



# Desenvolvimento de Comprimidos Orodispersíveis contendo Naringenina Encapsulada: Efeito da Concentração na Cor e Dureza

## *Development of Orodispers Tablets containing Encapsulated Naringenin: Effect of Concentration on Color and Hardness*

Mariana de Lima Biel\*, Bruna Franzon Rossi†,  
Fernanda Vitória Leimann‡, Odinei Hess Gonçalves§

### RESUMO

A naringenina (5,7,4'-trihidroxi-flavanona) é um dos principais flavonóides cítricos sendo um composto hidrofóbico, possuindo baixa solubilidade em água e também biodisponibilidade limitada, por isso ainda há poucas investigações do seu uso. Assim, torna-se interessante aumentar a biodisponibilidade desta molécula para amplificar suas aplicações. A encapsulação é uma forma de melhorar a biodisponibilidade através do aumento da solubilidade de compostos hidrofóbicos, utilizando a técnica de dispersão sólida (ou nanodispersão). O composto bioativo e o polímero encapsulante são adicionados em um solvente capaz de solubilizar as duas substâncias simultaneamente seguido da sonicação para induzir a interação entre o polímero e as moléculas encapsuladas. Uma das possíveis aplicações de compostos bioativos encapsulados, é em comprimidos orodispersíveis (ODS), que podem ser usados como complementos alimentares. Assim, o objetivo deste estudo foi realizar a encapsulação da naringenina pela técnica de dispersão sólida, e a aplicação destas nanopartículas numa formulação de comprimidos orodispersíveis para avaliação do efeito da sua concentração na cor e na dureza dos comprimidos.

**Palavras-chave:** Diferença de cor, Suplementos alimentares, Nanoencapsulação, Naringenina, Flavonas.

### ABSTRACT

Naringenin (5,7,4'-trihydroxyflavanone) is one of the main citrus flavonoids, being a hydrophobic compound, having low water solubility and limited bioavailability, so there are still few investigations into its use. Thus, it is interesting to increase the bioavailability of this molecule to amplify its applications. Encapsulation is a way to improve bioavailability by increasing the solubility of hydrophobic compounds, using the solid dispersion (or nanodispersion) technique. The bioactive compound and the encapsulating polymer are added in a solvent capable of simultaneously solubilizing the two substances, followed by sonication to induce interaction between the polymer and the encapsulated molecules. One of the possible applications of encapsulated bioactive compounds is in orodispersible tablets (ODS), which can be used as food supplements. Thus, the aim of this study was to carry out the encapsulation of naringenin by the solid dispersion technique, and the application of these nanoparticles in an orodispersible tablet formulation to evaluate the effect of its concentration on the color and hardness of the tablets.

**Keywords:** Color difference, Dietary supplements, Nanoencapsulation, Naringenin, Flavones.

\* Engenharia de Alimentos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil; [mbiellima@gmail.com](mailto:mbiellima@gmail.com)

† Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Campo Mourão; [brunafrazrossi@gmail.com](mailto:brunafrazrossi@gmail.com)

‡ Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil; [fernandaleimann@utfpr.edu.br](mailto:fernandaleimann@utfpr.edu.br)

§ Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil; [odinei@gmail.com](mailto:odinei@gmail.com)



SEI-SICITE 2021

Pesquisa e Extensão para um mundo em transformação

## 1 INTRODUÇÃO

Os flavonóides são uma classe de compostos fenólicos encontrados em plantas, sendo até o momento, identificados mais de 6.000 compostos. Contudo, do ponto de vista alimentar um número muito menor possui importância (ERLUND, 2004). No caso das flavonas, estas são encontradas em maior concentração nas frutas cítricas, sendo as mais importantes: hesperidina, naringenina e eriodictiol (GÜNEŞ BAYIR; AKSOY; KOÇYİĞİT, 2019). A naringenina (5,7,4'-trihidroxi-flavanona), é um composto hidrofóbico com massa molecular igual a 272,3 g/mol. Como a naringenina possui baixa solubilidade em água e também biodisponibilidade limitada, ainda há poucas investigações do seu uso. Assim, torna-se interessante aumentar a biodisponibilidade desta molécula para amplificar suas aplicações eficazmente (WANG *et al.*, 2017). Uma forma de aumentar a biodisponibilidade pelo aumento da solubilidade de compostos hidrofóbicos é a encapsulação (HOLST; WILLIAMSON, 2008). Na encapsulação utilizando a técnica de dispersão sólida (ou nanodispersão) o composto bioativo e o polímero encapsulante são adicionados em um solvente capaz de solubilizar as duas substâncias simultaneamente (como por exemplo o etanol), seguido da sonicação para induzir a interação entre o polímero e as moléculas encapsuladas, por ligação de hidrogênio e, por fim, é feita a evaporação completa do solvente (KARAVAS *et al.*, 2007). Uma das possíveis aplicações de compostos bioativos encapsulados, é em comprimidos orodispersíveis (ODS). As vantagens da administração bucal incluem a absorção direta do composto na circulação sistêmica devido à boa irrigação sanguínea da cavidade oral, a prevenção da degradação (evita o contato com enzimas e ambiente ácido do trato gastrointestinal), também evita o metabolismo hepático de primeira passagem, além da mucosa oral apresentar maior permeabilidade aos compostos bioativos do que outros epitélios (MACEDO *et al.*, 2020). A caracterização das propriedades dos comprimidos ou tabletes orodispersíveis, como cor, propriedades mecânicas, etc., é importante, uma vez que afetam sua aplicação e eficiência (GUGULOTHU *et al.*, 2015).

Desta forma no presente trabalho, foi realizar a encapsulação da naringenina em Poloxamer 407 (copolímero de bloco de polietileno e polipropilenoglicol) pela técnica de dispersão sólida, e a aplicação destas nanopartículas numa formulação de comprimidos orodispersíveis. As propriedades de cor e força de punção dos comprimidos foram determinadas em função da quantidade proporcional de nanopartículas incorporada à formulação. Qual o efeito da concentração de nanopartículas de naringenina na cor e na dureza de comprimidos orodispersíveis?

\* Engenharia de Alimentos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil; mbiellima@gmail.com

† Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Campo Mourão; brunafrossi@gmail.com

‡ Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil; fernandaleimann@utfpr.edu.br

§ Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campo Mourão, Paraná, Brasil; odinei@gmail.com



## 2 MÉTODO

Para a produção das nanopartículas, dissolveu-se Tween 80 (0,072 g) em álcool etílico absoluto (300 mL) e então acrescentou-se o poloxamer P407 (7,2 g), a mistura foi mantida sob agitação em banho-maria (40°C - 50°C) por 10 min. Após este período, a solução foi então levada a um agitador magnético e misturado o bioativo (naringenina, 0,72 g) por mais 5 minutos. Posteriormente, foi então levada ao ultrassom por 3 minutos -em regime de pulso de 30s on; 10 off (Fischer Scientific, 120 Watts, ponteira de 1/8"). A solução foi colocada em estufa (50°C) por 24 horas, os sólidos recolhidos foram moídos em almofariz.

As nanopartículas produzidas foram então acrescentadas à formulação de comprimido sublingual à base (Ludiflash, manipulado na farmácia). Foram preparadas quatro formulações contendo: 0, 1, 3, 5 e 10%p/p de naringenina nanoencapsulada por massa de Ludiflash.

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

Tabela 1. Formulações utilizadas na obtenção dos comprimidos orodispersíveis.

Concentração de Nanopartículas (%p/p)	Massa teórica de excipiente (mg)*	Massa teórica de nanopartículas (mg)*	Massa teórica de naringenina (mg)**
0	190,0	0,0	0,000
1	188,4	1,6	0,133
3	185,0	5,0	0,417
10	174,0	16,0	1,333

\*massa teórica em cada comprimido.

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

Fonte: Autoria Própria (2021)

Foram avaliados 6 comprimidos de cada formulação. A cor foi determinada com um colorímetro digital (Delta Vista 450G, Delta Color), com relação aos parâmetros: L\* (luminosidade), a\* (-verde e + vermelho), b\* (-azul e + amarelo), C\* (Chroma ou saturação) e h° (tonalidade ou ângulo de Hue). Foi utilizado um fundo branco (folha A4) para padronização da leitura das amostras. A diferença de cor com relação ao controle (0%p/p e naringenina encapsulada) foi calculada de acordo com a Equação (1) (LEMES *et al.*, 2017)

$$\Delta E^* = \sqrt{[(L_t^* - L_0^*)^2 + (a_t^* - a_0^*)^2 + (b_t^* - b_0^*)^2]}$$

Equação (1)

Onde: Lt\*, at\* e bt\* são os parâmetros de cor para cada tratamento e L0\*, a0\* e b0\* são os parâmetros de cor do controle.

Foram determinados os valores de Força máxima de punção (N) para os comprimidos orodispersíveis com diferentes concentrações de nanopartículas de naringenina. Foi utilizada metodologia semelhante à descrita



por Szabó et al. (2014) com algumas modificações. A análise foi realizada em um Texturômetro TA.XT Express (Stable Micro Systems) equipado com um probe cilíndrico de 2 mm de diâmetro (SMS P/2) com os seguintes parâmetros: Velocidade de pré-teste 1,0 mm/s; velocidade de teste 1,0 mm/s, distância do teste 0,6 mm (equivalente a 25% da espessura do comprimido) e *trigger force* 0,049 N. Foram analisados 10 comprimidos de cada tratamento.

Os dados obtidos para cor e força de punção foram submetidos à Análise de Variância (ANOVA), seguida do Teste de Tukey (95% de confiança) com o *software* Statistica 7.0 (Statsoft).

### 3 RESULTADOS

A Tabela 2 apresenta os resultados de força de punção e cor, respectivamente para os comprimidos orodispersíveis sem adição das nanopartículas (controle) e com adição de 1, 3, 5 e 10% em massa de nanopartículas contendo naringenina.

Tabela 2. Resultados de força de punção e cor dos comprimidos formulados com adição de Naringenina encapsulada.

Parâmetros	Controle	1%	3%	5%	10%
Força (N)	24,40 <sup>a</sup> ±6,91	7,50 <sup>b</sup> ±0,64	7,02 <sup>b</sup> ±0,71	9,06 <sup>bc</sup> ±1,04	9,80 <sup>c</sup> ±1,45
L*	88,98 <sup>a</sup> ±0,97	95,06 <sup>a</sup> ±2,49	95,06 <sup>a</sup> ±2,49	92,10 <sup>a</sup> ±1,33	94,74 <sup>a</sup> ±1,62
a*	-2,06 <sup>ab</sup> ±0,83	-0,96 <sup>b</sup> ±0,49	-1,76 <sup>ab</sup> ±0,59	-1,62 <sup>ab</sup> ±0,05	-2,38 <sup>a</sup> ±0,24
b*	3,04 <sup>b</sup> ±0,70	1,59 <sup>a</sup> ±0,31	4,49 <sup>b</sup> ±1,38	4,88 <sup>b</sup> ±0,79	7,04 <sup>c</sup> ±0,35
C*	3,68 <sup>ab</sup> ±0,96	2,02 <sup>a</sup> ±0,47	4,90 <sup>b</sup> ±1,49	5,14 <sup>b</sup> ±0,77	7,44 <sup>c</sup> ±0,25
h°	120,78 <sup>a</sup> ±12,78	110,05 <sup>a</sup> ±12,64	110,05 <sup>a</sup> ±2,20	108,34 <sup>a</sup> ±2,67	108,69 <sup>a</sup> ±2,58
ΔE*	-	5,33 <sup>ab</sup> ±1,58	4,47 <sup>ab</sup> ±1,40	2,98 <sup>a</sup> ±0,89	6,26 <sup>b</sup> ±0,83

\*Médias na mesma linha seguidas de letras diferentes apresentam diferença significativa ( $p < 0,05$ ) pelo teste de Tukey.

Nos comprimidos avaliados, observou-se que a concentração de composto bioativo naringenina nanoencapsulado apresentou efeito significativo ( $p < 0,05$ ) em relação a força de punção (N) entre as amostras. A amostra controle apresentou maior dureza dentre todas as amostras e a adição de 1 e 3% p/p de naringenina nanoencapsulada reduziu em aproximadamente 3,5 vezes a dureza do comprimido. Já quando as nanopartículas foram adicionadas a 5 e 10% p/p houve um aumento na dureza das amostras com relação às menores concentrações de naringenina. Além disso a amostra com 10% p/p foi semelhante à contendo 5% p/p mas estatisticamente diferente ( $p < 0,05$ ) das amostras com 1 e 3% p/p de composto bioativo nanoencapsulado.

Possivelmente a redução na força de punção que ocorreu com a adição das nanopartículas de naringenina na formulação foi devida à redução das propriedades ligantes do Ludiflash. Na literatura são relatados efeitos de redução da força necessária para desintegração de comprimidos orodispersíveis em função da adição de compostos micro e nanoparticulados à formulação (AL-HASHIMI *et al.*, 2018).

Com relação aos parâmetros de cor, no parâmetro L\*, houve variação na média, mas não apresentou diferença significativa a nível de 5% pelo teste de Tukey ( $p < 0,05$ ). Observou-se um aumento significativo ( $p < 0,05$ ) no parâmetro b\*, indicando aumento na tonalidade para concentração de nanopartículas de 10% p/p com relação ao controle. Maiores valores do parâmetro b\* indicam coloração amarelada, que é característica da naringenina (ZHANG *et al.*, 2017). As amostras contendo 3 e 5% p/p apresentaram-se estatisticamente iguais



ao controle com relação a este parâmetro. Contudo a amostra contendo 1%p/p de nanopartículas apresentou diferença significativa com todas as demais amostras, possivelmente por falta de homogeneidade na amostra.

Quanto ao parâmetro C\* foi observado o mesmo comportamento visto para o parâmetro b\*. A cromaticidade, ou saturação, está ligada diretamente à concentração do elemento corante e representa um tributo quantitativo para intensidade. Quanto maior o croma, maior a saturação das cores perceptíveis aos olhos humanos (ATHARE; OPARA; AL-SAID, 2013). Dessa forma a amostra contendo 10%p/p da naringenina encapsulada apresenta maior intensidade de cor amarela do que as demais amostras. E quanto ao ângulo de hue, que é um atributo qualitativo, como a definição de avermelhado, esverdeado, etc., todas as amostras apresentaram-se iguais estatisticamente ( $p > 0,05$ ) indicando coloração amarelada (MCGUIRE, 1992).

Os resultados de diferença de cor indicaram que todas as amostras apresentam diferença de cor a olho nu quando comparado ao controle, já que diferenças de cor menores que 2 não são distinguíveis visualmente (MESNIER et al., 2014). A maior diferença de cor encontrada foi para a amostra contendo maior teor de naringenina encapsulada

#### 4 CONCLUSÃO

Como considerações finais o método proposto demonstrou eficiência de forma que indicam que o bioativo interfira na cor verdadeira devido a sua concentração. Pode-se concluir que há sim efeito da concentração de nanopartículas de naringenina na cor e na dureza de comprimidos orodispersíveis, em função da cor da própria naringenina (amarela) e em função da ação como agente desintegrante causada principalmente pelo agente encapsulante.

#### AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq pela bolsa de iniciação científica (para PIBIC) / tecnológica (PIBIT) (Chamada Universal - MCTI / CNPq nº 28/2018, Processo 421541 / 2018-0) e à Fundação Araucária (convênio 039/2019) pelo apoio financeiro e também à Central Analítica terceirização da UTFPR Campo Mourão (CAMulti-CM).

#### REFERÊNCIAS

- AL-HASHIMI, N.; BEGG, N.; ALANY, R.; HASSANIN, H.; ELSHAER, A. Oral Modified Release Multiple-Unit Particulate Systems: Compressed Pellets, Microparticles and Nanoparticles. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 176–199, 2018.
- ERLUND, I. Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. **Nutrition Research**, [s. l.], v. 24, n. 10, 2004.
- GUGULOTHU, D.; DESAI, P.; PANDHARIPANDE, P.; PATRAVALE, V. Freeze drying: exploring potential in development of orodispersible tablets of sumatriptan succinate. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, [s. l.], v. 41, n. 3, 2015.
- GÜNEŞ BAYIR, A.; AKSOY, A. N.; KOÇYİĞİT, A. The Importance of Polyphenols as Functional Food in Health. **Bezmialem Science**, [s. l.], v. 7, n. 2, 2019.
- HOLST, B.; WILLIAMSON, G. Nutrients and phytochemicals: from bioavailability to bioefficacy beyond antioxidants. **Current Opinion in Biotechnology**, [s. l.], v. 19, n. 2, 2008.





- KARAVAS, E.; GEORGARAKIS, E.; SIGALAS, M. P.; AVGOUSTAKIS, K.; BIKIARIS, D. Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug-polymer interactions. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, [s. l.], v. 66, n. 3, 2007.
- LEMES, G. F.; MARCHIORE, N. G.; MOREIRA, T. F. M.; DA SILVA, T. B. V.; SAYER, C.; SHIRAI, M. A.; GONÇALVES, O. H.; GOZZO, A. M.; LEIMANN, F. V. Enzymatically crosslinked gelatin coating added of bioactive nanoparticles and antifungal agent: Effect on the quality of Benitaka grapes. **LWT**, [s. l.], v. 84, 2017.
- MACEDO, A. S.; CASTRO, P. M.; ROQUE, L.; THOMÉ, N. G.; REIS, C. P.; PINTADO, M. E.; FONTE, P. Novel and revisited approaches in nanoparticle systems for buccal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, [s. l.], v. 320, 2020.
- MCGUIRE, R. G. Reporting of Objective Color Measurements. **HortScience**, [s. l.], v. 27, n. 12, p. 1254–1255, 1992.
- MESNIER, X.; GREGORY, C.; FANÇA-BERTHON, P.; BOUKOBZA, F.; BILY, A. Heat and light colour stability of beverages coloured with a natural carotene emulsion: Effect of synthetic versus natural water soluble antioxidants. **Food Research International**, [s. l.], v. 65, 2014.
- SZABÓ, P.; KÁLLAI-SZABÓ, B.; SEBE, I.; ZELKÓ, R. Preformulation study of fiber formation and formulation of drug-loaded microfiber based orodispersible tablets for in vitro dissolution enhancement. [s. l.], 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.11.011>.
- WANG, Y.; WANG, S.; FIREMPONG, C. K.; ZHANG, H.; WANG, M.; ZHANG, Y.; ZHU, Y.; YU, J.; XU, X. Enhanced Solubility and Bioavailability of Naringenin via Liposomal Nanoformulation: Preparation and In Vitro and In Vivo Evaluations. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 18, n. 3, 2017.
- ZHANG, Y.; ZHAO, G.; LI, Y.; ZHANG, J.; SHI, M.; MUHAMMAD, T.; LIANG, Y. Transcriptome Profiling of Tomato Uncovers an Involvement of Cytochrome P450s and Peroxidases in Stigma Color Formation. **Frontiers in Plant Science**, [s. l.], v. 8, p. 1–13, 2017.