

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TECNOLOGIA DE ALIMENTOS

LUMA BORGES DE SOUZA

**OBTENÇÃO DE SUPLEMENTO ALIMENTAR NA FORMA DE COMPRIMIDOS  
ORAIS DISPERSÍVEIS (ODT'S) CONTENDO BERBERINA NANOENCAPSULADA**

DISSERTAÇÃO

CAMPO MOURÃO

2020

LUMA BORGES DE SOUZA

**OBTENÇÃO DE SUPLEMENTO ALIMENTAR NA FORMA DE COMPRIMIDOS  
ORAIS DISPERSÍVEIS (ODT'S) CONTENDO BERBERINA NANOENCAPSULADA**

**Obtention of oral dispersible tablets (ODT's) containing nanoencapsulated berberine as  
food supplement**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Tecnologia de Alimentos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Tecnologia de Alimentos.

Orientador: Prof. Dr. Odinei Hess Gonçalves

Coorientador: Prof. Dr. Rafael Porto Ineu

CAMPO MOURÃO

2020



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/)

Esta licença permite que outros remixem, adaptem e criem a partir do trabalho para fins não comerciais, desde que atribuam o devido crédito e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.



LUMA BORGES DE SOUZA

**OBTENÇÃO DE SUPLEMENTO ALIMENTAR NA FORMA DE COMPRIMIDOS ORAIS DISPERSÍVEIS (ODTS) CONTENDO BERBERINA NANOENCAPSULADA**

Trabalho de pesquisa de mestrado apresentado como requisito para obtenção do título de Mestra Em Tecnologia De Alimentos da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). Área de concentração: Tecnologia De Alimentos.

Data de aprovação: 27 de Novembro de 2020

Prof Odinei Hess Goncalves, - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof.a Ana Paula Stafussa, Doutorado - Universidade Estadual de Maringá (Uem)

Prof.a Angela Maria Gozzo, - Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Documento gerado pelo Sistema Acadêmico da UTFPR a partir dos dados da Ata de Defesa em 16/12/2020.

## Agradecimentos

A Deus e Nossa Senhora, pela vida e saúde, por me iluminar e conceder sabedoria durante o curso e na realização deste trabalho.

Aos meus pais, Ana e José, pelo amor e dedicação incondicional. Apoio, incentivo e compreensão mesmo que com toda distância física, mas que nunca deixaram de estar presentes de modo a proporcionar estímulos para a realização e conclusão deste trabalho.

À minha sobrinha, Emanuéli por sempre me acolher com abraços que sustentaram e reforçaram a importância de buscar este título para servir de exemplo e segurança a ela e seu futuro.

Aos meus amigos de trabalho que diariamente me motivaram, acolheram e apoiaram a buscar esta realização. Em especial a Barbara, pelas trocas de conselhos, risos e segredos; Anne, por todos os choros confidenciais no vestiário; Rayssa que com toda sua doçura sempre me disse, não desista, vai passar! Enfim, a Claudinéia, Francielle, Renan, Camila, Giovana, Mirelle, Itamar, Hérick, Vânia Maria, Geovanne, Mirela e aos meus gestores Donizete e Carlos pela permissão e flexibilidade em tornar possível a conciliação entre o curso e o trabalho.

À Byanca pelo excelente suporte e auxílio na parte prática do trabalho.

Aos professores Odinei e Rafael, por me concederem tempo, dedicação, sabedoria, paciência, amizade e competência de modo a incentivar e contribuir imensamente na realização deste trabalho.

Aos professores do PPGTA-Programa de Pós Graduação em Tecnologia de Alimentos por todo conhecimento técnico e pessoal transmitido, pelas experiências compartilhadas e amizades construídas ao longo dos anos.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – código de financiamento 001. Os autores agradecem também a Central Analítica Multiusuário da UTFPR Campo Mourão (CAMulti-CM) pelas análises.

## RESUMO

A berberina é um composto natural que vem sendo usado pela indústria alimentícia e farmacêutica como corante ou devido à sua bioatividade. Contudo, a berberina possui solubilidade em água limitada, o que dificulta seu uso numa escala maior na formulação de alimentos ou de suplementos alimentares. É conhecido que a baixa solubilidade também diminui sua absorção pelo organismo e sua biodisponibilidade. As técnicas de encapsulação podem ser uma alternativa para contornar essa situação. Uma forma promissora de entrega de compostos bioativos para os consumidores é a formulação de comprimidos orodispersíveis (ODTs, do inglês). O presente estudo teve como objetivo a obtenção de comprimidos orodispersíveis contendo berberina nanoencapsulada. Foi realizada a caracterização das nanopartículas em relação às suas propriedades morfológicas e físico-químicas, bem como a caracterização dos comprimidos em relação à cor e textura. Os ensaios de UV-Vis mostraram que a proporção mássica de Poloxamer:berberina de 8:1 (m:m) levou à formação das nanopartículas, embora tenha-se adotado como critério de segurança a proporção mássica de 10:1. As análises de calorimetria diferencial de varredura, espectroscopia de infravermelho e difração de raios-X demonstraram a encapsulação da berberina na matriz polimérica de Poloxamer. Os comprimidos foram obtidos nas concentrações 0 (sem berberina adicionada), 1, 3, 10 e 20 % (em massa), mostrando que concentrações acima de 10% levaram a mudanças nas propriedades mecânicas e de cor dos comprimidos, podendo influenciar no momento da escolha pelo consumidor quando comparado a produtos com concentrações menores. Além disso, estes parâmetros sugerem a concentração de 3% como promissora para a obtenção dos comprimidos orodispersíveis.

**Palavras-chave:** Nanopartículas, Bioativos, Orodispersíveis, Biodisponibilidade, Poloxamer.

## ABSTRACT

Berberine is a natural compound that has been used by the food and pharmaceutical industry as a dye or because of its bioactivity. However, berberine has limited water solubility, which makes it difficult to use it on a larger scale in the formulation of foods or dietary supplements. It is known that low solubility also decreases its absorption by the body and its bioavailability and encapsulation techniques can be an alternative to overcome this situation. A promising way of providing bioactive compounds to consumers is the formulation of orodispersible tablets (ODTs). The present study aimed to obtain orodispersible tablets containing nanoencapsulated berberine. The characterization of the morphological and physical-chemical properties of the nanoparticles was carried out, as well as the characterization of the color and texture of the tablets. UV-Vis tests showed that the mass ratio of Poloxamer: berberine of 8:1 (wt:wt) led to the formation of nanoparticles, although a 10: 1 mass ratio was adopted as a safety criterion. The differential scanning calorimetry, infrared spectroscopy and X-ray diffraction analyzes demonstrated the encapsulation of berberine in the Poloxamer polymer matrix. The tablets were obtained at concentrations 0 % (without addition of berberine), 1, 3, 10 and 20% (by weight), showing that concentrations above 10% caused changes in the mechanical properties and the color of the tablets. Also, these parameters suggested the concentration of 3% as promising for obtaining orodispersible tablets.

**Key-words:** Nanoparticles, Bioactive, Orodispersible, Bioavailability, Poloxamer.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas química (a) s da berberina e (b) do Poloxamer 407.....	18
Figura 2. Intensidade de interação entre o Poloxamer 407 e o cloreto de berberina.....	22
Figura 3. Imagens Microscopia Eletrônica de Transmissão das nanopartículas contendo berberina nanoencapsulada.....	24
Figura 4. Termogramas obtidos por Calorimetria Diferencia de Varredura para a nanopartículas o Poloxamer 407 (P407), a berberina e as nanopartículas, além da mistura física (MF).....	24
Figura 5. Espectros de FTIR da berberina, Poloxamer 407 (P407), mistura física (MF) e nanopartículas.....	25
Figura 6. Padrões de Difração de Raios-X para (a) Nanopartículas ( P 407-Berberina) e (b) P407.....	26
Figura 7: Valores dos parâmetros L*, b* e C* dos comprimidos orodispersíveis com diferentes concentrações de nanopartículas de berberina.....	27
Figura 8: Valores dos parâmetros fraturabilidade, consistência, coesividade e dureza dos comprimidos orodispersíveis com diferentes concentrações de berberina.....	29

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Formulação utilizada na obtenção dos comprimidos orodispersíveis.....	20
---	----



## SUMÁRIO

### Sumário

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>11</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	11
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	11
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>12</b>
3.1	COMPOSTOS BIOATIVOS .....	12
3.2	BERBERINA .....	13
3.3	SUPLEMENTOS ALIMENTARES E COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS .....	15
3.4	NANOTECNOLOGIA .....	16
<b>4</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
4.1	MATERIAIS .....	18
4.2	INTERAÇÃO ENTRE O POLOXAMER 407 E O CLORETO DE BERBERINA ..	18
4.3	OBTENÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS .....	19
4.4	CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS .....	19
4.5	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS ..	20
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES</b> .....	<b>22</b>
5.1	INTERAÇÃO ENTRE O POLOXAMER 407 E O CLORETO DE BERBERINA ..	22
5.2	CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS .....	23
5.3	CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS .....	27
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS</b> .....	<b>31</b>
<b>7</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>32</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A indústria de alimentos e insumos alimentares tem se adaptado às mudanças no perfil de consumo da população em geral. Têm-se observado a busca pela melhor qualidade de vida, o crescente aumento da expectativa de vida dos idosos, bem como a aquisição de hábitos mais saudáveis e consumo de compostos bioativos, incluindo os fitoterápicos. Para a maioria dos agentes terapêuticos empregados em efeitos sistêmicos, a via oral é forma preferida de administração, frente as demais disponíveis (VALLERI et al., 2004).

Há diversos compostos bioativos explorados para fins nutracêuticos em indústrias alimentícias e farmacêuticas. Destacam-se os flavonoides, que são compostos polifenólicos presentes em alimentos de origem vegetal e que possuem, entre outras, atividades antioxidante e citotóxica. A berberina ( $C_{20}H_{19}NO_5$ ) é um alcaloide quaternário de isoquinona extraído de diversas espécies como Goldenseal (*Hydrastis Canadensis*), Berberidaceae, Ranunculaceae, Papaveraceae, bérberis (*Berberis vulgaris*), Coptis (*Coptis chinensis*) e a uva de Oregon (*Mahonia aquifolium*), por séculos utilizada em práticas medicinais convencionais para lidar com circunstâncias que incluíam infecções oculares e cutâneas, diarreias, câncer e outros (ENKHTAIVAN et al., 2018).

Algumas precauções são necessárias uma vez que a atividade de compostos naturais pode sofrer influência de fatores físico-químicos como luz, calor, oxigênio, umidade (MCCLEMENTS, 2010). Muito útil para o cenário exposto, as nanopartículas são uma alternativa efetiva pois, através do processo de nanoencapsulação de compostos, em paralelo à proteção da bioatividade, sua biodisponibilidade também pode ser melhorada por meio da diminuição do tamanho das partículas e, conseqüentemente, sua relação superfície/volume (MEHRNIA et al., 2015). No processo de nanoencapsulação, é necessária a escolha de um encapsulante que apresente características termorreversíveis para a otimização na formulação de fármacos.

Comprimidos de desintegração oral podem utilizar de ampla variedade de compostos ativos, principalmente para o público infantil e geriátrico. Estima-se que o tempo de desintegração dos comprimidos seja menor que um minuto. O principal benefício dos comprimidos de desintegração oral é a melhora na adesão ao tratamento pelo paciente, uma vez que, devido à facilidade de engolir sem a ingestão de água, há diminuição de sabor indesejado bem como, uma dosagem mais precisa quando comparada às fórmulas que se apresentam

líquidas, por exemplo. Por fim, na visão comercial, os sistemas de distribuição de compostos de dissolução rápida podem ser efetivamente usados no gerenciamento do ciclo de vida do produto. Num sistema de distribuição de rápida dissolução há uma diferenciação de produto com benefícios de valor agregado e, portanto, pode ser usado como uma formulação primária ou extensão de linha para um produto existente (LIANG; CHEN, 2001).

Frente aos desafios de mercado e buscando inovação, existe a necessidade de oferecer ao público consumidor um número cada vez maior de produtos para proporcionar a saúde. No caso dos compostos naturais, sua instabilidade precisa ser contornada por meio de técnicas avançadas, como é o caso da nanotecnologia.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Obter berberina nanoencapsulada em uma matriz biocompatível bem como obter comprimidos orodispersíveis contendo a berberina nanoencapsulada.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Nanoencapsular a berberina em Poloxamer 407;
- Caracterizar as nanopartículas por análises térmicas, espectroscópicas e por microscopia eletrônica de transmissão;
- Incorporar as nanopartículas em comprimidos orodispersíveis;
- Caracterizar os comprimidos em relação a propriedades mecânicas e colorimétricas.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1. COMPOSTOS BIOATIVOS

Os produtos vegetais bioativos naturais ganham cada vez mais atenção como alternativa à medicina complementar atuando na prevenção, bem como no manejo de várias doenças incluindo câncer, diabetes e inflamações (GULATI et al., 2015; MUKHERJEE; VENKATESH; PONNUSANKAR, 2010). A crescente demanda do consumidor por autenticidade e saúde natural impulsiona o desenvolvimento de produtos pelas indústrias (CAMPELO et al., 2018; SILVA et al., 2018).

Frutos e outros vegetais contém antioxidantes, compostos fenólicos como flavonoides, ácidos fenólicos antocianinas, vitaminas do tipo E, C, por exemplo, além de carotenoides que contribuem para os efeitos benéficos desses alimentos (ABE et al., 2007; ACHKAR et al., 2013; ANGELO; JORGE, 2007; ARAÚJO et al., 2019; DE LIMA; MÉLO; LIMA, 2002; SILVA et al., 2010). Compostos bioativos são caracterizados por apresentarem metabólitos primários e secundários e podem apresentar vantagens quando comparados às estratégias terapêuticas convencionais, que incluem baixa toxicidade e efeitos colaterais, bem como disponibilidade melhorada e boa razão custo-benefício (BANOŽIĆ; BABIĆ; JOKIĆ, 2020; KUMAR et al., 2020), podendo levar a elevados graus de satisfação dos consumidores (ALMEIDA et al., 2018)

Flavonoides são tidos como compostos polifenólicos presentes em alimentos de origem vegetal, que somam mais de quatro mil tipos, apresentam vastos efeitos biológicos como atividade antimicrobiana (FORMICA.; REGELSON, 1995), antiviral (KAUL; MIDDLETON; OGRA, 1985; ÖZÇELIK; KARTAL; ORHAN, 2011), antiulcerogênico (AKHTAR; AKHTAR; KHAN, 1992; SANNOMIYA et al., 2005), citotóxico (DUMONTET et al., 2004; LURA et al., 2019; SHI et al., 2001) antineoplásico mutagênico (KOSMIDER; OSIECKA, 2004), anti-inflamatório (RATHEE et al., 2009; SERAFINI; PELUSO; RAGUZZINI, 2010), antioxidante (HIDALGO; SÁNCHEZ-MORENO; DE PASCUAL-TERESA, 2010; VAN ACKER et al., 1996) anti-hepatotóxico (CARLO et al., 1999; SOICKE; LENG-PESCHLOW, 1987) anti-hipertensivo (BALASURIYA; RUPASINGHE, 2012; PEREZ-VIZCAINO et al., 2009), hipolipidêmico (FENG et al., 2011; KESHARI et al., 2016; SUDHEESH et al., 1997) e antiplaquetário (KHAN et al., 2018; ZARAGOZÁ et al., 2016).

### 3.2 BERBERINA

A berberina é um alcaloide pentacíclico isoquinolina natural, isolada pela primeira vez em 1917 a partir da espécie *Hydrastis canadensis* L, embora seja possível isolá-la como principal componente de muitas plantas medicinais populares que incluem os gêneros *Berberis*, *Coptis Chiensis*, *Hydrastis*, *Rhizoma coptidis*, *Cortex phellonal* (HABTEMARIAM, 2011, 2013; POTDAR; HIRWANI; DHULAP, 2012). Inicialmente sua aplicação destinou-se à indústria de corantes, mais especificamente ao setor têxtil, por apresentar características fluorescentes e amarelas profundas (SINGH et al., 2010).

De modo geral, a berberina representa auxílio na proteção celular contra estresse oxidativo (GHOLAMPOUR; MOGHADAM; OWJI, 2015), além de diversos efeitos farmacológicos como antimicrobiano (GANSUKH et al., 2017), antidiabético e antioxidante (JABBARZADEH KABOLI et al., 2018), antihiperlipidemia (GU et al., 2015), anti-hipertensivo (LIU et al., 2015), anti-inflamatório (HAO et al., 2017), imunossupressor (YANG et al., 2014), anti-osteoporótico e anti-osteartrítico (ZHOU et al., 2015), agente no manejo de desordem musculoesquelética (WONG; CHIN; IMA-NIRWANA, 2019) e agente anti-influenza (ENKHTAIVAN et al., 2018).

A berberina apresenta natureza multifuncional como composto terapêutico, justificado por seus diversos efeitos sobre as enzimas, receptores e vias de sinalização celular. Empregada em aplicações para diferentes tipos de doenças que incluem hiperlipidemia, diabetes, alterações metabólicas, síndrome do ovário policístico, obesidade, doença hepática gordurosa, doença arterial coronariana (FENG et al., 2019). A berberina apresenta baixa solubilidade em água e conseqüentemente baixa biodisponibilidade. Segundo Li et al. (2014), a berberina aumentou o gasto de energia, limitou o ganho de peso, melhorou a tolerância ao frio, bem como, a atividade do tecido adiposo em ensaios realizados em camundongos obesos, sugerindo seu papel de regulação de balanço energético quando aplicada de modo terapêutico em tratamentos de obesidade.

Embora vários agentes farmacológicos tenham sido desenvolvidos para tratamentos de doenças, a busca pela eficiência das plantas medicinais continua a demandar inovações, resultados significativos e com menores efeitos colaterais, principalmente quando se trata de doenças de alta gravidade que já incluem desgaste físico e emocional dos pacientes. Na medicina, a berberina vem alcançando destaque em pesquisas por ter sido caracterizada como planta intercaladora que afeta região gênica, especificamente a expressão de oncogênico e

tumor de proteínas supressoras, sugerindo estudos e investigações de efeitos potenciais em casos de câncer de mama, por exemplo (KABOLI et al., 2018).

### 3.3 SUPLEMENTOS ALIMENTARES E COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

A RDC nº 243 de 26 de julho de 2018 (BRASIL, 2018), que dispõe requisitos sanitários dos suplementos alimentares, define que suplementos alimentares não são medicamentos, logo não servem para tratar, prevenir ou curar doenças. Os suplementos são destinados a pessoas saudáveis com a finalidade de fornecer nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos em complemento à alimentação.

Esta categoria foi criada em 2018 para garantir o acesso da população a produtos seguros e de qualidade. Foram reunidos como suplementos alimentares os produtos que estavam enquadrados em outros grupos de alimentos e foram definidas regras mais apropriadas aos suplementos alimentares, incluindo limites mínimos e máximos, populações indicadas, constituintes autorizados e alegações com comprovações científicas. Na formulação dos suplementos alimentares, também podem ser adicionados os aditivos permitidos para categoria e os ingredientes de uso tradicional em alimentos utilizados para dar sabor, cor, aroma, consistência ou volume.

Comprimidos orodispersíveis (ODTs) são fórmulas farmacêuticas sólidas de uso oral, desenvolvidas para oferecer maior conforto e eficiência de dosagem aos pacientes. Apresentam fraca resistência mecânica devido sua alta porosidade adquirida por meio do processo de liofilização (PABARI; RAMTOOLA, 2012). O diferencial dos comprimidos orodispersíveis consiste na rápida desintegração oral sem a necessidade de ingestão de água, sendo apenas o contato com a saliva suficiente para liberar a droga ou bioativo, promovendo maior e mais rápida absorção na parte superior do trato gastrointestinal (BRNIAK; MAŠLAK; JACHOWICZ, 2015; PABARI; RAMTOOLA, 2012). Lura et al., (2019) reportam um estudo para avaliar o desenvolvimento de mini comprimidos orodispersíveis para uso pediátrico, comparando duas diferentes composições (isomalte e um coprocessado a base de manitol) motivado pelas autoridades europeias que estabeleceram por meio de regulamento o incentivo e permissão de pesquisas de alta qualidade destinada às crianças (EUROPEU, 2006).



### 3.4 NANOTECNOLOGIA

A nanotecnologia surgiu como um avanço tecnológico para desenvolver e transformar o setor agroalimentar, com potencial para aumentar a produção global de alimentos, seu valor nutricional, qualidade e segurança dos alimentos (JAMPÍLEK; KRÁL'OVÁ, 2015). A aplicação da nanotecnologia no setor de alimentos é considerada uma inovação nas características macromoleculares dos alimentos o que inclui textura, sabor, atributos sensoriais, coloração, resistência, processabilidade e estabilidade durante o prazo de validade, levando a um grande número de novos produtos (CHEN et al., 2010). Caracteriza-se por nanomaterial um material na forma particulada onde 50% ou mais das partículas na distribuição de tamanho apresentem dimensão externa entre 1 a 100 nanômetros (EUROPEU, 2012). Nanomateriais projetados podem ser classificados como inorgânicos, orgânicos e materiais combinados quando projetados para aplicação na agricultura, ração ou alimentação. Os alimentos contêm naturalmente ingredientes orgânicos nanoestruturados, como é o caso das proteínas, carboidratos e gorduras sendo que, geralmente agrupam-se em estruturas de ordem superior. Os mesmos materiais também podem servir para constituir produtos comestíveis, polímeros ou nanoencapsulados e nanoemulsões (PETERS et al., 2016).

Uma das principais aplicações da nanotecnologia é o nanoencapsulação de compostos bioativos para fins alimentícios ou farmacêuticos, haja vista que o processo de nanoencapsulação oferece proteção ao composto bioativo e o aprimoramento da sua biodisponibilidade (MEHRNIA et al., 2015). O uso de nanopartículas poliméricas biodegradáveis tem atraído interesse dos campos alimentícios e farmacêuticos devido as propriedades favoráveis, como boa biocompatibilidade, fácil design e preparação, variações estruturais e interessantes caracteres biomiméticos. Uma grande vantagem no campo de portadores bioativos inteligentes é que as nanopartículas de polímeros podem fornecer compostos bioativos diretamente no local de ação pretendido (FARIDI ESFANJANI; JAFARI, 2016).

Os sistemas de nanoencapsulação oferecem inúmeros benefícios, incluindo a facilidade de manuseio, maior estabilidade, proteção contra a oxidação, retenção dos ingredientes voláteis, liberação controlada desencadeada pela umidade ou pelo pH, entrega consecutiva de vários ingredientes ativos, mudança nas características de sabor e a percepção sensorial de longa duração (EZHILARASI et al., 2013). Também podem ser utilizados como alternativa para maximizar a solubilidade de outros bioativos fracamente solúveis ou insolúveis em água por

diminuir o tamanho das partículas e aumentar a superfície de contato com o meio eluente. O uso de nanopartículas poliméricas biodegradáveis atrai grande interesse devido às propriedades como biocompatibilidade, fácil desempenho e preparação, variações na estrutura e interessantes caracteres biomiméticos (AUGUSTIN; SANGUANSRI, 2015; JONES; LEROUX, 1999).

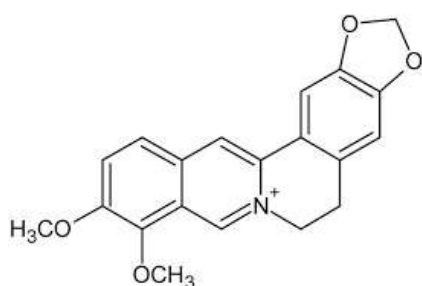
As técnicas utilizadas para obtenção de nanopartículas tem evoluído ao longo dos anos. Inicialmente as dispersões sólidas tratavam apenas de uma estratégia para melhorar a biodisponibilidade oral de drogas insolúveis em água, reduzindo o tamanho das partículas do medicamento ao mínimo absoluto e, portanto, melhorando as características como molhabilidade e biodisponibilidade. Recentemente, foi demonstrado que o perfil de dissolução pode ser melhorado se o encapsulante tem atividade superficial, como surfactantes, misturas de polímeros e surfactantes como transportadores (VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

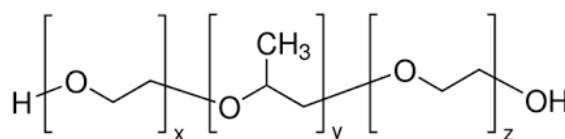
### 4.1 MATERIAIS

Kolliphor® Poloxamer 407 (massa molar de 12.000 g.gmol<sup>-1</sup>, Sigma-Aldrich) foi utilizado como encapsulante e Tween 80 P.S. (Dinâmica) foi utilizado como surfactante. Cloreto de berberina (99,8% de pureza, Sigma-Aldrich) e álcool etílico (Vetec, 99,5% de pureza) foram utilizados conforme recebidos. Brometo de potássio (KBr, grau espectroscópico, Sigma-Aldrich) foi utilizado nas análises de caracterização. Uma base comercial (Orotab) foi utilizada como excipiente na obtenção dos comprimidos orodispersíveis. A Figura 1 apresenta as estruturas químicas da berberina e do Poloxamer.

Figura 1. Estruturas químicas (a) da berberina e (b) do Poloxamer 407.



(a) Estrutura Química Berberina  
Fonte: Sigma-Aldrich



(b) Estrutura Química Poloxamer 407  
Fonte: Sigma-Aldrich

### 4.2 INTERAÇÃO ENTRE O POLOXAMER 407 E O CLORETO DE BERBERINA

A avaliação quantitativa da interação entre o Poloxamer 407 e o cloreto de berberina foi realizada através de sucessivas adições de pequenas quantidades de Poloxamer 407 a uma solução de cloreto de berberina em etanol de acordo com Karavas et al., (2006). Os espectros de ultravioleta-visível (OceanOptics, Red Tide USB 650 UV) foram obtidos utilizando cubeta de quartzo de 1 cm de caminho óptico. Diferentes proporções mássicas de Poloxamer 407 e cloreto de berberina foram preparadas em triplicata e os espectros foram obtidos em 350 nm em duplicata. A intensidade da interação foi quantificada pelo fator de correlação normalizado F (Equação 1).

$$F = \frac{A - A_0}{A_0} \quad \text{Equação 1}$$

A e  $A_0$  correspondem às absorbâncias máximas no comprimento de onda de 350 nm das soluções de Poloxamer 407 contendo cloreto de berberina e da solução de cloreto de berberina, respectivamente.

#### 4.3 OBTENÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS

Para a obtenção das nanopartículas, utilizou-se a técnica de dispersão sólida, onde o composto bioativo e o material encapsulante encontram-se solubilizados em um líquido comum e, após sua eliminação, o bioativo apresenta-se molecularmente disperso em uma matriz polimérica.

O método utilizado foi aquele descrito por Silva et al., (2019) com algumas modificações. Poloxamer 407 (3,600 g), Tween 80 (0,036 g) foram dissolvidos em etanol (150 mL) por 10 minutos a 50 °C. Após esse tempo, berberina (0,360 g) foi adicionada e dissolvida por 5 minutos. A solução foi sonicada (Fisher Scientific, 120 W, ponteira de 1/8”) por 3 minutos (30 segundos de agitação e 10 segundos de pausa) imerso em banho de gelo. A eliminação do solvente ocorreu em estufa de circulação forçada a 50 °C por 18 horas. As amostras foram então acondicionadas em frascos protegidos da luz e armazenados a 10 °C.

#### 4.4 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS

Avaliou-se o estado físico das nanopartículas por Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC, Perkin Elmer 400). Aproximadamente 10 mg de cada amostra (cloreto de berberina, Poloxamer 407, nanopartículas e mistura física) foram acondicionadas em porta-amostras de alumínio fechadas, com taxa de aquecimento de 10 °C min<sup>-1</sup>, em uma faixa de temperatura de 0 a 350 °C e com fluxo de nitrogênio gasoso de 100 mL min<sup>-1</sup>.

A análise de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR, Shimadzu, IR Affinity-1) foi realizada a partir da preparação de pastilhas de KBr seco (aproximadamente 100 mg) e amostra (aproximadamente 10 mg), com 32 varreduras acumuladas, resolução de  $2\text{ cm}^{-1}$  na faixa de  $4000$  a  $400\text{ cm}^{-1}$ .

Para a análise de difração de raios-X (DRX) utilizou-se de um difratômetro (Bruker, D8 Advance), foi realizada a uma taxa de  $5,9^\circ\text{ min}^{-1}$  com radiação de Cu-K $\alpha$  gerada a 40 KV e 35 mA, variando de  $3^\circ$  a  $60^\circ$  ( $2\theta$ ).

A caracterização morfológica das nanopartículas foi feita utilizando microscopia eletrônica de transmissão (TEM; JEOL modelo JEM 2100, 200 kV). Amostras diluídas foram gotejadas em suportes de cobre de 300 mesh cobertas de parlódio e secas em temperatura ambiente.

#### 4.5 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS ORODISPERSÍVEIS

Os comprimidos orodispersíveis foram obtidos pela mistura do excipiente (base comercial) e as nanopartículas nas proporções desejadas definidas com base em testes preliminares (Tabela 1) e prensados num tableteiro sublingual (Color Plus 120 Caps, Ideal Equipamentos). Os comprimidos foram levados ao forno a  $100\text{ C}$  por 10 minutos, sendo depois disso acondicionados em blisters individuais.

Tabela 1. Formulação utilizada na obtenção dos comprimidos orodispersíveis.

<b>Concentração de Nanopartículas (%m)</b>	<b>Massa teórica de excipiente (mg)*</b>	<b>Massa teórica de nanopartículas (mg)*</b>	<b>Massa teórica de berberina (mg)**</b>
<b>0</b>	190,0	0,0	0,0
<b>1</b>	188,4	1,6	0,133
<b>3</b>	185,0	5,0	0,417
<b>10</b>	174,0	16,0	1,333
<b>20</b>	152,0	38,0	3,167

\* massa teórica em cada comprimido.

\*\* massa teórica de berberina presente nas nanopartículas acrescentadas aos comprimidos.

Fonte: Autoria Própria

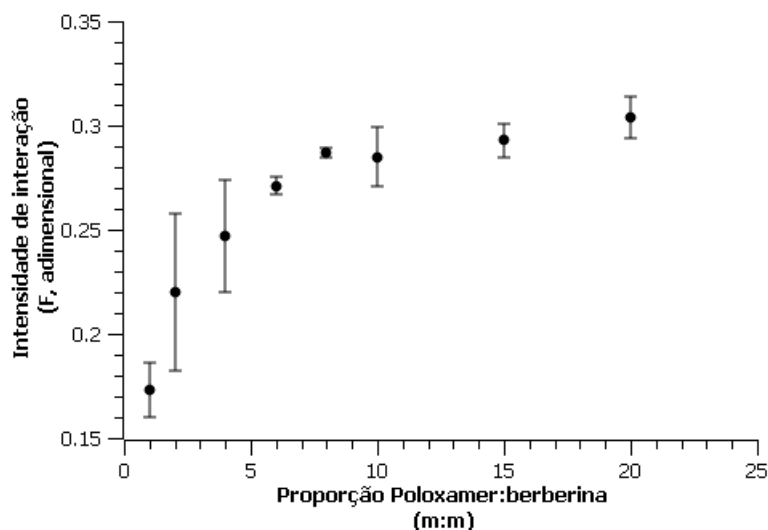
As propriedades mecânicas dos comprimidos foram avaliadas em texturômetro (TA.XT Express, Stable Micro Systems), probe de compressão em forma de disco de 35 mm de diâmetro e uma célula de carga 10 kg utilizando velocidade de retorno de  $5 \text{ mm.s}^{-1}$ , distância de penetração de 20 mm e força de contato de 0,1961 N. Foram analisadas 12 amostras de cada formulação e os parâmetros avaliados foram fraturabilidade, dureza, consistência e coesividade. Os comprimidos foram submetidos ao teste de cor, utilizando-se um colorímetro (Konica Minolta CR-400) determinando os parâmetros de luminosidade ( $L^*$ ); coordenada amarelo/azul  $b^*$  (valores positivos indicando amarelo e negativos indicando azul) e Chroma ( $C^*$ ).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 5.1 INTERAÇÃO ENTRE O POLOXAMER 407 E O CLORETO DE BERBERINA

A Figura 2 apresenta os dados de interação entre o Poloxamer 407 e o cloreto de berberina no comprimento de onda de 350 nm.

Figura 2. Intensidade de interação entre o Poloxamer 407 e o cloreto de berberina.



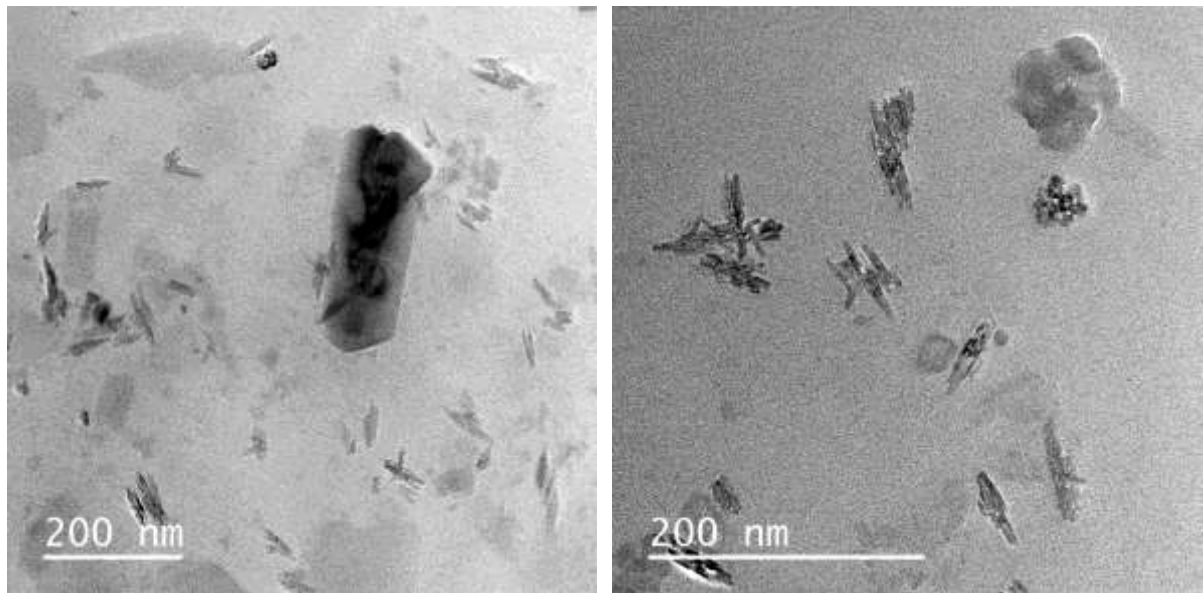
Fonte: Autoria própria.

Observa-se na Figura 2, que a resposta de interação estabilizou a partir da proporção 8:1 (m:m), dessa forma foi selecionada a proporção de 10:1 (m:m) como um fator de segurança. Segundo Vo et al. (2013), dispersões sólidas podem ser classificadas em soluções e suspensões sólidas de acordo com as interações intermoleculares entre o fármaco e o carreador hidrofílico. Os polímeros, sejam de síntese completa ou à base de produtos naturais apresentam elevada solubilidade em água e conseqüentemente melhoram a molhabilidade do fármaco quando as dispersões sólidas são dispersas em água.

## 5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS

A Figura 3 apresenta as imagens de microscopia eletrônica de transmissão (TEM) das nanopartículas contendo berberina. A Figura 4 apresenta os termogramas de Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC) para as nanopartículas bem como para o Poloxamer 407 (P407), a berberina e as nanopartículas, além da mistura física (MF) obtida pela mistura manual de P407 e berberina na mesma proporção mássica encontrada nas nanopartículas.

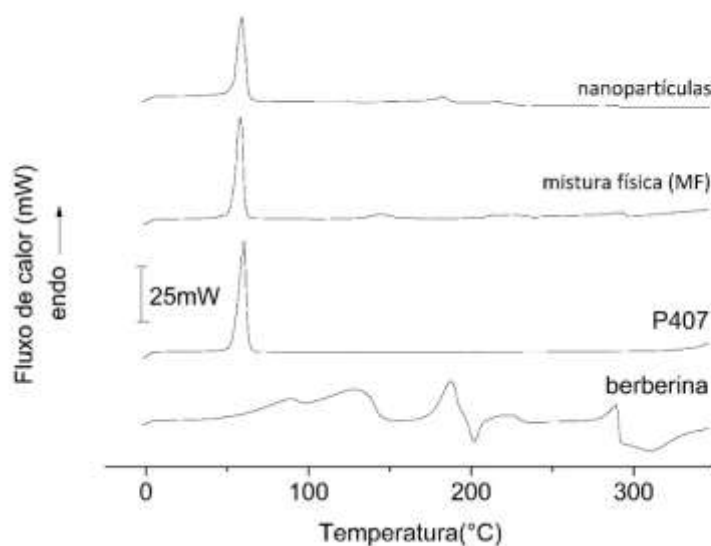
Figura 3. Imagens de microscopia eletrônica de transmissão das nanopartículas contendo berberina nanoencapsulada.



Fonte: Autoria própria.



Figura 4. Termogramas obtidos por Calorimetria Diferencia de Varredura para a nanopartículas o Poloxamer 407 (P407), a berberina e as nanopartículas, além da mistura física (MF).



Fonte: Autoria própria.

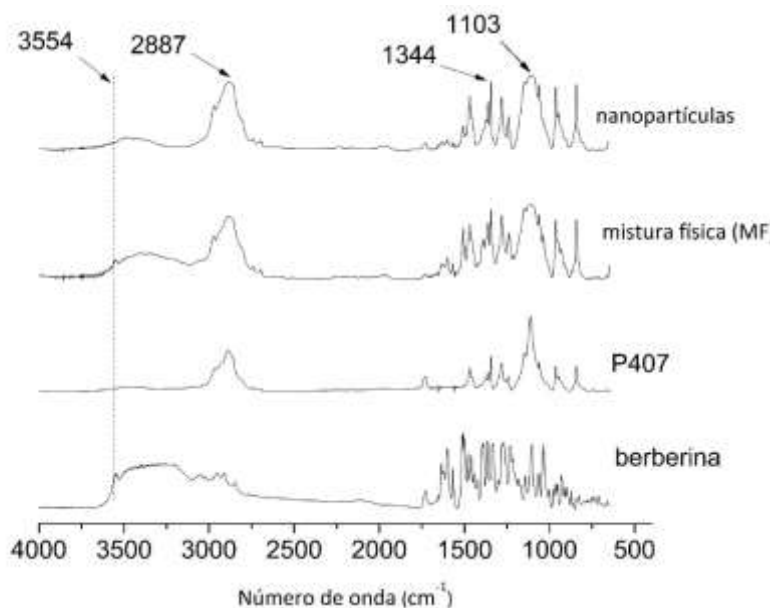
As imagens da Figura 3 demonstram que foram formadas partículas nanométricas de berberina, com tamanhos da ordem de 100 nanômetros. Estas aparecem com o formato de bastões ou espículas sugerindo uma estrutura semicristalina.

Enquanto na Figura 4 ficam evidentes que, a temperatura de fusão do Poloxamer 407 foi encontrada em cerca de 55 °C, enquanto para berberina a temperatura de fusão apresentou-se em aproximadamente 99 °C com um pico endotérmico em aproximadamente 196 °C, seguido de um exotérmico intenso em aproximadamente 200 °C, por fim, observou-se um pico exotérmico em aproximadamente 288 °C provavelmente referente à sua degradação. Battu et al., (2010) reportaram a temperatura de fusão endotérmica em 196 °C para berberina. Zhang et al., (2014) observaram picos específicos em 78 °C e 126,6 °C referentes à desidratação do composto, seguido de intenso pico endotérmico em 192,5 °C. Para a mistura física, observou-se menor número de eventos térmicos, enquanto para as nanopartículas esses picos não foram encontrados. Isso sugere que a berberina foi encapsulada na matriz polimérica do Poloxamer 407.

A Figura 5 apresenta os espectros de infravermelho (FTIR) para a berberina, o Poloxamer 407 (P407) e, as nanopartículas contendo berberina (P407-BER), incluindo as

misturas físicas (MF) produzidas na mesma proporção mássica de encapsulante e berberina encontrada nas nanopartículas.

Figura 5. Espectros de FTIR da berberina, Poloxamer 407 (P407), mistura física (MF) e nanopartículas.

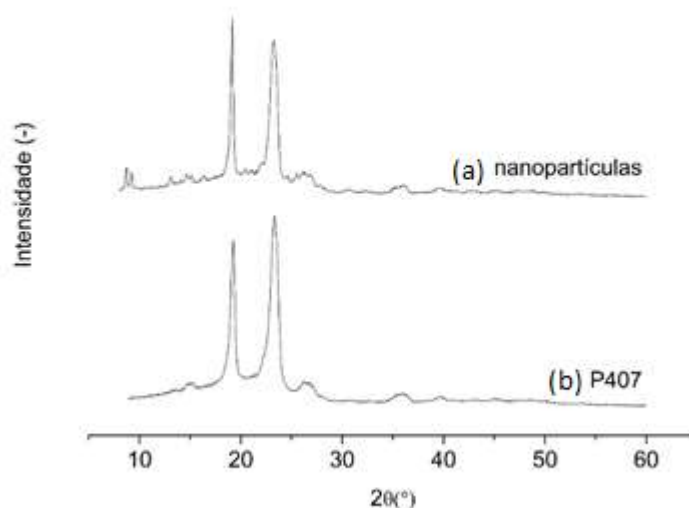


Fonte: Autoria própria.

Os espectros de FTIR demonstrados na Figura 5 foram obtidos a fim de verificar as principais bandas de absorção dos componentes da matriz polimérica e no composto bioativo. A berberina apresentou bandas de absorção em aproximadamente  $3000\text{ cm}^{-1}$  indicando as ligações hidrocarbonetos, além de típica absorção entre  $1500\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$  atribuídas às vibrações aromáticas (C=C, C=N). O polímero exibiu bandas de absorção em aproximadamente  $2900\text{ cm}^{-1}$  (C-H) e  $1110\text{ cm}^{-1}$  (C-O). As bandas de absorção observadas corroboram com os valores reportados na literatura (BATTU et al., 2010; ZHANG et al., 2014).

A Figura 6 apresenta os padrões de difração de Raios-X (a) das nanopartículas contendo berberina e (b) o encapsulante (Poloxamer 407).

Figura 6. Padrões de Difração de Raios-X para (a) Nanopartículas (P 407-Berberina) e (b) P407.



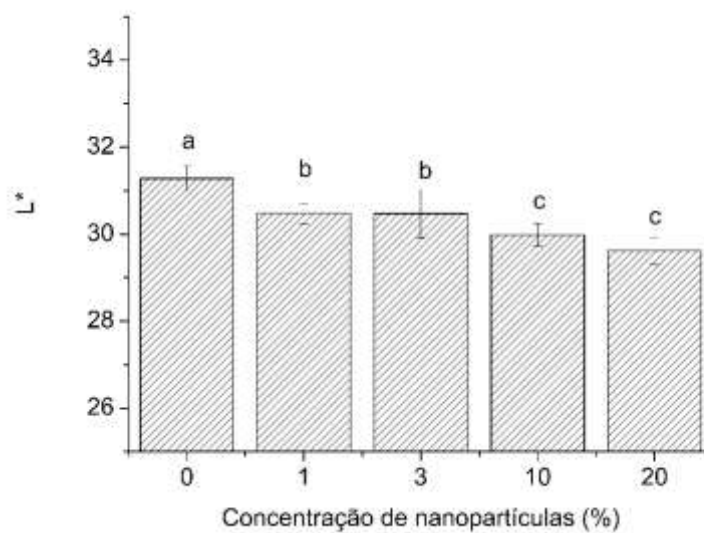
Fonte: Autoria própria.

Os difratogramas apresentados na Figura 6 evidenciaram natureza cristalina por apresentar picos estreitos, corroborando com os resultados encontrados nas análises de DSC e FTIR. Ao comparar as imagens obtidas para Poloxamer 407 e as nanopartículas fica evidente a existência de um pico próximo a  $2\theta = 10^\circ$  que nas nanopartículas encapsuladas de berberina e ocorre uma diminuição da intensidade do pico próximo a  $23^\circ$ , quando relacionado ao pico obtido para Poloxamer 407. Em paralelo, a intensidade do pico em  $20^\circ$  é nitidamente aumentada nas nanopartículas frente ao observado para o Poloxamer 407. Estas alterações podem estar relacionadas a mudanças na organização molecular evidenciando formação de complexo de inclusão.

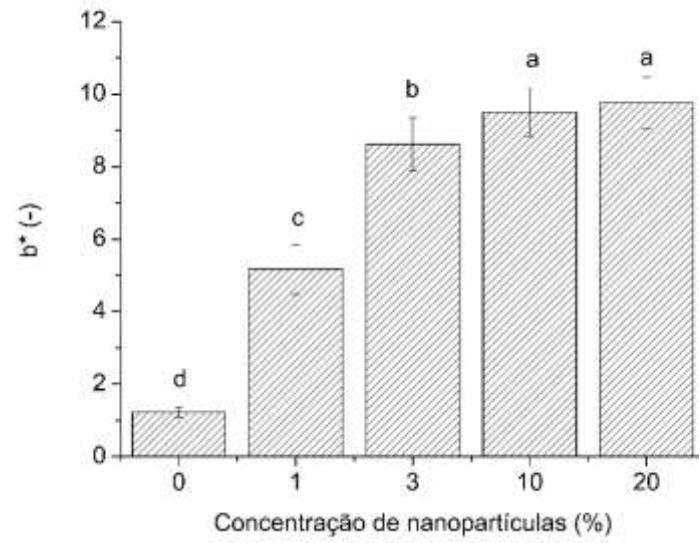
### 5.3 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPRIMIDOS ORODISPESÍVEIS

As Figuras 7 e 8 apresentam os resultados de cor e de textura, respectivamente, para os comprimidos orodispersíveis sem adição das nanopartículas (0%) e com adição de 1, 3, 10 e 20 % em massa de nanopartículas contendo berberina.

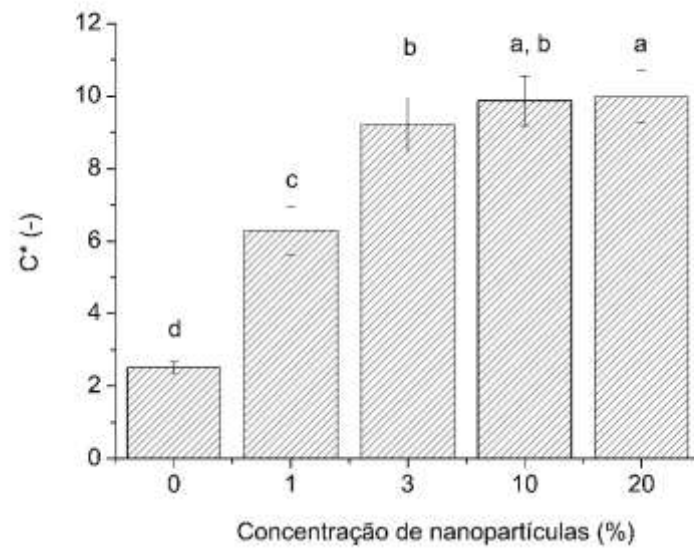
Figura 7. Valores dos parâmetros L\*, b\* e C\* dos comprimidos orodispersíveis com diferentes concentrações de nanopartículas de berberina.



(a) Luminosidade (L\*).



(b) Parâmetro amarelo/azul  $b^*$ .

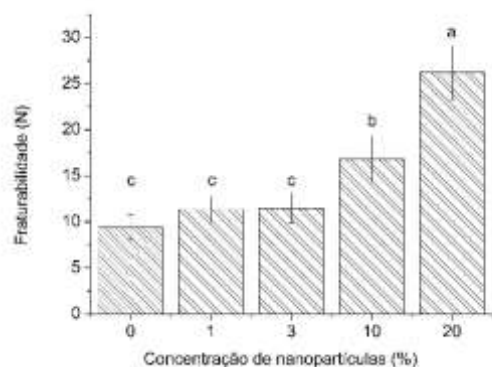


(c) Chroma ( $C^*$ ).

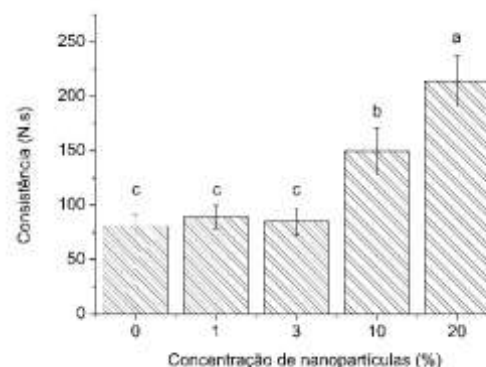
\*Letras diferentes indicam diferença significativa detectada pelo teste de Tukey,  $p < 0.05$ .

Fonte: Autoria própria.

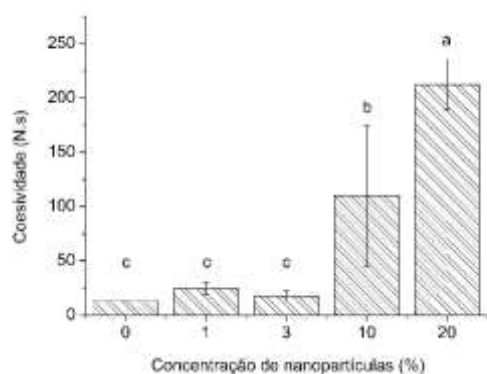
Figura 8. Valores dos parâmetros fraturabilidade, consistência, coesividade e dureza dos comprimidos orodispersíveis



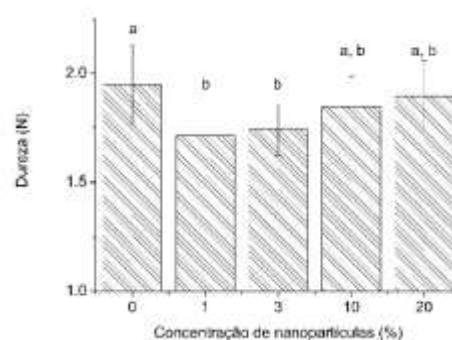
(a) Fraturabilidade.



(b) Consistência.



(c) Coesividade.



(d) Dureza.

\* Letras diferentes indicam diferença significativa detectada pelo teste de Tukey,  $p < 0.05$ .

Fonte: Autoria própria.

Avaliando a Figura 7, nota-se que houve diminuição da luminosidade dos comprimidos com o aumento da concentração de nanopartículas adicionada, bem como ocorreu aumento dos valores de Chroma, que indicam a intensidade de cor de uma forma geral. Observou-se também um aumento significativo no parâmetro  $b^*$  no sentido positivo, indicando aumento na tonalidade amarela para concentração de nanopartículas acima de 3%.

Nos comprimidos avaliados, observou-se que a concentração de composto bioativo berberina foi proporcional ao aumento dos valores para os parâmetros de fraturabilidade, coesividade e consistência conforme demonstra a Figura 8. Sabe-se que a consistência corresponde à área de força do pico registrada e a coesão representa a função direta da

quantidade de trabalho necessária para romper as ligações internas, vindo a demonstrar o grau de deformação antes da fratura (LIU; XU; GUO, 2007). Para coesividade, foram observados valores similares para o branco e comprimidos contendo 1% e 3 % de berberina nanoencapsulada, bem como observou-se um aumento significativo neste parâmetro quando a concentração aumentou para 10% e 20%. O mesmo comportamento foi encontrado para a fraturabilidade e consistência. A dureza não apresentou resultados muito significativos frente as diferentes concentrações de nanopartículas de berberina adicionadas aos comprimidos orodispersíveis.

Lura et al. (2019) ressaltam a importância da avaliação de textura haja vista a correlação estabelecida com a aceitabilidade pelo consumidor, que associa altos escores de patabilidade, sabor doce e longo tempo de desintegração à facilidade de adesão ao produto. Similarmente Casian et al. (2018) destacam a necessidade de escolha precisa de carga ou proporção correta para que o tempo de desintegração oral e a sensação bucal não sobram interferência.

Nos testes de força de ruptura radial avalia-se parâmetros como a resistência a ruptura e/ou esmagamento, enquanto a fraturabilidade compõe os critérios de avaliação de qualidade dos comprimidos mastigáveis (JAMRÓZ et al., 2017). Além disso, apresenta que a resistência a perfuração é um requisito para garantir a eficiência desde a produção, no armazenamento no manuseio dos produtos (SPEER et al., 2019) .

Os resultados de cor e textura sugerem que o valor de 3% pode ser considerado promissor para a obtenção dos comprimidos orodispersíveis, embasando futuros trabalhos envolvendo a análise sensorial do produto.

## 6 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

A técnica de encapsulação denominada de dispersão sólida foi eficiente para a nanoencapsulação da berberina, evidenciado como proporção ótima 10:1 (m:m) de Poloxamer 407 em relação à berberina. Pode-se ainda afirmar esta eficiência através dos resultados obtidos tanto na microscopia onde observou-se a formação de estruturas com formato bastonete, sugerindo estruturas semicristalinas e também nas análises de DSC, DRX e FTIR, quando os resultados reportados são semelhantes aos valores de literatura.

Na caracterização dos comprimidos orodispersíveis contendo as nanopartículas, os resultados demonstraram a eficiência da técnica, onde a avaliação instrumental de cor mostrou aumento no parâmetro  $L^*$  indicando aumento na tonalidade amarela correspondente ao amarelo conforme o aumento da concentração das nanopartículas, sabendo-se tratar da cor característica do cloreto de berberina. Além disso, notou-se que a concentração de composto bioativo berberina foi diretamente proporcional ao aumento dos valores para os parâmetros de fraturabilidade, coesão e consistência, obtidos através de texturômetro. Esses aspectos podem contribuir para a comercialização e aceitação por diferentes públicos a novos produtos inseridos no mercado. Os resultados sugeriram que é mais promissora a concentração de 3% de berberina nanoencapsulada a ser adicionada aos comprimidos orodispersíveis.

Como sugestões para trabalhos futuros, pode-se avaliar a encapsulação da berberina em conjunto com composto protetor frente à absorção (para a berberina são utilizados alguns ácidos, principalmente o ácido cáprico). Também é possível submeter os comprimidos a meios contendo baixos valores de pH, analisando a proteção que a nanoencapsulação promove à berberina, além de submeter a berberina encapsulada à estresse térmico e de luz para verificar a estabilidade. A análise da ação da glicoproteína-P sobre a berberina encapsulada também pode ser verificada, verificando sua absorção. E por fim, aplicar a berberina encapsulada em um alimento.



## 7 REFERÊNCIAS

- ABE, L. T. et al. Compostos fenólicos e capacidade antioxidante de cultivares de uvas *Vitis labrusca* L. e *Vitis vinifera* L. **Ciencia e Tecnologia de Alimentos**, v. 27, n. 2, p. 394–400, 2007.
- ACHKAR, M. T. et al. Propriedade Antioxidante de Compostos Fenólicos: Importância Na Dieta e Na Conservação de Alimentos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 11, n. 2, p. 398–406, 2013.
- AKHTAR, M. S.; AKHTAR, A. H.; KHAN, M. A. Antiulcerogenic effects of oicum basilicum extracts, volatile oils and flavonoid glycosides in albino rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 30, n. 2, p. 97–104, 1992.
- ALMEIDA, M. DE et al. Evaluation of the in vivo acute antiinflammatory response of curcumin-loaded nanoparticles. **Food e Function**, v. 9, p. 440–449, 2018.
- ANGELO, P. M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos - Uma breve revisão. **Revista do Instituto Adolfo Lutz**, v. 66, n. 1, p. 1–9, 2007.
- ARAÚJO, R. S. D. R. et al. Bioactive compounds and antioxidant activity three fruit species from the Brazilian Cerrado. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 41, n. 3, p. 0–2, 2019.
- AUGUSTIN, M. A.; SANGUANSRI, L. Challenges and Solutions to Incorporation of Nutraceuticals in Foods. **Annual Review of Food Science and Tecnology**, n. November 2014, p. 1–15, 2015.
- BALASURIYA, N.; RUPASINGHE, H. P. V. Antihypertensive properties of flavonoid-rich apple peel extract. **Food Chemistry**, v. 135, n. 4, p. 2320–2325, 2012.
- BANOŽIĆ, M.; BABIĆ, J.; JOKIĆ, S. Recent advances in extraction of bioactive compounds from tobacco industrial waste-a review. **Industrial Crops and Products**, v. 144, n. November 2019, 2020.
- BATTU, S. K. et al. Physicochemical characterization of berberine chloride: A perspective in the development of a solution dosage form for oral delivery. **AAPS PharmSciTech**, v. 11, n. 3, p. 1466–1475, 2010.
- BRNIAK, W.; MAŠLAK, E.; JACHOWICZ, R. Orodispersible films and tablets with prednisolone microparticles. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 75, n. April,

p. 81–90, 2015.

CAMPELO, P. H. et al. Stability of lime essential oil microparticles produced with protein-carbohydrate blends. **Food Research International**, v. 105, p. 936–944, 2018.

CARLO, G. DI et al. Bowler, Shaun, David M. Farrell, and Richard S. Katz. 1999. “Party Cohesion, Party Discipline, and.PDF. **Life Sciences**, v. 65, n. 4, p. 337–353, 1999.

CASIAN, T. et al. Assessment of oral formulation-dependent characteristics of orodispersible tablets using texture profiles and multivariate data analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 152, p. 47–56, 2018.

DE LIMA, V. L. A. G.; MÉLO, E. DE A.; LIMA, D. E. D. S. Fenólicos e carotenóides totais EM pitanga. **Scientia Agricola**, v. 59, n. 3, p. 447–450, 2002.

DUMONTET, V. et al. Cytotoxic flavonoids and  $\alpha$ -pyrones from *Cryptocarya obovata*. **Journal of Natural Products**, v. 67, n. 5, p. 858–862, 2004.

ENKHTAIVAN, G. et al. Berberine-piperazine conjugates as potent influenza neuraminidase blocker. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 119, p. 1204–1210, 2018.

EUROPEU, P. E C. Regulation (EC) No1901/2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC and Regulation (EC) No. OJ. (L378) 27/12/2006:1–19. 726/2004. **Official Journal of the European Union**, v. L, n. 378/1, p. 1–19, 2006.

EUROPEU, P. E C. Regulation (EU) N° 528/2012 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL- concerning the making available on the market and use of biocidal products. **Official Journal of the European Union**, n. L167, p. 1–123, 2012.

EZHILARASI, P. N. et al. Nanoencapsulation Techniques for Food Bioactive Components: A Review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 6, n. 3, p. 628–647, 2013.

FARIDI ESFANJANI, A.; JAFARI, S. M. Biopolymer nano-particles and natural nano-carriers for nano-encapsulation of phenolic compounds. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 146, p. 532–543, 2016.

FENG, L. J. et al. Hypolipidemic and antioxidant effects of total flavonoids of *Perilla frutescens* leaves in hyperlipidemia rats induced by high-fat diet. **Food Research International**, v. 44, n. 1, p. 404–409, 2011.

FENG, X. et al. Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: From mechanisms to

- therapeutics. **Theranostics**, v. 9, n. 7, p. 1923–1951, 2019.
- FORMICA.; REGELSON, J. W. Review of the Biology of Quercetin and Related Bioflavonoids. **Fd Chemistry Toxic**, v. 33, n. 12, p. 1061–1080, 1995.
- GANSUKH, E. et al. Nature nominee quercetin's anti-influenza combat strategy—Demonstrations and remonstrations. **Reviews in Medical Virology**, v. 27, n. 3, p. 1–14, 2017.
- GHOLAMPOUR, F.; MOGHADAM, S. M. F.; OWJI, M. S. Berberine Improves Kidney Injury Following Renal Ischemia Reperfusion in Rats. **International Journal of Zoological Research**, v. 11, p. 9–18, 2015.
- GU, S. et al. A metabolomic and pharmacokinetic study on the mechanism underlying the lipid-lowering effect of orally administered berberine. **Molecular BioSystems**, v. 11, n. 2, p. 463–474, 2015.
- GULATI, V. et al. Exploring the anti-diabetic potential of Australian Aboriginal and Indian Ayurvedic plant extracts using cell-based assays. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1–11, 2015.
- HABTEMARIAM, S. The therapeutic potential of *Berberis darwinii* Stem-bark: Quantification of berberine and in vitro evidence for Alzheimer's disease therapy. **Natural Product Communications**, v. 6, n. 8, p. 1089–1090, 2011.
- HABTEMARIAM, S. The Hidden Treasure in Europe's Garden Plants: Case Examples; *Berberis darwinii* and *Berginia cordifolia*. **Medicinal & Aromatic Plants**, v. 02, n. 04, 2013.
- HAO, J. et al. Berberine affects osteosarcoma via downregulating the caspase-1/IL-1 $\beta$  signaling axis. **Oncology Reports**, v. 37, n. 2, p. 729–736, 2017.
- HIDALGO, M.; SÁNCHEZ-MORENO, C.; DE PASCUAL-TERESA, S. Flavonoid-flavonoid interaction and its effect on their antioxidant activity. **Food Chemistry**, v. 121, n. 3, p. 691–696, 2010.
- JABBARZADEH KABOLI, P. et al. Antitumor effects of berberine against EGFR, ERK1/2, P38 and AKT in MDA-MB231 and MCF-7 breast cancer cells using molecular modelling and in vitro study. **Pharmacological Reports**, v. 71, n. 1, p. 13–23, 2018.
- JAMPÍLEK, J.; KRÁL'OVÁ, K. Application of Nanotechnology in Agriculture and Food Industry, Its Prospects and Risks. **Ecological Chemistry and Engineering S**, v. 22, n. 3, p. 321–361, 2015.

- JAMRÓZ, W. et al. 3D Printed Orodispersible Films with Aripriorazole. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, v. 533, p. 413-420, 2017.
- JONES, M.; LEROUX, J. Polymeric micelles : a new generation of colloidal drug carriers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 48, p. 101–111, 1999.
- KARAVAS, E. et al. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 63, n. 2, p. 103–114, 2006.
- KAUL, T. N.; MIDDLETON, E.; OGRA, P. L. Antiviral effect of flavonoids on human viruses. **Journal of Medical Virology**, v. 15, n. 1, p. 71–79, 1985.
- KESHARI, A. K. et al. Isolated flavonoids from Ficus racemosa stem bark possess antidiabetic, hypolipidemic and protective effects in albino Wistar rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 181, p. 252–262, 2016.
- KHAN, H. et al. Evidence and prospective of plant derived flavonoids as antiplatelet agents: Strong candidates to be drugs of future. **Food and Chemical Toxicology**, v. 119, p. 355–367, 2018.
- KOSMIDER, B.; OSIECKA, R. Flavonoid compounds: A review of anticancer properties and interactions with cis-diamminedichloroplatinum(II). **Drug Development Research**, v. 63, n. 4, p. 200–211, 2004.
- KUMAR, R. et al. Berberine induces dose-dependent quiescence and apoptosis in A549 cancer cells by modulating cell cyclins and inflammation independent of mTOR pathway. **Life Sciences**, v. 244, p. 117346, 2020.
- LI, Z. et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of Berberine in the treatment of diabetes mellitus. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, 2014.
- LIANG, A. C.; CHEN, L. H. Fast-dissolving intraoral drug delivery systems. **Ashey Publications Ltd**, p. 981–986, 2001.
- LIU, H.; XU, X. M.; GUO, S. D. Rheological, texture and sensory properties of low-fat mayonnaise with different fat mimetics. **LWT - Food Science and Technology**, v. 40, n. 6, p. 946–954, 2007.
- LIU, L. et al. Berberine improves endothelial function by inhibiting endoplasmic reticulum

stress in the carotid arteries of spontaneously hypertensive rats. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 458, n. 4, p. 796–801, 2015.

LURA, A. et al. New orodispersible mini-tablets for paediatric use – A comparison of isomalt with a mannitol based co-processed excipient. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 572, p. 118804, 2019.

MCCLEMENTS, D. J. Design of Nano-Laminated Coatings to Control Bioavailability of Lipophilic Food Components. **Journal of Food Science**, v. 75, n. 1, p. 30–42, 2010.

MEHRNIA, M. et al. Crocin Loaded Nano-emulsions: Factors Affecting Emulsion properties in Spontaneous Emulsification. **International Journal of Biological Macromolecules**, 2015.

MUKHERJEE, P. K.; VENKATESH, P.; PONNUSANKAR, S. Ethnopharmacology and integrative medicine-Let the history tell the future. **Journal of Ayurveda and Integrative Medicine**, v. 1, n. 2, p. 100–109, 2010.

ÖZÇELİK, B.; KARTAL, M.; ORHAN, I. Cytotoxicity, antiviral and antimicrobial activities of alkaloids, flavonoids, and phenolic acids. **Pharmaceutical Biology**, v. 49, n. 4, p. 396–402, 2011.

PABARI, R. M.; RAMTOOLA, Z. Effect of a disintegration mechanism on wetting, water absorption, and disintegration time of orodispersible tablets. **Journal of Young Pharmacists**, v. 4, n. 3, p. 157–163, 2012.

PEREZ-VIZCAINO, F. et al. Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. **Pharmacological Reports**, v. 61, n. 1, p. 67–75, 2009.

PETERS, R. J. B. et al. Nanomaterials for products and application in agriculture, feed and food. **Trends in Food Science and Technology**, v. 54, p. 155–164, 2016.

POTDAR, D.; HIRWANI, R. R.; DHULAP, S. Phyto-chemical and pharmacological applications of *Berberis aristata*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 5, p. 817–830, 2012.

RATHEE, P. et al. Mechanism of action of flavonoids as anti-inflammatory agents: A review. **Inflammation and Allergy - Drug Targets**, v. 8, n. 3, p. 229–235, 2009.

SANNOMIYA, M. et al. Flavonoids and antiulcerogenic activity from *Byrsonima crassa* leaves extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, n. 1, p. 1–6, 2005.

SERAFINI, M.; PELUSO, I.; RAGUZZINI, A. Flavonoids as anti-inflammatory agents.

- Proceedings of the Nutrition Society**, v. 69, n. 3, p. 273–278, 2010.
- SHI, Y. Q. et al. Cytotoxic flavonoids with isoprenoid groups from *Morus mongolica*. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 2, p. 181–188, 2001.
- SILVA, I. et al. In vitro and in vivo evaluation of enzymatic and antioxidant activity , cytotoxicity and genotoxicity of curcumin-loaded solid dispersions. **Food and Chemical Toxicology**, v. 125, n. November 2018, p. 29–37, 2019.
- SILVA, M. L. C. et al. Phenolic compounds, carotenoids and antioxidant activity in plant products. **Semina:Ciencias Agrarias**, v. 31, n. 3, p. 669–682, 2010.
- SILVA, R. S. et al. Physicochemical properties of tucumã (*Astrocaryum aculeatum*) powders with different carbohydrate biopolymers. **Lwt**, v. 94, n. February, p. 79–86, 2018.
- SINGH, A. et al. Berberine-alkaloid with broad spectrum of pharmacological activities. **Herbal Drugs as Therapeutic Agents**, v. 3, p. 46–60, 2010.
- SOICKE, H.; LENG-PESCHLOW, E. Characterisation of flavonoids from *Baccharis trimera* and their antihepatotoxic properties. **Planta Medica**, v. 53, n. 1, p. 37–39, 1987.
- SPEER, I. et al. Prolonged release from orodispersible films by incorporation of diclofenacloaded micropellets. **Internacional Journal of Pharmaceutics**, n. 544, p. 149-160, 2019.
- SUDHEESH, S. et al. Hypolipidemic effect of flavonoids from *Solanum melongena*. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 51, n. 4, p. 321–330, 1997.
- VALLERI, M. et al. Development and Evaluation of Glyburide Fast Dissolving Tablets Using Solid Dispersion Technique. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 30, n. 5, p. 525–534, 2004.
- VAN ACKER, S. A. B. E. et al. Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 20, n. 3, p. 331–342, 1996.
- VASCONCELOS, T.; SARMENTO, B.; COSTA, P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. **Drug Discovery Today**, v. 12, n. 23–24, p. 1068–1075, 2007.
- VO, C. L. N.; PARK, C.; LEE, B. J. Current trends and future perspectives of solid dispersions containing poorly water-soluble drugs. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 85, n. 3 PART B, p. 799–813, 2013.

WONG, S. K.; CHIN, K. Y.; IMA-NIRWANA, S. Berberine and musculoskeletal disorders: The therapeutic potential and underlying molecular mechanisms. **Phytomedicine**, p. 152892, 2019.

YANG, N. et al. Berberine and limonin suppress IgE production by human B cells and peripheral blood mononuclear cells from food-allergic patients. **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 113, n. 5, p. 556- 564.e4, 2014.

ZARAGOZÁ, C. et al. Antiplatelet activity of flavonoid and coumarin drugs. **Vascular Pharmacology**, v. 87, p. 139–149, 2016.

ZHANG, Z. et al. Solid dispersion of berberine-phospholipid complex/TPGS 1000/SiO<sub>2</sub>: Preparation, characterization and in vivo studies. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 465, n. 1–2, p. 306–316, 2014.

ZHOU, Y. et al. Berberine prevents nitric oxide-induced rat chondrocyte apoptosis and cartilage degeneration in a rat osteoarthritis model via AMPK and p38 MAPK signaling. **Apoptosis**, v. 20, n. 9, p. 1187–1199, 2015.