

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

Lígia de Souza Fernandes

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E COMPARAÇÃO DE
FORMULAÇÕES PARA APLICAÇÃO TÓPICA CONTENDO
CURCUMINA: ESTUDOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA DAS
FORMULAÇÕES**

**Araraquara (SP)
2017**

LÍGIA DE SOUZA FERNANDES

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E COMPARAÇÃO DE
FORMULAÇÕES PARA APLICAÇÃO TÓPICA CONTENDO
CURCUMINA: ESTUDOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA DAS
FORMULAÇÕES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Virgínia Scarpa

Coorientador: Prof. Dr. Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo

**Araraquara (SP)
2017**

Ficha Catalográfica

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

Fernandes, Lígia de Souza
F366d Desenvolvimento, caracterização e comparação de formulações para aplicação tópica contendo curcumina: estudos de efetividade e segurança das formulações / Lígia de Souza Fernandes. -- Araraquara, 2017.
197 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Maria Virgínia Scarpa.

Coorientador: Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo.

1. Antifúngica. 2. Análise estrutural. 3. *Candida albicans*. 4. Curcumina. 5. Ensaio anti-CVV *in Vivo*. 6. Estabilidade. 7. Liberação *in vitro*. 8. Validação de método analítico. I. Scarpa, Maria Virginia, orient. II. Araújo, Marcelo Gonzaga de Freitas, coorient. III. Título.

CAPES: 40500005

LIGIA DE SOUZA FERNANDES

DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E COMPARAÇÃO DE FORMULAÇÕES PARA
APLICAÇÃO TÓPICA CONTENDO CURCUMINA: ESTUDOS DE EFETIVIDADE E SEGURANÇA
DAS FORMULAÇÕES

Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual
Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como
requisito para a obtenção do título de Mestre em
Ciências Farmacêuticas

Araraquara, 01 de setembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA



MARIA VIRGÍNIA COSTA SCARPA (ORIENTADORA)



LUIZ ROBERTO BASSO JÚNIOR



LEILA APARECIDA CHIAVACCI

Dedicatória

Dedico este trabalho, com todo meu amor e carinho, à Deus, minha coragem e esperança; aos meus pais, ao meu irmão e às minhas avós, por todo amor, carinho, paciência, compreensão, incentivo e principalmente por acreditarem em mim.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à **Deus**, que sempre iluminou o meu caminho.

Aos meus **pais, irmão e avós**, por acreditarem em mim e por sempre me ajudarem. Mãe, seu carinho e companheirismo sempre me deram esperança para seguir em frente. Pai, você é o meu porto seguro e o meu melhor amigo. Meu irmão, companheiro de tantas brincadeiras, quero agradecer por ser meu grande amigo. Avós, é muito bom ter vocês em minha vida! Sou abençoada com uma linda família! A segurança e a certeza de que vocês estão comigo em todas as minhas caminhadas me ajudaram a cumprir esta etapa e me sinto feliz por compartilhar este momento com vocês.

À minha querida **profa. Dra. Maria Virgínia Scarpa**, pela orientação, paciência, convivência e principalmente pela amizade. Quero agradecer imensamente por ter acreditado em mim e por estar ao meu lado. Hoje, além de orientadora, considero minha amiga! Muito obrigada por todo conhecimento compartilhado, pelas risadas, conselhos, conversas e cafés!

Ao **prof. Dr. Marcelo Gonzaga de Freitas Araújo**, pela coorientação, pela paciência e pelos ensinamentos que contribuíram para meu crescimento científico.

À **profa. Dra. Ana Marisa Fusco Almeida e Dr. Gustavo Rossanezi**, pelas sugestões feitas no exame geral de qualificação, que contribuíram para o aperfeiçoamento do trabalho.

À **profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci, profa. Dra. Hérica Regina Nunes Salgado, prof. Dr. Anselmo Gomes de Oliveira, prof. Dr. Marcos Antonio Corrêa, prof. Dr. Celso Valentim Santilli e Dr. Selma Gutierrez Antonio** por

Agradecimentos

disponibilizarem equipamentos e matérias primas de seus laboratórios para a realização de meus experimentos.

Às minhas grandes amigas, que conheci durante a realização deste trabalho e que se tornaram muito importantes em minha vida, **Bianca Malfará, Fátima Rodrigues e Bianca Rafael Marco Segatto**, agradeço muito pela amizade, conversas, conselhos, risadas e incentivo de todas vocês.

À **Caroline Magnani Spagnol, Bruno Leonardo Caetano, Eloísa Barbel Manaia, Marina Paiva Abuçafy, Felipe Hugo Alencar Fernandes, Márcia Helena Oyafuso, Flávia Lima Ribeiro Maccari, Flávio Alexandre Carvalho, Danubia Gava e Neide Perruci**, por toda paciência e conhecimentos compartilhados, que contribuíram com o meu aprendizado.

Às funcionárias da Seção de Pós-Graduação **Cláudia, Christiane, Aniele e Daniela** pela paciência, atenção e apoio.

Aos **funcionários** da Biblioteca da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – UNESP.

À **todos** aqueles que caso esqueci de citar e que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, muito obrigada!

À **Croda do Brasil Ltda** pela doação das matérias primas utilizadas neste trabalho.

À **CAPES** pelo suporte financeiro.

“Nunca se afaste de seus sonhos.
Porque se eles forem, você continuará vivendo,
mas terá deixado de existir”.

(Mark Twain)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da curmina (CAS: 458-37-7).....	16
Figura 2. Emulsão e tipos de separação em emulsões.	19
Figura 3. Ilustração de um diagrama de fases pseudoternário.....	20
Figura 4. Estrutura das microemulsões.....	21
Figura 5. Ilustração esquemática das mesofases líquido-cristalinas: (1) mesofase lamelar, (2A) mesofase hexagonal, (2B) mesofase hexagonal reversa, (3): mesofase cúbica de monoleolato de glicerila-água.	22
Figura 6. Célula de difusão utilizada para estudos de liberação <i>in vitro</i> . Disponível em: < http://www.hansonresearch.com >. Acesso em abril 2017.	63
Figura 7. Esquema de tratamento do ensaio anti-CVV <i>in vivo</i>	68
Figura 8. Classificação visual dos sistemas formados: (A) – Sistema líquido opaco; (B) – Sistema líquido translúcido; (C) – Sistema visoso opaco; (D) – Sistema visoso translúcido; (E) – Separação de fases.	73
Figura 9. Diagrama de fases pseudoternário constituído por triglicerídeo cáprico/caprílico (FO), fosfatidilcolina de soja e macroglicérol ricinolato - proporção 50:50 (T) e tampão acetato de sódio pH 4,5 (FA); regiões formadas e sistema escolhido para o estudo (ponto F27).	73
Figura 10. (A) - Fotomicrografia sob luz polarizada da C com aumento de 10x; (B) - Fotomicrografia sob luz polarizada da formulação C com aumento de 20x; (C) - Fotomicrografia sob luz polarizada da formulação C_CUR1% com aumento de 10x; (D) - Fotomicrografia sob luz polarizada da formulação C_CUR1% com aumento de 20x.	76
Figura 11. (A) - Fotomicrografia sob luz polarizada da formulação F27 com aumento de 10x; (B) - Fotomicrografia sob luz polarizada da formulação F27 com aumento de 20x; (C) - Fotomicrografia sob luz polarizada da formulação F27_CUR1% com aumento de 10x; (D) - Fotomicrografia sob luz polarizada da formulação F27_CUR1% com aumento de 20x.	77
Figura 12. Difrátogramas dos sistemas C e C_CUR1% e seus componentes.	79
Figura 13. Difrátogramas dos sistemas F27 e F27_CUR1% e seus componentes.	81
Figura 14. Curvas de SAXS dos sistemas C, C_CUR1%, F27 e F27_CUR1%.	83
Figura 15. Ensaio de curva de fluxo e de viscosidade em função da taxa de cisalhamento (Hz), à temperatura de 30 °C ± 1, das formulações C, C_CUR1%, F27 e F27_CUR1%.	86
Figura 16. Ensaio da varredura de tensão à temperatura de 30 °C ± 1 dos sistemas C, C_CUR1%, F27 e F27_CUR1%.	91

Figura 17. Ensaio de varredura de freqüência à temperatura de 30 °C ± 1 dos sistemas C, C_CUR1%, F27 e F27_CUR1%.....	92
Figura 18. Cromatograma obtido com a injeção da solução preparada a partir de C..	96
Figura 19. Cromatograma obtido com a injeção da solução preparada a partir de F27.	96
Figura 20. Cromatograma obtido com a injeção da fase móvel.	96
Figura 21. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de C_CUR1%. .	97
Figura 22. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de F27_CUR1%.	97
Figura 23. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de C_CUR1% em água, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.	98
Figura 24. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de F27_CUR1% em água, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.	98
Figura 25. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de C_CUR1% em hidróxido de sódio 0,1 M, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar....	98
Figura 26. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de F27_CUR1% em hidróxido de sódio 0,1 M, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.	99
Figura 27. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de C_CUR1% em ácido clorídrico 0,1 M, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.....	99
Figura 28. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de F27_CUR1% em ácido clorídrico 0,1 M, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar...	99
Figura 29. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra C_CUR1% em peróxido de hidrogênio 10 V, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.	100
Figura 30. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra F27_CUR1% em peróxido de hidrogênio 10 V, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.	100
Figura 31. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra C_CUR1% exposta à luz UV por 3 horas em balão volumétrico incolor.....	100
Figura 32. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra F27_CUR1% exposta à luz UV por 3 horas em balão volumétrico incolor.	101
Figura 33. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de C em água, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.....	103
Figura 34. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de F27 em água, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.....	103

Figura 35. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de C em hidróxido de sódio 0,1 M, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.....	104
Figura 36. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de F27 em hidróxido de sódio 0,1 M, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar..	104
Figura 37. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de C em ácido clorídrico 0,1 M, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.	104
Figura 38. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra de F27 em ácido clorídrico 0,1 M, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.	105
Figura 39. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra C em peróxido de hidrogênio 10 V, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.	105
Figura 40. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra F27 em peróxido de hidrogênio 10 V, após 3 horas de exposição em balão volumétrico âmbar.....	105
Figura 41. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra C exposta à luz UV por 3 horas em balão volumétrico incolor.	106
Figura 42. Cromatograma obtido com a injeção da solução amostra F27 exposta à luz UV por 3 horas em balão volumétrico incolor.	106
Figura 43. Curva analítica obtida com injeções de soluções padrão de curcumina diluída em metanol, equação da reta (y) e o respectivo coeficiente de correlação (R ²).	107
Figura 44. Curva da analítica acrescida das concentrações próximas ao suposto limite de quantificação.	112
Figura 45. Cromatogramas obtidos com a injeção das soluções padrão de curcumina nas concentrações de 0,076; 0,15 e 0,25 µg/mL.	113
Figura 46. Formulação C_CUR1% (A) e formulação F27_CUR1% (B) após teste de centrifugação (3000 rpm por 30 minutos).	116
Figura 47. Fotomicrografia sob luz polarizada do sistema C_CUR1% na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade (análise 15 d), com aumentos de 10x e 20x.	118
Figura 48. Fotomicrografia sob luz polarizada do sistema F27_CUR1% na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade (análise 15 d), com aumentos de 10x e 20x.....	119
Figura 49. Ensaio de curva de fluxo em função da taxa de cisalhamento (Hz), à temperatura de 30 °C ± 1, dos sistemas C_CUR1% e F27_CUR1%, na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar (análise 15 d).....	120
Figura 50. Gráficos de viscosidade em função da taxa de cisalhamento à temperatura de 30 °C ± 1, dos sistemas C_CUR1% e F27_CUR1%, na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar (análise 15 d).....	121

Figura 51. Ensaio da varredura de tensão à temperatura de 30 °C ± 1 dos sistemas C_CUR1% e F27_CUR1%, na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar (análise 15 d).	124
Figura 52. Ensaio da varredura de frequência à temperatura de 30 °C ± 1 dos sistemas C_CUR1% e F27_CUR1%, na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar (análise 15 d).....	125
Figura 53. Injeção em CLAE do meio receptor selecionado, utilizando as mesmas condições do método previamente validado.	129
Figura 54. Curva analítica obtida com injeções de soluções padrão de curcumina dissolvida em metanol, utilizando as mesmas condições cromatográficas descritas no item 5.3.....	130
Figura 55. Curva analítica obtida com injeções de soluções padrão de curcumina dissolvida no meio receptor escolhido, utilizando as mesmas condições cromatográficas descritas no item 5.3.....	130
Figura 56. Perfil de liberação <i>in vitro</i> (média Q real (µg/cm ²) da curcumina nas formulações C_CUR1% e F27_CUR1% (média de n=5).....	133
Figura 57. Secção do epitélio vaginal de ratas submetidas aos tratamentos com os sistemas C_CUR0,01%, C_CUR0,1%, C_CUR1% e seus respectivos controles (aumento 100x). A: grupo infectados e sem tratamento; B: grupo controle (sistema sem curcumina); C: controle positivo (nistatina); D: controle positivo (clotrimazol); E: C_CUR0,01%; F: C_CUR0,1%; G: C_CUR1%; H: grupo sem infecção.....	142
Figura 58. Efeito dos sistemas F27_CUR0,01%, F27_CUR0,1% e F27_CUR1% na carga fúngica vaginal de ratas infectadas com <i>Candida albicans</i> e seus respectivos controles. Infectados e sem tratamento (losango preenchido), F27 (triângulo preenchido), controle positivo clotrimazol (círculo). Dose 1: F27_CUR0,01% (círculo preenchido), Dose 2: F27_CUR0,1% (quadrado preenchido), Dose 3: F27_CUR1% (quadrado). Dados estão expressos como media ± desvio padrão (n=6). *Diferença estatisticamente significativa comparados aos valores obtidos no dia 1 (p<0.05).....	146

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição do sistema emulsionado.	44
Tabela 2. Composição das soluções receptoras avaliados.	61
Tabela 3. Grupos experimentais e protocolos para avaliação da atividade das formulações desenvolvidas contendo curcumina no tratamento da candidíase vulvovaginal (CVV).....	69
Tabela 4. Valores de $q_{\text{máx}}$ e razões entre as distâncias interplanares para os sistemas C e C_CUR1%.	83
Tabela 5. Valores de $q_{\text{máx}}$ e razões entre as distâncias interplanares para os sistemas F27 e F27_CUR1%.	84
Tabela 6. Cálculo da área de histerese para as curvas de fluxo, à temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 1$, das formulações C, C_CUR1%, F27 e F27_CUR1%.	87
Tabela 7. Valores de viscosidade aparente mínima para os sistemas C, C_CUR1%, F27 e F27_CUR1%.	88
Tabela 8. Comportamento de fluxo (n) e índice de consistência (K) dos sistemas estudados.	89
Tabela 9. Análise mais detalhada dos valores G' e G'' do teste oscilatório para as formulações.	93
Tabela 10. Análise quantitativa dos módulos G' (módulo de armazenamento) e G'' (módulo de perda) e parâmetros viscoelásticos dinâmicos da mucina 0,15% e das misturas C_CUR1% com mucina 0,15% e F27_CUR1% com mucina 0,15%.	94
Tabela 11. Resultado do teor das amostras C_CUR1% expostas às diferentes condições de estresse.	101
Tabela 12. Resultado do teor das amostras F27_CUR1% expostas às diferentes condições de estresse.	102
Tabela 13. Dados da linearidade obtida com as injeções de soluções padrão de curcumina em metanol.	108
Tabela 14. Resultados obtidos na análise da precisão com amostra C_CUR1%, feita pelo mesmo analista.	109
Tabela 15. Resultados obtidos na análise da precisão com amostra F27_CUR1%, feita pelo mesmo analista.	109
Tabela 16. Resultados obtidos na análise da precisão intermediária com amostra C_CUR1%, feita por analistas diferentes e em diferentes dias.	110
Tabela 17. Resultados obtidos na análise da precisão intermediária com amostra F27_CUR1%, feita por analistas diferentes e em diferentes dias.	111

Tabela 18. Valores obtidos no ensaio de exatidão utilizando os sistemas C_CUR0,01%, C_CUR0,1% e C_CUR1%.....	114
Tabela 19. Valores obtidos no ensaio de exatidão utilizando amostras F27_CUR1%.	115
Tabela 20. Áreas de histerese das curvas de fluxo dos sistemas C_CUR1% e F27_CUR1%, na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar (análise 15 d).	121
Tabela 21. Comportamento de fluxo (n) e índice de consistência (K) dos sistemas C_CUR1% e F27_CUR1%, na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar (análise 15 d).	122
Tabela 22. Valores de viscosidade aparente mínima para os sistemas C_CUR1% e F27_CUR1%, na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar (análise 15 d).	122
Tabela 23. Análise quantitativa dos módulos G' e G'' para os sistemas C_CUR1%, na análise inicial e após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar (análise 15 d).....	126
Tabela 24. Resultados do teor de curcumina nas formulações C_CUR1% e F27_CUR1% submetidas ao estudo de estabilidade preliminar.	127
Tabela 25. Resultado da porcentagem solúvel de curcumina nos meios receptores testados por CLAE.....	128
Tabela 26. Liberação da curcumina na formulação C_CUR1%.....	131
Tabela 27. Liberação da curcumina na formulação F27_CUR1%.	132
Tabela 28. Aplicação dos modelos matemáticos de cinética de liberação para o sistema C_CUR1%.	134
Tabela 29. Aplicação dos modelos matemáticos de cinética de liberação para o sistema F27_CUR1%.	134
Tabela 30. CIM da curcumina sobre diferentes cepas de <i>Candida sp.</i>	137
Tabela 31. Atividade antifúngica da curcumina contra <i>C. albicans</i> ATCC 10231 com e sem a presença de ergosterol exógeno.	138
Tabela 32. Número de animais infectados nos diferentes dias de tratamento com os sistemas C_CUR0,01%, C_CUR0,1% e C_CUR1% e seus respectivos controles.	140
Tabela 33. Quantificação da carga fúngica nos fluidos vaginais dos animais tratados com os sistemas C, C_CUR0,01%, C_CUR0,1% e C_CUR1% e seus respectivos controles.....	141
Tabela 34. Número de animais infectados nos diferentes dias de tratamento com os sistemas F27, F27_CUR0,01%, F27_CUR0,1% e F27_CUR1% e seus respectivos controles.....	144

Tabela 35. Quantificação da carga fúngica nos fluidos vaginais dos animais tratados com os sistemas F27_CUR0,01%, F27_CUR0,1% e F27_CUR1% e seus respectivos controles.....	145
--	-----

LISTA DE ABREVIações

CFM - Concentração fungicida mínima

SLT - Sistema líquido translúcido

SVT - Sistema viscoso translúcido

SLO - Sistema líquido opaco

SVO - Sistema viscoso opaco

SF - Separação de fases

SAXS - Small Angle X-Ray Scattering (Espalhamento de raios-X de baixo ângulo)

DRX – Difração de raios-X

MPL - Microscopia de luz polarizada

CVV - Candidíase vulvovaginal

CVVR - Candidíase vulvovaginal recorrente

CLAE - Cromatografia líquida de alta eficiência

pH - Potencial hidrogeniônico

HCL - Ácido clorídrico

NaOH – Hidróxido de sódio

TCC - Cloreto de trifeniltetrazólio

CSD - Caldo Sabouraud Dextrose

ASD - Agar Sabouraud Dextrose

TCM - Triglicerídeo de cadeia média

CIM - Concentração inibitória mínima

FDA - Food and Drug Administration

DAD - Diode array detector

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

HPLC - High performance liquid chromatography

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

UV - Ultravioleta

C - Sistema emulsionado

C_CUR0,01% - Sistema emulsionado contendo 0,01% de curcumina

C_CUR0,1% - Sistema emulsionado contendo 0,1% de curcumina

C_CUR1% - Sistema emulsionado contendo 1% de curcumina

CEUA - Conselho de Ética do Uso de Animais

UFC - Unidades formadoras de colônias
FO - Fase oleosa
FA - Fase aquosa
G' - Módulo de armazenamento
G'' - Módulo de perda
F27 - Sistema pseudoternário
F27_CUR0,01% - Sistema pseudoternário contendo 0,01% de curcumina
F27_CUR0,1% - Sistema pseudoternário contendo 0,1% de curcumina
F27_CUR1,0% - Sistema pseudoternário contendo 1% de curcumina
USP - United States Pharmacopoeia
3D - Tridimensional
Análise 15 d - Análise após 15 dias de estudo de estabilidade preliminar
UV-Vis - Ultravioleta-Visível
RE - Resolução
UFSJ - Universidade Federal de São João Del-Rei (MG)
i.p. - Intraperitoneal
ANOVA - Análise de variância
CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute
ATCC - American Type Culture Collection
LQ - Limite de quantificação
DP - Desvio padrão
CV - Coeficiente de variação
M - Média
FR - Fator resposta
C. albicans - *Candida albicans*
GRAS - Generally Recognized As Safe
EUA - Estados Unidos da América
DNA - Ácido desoxirribonucleico
ROS - Espécies reativas do oxigênio
EEP - Epitélio estratificado pavimentoso
HPV - Human papilomavirus
ISO - International Organization for Standardization
INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia

ICH - International Conference on Harmonisation

RESUMO

A curcumina é o constituinte majoritário encontrado no rizoma da planta *Curcuma Longa L.*, e apresenta diversas atividades farmacológicas. Diversos estudos comprovaram que a curcumina possui excelente atividade antifúngica, sendo um princípio ativo natural promissor para o tratamento de doenças fúngicas. O objetivo específico deste trabalho foi o desenvolvimento de formulações contendo curcumina que possam ter ação contra a candidíase vulvovaginal (CVV). Para a análise estrutural das formulações foram utilizadas as técnicas de microscopia de luz polarizada, espalhamento de raios-X à baixo ângulos, difração de raios-X e comportamento reológico, sendo comprovado que os sistemas desenvolvidos apresentam características adequadas e satisfatórias para a aplicação pretendida e com propriedades mucoadesivas. O método analítico proposto para quantificação da curcumina foi revalidado e utilizado nos ensaios de estabilidade e liberação *in vitro*. As formulações desenvolvidas foram submetidas ao estudo de estabilidade preliminar, com o objetivo de garantir a segurança e eficácia das mesmas, e foi comprovada a estabilidade das formulações desenvolvidas. Posteriormente foram feitos os testes de liberação *in vitro*, para verificar a capacidade da curcumina de ser liberada a partir da formulação e exercer sua atividade farmacológica. O sistema emulsionado e o pseudoternário apresentaram taxas de liberação de 0,48% e 0,78% em 12 horas. A atividade farmacológica *in vitro* deste composto ativo, determinou a concentração inibitória mínima contra a levedura *Candida albicans* e também a concentração eficaz para ser incorporada nos sistemas. Após estes ensaios, foi realizado a atividade anti-CVV *in vivo*, as formulações propostas apresentaram resultados satisfatórios e significativos na redução da carga fúngica nos animais infectados. Dessa forma, o promissor agente antifúngico curcumina, incorporado aos sistemas desenvolvidos, podem ser considerados como novas possibilidades na terapia antifúngica.

Palavras-chave: antifúngica. Análise estrutural. *Candida albicans*. Curcumina. Ensaio anti-CVV *in vivo*. Estabilidade. Liberação *in vitro*. Validação de método analítico.

ABSTRACT

Curcumin is the main active compound found in rhizome of *Curcuma Longa L.* plant and has several pharmacological activities. Several studies have shown that curcumin has excellent antifungal activity and it is a promising natural active compound for treatment of fungal diseases. The research objective was formulations development containing curcumin that may have action against vulvovaginal candidiasis (VVC). For formulations structural analysis were used techniques as polarized light microscopy, small angle X-ray scattering, X-ray diffraction and rheological behavior, and the developed systems has presented adequate and satisfactory characteristics according with research objective and with mucoadhesive properties. The proposed analytical method for curcumin quantification was revalidated, then used in stability study and *in vitro* release assays. The formulations were submitted to a preliminary stability study to guarantee its safety and efficacy, this way stability was proven. Subsequently were performed *in vitro* release tests to verify the curcumin ability of release from formulations and to exert its pharmacological activity. The emulsified and pseudoternary systems presented release rates of 0.48% and 0.78% in 12 hours. With the *in vitro* pharmacological activity test was determined the minimal inhibitory concentration against yeast *Candida albicans* and also the effective concentration to be incorporated in the systems. After these tests was performed *in vivo* anti-VVC activity, the formulations has presented satisfactory and significant results regarding reduction of the fungal load in infected animals. Thus curcumin incorporated in the developed systems can be considered as a new possibility in antifungal therapy.

Keywords: Antifungal. Structural analysis. *Candida albicans*. Curcumin. anti-CVV in vivo assay. Stability. In vitro release. Validation of analytical method.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE TABELAS	XII
LISTA DE ABREVIações	XV
RESUMO	XVIII
ABSTRACT	XIX
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 <i>Candida albicans</i>	6
2.2 Candidíase vulvovaginal (CVV)	7
2.3 Resistência fúngica e importância de novas terapias antifúngicas	10
2.4 Curcumina	15
2.5 Sistemas de liberação prolongada	18
2.5.1 Emulsões e sistemas pseudoternários.....	18
2.6 Microscopia de luz polarizada (MLP)	24
2.7 Espalhamento de raios-X à baixo ângulo (SAXS)	25
2.8 Reologia	27
2.9 Estudo de estabilidade preliminar (BRASIL, 2004).....	34
2.9 Validação de metodologia analítica.....	35
3 OBJETIVOS	37
3.1 Objetivo geral	38
3.2 Objetivos específicos	38
4 MATERIAIS	39
4.1 Padrões, matérias-primas e meios de cultura.....	40
4.2 Solventes e reagentes	41
4.3 Equipamentos e softwares	41
5 MÉTODOS	43
5.1 DESENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS	44
5.1.1 Preparo do sistema emulsionado	44
5.1.2 Desenvolvimento do sistema pseudoternário	46
5.1.2.1 Construção do diagrama de fases pseudoternário	46
5.1.2.2 Seleção do sistema pseudoternário a partir do diagrama de fases pseudoternário	48
5.2 ANÁLISE ESTRUTURAL DAS FORMULAÇÕES ESCOLHIDAS	49
5.2.1 Microscopia de luz polarizada (MLP).....	49
5.2.2 Difração de raios-X (DRX)	50
5.2.3 Espalhamento de raios-X à baixo ângulo (SAXS).....	50
5.2.4 Comportamento reológico	51
5.2.5 Mucoadesão <i>in vitro</i>	52
5.3 VALIDAÇÃO DO MÉTODO DE DOSEAMENTO DE CURCUMINA NAS FORMULAÇÕES POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)	54
5.3.1 Especificidade/Seletividade	55
5.3.2 Linearidade	55

5.3.3 Precisão	56
5.3.3.1 Precisão (repetibilidade)	56
5.3.3.2 Precisão intermediária	56
5.3.4 Exatidão	56
5.3.5 Limite de quantificação	56
5.4 ESTABILIDADE PRELIMINAR (BRASIL, 2004)	57
5.4.1 Teste de centrifugação	57
5.4.2 Estudo de estabilidade preliminar	58
5.4.2.1 Características organolépticas	58
5.4.2.2 Determinação do pH	58
5.4.2.3 Microscopia de luz polarizada (MLP)	59
5.4.2.4 Comportamento reológico	59
5.4.2.5 Quantificação da curcumina nas formulações	60
5.5 ESTUDO DE LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i> DAS FORMULAÇÕES ESCOVIDAS	60
5.5.1 Determinação da solubilidade da curcumina e escolha da solução receptora ...	60
5.5.2 Preparo da solução tampão acetato de sódio pH 4,5.....	61
5.5.3 Curva analítica da curcumina na solução receptora.....	61
5.5.4 Ensaio de liberação <i>in vitro</i> e avaliação da cinética de liberação	62
5.6 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA <i>IN VITRO</i>.....	63
5.6.1 Microrganismos.....	63
5.6.2 Avaliação da atividade antifúngica <i>in vitro</i>	64
5.6.2.1 Determinação da Concentração Inibitória Mínima da curcumina (CIM).....	64
5.6.2.2 Determinação da Concentração Fungicida Mínima da curcumina (CFM)	65
5.6.2.3 Avaliação do mecanismo de ação: ligação da curcumina ao ergosterol exógeno	66
5.7 ENSAIOS EXPERIMENTAIS DE CVV <i>IN VIVO</i> E TRATAMENTOS	66
5.7.1 <i>C. albicans</i> , condições de crescimento e inóculo	66
5.7.2 Preparo das formulações e doses administradas.....	66
5.7.3 Avaliação da atividade anti-CVV dos sistemas desenvolvidos contendo curcumina.....	67
5.7.3.1 CVV experimental.....	67
5.7.3.2 Tratamentos com os sistemas desenvolvidos	69
5.7.3.3 Análise estatística	70
6 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	71
6.1 DESENVOLVIMENTO DOS SISTEMAS	72
6.1.1 Preparo do sistema emulsionado.....	72
6.1.2 Desenvolvimento de um sistema pseudoternário e nanoestruturado	72
6.1.2.1 Construção do diagrama de fases pseudoternário e seleção da formulação ...	72
6.2 ANÁLISE ESTRUTURAL DAS FORMULAÇÕES ESCOLHIDAS	74
6.2.1 Microscopia de luz polarizada (MLP).....	74
6.2.2 Difração de raios-X (DRX)	78
6.2.3 Espalhamento de raios-X à baixo ângulo (SAXS)	82
6.2.4 Comportamento reológico	85
6.2.5 Mucoadesão <i>in vitro</i>	94
6.3 VALIDAÇÃO DO MÉTODO DE DOSEAMENTO DE CURCUMINA NAS FORMULAÇÕES POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA (CLAE)	95
6.3.1 Especificidade/Seletividade	95
6.3.2 Linearidade	107
6.3.3 Precisão	109
6.3.3.1 Precisão (repetibilidade)	109

6.3.3.2 Precisão intermediária	110
6.3.4 Limite de quantificação	111
6.3.5 Exatidão	113
6.4 ESTABILIDADE PRELIMINAR (BRASIL, 2004)	115
6.4.1 Teste de centrifugação	116
6.4.2 Características organolépticas	117
6.4.3 Determinação do pH	117
6.4.4 Microscopia de luz polarizada	117
6.4.5 Comportamento reológico	120
6.4.6 Quantificação de curcumina nas formulações	126
6.5 AVALIAÇÃO DO ESTUDO DE LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i>	127
6.5.1 Teste de solubilidade e escolha da fase receptora.....	127
6.5.2 Ensaio de liberação <i>in vitro</i>	131
6.6 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA <i>IN VITRO</i>.....	137
6.6.1 Determinação da concentração inibitória mínima da curcumina (CIM) e determinação da concentração fungicida mínima da curcumina (CFM)	137
6.6.2 Avaliação da atividade antifúngica sobre a membrana celular: ensaio de ligação da curcumina ao ergosterol exógeno	138
6.7 ENSAIOS EXPERIMENTAIS DA CVV <i>IN VIVO</i>.....	139
6.7.1 Avaliação da atividade anti-CVV dos sistemas C_CUR0,01%, C_CUR0,1% e C_CUR1%.....	139
6.7.2 Avaliação da atividade anti-CVV dos sistemas F27_CUR0,01%, F27_CUR0,1% e F27_CUR1%	144
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	149
8 CONCLUSÃO	153
REFERÊNCIAS	155
APÊNDICE I.....	173

1 INTRODUÇÃO

A *Candida albicans* é uma espécie polimórfica, ou seja, é capaz de crescer nas formas de levedura, pseudo-hifas e filamentos (hifas), sendo que esta última forma desempenha uma função importante na invasão de tecidos e no estabelecimento de infecções.

A espécie *Candida albicans* é a mais abundante dentre todas as espécies deste gênero e habita de forma comensal os mais variados nichos corporais (MOLERO et al., 1998; BARBEDO et al., 2010; RODRIGUES et al., 2016).

A *Candida albicans* é o principal causador da candidíase vulvovaginal (CVV). Esta infecção representa de 17 a 39% dos casos, sendo que a espécie *Candida albicans* é responsável por 85 a 90% dos casos (SOBEL, 2015; SANGUINETTI; POSTERARO; LASS-FLORL, 2015; RODRIGUES et al., 2016; RODRIGUES et al., 2016; MANE et al., 2016; MIRÓ et al., 2017).

A candidíase vulvovaginal caracteriza-se por prurido, ardor, dor ao ter relações sexuais, coceira, eliminação de corrimento vaginal em grumos, inodoros e com aspecto farináceo quando depositado nas roupas. A vulva e a vagina encontram-se edemaciadas e hiperemiadas ocorrendo ardor ao urinar e sensação de queimadura (PATEL et al., 2004; SOBEL, 2007; POWELL & NYIRJESY, 2014).

A *Candida albicans* tem importância tanto quanto à gravidade de suas infecções e quanto à sua capacidade de desenvolver resistência aos antifúngicos (PRASAD & KAPOOR, 2005; MORACE; PERDONI, BORGHI, 2014; WANG, Y. et al., 2015; WANG, B. et al., 2015; LIU et al., 2015; LO et al., 2015).

Como a prevalência da *Candida albicans* é grande, torna-se preocupante a incidência de cepas de *C. albicans* resistentes aos antifúngicos “azóis” disponíveis no mercado, gerando problemas para terapia desta infecção, por isso, faz-se necessário o desenvolvimento de novas terapias antifúngicas (PRASAD & KAPOOR, 2005).

Diversos estudos mostraram que curcumina se apresenta como um ótimo agente antifúngico contra *Candida albicans*. A curcumina é o principal composto ativo extraído do rizoma da planta *Curcuma Longa L.* e além da sua atividade antifúngica, este princípio ativo apresenta diversas propriedades farmacológicas (MARTINS et al., 2009; NEELOFAR et al., 2011; ALSHEHRI et al., 2014; SIVIERO et al. 2015; GUNES, et al. 2016; KÖLLNER et al., 2017).

No entanto, o uso da curcumina é limitado devido à sua baixa solubilidade aquosa, resultando em restrições farmacotécnicas, como a dificuldade em incorporá-la nas formulações. Os sistemas para aplicação vaginal atualmente disponíveis, como os cremes, géis, óvulos, também possuem limitações, tais como perda de fármaco no local de ação, o que contribui para uma menor exposição ao princípio ativo. Por via oral, a curcumina apresenta baixa biodisponibilidade e rápido metabolismo hepático, pertencendo aos fármacos de classe IV, de acordo com o Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) (AMIDON et al., 1995; CARR et al., 2015).

Dessa forma, o emprego de emulsões e sistemas nanoestruturados (como microemulsões e cristais-líquidos), capazes de contornar o problema de baixa solubilidade aquosa da curcumina, e ainda promover uma liberação prolongada do fármaco no sítio de ação são boas estratégias para novas terapias antifúngicas (BHARDWAJ et al., 2012; SIVIERO et al., 2015; CARR et al., 2015; BAJPAI et al., 2015; LU; KELLY; MIAO, 2016; KÖLLNER et al., 2017).

Considerando a importância que a curcumina tem enquanto composto bioativo e que a complexidade dos diferentes componentes presentes em preparações farmacêuticas podem interferir na eficácia de seus princípios ativos e estes na estabilidade do veículo, faz-se necessário avaliar a estabilidade da formulação, monitorar a estabilidade organoléptica (aspecto, cor e odor) e físico-química, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança das formulações (PAVELIC et al., 2004; SQUIER et al., 2008).

Ao estudar a estabilidade da curcumina nas formulações, é necessário um método analítico confiável e reprodutível. Assim, para dar segurança aos resultados realiza-se a validação do método analítico; os parâmetros avaliados na validação de uma metodologia analítica são: especificidade e seletividade, linearidade, precisão, limite de quantificação, exatidão e robustez (BRASIL, 2003).

O método analítico validado também é utilizado nos ensaios de liberação *in vitro*. Este ensaio é essencial para obter resultados sobre a quantidade de fármaco que é capaz de “sair” da formulação e atingir o sítio alvo. Este ensaio também permite estudar a cinética de liberação do princípio ativo dos sistemas.

O desenvolvimento de um sistema, também envolve sua caracterização

físico-química com o objetivo de conhecer as estruturas e o grau de organização dos arranjos formados, o arranjo estrutural influencia no perfil de liberação do fármaco incorporado e confere diferentes características aos sistemas. A caracterização reológica fornece informações sobre o comportamento reológico desde o momento da aplicação da formulação até sua permanência no local de ação, também avalia a rede estrutural do sistema e sua influência no perfil de liberação do fármaco.

Este trabalho consiste no desenvolvimento de um sistema de liberação prolongada e na comparação com uma emulsão desenvolvida pelo grupo de pesquisa do coorientador deste trabalho. Outros tópicos importantes abordados são: estabilidade físico-química e comprovação da atividade antifúngica *in vitro* e *in vivo* contra *Candida albicans*. Além disso, a avaliação da liberação *in vitro* da curcumina e a análise estrutural dos sistemas, fornecem informações sobre o perfil de liberação do fármaco. Todos esses aspectos abordados são essenciais no desenvolvimento de novos produtos, com o objetivo de obter novas terapias antifúngicas para o tratamento da CVV.

8 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos neste trabalho, conclui-se que, os dois sistemas, emulsionado e pseudoternário desenvolvidos, foram eficazes no tratamento da candidíase vulvovaginal causada por *Candida albicans*. Apesar da baixa taxa de liberação da curcumina a partir das formulações, nos ensaios *in vivo* houve redução estatisticamente significativa das cargas fúngicas.

Os sistemas estudados, organizados em estruturas lamelares e cristalinas, possuem propriedades reológicas e mucoadesivas satisfatórias para aplicação intravaginal e foram aprovados no estudo de estabilidade preliminar, atingindo o objetivo deste trabalho.

É importante a continuidade deste projeto de pesquisa, para confirmação da não toxicidade das formulações desenvolvidas, estudos de citotoxicidade, avaliação da ligação da curcumina aos outros componentes da membrana fúngica, estudo de permeação *in vitro*, avaliar outros possíveis mecanismos de ação da curcumina, realizar estudos clínicos e reavaliar a liberação *in vitro* da curcumina a partir das formulações por um tempo maior.

REFERÊNCIAS

ACHKAR, J. M.; FRIES, B. C. Candida infections of the genitourinary tract. **Clinical Microbiology Reviews**, n. 23, p. 253 - 273, 2010.

ÁLVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 5, p. 319-327, 2007.

AMIDON, G. L.; LENNERNÄS, H.; SHAH, V. P.; CRISON, J. R. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability. **Pharmaceutical Research**, v. 12, n. 3, 1995.

ANDES, D. Clinical pharmacodynamics of antifungals. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 17, p. 635-649, 2003.

ANGEBAULT, C.; DJOSSOU, F.; ABÉLANET, S.; PERMAL, E.; SOLTANA, M. B.; DIANCOURT, L.; BOUCHIER, C.; WOERTHER, P. L.; CATZEFLIS, F.; ANDREMONT, A.; D'ENFERT, C.; BOUGNOUX, M. E. *Candida albicans* is not always the preferential yeast colonizing humans: a study in Wayampi Amerindians. **Journal of Infectious Diseases**, v. 208, n. 10, p. 1705-1716, 2013.

ANTONIO, M.E.C.O. **Permeação Cutânea *in vitro* como Ferramenta Auxiliar para o Estudo de Formulações Semi-sólidas de Cetoconazol para Aplicações Tópicas**. 108p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007.

ALSHEHRI, S. M.; NAUSHAD, M.; AHAMAD, T.; ALOTHMAN, Z. A.; ALDALBAHI, A. Synthesis, characterization of curcumin based ecofriendly antimicrobial bio-adsorbent for the removal of phenol from aqueous médium. **Chemical Engineering Journal**, v. 254, p. 181 - 189, 2014.

ÁLVARES, C. A.; SVIDZINSKI, T. I. E.; CONSOLARO, M. E. L. Candidíase vulvovaginal: fatores predisponentes do hospedeiro e virulência das leveduras. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, n. 43, p. 319 - 327, 2007.

ANDRADE, A. O.; PARENTE, M. E.; ARES, G. Screening of ucoadhesive vaginal gel formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 50, n. 4, p. 931-941, 2014.

ANSARI, M. J.; AHMAD, S.; KOHLI, K.; ALI, J.; KHAR, R. K. Stability-indicating HPTLC determination of curcumin in bulk drug and pharmaceutical formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, n. 39 p. 132 - 138, 2005.

ARAÚJO, D.; HENRIQUES, M.; SILVA, S. Portrait of Candida Species Biofilm Regulatory Network Genes. **Trends in Microbiology**, v. 25, n. 1, p. 62-75, 2017.

ARAÚJO, M. G. F.; PACÍFICO, M.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C.; ICELY, P. A.; MIRÓ, M. S.; BAUAB, T. M.; SOTOMAYOR, C. E. Evaluation of Syngonanthus nitens (Bong.) Ruhl. extract as antifungal and in treatment of vulvovaginal candidiasis. **Medical Mycology**, v. 51, n. 7, p. 673-682, 2013.

ASHRAFL, K.; MUJEEB, M.; AHMAD, A.; AMIR, M.; MALLICK, M. N.; SHARMA, D. Validated HPTLC analysis method for quantification of variability in content of curcumin in *Curcuma longa* L (turmeric) collected from different geographical region of India. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, p. S584-S588, 2012.

AULTON, M. E. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2º ed., Porto Alegre: Artmed, p.677, p.115, 2005.

BARBEDO, L. S.; SGARBI, D. B. G. Candidíase. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, v. 22, n. 1, p. 22-38, 2010.

BARNES, H. A. Thixotropy a review. **Journal of Non-Newtonian Fluid Mechanics**, v. 70, p. 1-33, 1997.

BEAUCAGE, G. *et al.* Multiple size scale structures in silica-siloxane composites studied by small-angle scattering. **American Chemical Society Symposia Proceedings**, v. 585, p. 97-111, 1995.

BECHTOLD, I. H. Cristais-líquidos: Um sistema complexo de simples aplicação. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v. 27, n. 3, p. 333 - 342, (2005).

BENEDETTI, V. P.; FORNARI, G.; SHERVINSK, N. R. Avaliação da susceptibilidade a antifúngicos de diferentes espécies de leveduras *Candida* isoladas de mucosa bucal e pele. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 43, p. 93 - 95, 2011.

BHAGYASHREE, V.; ROHIT, K.; SHRINIWAS, P. Formulation and evaluation of cream containing curcumin and lycopene for the antioxidante and antibacterial activity. **European journal of pharmaceutical and medical research**, v. 4, n. 5, p. 394-399, 2017.

B. Magnusson and U. Örnemark (eds.) **Eurachem Guide: The Fitness for Purpose of Analytical Methods – A Laboratory Guide to Method Validation and Related Topics**, (2 ed. 2014). ISBN 978-91-87461-59-0. Disponível em www.eurachem.org.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Comissão da Farmacopeia Brasileira. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª edição. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, p. 175, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). RDC nº 899, de 29/05/2003. **Aprova o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos**. Diário Oficial da União. Brasília, 02/06/2003, seção 1 (a).

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasil. Resolução – RE no. 1, de 29 de julho de 2005, **Guia para a realização de estudos de estabilidade**, D.O.U-Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 01 de agosto de 2005.

BRONAUGH, R. L.; STEWART, R. F. Methods for *In Vitro* Percutaneous Absorption: Studies III: hydrophobic compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 73, n. 9, 1984.

BRONAUGH, R. L.; STEWART, R. F. Methods for *In Vitro* Percutaneous Absorption Studies IV: the Flow-Through Diffusion Cell. **Journal of pharmaceutical Sciences**, v. 74, n. 1, 1985.

CALIXTO, G.M.F. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados bioadesivos contendo peptídeo análogo à adesina do *Streptococcus mutans***, 2013. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas (São Paulo –

Brasil). p.105 2013.

CALLENS, C.; CEULEMANS, J.; LUDWIG, A.; FOREMAN, P.; REMON, J. P. Rheological study on mucoadhesivity of some nasal powder formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, n. 3, p. 323-328, 2003.

CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, p. 86-96, 2017.

CAO, Y.; XU, R. X.; LIU, Z. A high-throughput quantification method of curcuminoids and curcumin metabolites in human plasma via high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, n. 949 - 950, p. 70 - 78, 2014.

CARR, K. R.; IOFFE, Y. J.; FILIPPOVA, M.; DUERKSEN-HUGHES, P.; CHAN, P. J. Combined ultrasound-curcumin treatment of human cervical cancer cells. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 193, p. 96-101, 2015.

CARVALHO, D. M.; TAKEUCHI, K. P.; GERALDINE, R. M.; MOURA, C. J.; TORRES, M. C. L. Production, solubility and antioxidant activity of curcumin nanosuspension. **Food Science and Technology**, v. 35, n. 1, p. 115-119, 2015.

CARVALHO, F. C. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados para potencial administração nasal de zidovudina**, 2009. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas (São Paulo – Brasil). p. 143, 2009.

CARVALHO, F. C.; BARBI, M. S.; SARMENTO, V. H.; CHIAVACCI, L. A.; NETTO, F. M.; GREMIÃO, M. P. D. Surfactant systems for nasal zidovudine delivery: structural, rheological and mucoadhesive properties. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 62, n. 4, p. 430–439, 2010a.

CARVALHO, C. F.; BRUSCHI, M.L; EVANGELISTA, R.C; GREMIÃO, M.P.D. Mucoadhesive drug delivery systems. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 46, n.1, p. 17, 2010b.

CARVALHO, F. C.; CALIXTO, G.; HATAKEYAMA, I. N.; LUZ, G. M.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Rheological, mechanical, and bioadhesive behavior of hydrogels to optimize skin delivery systems. **Drug Development and Industrial Pharmacy Journal**, v. 39, n. 11, p. 1750–1757, 2013.

CARVALHO, F. C.; CAMPOS, M. L.; PECCININI, R. G.; GREMIÃO, M. P. Nasal administration of liquid crystal precursor mucoadhesive vehicle as an alternative antiretroviral therapy. **European Journal Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 84, n. 1, p. 219-227, 2013.

CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas bio (muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos - propriedades, metodologias e aplicações. **Polímeros**, v. 24, n. 2, p. 203-213, 2014.

CARVALHO, F. C.; ROCHA E SILVA, H.; LUZ, G. M.; BARBI, M. D. A.; LANDGRAF, D. S.; CHIAVACCI, L. A.; SARMENTO, V. H.; GREMIÃO, M. P. D. Rheological, mechanical and adhesive properties of surfactant-containing systems designed as a

potential platform for topical drug delivery. **Journal of biomedical nanotechnology**, v. 8, n. 2, 2012.

CARVALHO, F. C.; SARMENTO, V. H. V.; CHIAVACCI, L. A.; BARBI, M. S.; GREMIÃO, M. P. D. Development and *in vitro* evaluation of surfactant systems for controlled release of zidovudine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 5, p. 2367-2374, 2010c.

CASSU, S. N.; FELISBERTI, M. I. Comportamento dinâmico-mecânico e relaxações em polímeros e blendas poliméricas. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 255-263, 2005.

CHANG, C. M.; BODMEIER, R. Low viscosity monoglyceride-based drug delivery systems transforming into a highly viscous cubic phase. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 173, p. 51–60, 1998.

CHEN, W.; FAN-HAVARD, P.; YEE, L. D.; CAO, Y.; STONER, G. D.; CHAN, K. K.; LIU, Z. A liquid chromatography–tandem mass spectrometric method for quantification of curcumin-O-glucuronide and curcumin in human plasma. **Journal of Chromatography B**, n. 900, p. 89–93, 2012.

CHO, J. W.; PARK, K.; KWEON, G. R.; JANG, B. C.; BAEK, W. K.; SUH, M. H.; KIM, C. W.; LEE, K. S.; SUH, S. I. Curcumin inhibits the expression of COX-2 in UVB-irradiated human keratinocytes (HaCaT) by inhibiting activation of AP-1: p38 MAP kinase and JNK as potential upstream targets. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 37, p. 186 - 192, 2005.

CHORILLI, M.; BRIZANTE, A. C.; RODRIGUES, C. A.; SALGADO, H. R. N. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 1, p. 7-13, 2007.

CHORILLI, M.; PRESTES, P. S.; RIGON, R. B.; LEONARDI, G. R.; CHIAVACCI, L. A.; SCARPA, M. V. Desenvolvimento de sistemas líquido-cristalinos empregando silicone fluido de co-polímero glicol e poliéter funcional siloxano. **Química Nova**, v. 32, n. 4, p. 1036-1040, 2009.

ÇIKRIKÇI, S.; MOZIOĞLU, E.; YILMAZ, H. Biological Activity of Curcuminoids Isolated from *Curcuma longa*. **Records of Natural Products Journal**, v. 2, n. 1, p. 19-24, 2008.

CORBO, M.; PARTAK, R.; MARVEL, J.; SCHULTZ, S. N. G.; BUSKIRK, G. V. Utility of *in vitro* Release Testing Methods for Semi-solid Formulations in which the active is fully solubilized. **Pharmaceutical Research**, v. 11, n. 10, 1994.

COSTA, P. J. C. Avaliação *in vitro* da lioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 141-153, 2002.

COSTA, P.; LOBO, J. M. S. Modeling and comparison of dissolution profiles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 123–133, 2001.

CROSS, S.E; RUSSEL, M.; SOUTHWELL, I.; ROBERTS, M.S. Human skin penetration of the major components of Australian tee tree oil applied in it pure form and as a 20% solution *in vitro*. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutic**, v. 69, p. 214 - 222, 2008.

CRUZ, D. J. O.; UCKUN, M. F. Gel-microemulsions as vaginal spermicidal and intravaginal drug delivery vehicles. **Contraception**, v. 64, p. 113-123, 2001.

DALAZEN, D.; ZANROSSOI, D.; WANDERLEY, L.; SILVA, N. L.; FUENTEFRIA, A. M. Comparação do perfil de suscetibilidade entre isolados clínicos de *Candida* spp. orais e vulvovaginais no Sul do Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, p. 33 - 38; 2011.

DAMASCENO, B. P. G. L.; SILVA, J. A.; OLIVEIRA, E. E.; SILVEIRA, W. L. L.; ARAÚJO, I. B.; OLIVEIRA, A. G.; EGITO, E. S. T. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, p. 9-18, 2011.

DHAWAN, S.; PAL, A.; ANCHA, R.; BAWANKULE, D.U.; YADAV, N.P.; DAROKAR, M.P.; KHANUJA, S.P.S. Efficacy of CIM 1166, a combination of compounds derived from *Mentha* spp. in alleviating experimental vulvovaginal candidiasis in mice. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 25, p. 161-163, 2009.

DOLZ, M.; HERNANDEZ, M. J.; DELEGIDO, J. Creep and recovery experimental investigation of low oil content food emulsions. **Food Hydrocolloids**, v. 22, p. 421-427, 2008.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELENA, C. Anti-*Candida* activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, n. 2, p. 305 - 311, 2005.

ENGSTROM, S.; ENGSTROM, L. Phase behavior of the lidocaine-monoolein- water system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 79, p. 113-122, 1992.

ERICSSON, B.; ERIKSSON, P. O.; LOFROTH, J. E.; ENGSTROM, S. Polymeric drugs and drug delivery systems. **Journal of the American Chemical Society**, v. 22, p. 251-265, 1991.

EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 5ª edição, 2005.

EZRAHI, S.; ASERIN, A.; GARTI, N. Aggregation behavior in one-phase (Winsor IV) microemulsion systems. **Handbook of Microemulsion Science and Technology**, v. 7, p.195-240, 1999.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2010.

FERRARI, M. **Obtenção e aplicação de emulsões múltiplas contendo óleo de andiroba e copaíba**. 1998. 147p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1998.

FEUERSCHUETTE, O. H. M.; SILVEIRA, S. K.; FEUERSCHUETTE, I.; CORRÊA, T.; GRANDO, L.; TREPAN, A. Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **Femina** (Rio de Janeiro), v. 38, n. 1, p. 31-36, 2010.

FICHA DE INFORMAÇÃO DE PRODUTO QUÍMICO, CRODAMOL GTCC-LQ-(BR) (triglicerídeo cáprico/caprílico), Croda do Brasil, 2014a.

FICHA DE INFORMAÇÃO DE PRODUTO QUÍMICO, CRODURET 50-SS-(BR) (macroglicérol ricinolato), Croda do Brasil, 2014b.

FIDEL, P. History and update on host defense against vaginal candidiasis. **The Journal of Immunology**, n. 57, p. 2 -12, 2007.

FIGUEIREDO NETO, A. M.; LEVELUT, A. M.; LIEBERT, L.; GALERNE, Y. Biaxial Nematic Lyomesopase Studied by X-Ray Diffraction. **Molecular Crystals and Liquid Crystals Journal**, v. 129, n. 1-3, p. 191-198, 1985.

FILHO, A. B. C.; SOUZA, R. J.; BRAZ, L. T.; TAVARES, M. Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. **Ciência Rural**, v. 30, n. 1, 2000.

FONSECA-SANTOS, B.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. A simple reversed phase high-performance liquid chromatography (HPLC) method for determination of in situ gelling curcumin-loaded liquid crystals in *in vitro* performance tests. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, 2016.

FORMARIZ, T. P. **Formulação e caracterização físico-química e biofarmacêutica de microemulsões lipídicas contendo doxorubicina**. 2008. 228 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; JÚNIOR, A. S. A.; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, 2005.

FOTAKIS, G.; TIMBRELL, J. A. *In vitro* cytotoxicity assays: Comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride. **Toxicology Letters**, v. 160, p. 171 - 177, 2006.

FRANZOL, A.; REZENDE, M. C. Estabilidade de emulsões: um estudo de caso envolvendo emulsionantes aniônico, catiônico e não-iônico. **Polímeros**, v. 25, p. 1-9, 2015.

GABBOUN, N. H.; NAJIB, N. M.; IBRAHIM, H. G.; ASSAF, S. Release of salicylic acid and diclofenac acid salts from isotropic and anisotropic nonionic surfactant systems across rat skin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 212, p. 73-80, 2001.

GADDIPATI, J. P.; SUNDAR, S. V.; CALEMINE, J.; SETH, P.; SIDHU, G. S.; MAHESHWARI, R. K. Differential regulation of cytokines and transcription factors in liver by curcumin following hemorrhage/resuscitation. **Shock**, v. 19, p. 150 - 156, 2003.

GALLE, L. C.; GIANINNI, M. J. S. M. Prevalência e susceptibilidade de leveduras vaginais. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 40, p. 229 - 236, 2004.

GANTAIT, A.; BARMAN, T.; MUKHERJEE, P. K. Validated method for estimation of curcumin in turmeric powder. **Indian Journal of Traditional Knowledge**, v. 10, n. 2, p. 247-250, 2011.

GARCIA, C. C.; GERMANO, C.; OSTI, N. M.; CHORILLI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações de sabonete líquido íntimo acrescidas de óleo de melaleuca. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n. 3, p. 236-240, 2009.

GASCO, M. R.; PATTARINO, F.; LATTANZI, F. Long-acting delivery systems for peptides: reduced plasma testosterone levels in male rats after a single injection. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 62, p. 119-123, 1990.

GATTOC, L.; FREW, P. M.; THOMAS, S. N.; EASLEY, K. A.; WARD, L.; CHOW, S. H. H.; URA, C. A.; FLOWERS, L. Phase I dose-escalation trial of intravaginal curcumin in women for cervical dysplasia. **Journal of Clinical Trials**, v. 9, p. 1–10, 2017.

GIRALDO, P.; NEUER, A.; FILHO-RIBEIRO, A.; LINHARES, I.; WITKIN, S. S. Detection of the Human 70-kD and 60-kD Heat Shock Proteins in the Vagina: Relation to Microbial Flora, Vaginal pH, and Method of Contraception. **Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology**, v. 7, p. 23-25, 1999.

GRAS-Generally Recognized As Safe. **Food and Drug Administration**, 2013.

GUENNEC, R. L.; REYNES, J.; MALLIE, M.; PUJOL, C.; JANBON, F.; BASTIDE, J. M. Fluconazole- and Itraconazole-Resistant *Candida albicans* Strains from AIDS Patients: Multilocus Enzyme Electrophoresis Analysis and Antifungal Susceptibilities. **Journal of clinical microbiology**, v. 33, n. 10, p. 2732-2737, 1995.

GUIDANCE DOCUMENT FOR THE CONDUCT OF SKIN ABSORPTION STUDIES. OECD Environment Directorate, Environment, Health and Safety, França, 2004.

GUIDANCE FOR INDUSTRY: NONSTERILE SEMISOLID DOSAGE FORMS, SCALE-UP AND POSTAPPROVAL CHANGES: CHEMISTRY, MANUFACTURING, AND CONTROLS; *IN VITRO* RELEASE TESTING AND *IN VIVO* BIOEQUIVALENCE DOCUMENTATION (CDER). U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, 1997.

GUNES, H.; GULEN, D.; MUTLU, R.; GUMUS, A.; TAS, T.; TOPKAYA, A. E. Antibacterial effects of curcumin: An *in vitro* minimum inhibitory concentration study. **Toxicology and Industrial Health**, v. 32, n. 2, p. 246-250, 2016.

HÄGERSTRÖM, H.; PAULSSON, M.; EDSMAN, K. Evaluation of mucoadhesion for two polyelectrolyte gels in simulated physiological conditions using a rheological method. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 9, p. 301–309, 2000.

HASSAN, E. E.; GALLO, J. M. A Simple Rheological Method for the *in Vitro* Assessment of Mucin-Polymer Bioadhesive Bond Strength. **Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 5, p. 491-495, 1990.

HOLANDA, A. A. R.; FERNANDES, A. C. S.; BEZERRA, C. M.; FERREIRA, M. A. F.; HOLANDA, M. R. R.; HOLANDA, J. C. P.; MILAN, E. P. Candidíase vulvovaginal: sintomatologia, fatores de risco e colonização anal concomitante. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, n. 29, p. 3 - 9, 2007.

HOLLAND, L. M.; SCHRODER, M. S.; TURNER, S. A.; TAFF, H.; ANDES, D.; GRÓZER, Z.; GÁCSE, A.; AMES, L.; HAYNES, HIGGINS, D. G.; BUTLER. Comparative phenotypic analysis of the major fungal pathogens *Candida parapsilosis* and *Candida albicans*. **Plos Pathogens Journal**, v. 10, n. 9, p. 1-18, 2014.

HOLMQVIST, P. *et al.* Modification of the Microstructure in Poloxamer Block Copolymer-Water-Oil Systems by Varying the Oil Type. **Macromolecules**. v. 30, p. 6788-6797, 1997.

HONG, L.; BOSE, J.; JU, J.; RYU, J. H.; CHEN, X.; SANG, S.; LEE, M. J.; YANG, C. S. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A (2), cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. **Carcinogenesis**, v. 25, p. 1671 - 1679, 2004.

INDIAN PHARMACOPOEIA COMMISSION. **Indian pharmacopoeia**. 6th. ed. Ghaziabad, 2010. v.3, p. 2507 – 2508.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH). Quality guidelines: Pharmaceutical, Biologics, and Medical Device Guidance Documents. ICH Q 3B (R2): Impurities in New Drug Products. 2010.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION (ICH), Topic Q1 A (R2) Stability Testing of new drugs substances and products. Note for Guidance on stability testing: stability testing of new drug substances and products (CPMP/ICH/2736/99), Agosto 2003.

ISAAC, V. L. B. et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n.1, p. 81- 96, 2008.

ISO/IEC 17025:2005. Guide to Method Validation for Quantitative Analysis in Chemical Testing Laboratories. 2012.

IVARSSON, D.; WAHLGREN, M. Comparison of in vitro methods of measuring mucoadhesion: Ellipsometry, tensile strength and rheological measurements. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 92, p. 353– 359, 2012.

JADHAV, B. K.; MAHADIK, K. R.; PARADKAR, A. R. Development and validation of improved reversed phase-HPLC method for simultaneous determination of curcumin, demethoxycurcumin and bis-demethoxycurcumin. **Cromatographia**, v. 65, p. 483-488, 2007.

JAYAPRAKASHA, G. K.; RAO, L. J. M.; SAKARIAH, K. Improved HPLC method for the determination of curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 50, n. 13, p. 3668-3672, 2002.

JIAO, H.; SHEN, W.; OHE, Y.; MIURA, K.; TAMURA, T.; SAIJO, N. A new 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5- diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay for testing macrophage cytotoxicity to L1210 and its drug- resistant cell lines *in vitro*. **Cancer Immunology Immunotherapy**, v. 35, p. 412-416, 1992.

JIN, W.; WANG, J.; ZHU, T.; YUAN, B.; NI, H.; JIANG, J.; WANG, H.; LIANG, W. Anti-inflammatory effects of curcumin in experimental spinal cord injury in rats. **Inflammation Research**, v. 29, 2014 [Epub ahead of print]

KADAM, P. V.; BHINGARE, C. L.; NIKAM, R. Y.; PAWAR, S. A. Development and validation of UV Spectrophotometric method for the estimation of Curcumin in cream formulation. **Pharmaceutical Methods**, v. 4, n. 2, p. 43-45, 2013.

KASHEM, S. W.; IGYARTO, B. Z.; GERAMI-NEJAD, M.; KUMAMOTO, Y.; MOHAMMED, J.; JARRETT, E.; DRUMMOND, R. A.; ZURAWSKI, S. M.; ZURAWSKI, G.; BERMAN, J.; IWASAKI, A.; BROWN, G. D.; KAPLAN, D. H. Candida albicans

Morphology and Dendritic Cell Subsets Determine T Helper Cell Differentiation. **Immunity**, v. 42, p. 356–366, 2015.

KAST, C. E.; VALENTA, C.; LEOPOLD, M.; BERNKOP-SCHNURCH. Design and *in vitro* evaluation of a novel bioadhesive vaginal drug delivery system for clotrimazole. **Journal of Controlled Release**, v. 81, p. 347–354, 2002.

KIM, J.; SUDBERY, P. *Candida albicans*, a major human fungal pathogen. **Journal of Microbiology**, v. 49, n. 2, p. 171-177, 2011.

KÖLLNER S.; NARDIN, I.; MARKT, R.; GRIESSER, J.; PRÜFERT, F.; BERNKOP-SCHNÜRCH, A. Self-emulsifying drug delivery systems: Design of a novel vaginal delivery system for curcumin. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 115, p. 268–275, 2017.

KOOP, H. S.; FREITAS, R. A.; SOUZA, L. M.; MARTINEZ, G. R.; SILVEIRA, J. L. M. Development and validation of a RP-HPLC–PDA method. **Chromatographia**, n. 76, p. 1041–1048, 2013.

KORANY, M. A.; HAGGAG, R. S.; RAGAB, M. A. A.; ELMALLAH, O. A. A validated stability-indicating HPLC method for simultaneous determination of Silymarin and Curcumin in various dosage forms. **Arabian Journal of Chemistry**, 2013.

KORSMEYER, R. W.; PEPPAS, N. A. Effect of the morphology of hydrophilic polymeric matrices on the diffusion and release of water soluble drugs. **Journal of Membrane Science**, v. 9, p. 211-227, 1981.

KUMAR, M.K.; SHAH, M.H.; KETKAR, A.; MAHADIK, K.R.; PARADKAR, A. Effect of drug solubility and different excipients on floating behavior and release from glyceryl monooleate matrices. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 272, p. 151–160, 2004.

LARRSON, K. Lipids-Molecular Organization, Physical Functions and Technical Applications. **The Oily Press**. Dondee, 1994. p. 171.

LAWRENCE, M. J.; REES, G. D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 45, p. 89–121, 2000.

LEE, C. H.; MOTURI, V.; LEE, Y. Thixotropic property in pharmaceutical formulations. **Journal of Controlled Release**, v. 136, n. 2, p. 88–98, 2009.

LEONARDI, G.R. **Cosmetologia aplicada**. São Paulo: Medfarma, p. 50-52, 2004.

LIM, Y. S.; KWON, S. K.; PARK, J. H.; CHO, C. G.; PARK, S. W.; KIM, W. K. Enhanced Mucosal Healing With Curcumin in Animal Oral Ulcer Model. **The laryngoscope**, v. 126, p. 68-70, 2016.

LINHARES, I. M.; GIRALDO, P. C.; CAETANO M. E.; NISSA, M. D.; GONÇALVES, A. K.; GIRALDO, H. P. D. Candidíase vulvovaginal recorrente: fisiopatogênese, diagnóstico e tratamento. **Revista Ciências Médicas**. v. 14, p. 373-378, 2005.

LIU, J. Y.; SHI, C.; WANG, Y.; LI, W. J.; ZHAO, Y.; XIANG, M. J. Mechanisms of azole resistance in *Candida albicans* clinical isolates from Shanghai, China. **Research in Microbiology**, v. 166, n. 3, p. 153 - 161, 2015.

- LOCKHART, S. R. Current Epidemiology of *Candida* Infection. **Clinical Microbiology Newsletter**, v. 36, n. 17, p. 131 - 136, 2014.
- LOGAN-SMITH, M. J.; LOCKYER, P. J.; EAST, J. M.; LEE, A. G. Curcumin, a molecule that inhibits the Ca²⁺-ATPase of sarcoplasmic reticulum but increases the rate of accumulation of Ca²⁺. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, p. 46905 - 46911, 2001.
- LO, H. J.; TSENG, K. Y.; KAO, Y. Y.; TSAO, M. Y.; LO, H. L.; YANG, Y. L. Cph1p negatively regulates MDR1 involved in drug resistance in *Candida albicans*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, n. 45, p. 617 - 621, 2015.
- LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 2, p. 143-154, 2005.
- LU, W.; KELLY, A. L.; MIAO, S. Emulsion-based encapsulation and delivery systems for polyphenols. **Trends in Food Science & Technology**, v. 47, p. 1-9, 2016.
- MADSEN, F.; EBERTH, K.; SMART, J. D. A rheological examination of the mucoadhesive/mucus interaction: the effect of mucoadhesive type and concentration. **Journal of Controlled Release**, v. 50, p. 167–178, 1998.
- MALMSTEN, M. **Surfactants and Polymers in Drug Delivery**. New York: Infoma Healthcare, 2002. 348 p.
- MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. **Brazilian Journal Pharmaceutical Science**, v. 38, n. 4, p. 375-399, 2002
- MANAIA, E. B. **Desenvolvimento de sistemas líquido-cristalinos multifuncionais contendo nanopartículas de TiO₂ para proteção solar e liberação controlada de terpinem-4-ol**. 2012. 91f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2012.
- MANE, A.; VIDHATE, P.; KUSRO, C.; WAMAN, V.; SAXENA, V.; KULKARNI-KALE, U.; RISBUD, A. Molecular mechanisms associated with Fluconazole resistance in clinical *Candida albicans* isolates from India. **Mycoses**, v. 59, p. 93-100, 2016.
- MARTINS, C. V. B.; SILVA, D. L.; NERES, A. T. M.; MAGALHÃES, T. F. F.; WATANABE, G. A.; MODOLO, L. V.; SABINO, A. A.; FATIMA, Â.; RESENDE, M. A. Curcumin as a promising antifungal of clinical interest. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, p. 337 - 339, 2009.
- MAZZARI, L.; TRAVELET, C.; ORTEGA-MURILLO, S.; OTSUKA, I.; PIGNOT-PAINTRAND, I.; LEMOS-SENNA, E.; BORSALI, R. Elaboration of chitosan-coated nanoparticles loaded with curcumin for mucoadhesive applications. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 370, p. 58–66, 2012.
- MEMVANGA, P. B.; MBINZE, J. K.; ROZET, E.; HUBERT, P.; PRÉAT, V.; MARINI, R. D. Development of a liquid chromatographic method for the simultaneous quantification of curcumin, β -arteether, tetrahydrocurcumin and dihydroartemisinin. Application to lipid-based formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, n. 88, p. 447–456, 2014.

MENDONÇA, C.C.; SILVA, I. C. L.; RODRIGUES, K. A.; CAMPOS, M. A. L.; MEDEIROS, M. C. M.; CASTELI, V. C.; FERRARI, M.; MUSIS, C. R.; MACHADO, S. R. P. Emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%: avaliação da estabilidade acelerada e estudos de liberação *in vitro*. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 1, p. 35-46, 2009.

MERTA, J.; TORKKELI, M.; IKONEN, T.; SERIMAA, R.; STENIUS, P. Structure of cationic starch (CS)/anionic surfactant complexes studied by small-angle x-ray scattering (SAXS). **Macromolecules**, v. 34, n.9, p.2937-2946, 2001.

MIRÓ, M. S.; RODRÍGUEZ, E.; VIGEZZI, C.; ICELY, P. A.; FREITAS ARAÚJO, M. G. F.; RIERA, F. O.; VARGAS, L.; ABIEGA, C.; CAEIRO, J. P.; SOTOMAYOR, C. E. Candidiasis vulvovaginal: una antigua enfermedad con nuevos desafíos. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 34, n. 2, p. 65-71, 2017.

MISHRA, A.; DAS, B. C. Curcumin as an anti-human papillomavirus and anti-cancer compound. **Future Oncology Journal**, v. 11, n. 18, p. 2487–2490, 2015.

MOGHADAMTOUSI, S. Z.; KADIR, H. A.; HASSANDARVISH, P.; TAJIK, H.; ABUBAKAR, S.; ZANDI, K. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. **BioMed Research International**, 2014.

MOLERO, G.; DÍEZ-OREJAS, R.; NAVARRO-GARCIA, MONTEOLIVA, L.; PLA, J.; GIL, C.; SÁNCHEZ-PÉREZ, M.; NOMBELA, C. *Candida albicans*: genetics, dimorphism and pathogenicity. **International Microbiology**, v. 1, n. 2, p. 95-106, 1998.

MORACE, G; PERDONI, F.; BORGHI, E. Antifungal drug resistance in *Candida* species. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, n. 2, p. 254 - 259, 2014.

MORAIS, G.G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidos de xantina para o tratamento da hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. 158p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MORTAZAVI, S. A. An *in vitro* assessment of mucus/mucoadhesive interactions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 124, p. 173-182, 1995.

MOSTEFA, N. M.; SADOK, A. H.; SABRI, N.; HADJI, A. Determination of optimal cream formulation from longterm stability investigation using a surface response modeling. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 28, n. 3, p. 211-8, 2006.

MÜLLER, G. G.; JOSÉ-KARA, N.; CASTRO, R. S. Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 72, n. 2, p. 132-41, 2013.

MÜLLER-GOYMANN, C. C. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals and nanoparticles for topical administration. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 58, p. 343–356, 2004.

Natural Health Products Ingredients Database - Turmeric monograph. Health Canada: disponível em: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/nd-bdipsn/monoReq.do?id=216>, acesso em 29/11/2015.

NAGASHIMA, M.; YAMAGISHI, Y.; MIKAMO, H. Antifungal susceptibilities of *Candida* species isolated from the patients with vaginal candidiasis. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 22, p. 124-126, 2016.

NAGLIK, J. R.; FIDEL, P. L. J.; ODDS, F. C. Animal models of mucosal *Candida* infection. **FEMS Microbiology Letters**, v. 283, n. 2, p. 129-39, 2008.

NAGY, I.; KORECK, A.; KIS, K.; KENDERESSY-SZABO, A.; SZELL, M.; DOBOZY, M.; KEMENY, L. Microbial compounds induce the expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines and human b-defensin-2 in vaginal epithelial cells. **Microbes and Infection**, v. 7, p. 1117 - 1127, 2005.

NEELOFAR, K.; SHREAZ, S.; RIMPLE, B.; MURALIDHAR, S.; NIKHAT, M.; KHAN, L. A. Curcumin as a promising anticandidal of clinical interest. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 57, n. 3, p. 204 - 210, 2011.

NEWBURGER, S. H. Manual of Cosmetic Analysis, editor Senzel, A. J., 2^aed, 1997.

NGWA, G. Forced degradation as an integral part of HPLC stability-indicating method development. **Journal of Drug Delivery Science Technology**, v. 10, n. 5, p. 56-59, 2010.

NUCCI, M.; MARR, K. A. Emerging fungal diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 41, p. 521 - 528, 2005.

NUNES, E. B.; MONTEIRO, J. C. M. S.; NUNES, N. B.; PAES, A. L. V. Perfil de sensibilidade do gênero *Candida* a antifúngicos em um hospital de referência da Região Norte do Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 2, n. 4, p. 23-30, 2011.

NYIRJESY, P. Vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 22, p. 637-652, 2008.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V. Microemulsões I: Fundamentos teóricos da formação do sistema microemulsionado. **Infarma**, v. 13, n. 9/10, 2001.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; CERA, L. F. R. Microemulsões II: Aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Infarma**, v. 14, n. 7/8, 2002.

OLIVEIRA, A. G.; SCARPA, M. V.; CORREA, M. A.; RODRIGUES, L. F.; FORMARIZ, T. P. Microemulsões: estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos. **Química Nova**, v. 27, n. 1, p. 131-138, 2004.

ORNELAS-AGUIRRE, J. M.; GOMEZ-MEDA, B. C.; ZAMORA-PEREZ, A. L.; RAMOS-IBARRA, M. L.; BATISTA-GONZALEZ, C. M.; ZUNIGA-GONZALEZ, G. M. Micronucleus induction by metronidazole in rat vaginal mucosa. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 47, n. 5, p. 352-356, 2006.

OYAFUSO, M. H.; CARVALHO, F. C.; CHIAVACCI, L. A.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Design and Characterization of Silicone and Surfactant Based Systems for Topical Drug Delivery. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 15, n. 1, p. 817-826, 2015.

PAPADOPOULOU, V., KOSMIDIS, K., VLACHOU, M., MACHERAS, P. On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, v.309, p.44-50, 2006.

PATEL, D. A.; GILLESPIE, B.; SOBEL, J. D.; LEAMAN, D.; NYIRJESY, P.; WEITZ, V.; FOXMAN, B. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: Results of a prospective cohort study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, n. 190, p. 644 - 653, 2004.

PATEL, R.; PATEL, T. N. Liquid crystals and their application in the field of drug delivery. In: FANUN, M. **Colloids in Drug Delivery**. Boca Raton: CRC Press, 2010. p.311-336.

PAULUCCI, V. P; COUTO, R. O.; TEIXEIRA, C. C. C.; FREITAS, L. A. P. Optimization of the extraction of curcumin from *Curcuma longa* rhizomes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 1, p. 94 - 100, 2013.

PAVELIC, E.; SKALKO-BASNET, N.; JALSENJAK, I. Liposomal gel with chloramphenicol: Characterisation and *in vitro* release. **Acta Pharmaceutica**, v. 54, p. 319 -330, 2004.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T., 2003. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. 2. ed. São Paulo: Atheneu.

POWELL, A. M; NYIRJESY, P. Recurrent vulvovaginitis. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**, n. 28, p. 967 - 976, 2014.

PRASAD, N. S.; RAGHAVENDRA, R.; LOKESH, B. R.; NAIDU, K. A. Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. **Prost Leukotriene Essent Fatty Acids**, v. 70, p. 521 - 5218, 2004.

PRASAD, R.; KAPOOR, K. Multidrug Resistance in Yeast *Candida*. **International Review of Cytology**, v. 242, p. 215 - 248, 2005.

PRISTA, L. V. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia Farmacêutica**. 6. ed. Porto Alegre: Fundação Calouste Gulbenkian, 2002.

RAJESHKUMAR, R.; SUNDARARAMAN, S. Emergence of *Candida* spp. and exploration of natural bioactive molecules for anticandidal therapy – status Quo. **Mycoses**, v. 55, p. 60–73, 2012.

RAMSHANKAR, Y. V.; SURESH, S. A sensitive reversed phase HPLC method for the determination of curcumin. **Pharmacognosy Magazine**, v. 4, n. 17, p. 71-74, 2009.

RAO, M. A.; STEFFE, M. A. Measurement of viscoelastic properties of fluid and semisolid food. Viscoelastic properties of foods. **New York: Elsevier Applied Science**, p. 207-231, 1992.

RIBEIRO, L. R.; SALVADORI, D. M. F.; MARQUES, E. K. **Mutagênese ambiental**. 1ªed., Canoas-RS e UNESP Botucatu-SP, ULBRA, p. 173 - 199, 2003.

RITGER, P. L.; PEPPAS, N. A. A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-fickian release from non-swelling devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. **Journal of Controlled Release**, v. 5, p. 23-36, 1986.

RIZWAN, S. B.; HANLEY, T.; BOYD, B. J.; RADES, T.; HOOK, S. Liquid Crystalline Systems of Phytantriol and Glyceryl Monooleate Containing a Hydrophilic Protein: Characterisation, Swelling and Release Kinetics. **Journal of Pharmaceutical**

Sciences, v. 98, n. 11, 2009.

RODRIGUES, M. E.; SILVA, S.; AZEREDO, J.; HENRIQUES, M. Novel strategies to fight *Candida* species infection. **Critical Reviews in Microbiology**; v. 42, n. 4, p. 594–606, 2016.

RUSIG, O.; MARTINS, M. C. Efeito da temperatura, do pH e da luz sobre extratos de oleorresina de cúrcuma (*Curcuma longa* L.) e curcumina. **Revista Brasileira de Corantes Naturais**, v. 1, n. 1, p. 158-64, 1992.

SALEHEI, Z.; SEIFI, Z.; MAHMOUDABADI, A. Z. Sensitivity of vaginal isolates of *Candida* to eight antifungal drugs isolated from Ahvaz, Iran. **Jundishapur Journal of Microbiology**, v. 5, p. 574 - 577, 2012.

SALLAM, A.; KHALIL, E.; IBRAHIM, H.; FREIJ, I. Formulation of an oral dosage form utilizing the properties of cubic liquid crystalline phases of glyceryl monooleate. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 53, p. 343-352, 2002.

SANGUINETTI, M.; POSTERARO, B.; LASS-FLORL, C. Antifungal drug resistance among *Candida* species: mechanisms and clinical impact. **Mycoses**, v. 58, n. 2, p. 2-13, 2015.

SARDI, J. C. O, SCORZONI, L.; BERNARDI, T.; FUSCO-ALMEIDA A. M.; GIANNINI, M. J. S. M. *Candida* species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. **Journal of Medical Microbiology**, v. 62, p. 10-24, 2013.

SAVIC, S.; LUKIC, M.; JAKSIC, I.; REICHL, S.; TAMBURIC, S.; GOYMANN, C.M. An alkyl polyglucoside-mixed emulsifier as stabilizer of emulsion systems: The influence of colloidal structure on emulsions skin hydration potential. **Journal Colloid Interface Science**, v. 358, n. 1, p. 182-191, 2011.

SCCP/0970 - SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER PRODUCTS – **Basic Criteria** for the *in vitro* assessment of dermal absorption of cosmetics ingredients, 2006.

SCHRAMM, G. **Reologia e reometria: fundamentos teóricos e práticos**. 2.ed, São Paulo: Artliber Editora, 2006.

SHAH, J. S.; SADHALE, Y.; CHILUKURI, D. M. Cubic phase gels as drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 47 p. 229-250, 2001.

SHARMA, M., MANOHARLAL, R., PURI, N., AND PRASAD, R. Antifungal curcumin induces reactive oxygen species and triggers an early apoptosis but prevents hyphae development by targeting the global repressor TUP1 in *Candida albicans*. **Bioscience Reports**, v. 30, n. 6, p. 391–404, 2010.

SHARMA, M.; MANOHARLAL, R.; SHUKLA, S.; PURI, N.; PRASAD, T.; AMBUDKAR, S. V.; PRASAD, R. Curcumin modulates efflux mediated by yeast ABC multidrug transporters and is synergistic with antifungals. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**, v. 35, p. 3256 - 3265, 2009.

SHIOZAWA, P.; CECHI, D.; FIGUEIREDO, M. A. P.; SEKIGUCHI, L. T.; BAGNOLI, F.; LIMA, S. M. R. R. Tratamento da candidíase vaginal recorrente: revisão atualizada. *Arquivos Médicos dos Hospitais da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, n. 52, p. 48 - 50, 2007.

SIEPMANN, J.; PEPPAS, N. A. Hydrophilic Matrices for Controlled Drug Delivery: An Improved Mathematical Model to Predict the Resulting Drug Release Kinetics. **Pharmaceutical Research**, v. 17, n. 10, 2000.

SILVA, B. R. F. 2013. 165 f. **Tese de doutorado** - Universidade Paulista Júlio de Mesquita Filho (Faculdade de Ciências Farmacêuticas). Desenvolvimento e caracterização físico-química e biofarmacêutica de nano e microemulsões lipídicas de uso intravenoso contendo metildiidrojasmonato.

SILVA-BUZANELLO, R. A.; FERRO, A. C.; BONA, E.; CARDOZO-FILHO, L.; ARAÚJO, P. H. H.; LEIMANN, F. V.; GONÇALVES, O. H. Validation of an Ultraviolet-visible (UV-Vis) technique for the quantitative determination of curcumin in poly (L-lactic acid) nanoparticles. **Food Chemistry**, n. 172, p. 99 - 104, 2015.

SILVA, E. C.; SOARES, I. C. Tecnologia de emulsões. **Cosmetics & Toiletries**, v. 8, n.5, p.37-46, 1996.

SILVA, H. M. **Caracterização e identificação de leveduras do gênero *Candida* em pacientes transplantados de medula óssea**. 2011. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal de Goiás (Goiás – Brasil). p.68. 2011.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia, da planta ao medicamento**. 5.ed. Florianópolis: Editora UFRGS, 2004.

SINGH, R. S. P.; DAS, U.; DIMMOCK, J. R.; ALCORN, J. A general HPLC-UV method for the quantitative determination of curcumin analogues containing the 1,5-diaryl-3-oxo-1,4-pentadienyl pharmacophore in rat biomatrices. **Journal of Chromatography B**, n. 878, p. 2796 - 2802, 2010.

SIVIERO, A.; GALLO, E.; MAGGINI, V.; GORI, L.; MUGELLI, A.; FIRENZUOLI, F.; VANNACCI, A. Curcumin, a golden spice with a low bioavailability. **Journal of herbal medicine**, v. 5, p. 57-70, 2015.

SOBEL, J. D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 214, p. 15-21, 2015.

SOBEL, J. D. Vulvovaginal candidosis. **The lancet**, v. 369, n. 9577, p. 1961 - 1971, 2007.

SOBEL, J. D.; FARO, S.; FORCE, R. W.; FOXMAN, B.; LEDGER, W. J.; NYIRJESY, P. R.; REED, B. D.; SUMMERS, P. R. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 178, n. 2, p. 203 – 211, 1998.

SOBEL, J. D.; ZERVOS, M.; REED, B. D.; HOOTON, T.; SOPER, D.; NYIRJESY, P.; HEINE, M. W.; WILLEMS, J.; PANZER, H. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Candida* vaginitis: clinical implications. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 47, p. 34 - 38, 2003.

SQUIER, C. A.; MANTZ, M. J.; SCHLIECERT, P. M.; DAVIS, C. C. Porcine vagina ex vivo as a model for studying permeability and pathogenesis in mucosa. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 97, n. 1, p. 9 - 21, 2008.

SRIKRISHNA, S.; CARDOZO, L. The vagina as a route for drug delivery: a review. **International Urogynecology Journal**, v. 24, p. 537-543, 2013.

SUETH-SANTIAGO, V.; MENDES-SILVA, G. P.; DECOTÉ-RICARDO, D.; LIMA, M. E. F. CURCUMINA, O PÓ DOURADO DO AÇAFRÃO-DA-TERRA: INTROSPECÇÕES SOBRE QUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS. **Química Nova**, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015.

SYED, H. K.; LIEW, K. B.; LOH, G. O. K.; PEH, K. K. Stability indicating HPLC–UV method for detection of curcumin in *Curcuma longa* extract and emulsion formulation. **Food Chemistry**, v. 170, p. 321-326, 2015.

TECHNICAL DATA SHEET, EPIKURON 200 (fosfatidilcolina de soja), LUCAS MEYER COSMETICS.

TEJADA, S.; MANAYI, A.; DAGLIA, M.; NABAVI, S. F.; SUREDA, A.; ZHAJHEYDARI, Z.; GORTZI, O.; PAZOKI-TOROUDI, H.; NABAVI, S. M. Wound Healing Effects of Curcumin: A Short Review. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 17, p. 1002-1007, 2016.

TONNESEN, H. H.; KARLSEN, J.; HENEGOUWEN, G. B. V. Studies on curcumin and curcuminoids VIII: Photochemical stability of curcumin. **European Food Research and Technology**, v. 183, n. 2, p. 116-122, 1986.

TSANG, P. W.; BANDARA, H. M.; FONG, W. P. Purpurin suppresses *Candida albicans* biofilm formation and hyphal development. **Plos One Journal**, v. 7, n. 11, p. 1-8, 2012.

UNITED STATES PHARMACOPEIA 38 – NF 33. The United States Pharmacopeia. Rockville, Convention, 2015.

URBAN, M. C. C.; LANDGRAF, D. S.; OYAFUSO, M. H.; CHIAVACCI, L. A.; SARMENTO, V. H. V.; CHORILLI, M.; CORRÊA, M. A.; GREMIÃO, M. P. D. Development and *In vitro* Skin Delivery of Dexamethasone Acetate- Loaded Surfactant-Based Systems. **Journal of Nanopharmaceutics and Drug Delivery**, v. 1, n. 3, p. 323-334, 2013.

VARELAS, C. G.; DIXON, D. G.; STEINER, C. A. Zero-order release from biphasic polymer hydrogels. **Journal of Controlled Release**, v. 34, p. 185-192, 1995.

VRZAL, V.; BITTNER, L.; NEPERENY, J. Use of yeast lysate in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. **Procedia in Vaccinology**, n. 9, p. 35 - 37, 2015.

WANG, B.; HUANG, L. H.; ZHAO, J. X; WEI, M.; FANG, H.; WANG, D. Y.; WANG, H. F.; YIN, J. G.; XIANG, M. ERG11 mutations associated with azole resistance in *Candida albicans* isolates from vulvovaginal candidosis patients. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 5, n. 11, p. 909 - 914, 2015.

WANG, Y.; LIU, J. Y.; SHI, C.; LI, W. J.; ZHAO, Y.; YAN, L.; XIANG, M. J. Mutations in transcription factor Mrr2p contribute to fluconazole resistance in clinical isolates of *Candida albicans*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, n. 46, p. 552 - 559, 2015.

WHALEY, S. G.; BERKOW, E.; RYBAK, J. M.; NISHIMOTO, A.; BAKER, K. S.; ROGERS, D. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* Candida Species. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1-12, 2017.

WICHITNITHAD, W.; JONGAROONNGAMSANG, N.; PUMMANGURA, S.; ROJSITTHISAK, P. A simple isocratic HPLC method for the simultaneous determination of curcuminoids in commercial turmeric extracts. **Phytochemical analysis**, v. 20, n. 4, p. 314-319, 2009.

XUA, H.; PAXTONB, J.; LIMB, J.; LI, Y.; WUA, Z. Development of a gradient high performance liquid chromatography assay for simultaneous analysis of hydrophilic gemcitabine and lipophilic curcumin using a central composite design and its application in liposome development. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, n. 98, p. 371–378, 2014.

YARIV, D.; EFRAT, R.; LIBSTER, D.; ASERIN, A.; GARTI, N. *In vitro* permeation of diclofenac salts from lyotropic liquid crystalline systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 78, p. 185–192, 2010.

ZHANG, J.; DONG, B.; ZHENG, L.; LI, N.; LI, X. Lyotropic liquid crystalline phases formed in ternary mixtures of 1-cetyl-3-methylimidazolium bromide/p-xylene/water: A SAXS, POM, and rheology study. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 321, n. 1, p. 159-165, 2008.

ZIARRUSTA, G. B. Vulvovaginitis candidiásica, **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 19, p. 22-24, 2002.

ZÚÑIGA-GONZALEZ, G.; GÓMEZ-MEDA, B. C.; ZAMORA-PEREZ, A.; RAMOS-IBARRA, M. L.; BATISTA-GONZÁLEZ, C. M.; ESPINOZA-JIMÉNEZ, S.; GALLEGOS-ARREOLA, M. P.; ÁLVAREZ-MOYA, C.; TORRES-BUGARÍN, O. Induction of micronuclei in proestrus vaginal cells from colchicine- and cyclophosphamide-treated rats. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 42, n. 4, p. 306–310, 2003.