênicos influenciando o ciclo celular,<sup>27</sup> o p53 (gene supressor de tumores) e vários fatores de transcrição (como o Nrf2 e o NFkB); modulando as cascatas de sinalização inflamatória; e induzindo a apoptose.<sup>28</sup>

Curiosamente, as provas sugerem que o metabólito da curcumina, a tetrahidrocurcumina, também possui propriedades anticarcinogênicas.<sup>29</sup>

Os resultados também demonstraram que in vitro a *C. longa* L. apresenta potencial anticâncer considerável ao reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) intracelular, inibição da migração celular, indução de alterações morfológica nas células e em material genético. Entretanto, ainda são necessários estudos mais aprofundados in vivo para compreender questões fisiológicas relacionadas, como a biodisponibilidade e o metabolismo desses extratos.<sup>21</sup>



## Modulação dos mecanismos epigenéticos<sup>4</sup>

Apesar da sua biodisponibilidade relativamente baixa, a curcumina pode mediar efeitos na saúde. Uma explicação possível é que, como resultado da sua hidrofobicidade, a curcumina acumula-se intracelularmente quando ingerida regularmente.

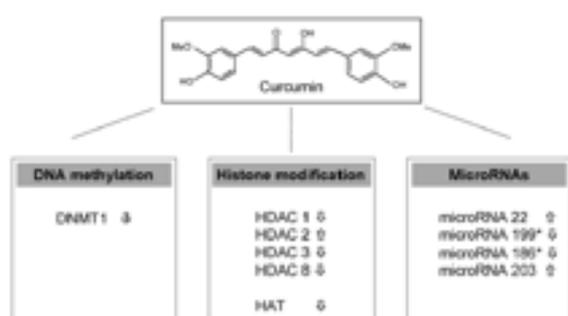


Figura 4: A curcumina como um possível regulador epigenético.

A curcumina modula a metilação do DNA (através de DNMT1), a modificação de histonas (através de HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8, e HAT), e microRNAs (através do microRNA 22, microRNA 199\*, microRNA 186\*, microRNA 203).

Outra possibilidade é que a curcumina influencia a regulação epigenética da expressão genética que pode ocorrer em concentrações muito baixas de curcumina. O termo "epigenético" descreve uma alteração hereditária na expressão do gene que não resulta de uma modificação na sequência do DNA]. As modificações incluem alterações na metilação do DNA, na modificação das histonas e na expressão de microRNA, como ilustrado abaixo.

## Atividade Neuroprotetiva<sup>4</sup>

### 1. Neuroinflamação

Para além dos neurónios, o cérebro é também composto por células gliais, que se subdividem em micro e macroglia (por exemplo astrócitos). As micróglia são macrófagos e as principais células imunitárias primárias do cérebro. Os astrócitos são responsáveis por um meio equilibrado de eletrólitos e



neurotransmissores na vizinhança dos neurónios, fornecendo-lhes energia e apoiam as funções neuronais.

A microglia latente pode ser ativada e a cascata de inflamação desencadeada, nomeadamente através da via NFkB, em resposta a vários estímulos (por exemplo, infecções bacterianas e virais, hipoxia/isquemia resultantes de enfartes, e doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer.

A liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNFa e a IL1b, é pensada para facilitar a astrogliose, durante a qual os astrócitos também são ativados e a resposta inflamatória no cérebro é agravada.<sup>30,31,32</sup>

A inflamação crónica resulta em alterações permanentes no metabolismo neuronal (balanço energético, produção de neurotransmissores, estrutura do citoesqueleto), desencadeando assim neurodegeneração.<sup>33</sup>

O termo neuroinflamação descreve a ativação da microglia e dos astrócitos que pode levar a um aumento da morte neuronal. A interação desregulada das células gliais ativadas e dos neurónios desempenha um papel central na patogénese da doença de Alzheimer (DA), razão pela qual muitos estudos de cultura de células e experiências com animais foram para examinar o efeito da curcumina na neuroinflamação em modelos relevantes para a DA.

A curcumina inibe a libertação de citocinas pró-inflamatórias e prostaglandinas em astrócitos e microglia estimulados *in vitro*. Os níveis de mRNA de COX2 e iNOS, bem como a ativação de fatores de transcrição, como o NFkB, foram significativamente reduzidos após incubação com curcumina.<sup>34,35</sup>

A suplementação com curcumina também demonstrou atenuar significativamente RNAm e os níveis proteicos de IL1b e iNOS em ratos de laboratório, levando a uma melhoria notável na estrutura cortical e a uma redução das características da patologia da DA.<sup>36,37</sup>

Além disso, a ativação de microglia induzida por LPS e subsequente expressão de iNOS e NADPH oxidase (NOX) demonstraram ser inibidas *in vivo* pela curcumina. Os danos nos axónios neuronais, associados à ativação microglial no cérebro, também foi reduzida pelo tratamento com curcumina.<sup>38</sup>

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINE), como o ibuprofeno, que atuam contra a neuroinflamação suprimem a síntese de prostaglandinas através da inibição inespecífica da COX1 e as enzimas COX2. Do mesmo modo, a curcumina parece reduzir a produção de prostaglandinas, limitando a disponibilidade do seu precursor, o ácido araquidónico, através da redução da fosforilação da fosfolipase A2 citosólica (cPLA2).<sup>39</sup>

Os mecanismos exatos dos efeitos anti-inflamatórios da curcumina no cérebro permanecem indefinidos. No entanto, a alteração dos padrões de fosforilação alterados e a ativação de determinadas cinases,



como as MAP quinases, ERK e MEKK1-JNK ou JAK- STAT tem sido propostas.<sup>39,40</sup>

A redução da fosforilação de I $\kappa$ B também parece desempenhar um papel central nos efeitos anti-inflamatórios da curcumina no cérebro[121]. Existem provas que sugerem que a curcumina estimula o fator de transcrição PPAR gama (receptor ativado por proliferadores de peroxissoma) para contrariar a inflamação em células gliais.<sup>34</sup>

## 2. Excitotoxicidade glutamatérgica<sup>4</sup>

Existem vários receptores para o neurotransmissor glutamato no cérebro, sendo um deles o receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). A ativação do receptor NMDA resulta na transmissão de sinais excitatórios entre os neurónios. Uma consequência importante deste fato é a abertura dos canais de cálcio dependentes da voltagem, de modo que concentrações de cálcio intracelular nos neurónios são elevadas.

A ativação excessiva (hiper-estimulação) do receptor NMDA conduz a efeitos excitotóxicos que estão associados a alterações neurodegenerativas na doença de Alzheimer, epilepsia e acidente vascular cerebral.

Durante a excitotoxicidade, verifica-se um aumento maciço da concentração intracelular de Ca<sup>2+</sup> e um aumento da ativação de enzimas dependentes do cálcio, como as proteínas quinases, as fosfolipases e calpaínas.<sup>41,42</sup>

Isto resulta na despolarização da membrana mitocondrial, acúmulo de radicais tóxicos e a ativação de caspases.<sup>43,44</sup> Estudos *in vitro* demonstraram que a curcumina reprime a sobrecarga do receptor NMDA mediada pelo receptor NMDA e protege os neurónios da excitotoxicidade.<sup>45,46,47</sup> A curcumina modula a atividade da proteína quinase C reduzindo assim a fosforilação e a ativação do receptor NMDA.<sup>43,48</sup>

A curcumina também demonstrou reduzir a ativação das caspases dependente do cálcio.<sup>48</sup> A ativação excitotóxica da NOS neuronal (nNOS) resulta num aumento dos níveis intracelulares de NO e produção de espécies reativas de azoto, como o peroxinitrito (ONOO<sup>-</sup>)<sup>42,49</sup>. A curcumina previne a indução da nNOS<sup>45</sup> e protege contra a morte neuronal induzida por peroxinitrito *in vitro*.<sup>50</sup>

No entanto, deve ser tido em conta que as concentrações de curcumina aplicadas nos estudos de cultura celular (até 20 mmol/L) são supra-fisiológicas em comparação com as encontradas no cérebro. Não foi possível observar efeitos neuroprotetores em concentrações mais baixas de curcumina.<sup>43,48</sup> Daí a necessidade de uso de formas mais biodisponíveis como **Curcumicel**.\*



### 3. Disfunção mitocondrial e danos oxidativos<sup>4</sup>

A sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular após sinais excitotóxicos está associada à disfunção mitocondrial nos neurónios. O rápido aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular permeia as mitocôndrias, onde inibe os complexos da via respiratória, reduz a produção de ATP e aumenta a produção de espécies reativas de oxigénio.

A despolarização das membranas mitocondriais leva à desestabilização e liberação de proteínas mitocondriais, como a Cyt<sub>c</sub>, para o citosol. A curcumina reduz o dano oxidativo mitocondrial e impede a libertação de Cyt<sub>c</sub> nos neurónios primários.<sup>51</sup>

Foi demonstrado em modelos animais que a curcumina estabiliza o potencial de membrana mitocondrial e, assim, melhora a integridade da membrana. A perda de atividade induzida pelo stress nos complexos I-IV da cadeia respiratória e a redução da produção de ATP são normalizados pela curcumina.<sup>52,53,54</sup>

Os danos oxidativos podem contribuir igualmente para a disfunção mitocondrial. Foi demonstrado que a curcumina pode proteger o cérebro contra a peroxidação lipídica e a depleção dos níveis de glutatión. Além disso a aplicação de curcumina aumenta a atividade das enzimas antioxidantes (catalase, superóxido dismutase (SOD), glutatión peroxidase (GPx)).<sup>52,53,54</sup>

### 4. Isquemia | Hipóxia<sup>4</sup>

O metabolismo energético neuronal é dependente do oxigénio e da glucose, e não consegue lidar com períodos de hipóxia ou hipoglicémia. Uma queda nas concentrações de oxigénio ou de glucose no cérebro conduz inevitavelmente à perda da função neuronal.

A isquemia resulta de uma deficiência no fornecimento de sangue ao cérebro, ou zonas do cérebro, como acontece no AVC.

As consequências da isquemia são a produção excessiva de espécies reativas de oxigénio, um aumento dos níveis intracelulares de  $\text{Ca}^{2+}$  através da ativação do receptor NMDA, estimulação dos astrócitos e morte neuronal.<sup>55,56</sup>

Os estudos em modelos animais sugerem que a curcumina pode proteger contra danos isquémicos. Para além da contenção da área lesada no cérebro, a curcumina pode reduzir os danos oxidativos e disfunção mitocondrial, bem como inibir a apoptose neuronal e a ativação micróglia.,<sup>52,57-59</sup>



Durante e após a isquemia, são produzidos mais leucotrienos e outros agentes inflamatórios, como as citocinas, que facilitam a infiltração de de leucócitos. As enzimas proteolíticas dos leucócitos recrutados desintegram a barreira hemato-encefálica, o que resulta em edema no tecido cerebral danificado.<sup>55</sup> A administração de curcumina a roedores de laboratório pode contrariar o edema e manter a integridade da barreira hematocerebral.<sup>60,61</sup>

## 5. Doença de Alzheimer (DA)<sup>4</sup>

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa multifatorial que envolve uma perda neuronal substancial. As características histológicas centrais da DA são depósitos extracelulares de peptideo amiloide beta (placas A $\beta$ ) e emaranhados neurofibrilares intracelulares de proteína Tau hiperfosforilada.<sup>63,64</sup>

DA está também associada a inflamação crónica, excitotoxicidade danos oxidativos e disfunção mitocondrial.<sup>65,66</sup> Como consequência dos seus potenciais efeitos antioxidativos, anti-inflamatórios e antiexcitotóxicos, a curcumina pode ser considerada um agente terapêutico promissor no tratamento da DA.

Os modelos animais mostram que a curcumina não só reduz a extensão da inflamação e dos danos oxidativos, mas também reduz a densidade das placas de A $\beta$  e as concentrações de A $\beta$  no cérebro.<sup>37,67,68</sup>

A curcumina parece impedir a agregação do peptideo A $\beta$  in vitro e ajuda na eliminação de agregados existentes.<sup>69-71</sup> Estudos espectroscópicos de RNM sugerem que os átomos de carbono aromáticos adjacentes aos grupos hidróxi e metóxi da curcumina interagem com os átomos de carbono do peptideo A $\beta$ .<sup>72</sup>

É também possível que a curcumina iniba a maturação da proteína precursora amiloide e, assim impeça a produção de A $\beta$  in vitro.<sup>73</sup>

**Resumo dos potenciais efeitos neuroprotetores da curcumina de acordo com estudos em culturas celulares e modelos animais<sup>4</sup>**



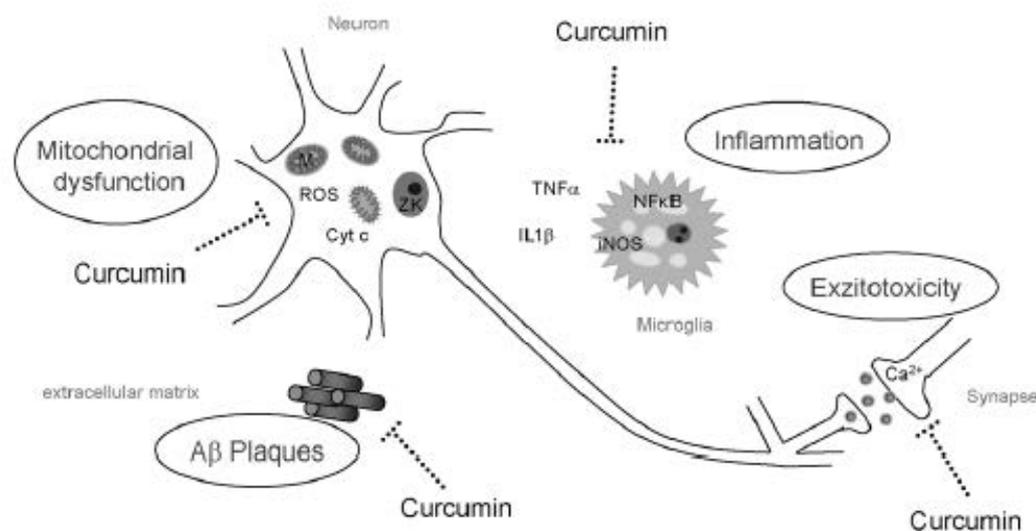


Figura 5: a curcumina é um antioxidante e pode proteger os neurónios do aumento da produção de espécies reativas de oxigénio (ROS), como acontece com a disfunção mitocondrial e na isquemia. Protege contra a perda de integridade da membrana mitocondrial, impedindo assim a liberação do citocromo c (Cyt c) para o citosol e neutraliza a apoptose. A agregação extracelular da amiloide beta (Abeta) é inibida pela curcumina, e a densidade da placa de Abeta é reduzida. Os efeitos excitotóxicos são atenuados pela curcumina através, por exemplo, da inibição da sobrecarga intracelular de  $Ca^{2+}$ . A curcumina impede a ativação da microglia, inibindo o fator de transcrição NFκB. A expressão de proteínas pró-inflamatórias, como a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) é reduzida pela curcumina, e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNFα) ou a interleucina 1b (IL1b), são diminuídas. M: mitocôndria; N: núcleo.

## TESTES

### Estudos Toxicológicos da Curcumina Micelar - Curcumicel

#### 1. Cytotoxic, Genotoxic and Senolytic Potential of Native and Micellar Curcumin<sup>74</sup>

Lea Beltzig, Anna Frumkina, Christian Schwarzenbach and Bernd Kaina



Tendo em conta a utilização generalizada da curcumina como alimento, a questão de um possível efeito genotóxico merece uma atenção especial.

A curcumina não se liga ao DNA e não forma aductos. Não tem atividade mutagénica, como confirmado no teste de Ames.

Nas células de mamíferos, os efeitos da curcumina são complexos. Assim, a curcumina é um antioxidante e, por conseguinte, pode apresentar efeitos protetores ao enfraquecer a atividade das genotoxinas geradoras de ROS, o que explica a proteção contra o DNA induzido pela radiação. No entanto, em doses elevadas (micromolares), foi referido que a curcumina atua como um gerador de radicais e pró-oxidante: provoca uma explosão de ROS e, concomitantemente, danos oxidativos no DNA.

Assim, foi demonstrado que a produção de ROS aumentou progressivamente a concentrações de exposição à curcumina de 10-100  $\mu\text{M}$ , e a curcumina induz a 8-oxo-guanina em células HepG2 a concentrações  $>2,5 \mu\text{g/mL}$  (6,8  $\mu\text{M}$ ). Na mesma gama de concentrações (2,5-10  $\mu\text{g/mL}$ ), a Curcumina induziu micronúcleos em células PC12 de rato,

Com base nestes dados, a curcumina administrada em doses elevadas (citotóxicas) pode ser considerada como uma substância com um fraco potencial genotóxico. Foi também demonstrado que a curcumina induz a senescência celular. Neste caso, utilizámos a formulação micelar de curcumina (Cur-M), que anteriormente demonstrou aumentar significativamente a biodisponibilidade da curcumina em humanos e comparando-a com a curcumina solubilizada em etanol (Cur-E) quanto ao seu potencial citotóxico e genotóxico.

Mediu-se a viabilidade, a apoptose, a necrose e os efeitos genotóxicos de forma dependente da dose, utilizando os ensaios cometa FPG-alcálico e neutro. Avaliou-se também a atividade senolítica da Cur-M, ou seja, a capacidade de matar especificamente células senescentes.

Este estudo mostra que a curcumina induz citotoxicidade e genotoxicidade em uma faixa estreita e alta de dose entre 10 e 60  $\mu\text{M}$ . Não se registaram diferença entre Cur-E e Cur-M e entre células cancerígenas e normais. Os efeitos genotóxicos desapareceram após a pós-incubação na ausência de curcumina, indicando que são transitórios e passíveis de reparação. As micelas que não continham curcumina foram negativas em todos os em todos os ensaios, ou seja, não têm potencial citotóxico ou genotóxico. A curcumina não foi senolítica.

Os dados mostram que o aumento da biodisponibilidade da curcumina micelar não está associado a um maior potencial citotóxico e genotóxico em comparação com a curcumina nativa administrada num solvente orgânico.



## Resultados

### 1. Análise dos efeitos citotóxicos da curcumina

#### 1.1 Efeito do Cur-E e do Cur-M na viabilidade das células analisados comparativamente em diferentes sistemas celulares

- fibroblastos VH10T
- células cancerosas (a linha de glioblastoma LN229)
- células endoteliais humanas (linha EA.hy926)
- células endoteliais vasculares primárias humanas (HUVEC)
- células musculares lisas primárias humanas (HUASM) e,
- pericitos primários humanos (hPC-PL).

Cur-E e Cur-M foram igualmente citotóxicos, reduzindo a viabilidade numa gama de concentrações entre 5 e 50  $\mu\text{M}$ . Abaixo de 5  $\mu\text{M}$ , nem a Cur-E nem a Cur-M exerceram uma redução significativa da viabilidade em todos os tipos de células, exceto HUVEC. Monócitos, macrófagos e células T humanos recentemente isolados e células T responderam com concentrações de curcumina  $>15 \mu\text{M}$ .

#### 1.2 Cur-E e Cur-M induzem a morte celular por apoptose

A redução na viabilidade observada no ensaio MTT pode ser devida a diferentes mecanismos, incluindo comprometimento metabólico, interrupção da proliferação e morte celular genuína. Para comparar mais detalhadamente o potencial citotóxico das formulações de curcumina, medimos apoptose e necrose por citometria de fluxo AV/PI.

- Cur-E e o Cur-M foram eficazes na indução da apoptose.
- As micelas controle (Mic) administradas na mesma quantidade não mostraram quaisquer efeitos citotóxicos.

### 2. Análise dos efeitos citotóxicos da curcumina

#### 2.1 Cur-E e Cur-M não têm atividade senolítica

Muitos agentes genotóxicos induzem não só a apoptose, mas também a senescência celular.

Para comparação, utilizou-se o conhecido medicamento senolítico ABT-737.

Comparou-se o efeito do Cur-M em células proliferativas e em células senescentes.

- Os dados revelaram que Cur-M foi claramente mais eficaz na redução da viabilidade de células proliferativas que em células senescentes LN229 e A172.



- Os dados foram comprovados comparando Cur-E e Cur-M,, que foram igualmente eficazes na redução da viabilidade de células proliferativas e células senescentes.
- Os dados mostram que a curcumina numa concentração subtóxica não tem atividade senolítica e não tem impacto no nível de senescência, independentemente de ser administrada como Cur-E ou Cur-M.

### 3. Análise dos efeitos genotóxicos da curcumina

A observação de que a curcumina é capaz de induzir ROS em células humanas levou os autores a estudar o potencial genotóxico do composto potencial genotóxico do composto, concentrando numa comparação entre Cur-E e Cur-M.

Em primeiro lugar foi medida a quantidade de danos no DNA em fibroblastos humanos VH10T em função da concentração de curcumina após 24 h de exposição de células em crescimento exponencial.

Utilizou-se s o ensaio cometa alcalino, que mede maioritariamente quebras de cadeia simples, e o ensaio alcalino modificado por FPG, que detecta locais de clivagem de FPG, como o 8-oxo-G. No ensaio cometa FPG, mais sensível, já 20 M de curcumina provocou um efeito significativo em todas as linhas celulares.

**3.1 Não se verificou qualquer diferença entre Cur-E e Cur-M e as micelas controle de não apresentarem nenhum efeito genotóxico.** Resultados similares foram obtidos com células LN229 após o tratamento com Cur-E, Cur-M e micelas controle. Em concentrações baixas, na faixa de 0,2 a 5micron a curcumina não induziu quebras de fita, conforme determinado no ensaio do cometa alcalino.

**3.2 Curcumina foi positiva no ensaio do cometa alcalino já em curto período de exposição.** Assim, após 1h de exposição, foram observados efeitos, independentemente de o tratamento, ter ocorrido com Cur-E ou Cur-M.

Este resultado foi confirmado em experimento de reparo onde as células VH10T foram tratadas com curcumina (40 M) por 1 h e pós-incubados por 1, 2, 3 e 4 h antes da coleta.

**3.3 Os dados mostram que a reparação de danos ocorreu no período de 4 h pós-tratamento. Não se registou uma diferença clara entre Cur-E e Cur-M e as micelas sem curcumina não tiveram qualquer efeito.**

Em suma os dados revelaram que o Cur-E e o Cur-M têm potencial genotóxico a um nível de dose elevado (20 microM). As lesões parecem ser de curta duração e estão sujeitas a reparação. A descoberta de lesões de curta duração indica que a curcumina tem de estar presente no meio para provocar um efeito genotóxico a longo prazo.



Este fato foi comprovado por uma experiência em que as células foram tratadas durante 1, 2, 4 e 24 h, seguidas de um tempo de recuperação de 23, 22, 20 e 0 h, respectivamente. As células foram colhidas após um período de incubação total de 24 h e analisadas pelo ensaio do cometa alcalino.

Tratamento durante 1, 2 e 4 horas não provocou danos no DNA em comparação com o tratamento durante todo o período de incubação de 24h. Isto apoia a noção de que as lesões são de curta duração e sujeitas a reparação.

Para provocar efeitos a longo prazo, é evidentemente necessário que a curcumina esteja permanentemente presente no meio. Este é especialmente o caso dos efeitos tóxicos observados; **o tratamento a curto prazo (1h), mesmo com uma dose alta de curcumina não resultou em indução de apoptose, enquanto a exposição a longo prazo (48 h) resultou em indução.**

Para elucidar se a curcumina tem potencial para induzir DSBs, utilizámos o ensaio do cometa neutro O tratamento durante 1 h ou 24 h resultou num aumento dose-dependente da intensidade da cauda, e a dose eficaz mais baixa foi de 10 microM de curcumina.

### **3.4 Cur-E e a Cur-M foram igualmente eficazes na indução de efeitos no SCGE neutro, e as micelas sem curcumina foram ineficazes.**

O tratamento com uma concentração de 40 microM de curcumina durante 1 h e uma recuperação de 23 h não resultou em DSBs significativos, enquanto o tratamento durante um período de 24 h resultou numa produção significativa de DSBs .

Esses dados indicam recuperação de células através do reparo de DSBs que foram induzidos com uma alta concentração de curcumina durante um período de exposição de 1h.

## **Conclusão**

No geral, a curcumina reduz a viabilidade celular e induz apoptose, bem como genotoxicidade em uma faixa de concentração estreita e sobreposta entre 10 e 60 microM. Para induzir citotoxicidade por apoptose, é necessário tratamento a longo prazo; exposição de curto prazo (60 min) foi insuficiente para provocar efeitos tóxicos.

Efeitos genotóxicos, medidos no ensaio cometa e no ensaio do cometa versão alcalina desapareceram após a pós-exposição das células em meio sem curcumina, indicando que as lesões foram induzidas e



reparadas de forma transitória. Cur-E e Cur-M não mostraram atividade senolítica em células cancerosas, nas quais a senescência foi induzida pelo quimioterápico temozolomida.

O Cur-M não foi mais eficaz do que o Cur-E na indução de danos no DNA, conforme medido em ensaios cometa, e as micelas foram completamente desprovidas destes efeitos, indicando que as micelas não apresentam um potencial citotóxico e genotóxico.

A citotoxicidade e a genotoxicidade aqui relatada, foram concentração dependentes, juntamente com experiências em animais, e o registo a longo prazo e a exposição alimentar extensiva dos humanos à curcumina nativa e a ausência de quaisquer relatos de toxicidade associada, apoiam a noção de que a forma natural da curcumina e a formulação micelar não têm efeitos secundários nocivos. As quantidades normais de ingestão de curcumina e os níveis recomendados de inclusão em suplementos são cerca de 100 vezes inferiores à concentração considerada tóxica nos ensaios in vitro, indicando uma ampla margem de segurança.

## Estudos de Biodisponibilidade da Curcumina Micelar - Curcumicel

### 1. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes<sup>75</sup>

Christina Schiborr, Alexa Kocher, Dariush Behnam, Josef Jandasek, Simone Toelstede and Jan Frank

Estudo randomizado, simples-cego cruzado com 24 indivíduos saudáveis

- 13 mulheres, com idade entre 20 e 28 anos
- 11 homens, com idade entre 19 e 29 anos

Ingestão de uma dose oral única de 500 mg de curcuminoides:

- Curcumina (410 mg)
- Demetoxicurcumina (80 mg)
- Bis-desmetoxicurcumina (10mg)

Em ordem aleatória: curcumina nativa ou micelar (NovaSOL), dissolvida em 50g de xarope

Amostragem de sangue em 0 | 0,5 | 1 | 1,5 | 2 | 4 | 6 | 8 e 24h pós intervenção

Parâmetros de segurança (função hepática e renal, lipídios no sangue)

#### 1.1. Parâmetros de segurança

Dose única de 500 mg de curcuminoides foi segura.

Não houve alteração nos biomarcadores da função renal e hepática: fosfatase alcalina e bilirrubina



marcador	Curcumina formulação	Mulheres			Homens		
		0 h	4 h	24 h	0 h	4 h	24 h
γ-GT [U/L] Reference range: ♂ < 60 U/L	Nativa NovaSol	15.00 ± 5.39	14.08 ± 6.32	14.62 ± 6.31	17.20 ± 5.63	17.30 ± 6.13	17.30 ± 5.42
		14.11 ± 6.45	13.46 ± 5.41	13.77 ± 6.25	18.70 ± 7.53	18.40 ± 6.47	17.80 ± 6.25

## 1.2 Parâmetros farmacocinéticos

Parâmetros nmol/l	Curcumina nativa	Curcumina micelas	Relação da bio- disponibilidade
AUC	66	12148	185 X
C Max	7	3228	455 X
T Max	7,5	1,1	

## 2. The oral bioavailability of curcuminoids in healthy humans is markedly enhanced by micellar solubilisation but not further improved by simultaneous ingestion of sesamin, ferulic acid, naringenin and xanthohumol<sup>76</sup>

Alexa Kocher, Christina Schiborr, Dariush Behnam, Jan Frank

Estudo randomizado, duplo-cego cruzado com 23 indivíduos saudáveis

- 11 mulheres, com idade entre 18 e > 60 anos
- 12 homens, com idade entre 18 e > 60 anos

### Curcumina nativa

- Curcumina (82%)
- Demetoxicurcumina (16%)
- Bis-desmetoxicurcumina (2%)

### Fitoquímicos (formulação contendo adjuvantes)

- Curcumina
- Gergelim (99% puro)
- Ácido ferúlico (≥98% puro)
- Naringenina (≥98% pura)
- Xanthohumol (>85% puro)



**Micelas**

- Curcuminoide pó 7% (igual a 6% de curcumina) e 93% de Tween-80 (Kolb, Hedingen, Suíça) e foram produzidos pela AQUANOVA AG (Darmstadt, Alemanha).

**Micelas com fitoquímicos:**

- Curcumina 1,4%
- Gergelim 1,4%
- Tween-80 95,1%
- Naringenina 0,7%
- Ácido ferúlico 0,7%
- Xantohumol 0,7%

**Placebo**

- Micelas compostas por 7% de triacilgliceróis de cadeia média e 93% de polisorbato 80 (AQUANOVA)

Todas as formulações (em pó e líquido) foram envasadas em cápsulas LiCaps® (Capsugel França)

Em ordem aleatória ingestão de uma dose oral única de 10 cápsulas equivalente a uma dose oral única de 98 mg de curcuminoides ( 80.36 mg curcumina, 15.68 mg DMC e 1.96 mg BDMC ) na forma de:

- Curcuminoides nativos (NC),
- Curcuminoides nativos mais fitoquímicos (NCP),
- Curcuminoides micelares (MC) ou
- Curcuminoides micelares mais fitoquímicos (MCP).

O grupo MC recebeu 8 Licaps placebo e 2 Licaps com curcuminoides para equivalência de dose.

Amostragem de sangue em 0, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 e 24 h pós-intervenção

Parâmetros de segurança determinados em amostras tomadas em 0, 4 e 24 h.

**Resultados****2.1 Parâmetros de segurança**

Concentrações de colesterol total foram significativamente maiores em mulheres idosas do que em homens jovens e o colesterol LDL foi maior em mulheres idosas do que em mulheres e homens jovens. HDL colesterol, TAG triacilglicerol e concentrações plasmáticas de glicose em jejum foram semelhantes em todos os grupos.



Diferenças significantes entre grupos e formulações foram observados, mas fora a bilirrubina (homens jovens e idosos), colesterol (mulheres e homens idosos), colesterol LDL (homens idosos) e cistatina C (homens idosos), todos os parâmetros ficaram dentro dos intervalos de referência.

### Reações adversas

Aumento frequência das fezes (sem diarreia; 1 indivíduo, NC), cansaço (1 indivíduo, NC; 4 indivíduos, MC), dor de cabeça (2 indivíduos, NC; 4 indivíduos, MC), cardialgia (1 indivíduo, NC; 2 indivíduos, MC), regurgitação 1 sujeito, NCP) e náusea (1 sujeito, MC).

### 2.2 Parâmetros farmacocinéticos

Biodisponibilidade em relação a NC	NCP	MC	MCP
AUC	8	88	73
C Max	7	216	175
Tmax	8	1	1

### Conclusão

A formulação de curcumina micelar aumentou a AUC de curcumina em 88 vezes em relação à formulação nativa, com Cmax de 130 nmol/L.). Em estudo farmacocinético anterior com uma dose oral única de 500 mg de curcuminoides (410 mg curcumina), observamos 185 vezes mais curcumina, com a forma micelar em comparação a formulação com curcuminoides nativos. Curcumina total Cmax naquele estudo foi de 3228 nmol/L para a formulação micelar (Schiborr e outros, 2014).

Só é possível comparar a biodisponibilidade de diferentes formulações do mesmo composto se for administrado em doses idênticas, o que é um pré-requisito nem sempre preenchido por estudos publicados de farmacocinética da curcumina.

É possível, no entanto, comparar o Cmax alcançado com diferentes doses de curcumina administradas com as diferentes novas formulações para dar um esboço estimativa de suas eficácias, mesmo que Cmax não leve em conta a cinética de eliminação e, portanto, seja menos robusto preditor da quantidade de curcumina que pode estar disponível para atividade biológica durante um determinado período de tempo (tipicamente 24 h).



### 3. Transepithelial Transport of Curcumin in Caco-2 Cells Is Significantly Enhanced by Micellar Solubilisation<sup>77</sup>

Jan Frank<sup>1</sup> & Christina Schiborr<sup>1</sup> & Alexa Kocher<sup>1</sup> & Jürgen Meins<sup>2</sup> & Dariush Behnam<sup>3</sup> & Manfred Schubert-Zsilavecz<sup>2,4</sup> & Mona Abdel-Tawab<sup>2</sup>

Estudo randomizado, duplo-cego cruzado com 23 indivíduos saudáveis

#### Formulações de curcumina

Curcumina nativa usada no estudo de permeação e para a preparação da formulação micelar

- Curcumina (82%)
- Demetoxicurcumina (16%)
- Bis-desmetoxicurcumina (2%)

Sol-CUR = Micelas

- Curcuminoide pó 7% (igual a 6% de curcumina) e 93% de Tween-80 (Kolb, Hedingen, Suíça), foram produzidos pela AQUANOVA AG (Darmstadt, Alemanha). Uma dose de 98 mg de curcuminoídes totais (80,36 mg de curcumina, 15,68 mg DMC e 1,96 mg BDMC) foi usado para os experimentos de transporte com curcumina nativa e micelar.

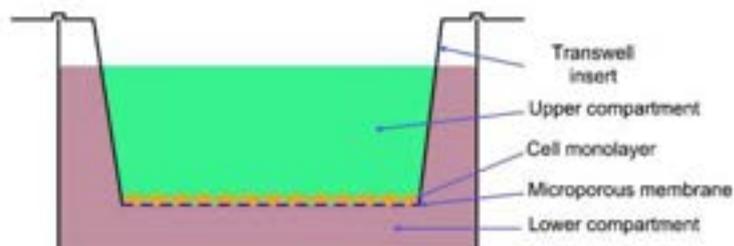


Figura 6

#### Resultados

O sistema de células Caco-2, recomendado pela Food and Drug Administration (FDA), é um sistema celular estabelecido e amplamente aceito como ferramenta *in vitro* para prever a absorção intestinal de substâncias orgânicas.

No presente estudo, curcumina foi dissolvida em FASSIF modificado (fluido intestinal simulado em estado de jejum) para simular o conteúdo gastrointestinal no local de absorção no estado de jejum



Não foram utilizados tensoativos adicionais para aumentar a solubilidade uma vez que o FASSIF modificado já contém taurocolato de sódio e lecitina como potenciadores de solubilidade.

No final das experiências de transporte, a Sol-CUR proporcionou uma concentração quase 9,5 vezes maior de curcumina no lado basolateral (transporte transepitelial) em comparação com a CUR, enquanto a quantidade de curcumina acumulada nas células Caco-2 foi muito menor com a Sol-CUR do que com a CUR sugerindo que a formulação micelar nanoscópica não só aumenta a absorção celular, mas também a secreção basolateral de curcumina. Fig.2

A quantidade mais elevada de Sol-CUR no local basolateral resulta de uma taxa de transporte mais elevada em comparação com a CUR e de um fluxo mais elevado de  $39 \mu\text{g min}^{-1} \text{cm}^{-2}$  para o Sol-CUR em comparação com  $4.98 \mu\text{g min}^{-1}$  para a CUR.

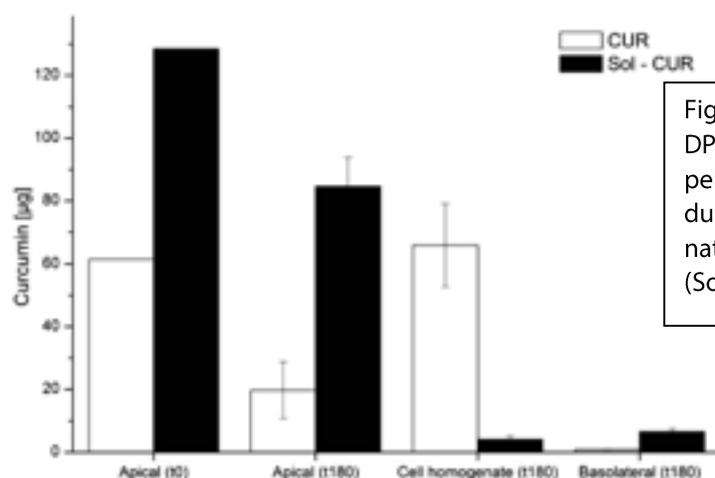


Fig. 7 Concentrações de curcumina (n = 6; média  $\pm$  DP) nos compartimentos apical, basolateral e nos pellets celulares das células Caco-2 incubadas durante 180 min com doses idênticas de curcumina nativa (CUR) e curcumina micelar nano-escalonada (Sol-CUR)

Os valores de Papp para SolCUR e CUR foram  $2,11 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  e  $0,56 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ , respectivamente. Em comparação com os valores de Papp para a curcumina nativa de  $0,05 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  e  $0,07 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$  relatados na literatura por Wang et al. e Dempe et al., respectivamente, o valor de Papp determinado neste estudo foi superior. Estas diferenças podem ser atribuídas a diferenças nas condições experimentais.

As experiências de transporte em ambos os estudos foram realizadas com HBSS no lado apical, que é suplementado com glucose (25 mM) e tamponado com 10 mM HEPES a um pH de 7,4. Embora frequentemente utilizado em experiências de transporte em Caco-2 este tampão não reflete as condições



fisiológicas *in vivo*, uma vez que a ausência de sais biliares pode limitar a solubilidade de substâncias altamente lipofílicas, podendo assim afetar o resultado das experiências de transporte em Caco-2.

Além disso, este tampão promove a adsorção e/ou a ligação inespecífica de substâncias altamente lipofílicas às superfícies dos dispositivos.

Para sanar estes inconvenientes, o modelo Caco-2 utilizado neste estudo foi adaptado para imitar mais de perto as condições fisiológicas. Isto implicou no fornecimento de condições de transporte como *in vivo*, ou seja, um sistema de dissolução suficientemente diluído no compartimento receptor que não impeça a dissolução da curcumina ao aproximar-se da saturação.

A adição de 4% de BSA forneceu a força motriz necessária, semelhante à *in vivo*, onde o fármaco absorvido através do epitélio intestinal é imediatamente transportado pelo sangue portal que contém cerca de 4% de albumina.

Foi conseguida uma maior adaptação às condições *in vivo* utilizando FASSIF modificado em vez de HBSS puro no compartimento apical. O taurocolato de sódio e a lecitina incluídos no FASSIF modificado simulam a mistura coloidal de sais biliares e fosfatidilcolina no intestino, que são responsáveis por efeitos de solubilização melhorados *in vivo*.

Assim, o aumento da solubilidade inicial da curcumina no compartimento apical em combinação com as condições de transporte, conduziu a um valor Papp mais elevado para a curcumina nativa do que o publicado anteriormente.

O valor de Papp de  $2,11 \times 10^{-6}$  cm/s para Sol-CUR observado no presente estudo, indica uma melhoria de 3,8 vezes na permeabilidade da curcumina micelar em relação à forma nativa e sugere que a biodisponibilidade oral melhorada da curcumina micelar relatada em dois estudos farmacocinéticos em humanos, resultando num aumento de até 185 vezes na AUC em comparação com a curcumina nativa é provavelmente o resultado de uma maior absorção e de um maior transporte através das células epiteliais do intestino delgado.

Micelas poliméricas de TPGS2 K, HS15 e Pluronic F127 carregadas de curcumina facilitaram um aumento da permeabilidade de 3,5 vezes em comparação com a curcumina nativa. No entanto, as formulações micelares à base de Tween 80 são caracterizadas por uma melhor relação surfactante/curcumina. Enquanto as micelas poliméricas de TPGS2 K, HS15 e Pluronic F127 possibilitam um conteúdo de cerca de 4% de curcuminoides (correspondentes a 3% de curcumina), a formulação micelar de Tween 80 permite ao redor de 7% de curcuminoides (correspondentes a 6% de curcumina) e 93% de Tween-80. Isto torna-se vantajoso, uma vez que a quantidade total de tensoactivos administrados por via oral pode ser reduzida.



Ao mesmo tempo, o aumento da biodisponibilidade alcançado com a formulação micelar de Tween 80 é muito mais elevado. Assim, foi observado um aumento de até **185 vezes na AUC da curcumina** em humanos com a **formulação micelar** de tween 80, enquanto que as micelas poliméricas de TPGS2 K, HS15 e Pluronic F127 atingiram apenas um aumento de 2,87 vezes na AUC da curcumina em comparação com o composto nativo. Além disso, o Tween 80 é muito mais barato do que o TPGS, o que o torna uma opção económica para melhorar a entrega de compostos pouco solúveis aos tecidos-alvo.

**3. Increasing Post-Digestive Solubility of Curcumin Is the Most Successful Strategy to Improve its Oral Bioavailability: A Randomized Cross-Over Trial in Healthy Adults and In Vitro Bioaccessibility Experiments.**<sup>78</sup> Sandra Flory, Nadine Sus, Kathrin Haas, Sina Jehle, Eva Kienhöfer, Reinhard Waehler, Günther Adler, Sascha Venturelli and Jan Frank

Estudo randomizado, duplo-cego cruzado com 12 indivíduos saudáveis - comparando a eficácia das sete estratégias mais populares para aumentar a biodisponibilidade da curcumina em condições idênticas e padronizadas em indivíduos saudáveis do sexo feminino e masculino.

Dose oral única de 207mg de curcumina na forma de:

Micelas | Ciclodextrinas | Fitossomas | *Extrato de Cucuma longa L* micronizada | Curcuma + piperina | Óleo de turmérico | Lipossomas | *Extrato de Cucuma longa L* 95%

**Formulações de curcumina comparadas:** Extrato de curcuma nativa (Jupiter Leys, Okkal, Índia), Curcumina lipossomal (Longvida; Verdure Sciences, Noblesville, EUA), Extrato de cúrcuma com óleos de curcuma (BCM-95; Arjuna Natural Extracts, Kerala, Índia), Extrato de curcuma com adjuvantes (TISSO Naturprodukte GmbH, Wenden, Alemanha), Curcumina de partículas submicrónicas (Theracurmin CR-043P; Theravalues Corp., Tóquio, Japão), Curcumina fitossômica (Meriva; Indena S.p.A., Milão, Itália), Complexo curcumina- $\gamma$ -ciclodextrina (Cavacurmin; Wacker Chemie, Munique, Alemanha) e Curcumina micelar (NovaSOL Curcumin; AQUANOVA AG).

## Resultados

### 4.1 Parâmetros de segurança

Os parâmetros antropométricos e sanguíneos basais dos voluntários encontravam-se nos intervalos normais para indivíduos saudáveis e apenas diferenças conhecidas entre os sexos, por exemplo, na altura, peso, HDL colesterol, hemoglobina,



Todos os participantes (seis do sexo feminino e seis do sexo masculino) completaram o ensaio. Parâmetros de segurança (frequência cardíaca em repouso, pressão arterial sistólica e diastólica) foram medidos após 8 e 24 horas de cada dia de intervenção e nenhum dos participantes apresentou quaisquer alterações nestes parâmetros.

Não foram registados efeitos adversos graves durante todo o período do estudo. As fezes amarelas foram o sintoma adverso ligeiro mais frequente e inespecífico (entre um e três participantes por formulação).

#### 4.2 Parâmetros farmacocinéticos

Biodisponibilidade em "vezes" em relação a Cúrcuma nativa	Óleo de turmérico	Cúrcuma + Piperina	Lipossomas	Submicron	Fitossomas	Ciclodextrinas	Micelas
AUC	≈	≈	≈	6,5	7,5	30	57
C Max	≈	≈	≈	9	8	56	203
Tmax	5,75	3,55	4,33	4,17	6,92	1,67	1,25

A curcumina livre não foi detectada em nenhuma das amostras de plasma, nem mesmo após a ingestão das formulações biodisponíveis, por conseguinte, todos os dados referem-se à curcumina total (conjugada). Foram observadas concentrações plasmáticas médias significativamente mais elevadas de curcumina total após a absorção de micelas de curcumina e do complexo curcumina- $\gamma$ -ciclodextrina em comparação com o nativo.

A maioria das concentrações plasmáticas retornou perto da condição basal dentro de 8-24 h.

As AUC (0-24 h) da curcumina foram significativamente mais elevadas após a ingestão de curcumina micelar (57 vezes) em relação ao extrato nativo de curcumina; todas as "comparações de vezes" referem-se à curcumina nativa, exceto quando indicado e um complexo de  $\gamma$ -ciclodextrina (30 vezes) em comparação com todas as outras formulações.

A curcumina micelar foi significativamente mais biodisponível (2 vezes) do que a curcumina em  $\gamma$ -ciclodextrina.

A curcumina em fitossomas e a curcumina em partículas em submicrons conduziram a aumentos não significativos de 7,5 vezes e 6,5 vezes na AUC (0-24 h) em comparação com a curcumina nativa.



A curcumina micelar foi absorvida mais rapidamente e, por conseguinte, a AUC (0-4 h) foi significativamente mais elevada do que para todas as outras formulações.

A absorção da curcumina micelar conduziu a uma Cmax média significativamente mais elevada (concentração plasmática máxima; 261 vezes) em comparação com todas as outras formulações.

O tempo para atingir a Cmax (tmax) não diferiu significativamente entre as formulações, mas foi numericamente mais curto para as duas formulações com melhor biodisponibilidade.

### 5. Bioacessibilidade *in vitro* e transporte de curcumina através de células Caco-2<sup>78</sup>

As estabilidades digestivas das formulações de curcumina variaram 31% a 109% e foram mais elevadas para a curcumina de partículas em submicrons e para a curcumina micelar.

A biodisponibilidade oral melhorada da curcumina micelar e, em menor grau, da curcumina de  $\gamma$ -ciclodextrina, parece ser explicada pelo aumento da solubilidade pós-digestiva, facilitada por maior estabilidade digestiva e eficiência de micelização, enquanto estratégias que visam os processos pós-absortivos, incluindo a inibição da biotransformação, parecem ineficazes. Devido ao curto tmax e subsequente declínio rápido das concentrações plasmáticas, a curcumina pode necessitar de ser ingerida em intervalos de 4-6 h, por exemplo, com cada refeição principal, de modo a atingir concentrações estáveis

## Estudos de eficácia da curcumina micelar: Curcumicel

**1. Curcumin Micelles Improve Mitochondrial Function in a Mouse Model of Alzheimer's Disease<sup>79</sup>** S. Hagl, M. Heinrich, A. Kocher, C. Schiborr, J. Frank, G.P. Eckert. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease - JPAD© Volume 1, Number 2, 2014.

Modelo animal - doença de Alzheimer (Thy1-APP<sup>SL</sup> ratos transgênicos) 7 ratos alimentados com uma dieta controle granulada ou uma dieta equivalente contendo micelas de curcumina (500 mg de curcumina/kg de dieta) durante 3 semanas. (NovaSOL Curcumin<sup>®</sup>) (equivalente a 6% de curcumina).

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa de progressão lenta que, que, na sua forma esporádica, afeta principalmente os idosos Uma vez que o fator de risco mais importante para a DA é a idade, a prevalência da DA aumenta com o aumento da esperança de vida.



A disfunção mitocondrial tem sido sugerida como um fator chave no envelhecimento, na neurodegeneração e no desenvolvimento da doença de Alzheimer. Substâncias que estimulam a função mitocondrial seriam candidatos promissores para a prevenção e foco de interesse.

A curcumina, um polifenol derivado do rizoma da *Extrato de Cucuma longa Lé* conhecido por ter propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e atividade anti-agregante proteica que são geralmente consideradas benéficas para a função mitocondrial.

Este estudo avaliou a função mitocondrial cerebral e as concentrações de A $\beta$ 40 solúvel após a administração de micelas de curcumina. As micelas de curcumina são uma formulação recentemente desenvolvida que comprovou aumento da biodisponibilidade da curcumina.

## Resultado

Tratamento com curcumina micelar melhorou a função mitocondrial e diminuiu significativamente os níveis do peptídeo A $\beta$ 40 no cérebro de ratinhos transgênicos, em comparação com os níveis de de peptídeos A $\beta$ 40 no cérebro de ratinhos transgênicos alimentados com uma dieta controle.

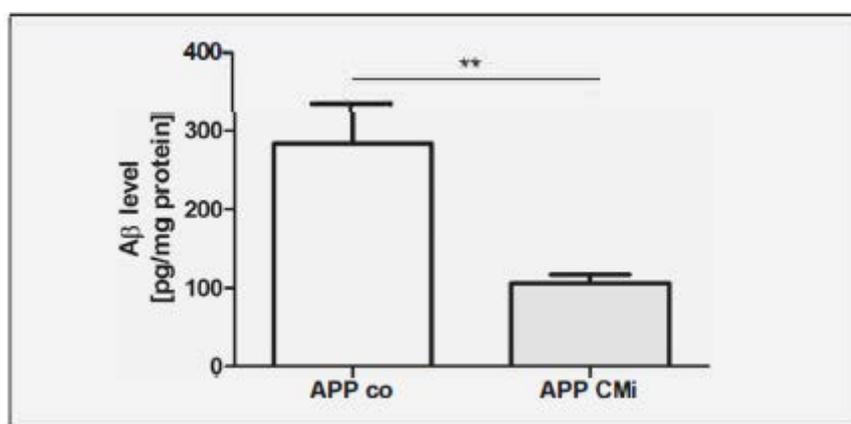


Figura 8. Concentração de peptídeos beta amiloides (A $\beta$  40) em homogenados de cérebro de ratos machos transgênicos Thyl-APPSL alimentados com uma dieta granulada sem aditivos (APPco) ou micelas de curcumina (APP CMi 500mg de curcumina/kg de dieta) durante 3 semanas; n=7; média $\pm$ SEM; teste t; p\*\*<0,01

## Conclusão



A causa exata do desenvolvimento da DA ainda não é clara, embora existam várias hipóteses, que sugerem, por exemplo, as proteínas  $\beta$ -amiloide e tau hiperfosforilada como atores-chave na formação da doença.

A curcumina na forma micelar (Curcumicel), forma biodisponível, melhora a função mitocondrial e pode ser um agente adequado para a prevenção do envelhecimento, da neurodegeneração e da Doença de Alzheimer.

**2.Effects of curcumin in pediatric epithelial liver tumors: inhibition of tumor growth and alpha-fetoprotein in vitro and in vivo involving the NFkappaB- and the beta-catenin pathways**<sup>80</sup> Nicola Borte, Sorin Armeanu-Ebinger, Evi Schmid, Bettina Kirchner Jan Frank, Alexa Kocher, Christina Schiborr Steven Warmann, Jörg Fuchs, Verena Ellerkamp

Modelo de xenoenxerto em rato

Estudo do efeito da curcumina em duas linhagens celulares de tumor hepático epitelial pediátrico

Curcumina nativa e curcumina micelar

Os tumores malignos do fígado na infância são raros. A taxa de incidência anual para os Estados Unidos foi declarada com 1,8 casos por milhão de crianças com menos de 15 anos. Os hepatoblastomas (HB) representam a maioria (91%) destes tumores, o carcinoma hepatocelular pediátrico (CHPHC) representa aproximadamente 1%. Embora melhorado nas últimas décadas, os pacientes com estágios de hepatoblastoma "PRETEXT 4" ainda sofrem de baixas taxas de sobrevivência em 5 anos (20 a 30%).

A terapia padrão consiste na terapia neoadjuvante (cisplatina - CDDP, e doxorrubicina - DOXO), ressecção dos tumores e, respectivamente transplante de fígado.

As recentes tentativas de melhorar as opções terapêuticas para doentes com tumores de alto risco ou recidivantes incluem investigações de agentes quimiopreventivo naturais ou sintéticos. A curcumina, o curcuminóide predominante extraído do rizoma da *Extrato de Cucuma longa L*, é um fitoquímico utilizado em oncologia complementar. Com os seus efeitos pleiotrópicos nas vias de sinalização celular, diminui a proliferação das células cancerígenas e induz a apoptose. No CHC adulto foram descritas actividades quimiopreventivas, por exemplo, a melhora da cardiomiopatia associada à doxorrubicina e da resistência ao sorafenib mediada pela hipoxia.

Além disso, a curcumina inibe o carcinoma hepatocelular induzido por dietilnitrosamina em ratos, e conduz à apoptose de células HCC in vitro.



A curcumina é conhecida pela sua fraca biodisponibilidade oral. A incorporação da curcumina em micelas conduz a uma biodisponibilidade até 185 vezes superior em humanos saudáveis, sem causar efeitos adversos.

Em crianças com doença inflamatória intestinal, revelou uma excelente tolerabilidade de doses elevadas (4g por dia) e não induziu efeitos secundários. Apesar da sua segurança relatada, não existem atualmente estudos publicados que descrevam os efeitos da curcumina nos tumores epiteliais malignos do fígado pediátrico. O objetivo deste estudo foi investigar o potencial terapêutico da curcumina micelar nativa e altamente biodisponível, isoladamente e em combinação com cisplatina no pHCC.

Linhas celulares de tumor hepático epitelial pediátrico HCAFW1 e HepG2 foram utilizadas em combinação com um modelo ortotópico de ratos com CHCC.

Como mecanismos de ação foram identificados a inibição de NF kappa B, beta-catenina e diminuição de ciclina D.

## Resultados

### 2.1 A curcumina reduz a viabilidade das células de carcinoma hepatocelular

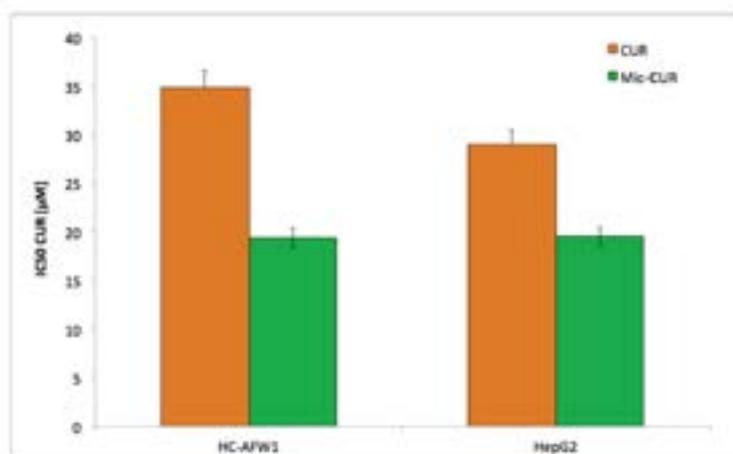


Figura 9: a curcumina nativa e micelar diminuíram a viabilidade das células pHCC de forma dose dependente. Incubação de células HC-AFW1 e HepG2 com curcumina nativa e micelar durante 72 horas; o gráfico mostra o IC50 do teste MTT. A administração de curcumina nativa resulta num IC50 mais elevado. As diferenças não foram estatisticamente significativas.

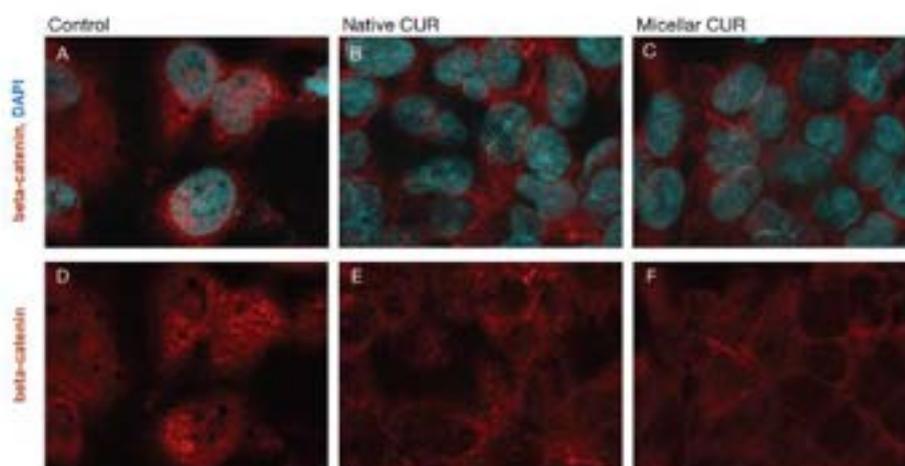
### Beta-Catenina



Estudos mostram uma influência inibitória dos inibidores da beta-atenina em células de hepatoblastoma, modulando a localização nuclear da beta-atenina.

Nas células HC-AFW1, a beta-atenina está localizada principalmente no núcleo e desempenha um papel importante na proliferação celular. Após a incubação de células com baixas concentrações de curcumina nativa ou micelar (1,8 µg/mL) por 24 h, uma mudança de beta-atenina nuclear para citoplasmática e beta-atenina membranosa foi observada por microscopia confocal.

Com PCR em tempo real, análises adicionais foram realizadas. Não só a expressão de beta-atenina, mas também a expressão de NFkappaB e ciclina D diminuiram significativamente após 8 horas de incubação com curcumina. Em células HC-AFW1, a dosagem de curcumina foi dobrada em comparação para células HepG2.



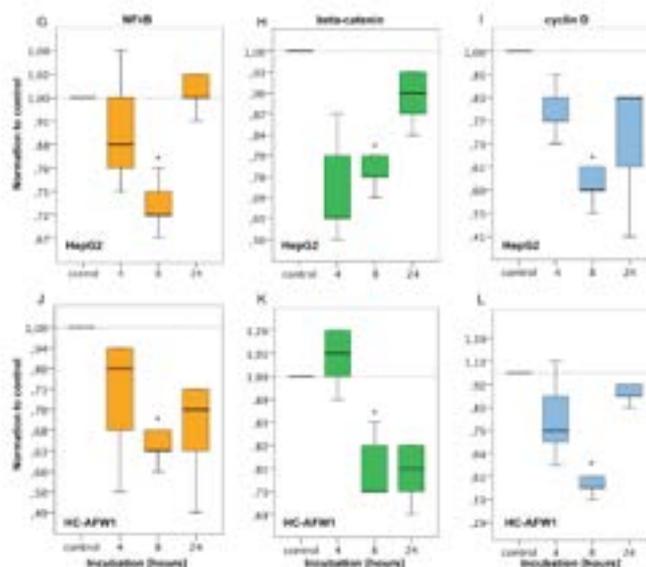


Figura 10: através de imunohistoquímica verificou-se que em a curcumina modula o padrão de distribuição de beta-catenina em células HC-AFW1 e através do RT-PCR que reduz RNAm de beta-catenina, NF kappa B e ciclina D: Imuno-histoquímica: HC-AFW1-foram cultivadas em lâminas (curcumina nativa ou micelar, 27,5 $\mu$ M, 24 horas). A microscopia confocal mostrou beta-catenina nuclear em células não tratadas em contraste à beta-catenina citoplasmática e membranosa após tratamento com curcumina nativa ou micelar. (linha superior, A-C. contraste nuclear com DAPI, azul; imunocoloração beta-catenina, vermelho; x100). RT-PCR revelou diminuição significativa de mRNA de beta-catenina, NFkappaB e ciclina D1 após 8 horas de incubação com curcumina. G-I. células HepG1, curcumina 13,7  $\mu$ mol/L; J-L: células HC-AFW1, curcumina 27,5  $\mu$ mol/L.

## 2.2 A curcumina micelar modula o crescimento tumoral e diminui os níveis de AFP\*

\*Alfa-fetoproteína (AFP) diagnóstico do câncer de fígado e monitoramento da resposta ao tratamento.

A captação tumoral após injeção intraesplênica de células tumorais de células HC-AFW1 em camundongos NSG foi de 91,5% e os camundongos desenvolveram múltiplos nódulos tumorais intra-hepáticos com histologia típica. O crescimento do tumor foi monitorado pela detecção de AFP no soro como um marcador substituto da carga tumoral relativa e resposta à terapia.

Em contraste aos resultados in vitro, não houve diferença entre o padrão de distribuição de beta-catenina entre os grupos em imunohistologia.

A curcumina sozinha não teve nenhum efeito significativo nas concentrações de AFP ou no volume do tumor in vivo. Em contraste com nossos achados, alguns estudos descreveram redução significativa do CHC subcutâneo após tratamento com curcumina intraperitoneal.



A terapia combinada (curcumina micelar + CDDP) reduziu significativamente as concentrações de AFP em comparação com o grupo controle. Em comparação com os controles as concentrações de AFP foram numericamente mais baixas nos ratinhos tratados com curcumina ou CDDP individualmente, mas este fato não atingiu significância estatística.

### Conclusão

Curcumina micelar administrada oralmente tem uma boa biodisponibilidade e foi encontrada em tecido tumoral hepatocelular. A diminuição dos níveis de AFP em camundongos portadores de tumores é promissor para o uso de curcumina micelar no tratamento de crianças com CHC. Possíveis maneiras de ação nas células do carcinoma hepatocelular são a inibição do NFκB, e a mudança na localização de Wnt/beta-catenina, resultando na redução da ciclina D1.

### 3. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals.<sup>81</sup>

Alexa Kocher, Laura Bohnert, Christina Schiborr and Jan Frank

Estudo randomizado, duplo-cego cruzado com 42 indivíduos

294 mg de curcuminoides por dia (sob a forma de micelas) ou placebo durante 6 semanas

Coleta de sangue em jejum, no início, após 3 semanas e no final (6 semanas) de cada intervenção, para determinar curcuminoides, lípidos no sangue e marcadores de inflamação, homeostase da glucose, do ferro, e toxicidade hepática. A ingestão diária de 98 mg de curcuminoides micelares em cada refeição principal durante apenas 3 semanas resultou em concentrações plasmáticas de curcuminoides em jejum de 49 nmol/L. Nem os lípidos no sangue, nem os marcadores de inflamação, a homeostase da glucose e do ferro, ou as enzimas hepáticas diferiram entre as intervenções com curcuminoides e com placebo.

**Conclusão:** O consumo de 98 mg de curcuminoides altamente biodisponíveis em cada refeição principal foi suficiente para acumular de curcuminoides no sangue, foi seguro e não alterou os lípidos no sangue, inflamação, glucose ou homeostase do ferro em indivíduos saudáveis com colesterol sanguíneo e proteína C-reactiva ligeiramente elevados.

### 4. Micellar solubilisation enhances the antiinflammatory activities of curcumin and boswellic acids in rats with adjuvant-induced arthritis<sup>82</sup>

Mohamed T. Khayyal Ph.D., Rania M. El-Hazek Ph.D., Walaa A. El-Sabbagh Ph.D., Jan Frank Ph.D., Dariush Behnam Dipl.Ing., Mona Abdel-Tawab Dr.rer.nat.



**Objetivo:** extratos nativos de curcumina e boswellia são conhecidos por exercer propriedades anti-inflamatórias mas têm baixa biodisponibilidade quando administrados por via oral. Usando tecnologia de micelação avançada, tem sido possível produzir solubilizados estáveis desses extratos com biodisponibilidade marcadamente aumentada. No presente estudo, comparou-se as atividades antiinflamatórias crônicas da curcumina nativa e micelar em modelo animal (rato) de artrite adjuvante, utilizando o diclofenaco como droga de referência.

**Métodos e procedimentos:** a artrite adjuvante foi induzida pela injeção de adjuvante completo de Freund (FCA) na pata traseira direita de ratos monitorando o volume da pata ao longo de 3 semanas. Os medicamentos foram administrados diariamente por 3 semanas, a partir do dia da inoculação do adjuvante. O soro foi coletado ao final do experimento para o ensaio de parâmetros inflamatórios e de estresse oxidativo. Comparações estatísticas entre grupos diferentes foram realizadas por análise de variância de um fator seguida pelo teste de múltipla comparação de Tukey-Kramer.

**Resultados:** A curcumina solubilizada apresentou melhor atividade antiinflamatória do que sua forma nativa. A redução no volume da pata foi refletida em mudanças correspondentes em mediadores relevantes da inflamação, como fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), proteína C reativa (PCR), mieloperoxidase (MPO), e marcadores de peroxidação lipídica. A combinação de curcumina e boswellia solubilizadas produziu sinergicamente um efeito terapêutico ainda mais potente.

**Conclusão:** Os achados confirmam que a solubilização micelar da curcumina e da boswellia não apenas aumentam sua biodisponibilidade, mas também aumentam sua atividade biológica. A curcumina micelar, em particular em combinação com a boswellia micelar, pode assim representar uma ferramenta concomitante promissora para o tratamento antiinflamatório e uma alternativa antiinflamatória potencial para drogas sintéticas.

## INDICAÇÕES

Reconhecido principalmente por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias está indicado:

- Longevidade
- Saúde cerebral
- Saúde articular
- Saúde cardiovascular
- Saúde imunológica
- Saúde digestiva e hepática



Todos os benefícios para a saúde apontados para o Extrato de *Cucuma longa* L 95%, curcuminoides e tetrahidrocurcuminoides são aplicáveis a Curcumicel em função de sua alta e maior biodisponibilidade em relação as formas mencionadas anteriormente.

## CONTRA-INDICAÇÕES

Não utilizar em caso de sensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação.

## BENEFÍCIOS

185 vezes mais biodisponível que o Extrato de *Cucuma longa* L 95%  
Proteção do ativo e conseqüentemente de suas atividades farmacológicas  
Redução do uso de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios  
Redução da dor  
Melhora da mobilidade e da funcionalidade das articulações  
Prevenção da inflamação subclínica e das doenças dela decorrentes

## CONCENTRAÇÃO DE USO

1 a 2 cápsulas ao dia.

## APRESENTAÇÕES

Forma líquida em estrutura micelar, envasada em Licaps.  
Disponível em:  
Potes com 30 cápsulas - Linha Suplera (Venda exclusiva para farmácias de manipulação)  
Packs com 1000 cápsulas



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aggarwal Bharat B., Chitra Sundaram, Nikita Malani, and Haruyo Ichikawa. Curcumin: the indian solid gold. Speroni Ester, Paolo Scartezzini. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal of Ethnopharmacology* 71 (2000) 23–43.
2. Soni Himesh et al. Qualitative and quantitative profile of curcumin from ethanolic Extract of *curcuma longa*. *IRJP* 2 (4), 2011, 180-184.
3. B. Sasikumar. Genetic resources of *Curcuma*: diversity, characterization and utilization. *Plant Genetic Resources* 3(2); 230-25.
4. Rimbach Gerald et al. Curcumin—From Molecule to Biological Function. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 2–27.
5. Liu W. et al. Oral Bioavailability of Curcumin: Problems and Advancements. *Journal of Drug Targeting*.
6. Verger Ph. El al. Estimation of the distribution of the maximum theoretical intake for ten additives in France. *Food Additives and Contaminants*, 1998, Vol. 15, No. 7, 759-766.
7. Aggarwal Bharat B. et al. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics* VOL. 4, NO. 6, 807–818.
8. Jennifer Le , Pharm D, MAS, BCPS-ID, FIDSA, FCCP, FCSHP, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego. <https://www.msdmanuals.com>.
9. Corrêa, Josiane Santos. Et al. Potencial anti-inflamatório e antioxidante da *Extrato de Cucuma longa* LL. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*. Ano 06, Ed. 06, Vol. 04, pp. 87-107. Junho de 2021. ISSN: 2448-0959.
10. Saiz de Cos, Paula. *Cúrcuma I (Extrato de Cucuma longa LL.)*. *Reduca (Biología)*. Serie Botánica. 2014.
11. Barreto, Catarina Sofia Vitorino. O contributo da Fitoterapia na Cicatrização de Feridas. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra. 2018.
12. Mohanty, Chandana, sahuo, Sanjeeb K. Curcumin and its topical formulations for wound healing applications. *Drug Discovery Today*. v. 22, n. 10, p. 1582–1592, 2017.
13. He, Yan; YUE, Yuan; Zheng, Xi; Zhang, Kun; Chen, Shaohua; Du, Zhiyn. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules*, v. 20, n. 5, p. 9183-9213, 2015.
14. Oliveira, Carla Braga Campelo de; Brito, Lorena Almeida; Freitas, Morgana Andrade; Souza, Marcos Porto Arrais de; Rêgo, Juliana Magalhães da Cunha; Machado, Richele Janaína de Araújo. Obesidade: inflamação e compostos bioativos. *Journal of Health & Biological Sciences*, v. 8, n. 1, p. 1-5, 2020.
15. Prokipchuk, Anna. Fitoterapia na doença inflamatória intestinal. Tese de Doutorado. 2017.
16. Lee, Soon-Young; Cho, Seung-Sik; Li, Yong Chun; Bae, Chun-Sik; Mok, Parque Kyung; Dae-Hun, Parque. Anti-inflammatory Effect of *Extrato de Cucuma longa* Land *Allium hookeri* Co-treatment via NF-κB and COX-2 Pathways. *Scientific reports*, v. 10, n.1, p. 1-11, 2020.



17. Campos, Paloma Santos de; Matte, Bibiana Franzen; Diel, Leonardo Francisco; Jesus, Luciano Henrique; Bernardi, Lisiane; Alves, Alessandro Menna; Rados, Pantelis Varvaki; Iamers, Marcelo Lazzaron. Low doses of *Extrato de Cucuma longa* Lmodulates cell migration and cell-cell adhesion. *Phytotherapy Research*, v. 31, n.9, p. 1433-1440, 2017.
18. Miah, Tuhin; sultana, Jabin; Uddin, Md. Forhad; Jalal, Shah; Singha, Shuvo; Dey, Tuli. Poddar, Sonnet. In-vitro antioxidant properties of *Ocimum tenuiflorum*, *Extrato de Cucuma longa* Land *Camellia sinensis*. *International Journal of Natural and Social Sciences*. v. 4, n. 1, p. 78-83, 2018.
19. Kaur, Harpreet; chauhan, Shaveta; Sandhir, Rajat. Protective effect of lycopene on oxidative stress and cognitive decline in rotenone induced model of Parkinson's disease. *Neurochem. Res.* v. 36, p. 1435-1443, 2011.
20. Sun, Yan Yi; ong, Wei Ting Jess; Nyam, Kar Lin. Effect of various solvents on the pulsed ultrasonic assisted extraction of phenolic compounds from *Hibiscus cannabinus* L. leaves. *Ind. Crop. Prod.* v. 140, p. 111708, 2019.
21. Yang, Qiong-Qiong; cheng, Li-Zeng; zhang, Tongze; Yaron, Sima; Jiang, Hai-Xia; Sui, Zhong-Quan; Corke, Harold. Phenolic profiles, antioxidant, and antiproliferative activities of turmeric (*Curcuma longa*). *Industrial Crops and Products*, v. 152, p. 112561, 2020.
22. Mohammed, Abdulrashid; Usman, Muhammad Ibrahim; Wudil, Alhassan Muhammad; Alhassan, Adamu Jibrin; Abubakar. Salisu Maiwada; Lat, Ngwen Anthony. In vitro and in vivo Antioxidant Properties of Extracts from the Root of *Extrato de Cucuma longa* Linn. *European Journal of Medicinal Plants*, p. 6-12, 2020.
23. Mohammed, A.; Wudil, A. M.; Alhassan, A. J.; Imam, A. A.; Muhammad, I. U.; Idi, A. Hypoglycemic activity of *Extrato de Cucuma longa* L root extracts on alloxan induced diabetic rats. *Saudi Journal of Life Science*. v. 2, p. 43-49, 2017.
24. Sweta, Shailey ; Seemi, Farhat Basir. Strengthening of antioxidant defence by Azadirachtaindicain alloxan diabetic rat's tissues. *Journal of Ayurveda Integrative Medicine*. v. 3, p. 130-135, 2012.
25. Srivastava, Shobhit Srivastava; Saksena, Anil K.; Khattri, Sanjay; Kumar, Santosh; Dagur, Raghubendra Singh. *Curcuma longa* L extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*, v. 24, n. 6, p. 377- 388, 2016.
26. Santos-Sánchez, Norma F.; Salas-Coronado, Raúl; Valadez-Blanco, Rogelio; Hernández-Carlos, Beatriz; Guadarrama-Mendoza, Paula C. Natural antioxidant extracts as food preservatives. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, v. 16, n. 4, p. 361-370, 2017.
27. Gaurisankar As; Tanya Das. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Division*, p. 3-14, 2008.
28. A. Shehzad, F. Wahid, Y. S. Lee, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 2010, 343, 489.
29. C. S. Lai, J. C. Wu, S. F. Yu, V. Badmaev, K. Nagabhushanam, C. T. Ho, M. H. Pan, *Mol. Nutr. Food Res.* 2011, 55, 1819.
30. V. Balasingam, T. Tejada-Berges, E. Wright, R. Bouckova, V. W. Yong, *J. Neurosci.* 1994, 14, 846.
31. V. Balasingam, K. Dickson, A. Brade, V.W. Yong, *Glia* 1996, 18, 11.



32. C. Rchl, R. Lucius, J. Sievers, *Brain Res.* 2007, 1129, 43.
33. G. C. Brown, J. J. Neher, *Mol. Neurobiol.* 2010, 41, 242.
34. H. M. Wang, Y. X. Zhao, S. Zhang, G. D. Liu, W. Y. Kang, H. D. Tang, J. Q. Ding, S. D. Chen, *J. Alzheimer's Dis.* 2010, 20, 1189.
35. C. Y. Jin, J. D. Lee, C. Park, Y. H. Choi, G. Y. Kim, *Acta Pharmacol. Sin.* 2007, 28, 1645.
36. A. N. Begum, M. R. Jones, G. P. Lim, T. Morihara, P. Kim, D. D. Heath, C. L. Rock, M. A. Pruitt, F. Yang, B. Hudspeth, S. Hu, K. F. Faull, B. Teter, G. M. Cole, S. A. Frautschy, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 326, 196.
37. G. P. Lim, T. Chu, F. Yang, W. Beech, S. A. Frautschy, G. M. Cole, *J. Neurosci.* 2001, 21, 8370.
38. L. F. He, H. J. Chen, L. H. Qian, G. Y. Chen, J. S. Buzby, *Brain. Res.* 2010, 1339, 60.
39. J. Hong, M. Bose, J. Ju, J. H. Ryu, X. Chen, S. Sang, M. J. Lee, C. S. Yang, *Carcinogenesis* 2004, 25, 1671.
40. H. Y. Kim, E. J. Park, E. H. Joe, I. Jou, *J. Immunol.* 2003, 171, 6072.
41. D. W. Choi, M. Maulucci-Gedde, A. R. Kriegstein, *J. Neurosci.* 1987, 7, 357.
42. D. W. Choi, *J. Neurobiol.* 1992, 23, 1261.
43. R. Sattler, M. Tymianski, *Mol. Neurobiol.* 2001, 24, 107.
44. X. X. Dong, Y. Wang, Z. H. Qin, *Acta Pharmacol. Sin.* 2009, 30, 379.
45. N. Braidy, R. Grant, S. Adams, G. J. Guillemin, *FEBS J.* 2010, 277, 368.
46. A. Matteucci, R. Cammarota, S. Paradisi, M. Varano, M. Balduzzi, L. Leo, G. C. Bellenchi, C. De Nuccio, G. Carnovale-Scalzo, G. Scorcio, C. Frank, C. Mallozzi, A. M. Di Stasi, S. Visentin, F. Malchiodi-Albedi, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011, 52, 1070. A. Matteucci, C. Frank, M. R. Domenici, M. Balduzzi, S. Paradisi, G. Carnovale-Scalzo, G. Scorcio, F. Malchiodi-Albedi, *Exp. Brain Res.* 2005, 167, 641.
47. R. Wang, Y. B. Li, Y. H. Li, Y. Xu, H. L. Wu, X. J. Li, *Brain Res.* 2008, 1210, 84.
48. K. Yazawa, T. Kihara, H. Shen, Y. Shimmyo, T. Niidome, H. Sugimoto, *FEBS Lett.* 2006, 580, 6623.
49. V. L. Dawson, T. M. Dawson, E. D. London, D. S. Bredt, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1991, 88, 6368.
50. W. Liu, Z. Fan, Y. Han, S. Lu, D. Zhang, X. Bai, W. Xu, J. Li, H. Wang, *Neurotoxicology* 2011, 32, 150.
51. Y. G. Zhu, X. C. Chen, Z. Z. Chen, Y. Q. Zeng, G. B. Shi, Y. H. Su, X. Peng, *Acta Pharmacol. Sin.* 2004, 25, 1606.
52. Q. Wang, A. Y. Sun, A. Simonyi, M. D. Jensen, P. B. Shelat, G. E. Rottinghaus, R. S. MacDonald, D. K. Miller, D. E. Lubahn, G. A. Weisman, G. Y. Sun, *J. Neurosci. Res.* 2005, 82, 138.
53. M. Rastogi, R. P. Ojha, G. V. Rajamanickam, A. Agrawal, A. Aggarwal, G. P. Dubey, *Free Radical Res.* 2008, 42, 999.
54. P. K. Sood, U. Nahar, B. Nehru, *Neurotoxic. Res.* 2011, 20, 351.
55. B. H. Juurlink, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 1997, 21, 151.
56. D. I. Graham, *J. Clin. Pathol. Suppl.* 1977, 11, 170.
57. A. I. Ghoneim, A. B. Abdel-Naim, A. E. Khalifa, E. S. El-Denshary, *Pharmacol. Res.* 2002, 46, 273.
58. M. Thiyagarajan, S. S. Sharma, *Life Sci.* 2004, 74, 969.
59. J. Zhao, S. Yu, W. Zheng, G. Feng, G. Luo, L. Wang, Y. Zhao, *Neurochem. Res.* 2010, 35, 374.
60. J. Jiang, W. Wang, Y. J. Sun, M. Hu, F. Li, D. Y. Zhu, *Eur. J. Pharmacol.* 2007, 561, 54.
61. Y. Sun, M. Dai, Y. Wang,,



62. W. Wang, Q. Sun, G. Y. Yang, L. Bian, J. Neurotrauma 2011, 28, 2513.
63. C. Haass, E. H. Koo, A. Mellon, A. Y. Hung, D. J. Selkoe. Nature 1992, 357, 500.
64. J. G. Wood, S. S. Mirra, N. J. Pollock, L. I. Binder, Proc. Natl.
65. Acad. Sci. USA 1986, 83, 4040.
66. M. P. Mattson, Exp. Gerontol. 2000, 35, 489.
67. D. Pratic, J. Q. Trojanowski, Neurobiol. Aging 2000, 21, 441.
68. S. A. Frautschy, W. Hu, P. Kim, S. A. Miller, T. Chu, M. E. Harris-White, G. M. Cole, Neurobiol. Aging 2001, 22, 993.
69. M. Garcia-Alloza, L. A. Borrelli, A. Rozkalne, B. T. Hyman, B. J. Bacskai, J. Neurochem. 2007, 102, 1095.
70. F. Yang, G. P. Lim, A. N. Begum, O. J. Ubeda, M. R. Simmons, S. S. Ambegaokar, P. P. Chen, R. Kaye, C. G. Glabe, S. A. Frautschy, G. M. Cole, J. Biol. Chem. 2005, 280, 5892.
71. D. Yanagisawa, H. Taguchi, A. Yamamoto, N. Shirai, K. Hirao, I. Tooyama, J. Alzheimer's Dis. 2011, 24, 33.
72. M. Taylor, S. Moore, S. Mourtas, A. Niarakis, F. Re, C. Zona, B. L. Ferla, F. Nicotra, M. Masserini, S. G. Antimisiaris, M. Gregori, D. Allsop, Nanomedicine 2011, 7, 541.
73. Y. Masuda, M. Fukuchi, T. Yatagawa, M. Tada, K. Takeda, K. Irie, K. Akagi, Y. Monobe, T. Imazawa, K. Takegoshi, Bioorg. Med. Chem. 2011, 19, 5967.
74. C. Zhang, A. Browne, D. Child, R. E. Tanzi, J. Biol. Chem. 2010, 285, 28472.
75. Lea Beltzig, Anna Frumkina, Christian Schwarzenbach and Bernd Kaina. Cytotoxic, Genotoxic and Senolytic Potential of Native and Micellar Curcumin. Nutrients 2021, 13, 2385.
76. Christina Schiborr, Alexa Kocher, Dariush Behnam, Josef Jandasek, Simone Toelstede and Jan Frank. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. Mol. Nutr. Food Res. 2014, 58, 516–527.
77. Alexa Kocher, Christina Schiborr, Dariush Behnam, Jan Frank. The oral bioavailability of curcuminoids in healthy humans is markedly enhanced by micellar solubilisation but not further improved by simultaneous ingestion of sesamin, ferulic acid, naringenin and xanthohumol. Journal of functional foods 14 (2015) 183–191.
78. Jan Frank & Christina Schiborr & Alexa Kocher & Jürgen Meins & Dariush Behnam & Manfred Schubert-Zsilavecz & Mona Abdel-Tawab. Transepithelial Transport of Curcumin in Caco-2 Cells Is significantly Enhanced by Micellar Solubilisation. Plant Foods Hum Nutr (2017) 72:48–53.
79. Sandra Flory, Nadine Sus, Kathrin Haas, Sina Jehle, Eva Kienhöfer, Reinhard Waehler, Günther Adler, Sascha Venturelli, and Jan Frank. Increasing Post-Digestive Solubility of Curcumin Is the Most Successful Strategy to Improve its Oral Bioavailability: A Randomized Cross-Over Trial in Healthy Adults and In Vitro Bioaccessibility Experiments. Mol. Nutr. Food Res. 2021, 65, 2100613.
80. S. Hagl, M. Heinrich, A. Kocher, C. Schiborr, J. Frank, G.P. Eckert. Curcumin Micelles Improve Mitochondrial Function in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease - JPAD© Volume 1, Number 2, 2014.
81. Nicola Bortel, Sorin Armeanu-Ebinger, Evi Schmid, Bettina Kirchner, Jan Frank, Alexa Kocher, Christina Schiborr, Steven Warmann, Jörg Fuchs, Verena Ellerkamp. Effects of curcumin in pediatric epithelial



- liver tumors: inhibition of tumor growth and alpha-fetoprotein in vitro and in vivo involving the NFkappa B- and the beta-catenin pathways. *Oncotarget*, vol 6, nº38,pg 40680-40691, 2015.
82. Alexa Kocher, Laura Bohnert, Christina Schiborr and Jan Frank. Highly bioavailable micellar curcuminoids accumulate in blood, are safe and do not reduce blood lipids and inflammation markers in moderately hyperlipidemic individuals. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016, 60, 1555–1563.
83. Mohamed T. Khayyal Ph.D. Rania M. El-Hazek Ph.D. Walaa A. El-Sabbagh Ph.D., Jan Frank Ph.D, Dariush Behnam Dipl.Ing., Mona Abdel-Tawab. Micellar solubilisation enhances the antiinflammatory activities of curcumin and boswellic acids in rats with adjuvant-induced arthritis. *Nutrition* 54 (2018) 189–196.

Histórico de alteração de documento: 18/07/2023– RW – Rev. 00

