



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA VOLUNTÁRIA – PICVOL

**Avaliação da atividade anti-hiperalgésica e anti-inflamatória do
complexo morina/hidroxipropil- β -ciclodextrina**

Área do conhecimento: Ciências da Saúde

Subárea do conhecimento: Farmácia

Especialidade do conhecimento: Tecnologia Farmacêutica

Relatório Final

Período da bolsa: de agosto de 2018 a agosto de 2019

Este projeto é desenvolvido com bolsa de iniciação científica:

PICVOL

ORIENTADOR: ADRIANO ANTUNES DE SOUZA ARAÚJO
AUTOR: BARBÁRA DOS SANTOS SOARES

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	3
2. METODOLOGIA.....	7
2.1. PREPARO DO COMPLEXO	7
2.2. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-HIPERALSÉGICA E ANTI-INFLAMATÓRIA	7
2.2.1. ANIMAIS	7
2.2.2. <i>Hiperalsegia induzida por carragenina</i>	7
2.2.3. <i>Pleurisia induzida por carragenina</i>	8
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	9
4. OUTRAS ATIVIDADES	12
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	13

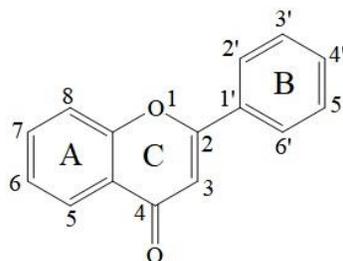
1. INTRODUÇÃO

A reação inflamatória é uma resposta do organismo à infecções e agressões teciduais na tentativa de restabelecer a homeostasia. Trata-se de um processo biológico complexo que envolve uma série de eventos bioquímicos e celulares que consistem na migração e ativação de leucócitos, reações sistêmicas e vasculares que são consideradas uma resposta protetora do hospedeiro à invasores estranhos e tecidos necróticos, podendo ela mesmo causar uma lesão tecidual (CRUVINEL; ARAÚJO; SILVA, 2010; OLCZYK; MENCNER; KOMOSINSKA-VASSEV, 2014).

Dentre os medicamentos mais prescritos para o tratamento distúrbios inflamatórios, destacam-se os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). No entanto, essa classe de medicamentos podem provocar o aparecimento de efeitos adversos nos sistemas nervoso, renal, hepático, cardíaco e gastrointestinal (DWIVEDI et al., 2015). Diante disso, a busca pelo desenvolvimento de novos medicamentos e formulações farmacêuticas com potencial terapêutico e menores índices de implicações aos pacientes, tornaram-se alvo de inúmeros estudos por parte de pesquisadores e da indústria farmacêutica.

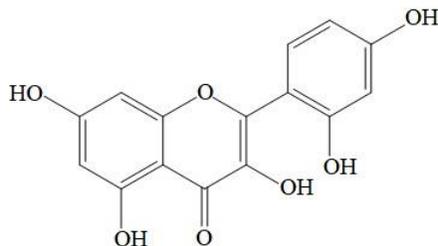
Nesse contexto podemos inserir os flavonoides. Os flavonoides são metabólitos secundários presentes em plantas medicinais e também podem ser obtidos de forma sintética. São frequentemente encontrados como formas glicosiladas ou esterificadas (agliconas), consistindo em anéis C6-C3-C6, definidos como anéis A e B ligados pelo anel tricarbono C (Figura 1). De acordo com as variações do padrão de substituição na sua estrutura, os flavonoides podem ser classificados em diferentes subclasses, tais como: isoflavonas, antocianidinas, flavonas, flavonóis, flavanóis, flavanonas, flavanolonas, auronas, isoflavonas, isoflavanonas, biflavonas e xantonas (WANG; LI; BI, 2018).

Figura 1: Esqueleto (estrutura) básica dos flavonoides.



Dentre os flavonoides, podemos destacar a Morina ($C_{15}H_{10}O_7$; 302,24 g/mol). Esse composto encontra-se presente em frutas, vegetais, chás, vinhos e trata-se de um pigmento amarelado que é isolado principalmente de plantas pertencentes a família Moraceae, como a amora (*Chlorophora tinctoria*), amêndoa (*Prunus dulcis*), agrião (*Lepidium sativum*) e também de plantas da família Myrtaceae como a goiabeira (*Psidium guajava*). Sua estrutura química consiste em dois anéis aromáticos (A e B) que estão ligados por um oxigênio presente no heterociclo (anel C) (Figura 2) (WIJERATNE; ABOU-ZAID; SHAHIDI, 2006; XIE et al., 2006; DE MARTINO et al., 2012; NASO et al., 2013; SIVARANJANI et al., 2016).

Figura 2: Estrutura química da morina ($C_{15}H_{10}O_7$; 302,24 g/mol).



Fang e colaboradores (2003) relataram que a morina é capaz de inibir a resposta inflamatória induzida por lipopolissacarídeos (LPS), inibindo assim a produção de algumas citocinas como o fator de necrose tumoral alfa ($TNF-\alpha$), interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 12 (IL-12), indicando que a morina é uma molécula promissora para a terapia anti-inflamatória (FANG et al., 2003). Estudos prévios mostraram que o morina reduziu a expressão de mediadores inflamatórios como metaloproteinases, ciclooxigenase-2 (COX 2) e o fator de transcrição NF-kB durante a hepatocarcinogênese induzida por dietilnitrosamina em ratos, demonstrando seu potencial anti-inflamatório (SIVARAMAKRISHNAN; DEVARAJ, 2009, 2010). Lee e colaboradores (2008) relataram que a morina apresenta propriedades hepatoprotetoras, pois foi capaz de evitar o dano hepático por indução de tetracloreto de carbono (CCl_4) em ratos, através da inibição da produção de $TNF-\alpha$, IL-1 β , interleucina 6 (IL-6) e iNOS (LEE et al., 2008).

A morina apresenta um grande potencial para o tratamento de câncer, pois apresentou atividade antitumoral efetiva contra o câncer de fígado (HYUN et al., 2015), câncer de mama

(JIN et al., 2014) e câncer de colo do útero (KARTHIK; VENNILA; NALINI, 2009). A morina apresenta efeito cardioprotetor, pois foi capaz de impedir o infarto do miocárdio de ratos através da indução de isoproterenol. Esse fármaco aumenta a frequência cardíaca (taquicardia), porém o tratamento dos animais com morina em diferentes doses reduziu a frequência cardíaca, mantendo-a em níveis normais (AL-NUMAIR; CHANDRAMOHAN; ALSAIF, 2012).

Estudos realizados por Vanitha e colaboradores (2014) demonstraram que a morina é capaz de prevenir a destruição de células β -pancreáticas em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina e, desse modo, exerce seu efeito anti-hiperglicêmico, podendo ser utilizada para o tratamento e controle da diabetes mellitus (VANITHA et al., 2014). A morina apresenta efeito anti-hiperuricêmico pois reduziu a produção de ácido úrico em ratos, através da inibição da expressão de RNA mensageiro (RNAm) da xantina desidrogenase hepática / xantina oxidase, bem como a diminuição da reabsorção de urato através da modulação da alteração dos níveis de RNAm do transportador de glicose (mGLUT9) e do transportador de ácido úrico (mURAT1) (ZHANG et al., 2016).

Diante de todas as atividades farmacológicas descritas na literatura, a morina pode ser considerada como uma substância promissora para futuras investigações. No entanto, assim como os demais flavonoides, a morina apresenta baixa solubilidade em água, que vai implicar diretamente na sua biodisponibilidade, limitando seus efeitos farmacológicos. Dessa forma, algumas técnicas podem ser utilizadas para manter e/ou aperfeiçoar o potencial terapêutico da morina, melhorar sua solubilidade em água e estabilidade, como por exemplo, a utilização de dispersões sólidas, encapsulação em nanopartículas (nanopartículas poliméricas, lipídicas e lipossomas) e a complexação com ciclodextrinas (CDs) (MENEZES et al., 2017; PÉREZ-ABRIL et al., 2017).

Dentre os sistemas de liberação de fármacos citados acima, as CDs apresenta uma grande relevância científica, pois já são utilizadas nas indústrias alimentícia, cosmética, química e farmacêutica. Suas principais aplicações são: proteção dos fármacos contra agentes externos (luz e oxigênio), fixação de substâncias voláteis, mascarar o odor e o sabor desagradável e aumento da solubilidade de fármacos pouco solúveis. Em relação a indústria farmacêutica de modo específico, as CDs vem sendo utilizadas principalmente na

complexação de fármacos com o objetivo de diminuir a toxicidade e aumentar a solubilidade, consequentemente aumentando a biodisponibilidade e o efeito farmacológico (DEL VALLE, 2004; JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018).

As CDs são oligossacarídeos cíclicos obtidos a partir da degradação enzimática do amido pela enzima ciclodextrina glicosiltransferase. As CDs naturais (Figura 3) são compostas por seis, sete ou oito unidades de D-glucopiranoose, que são unidas por ligações do tipo α -1,4 e são denominadas α , β e γ CDs, respectivamente. Essas moléculas apresentam a forma de cone truncado, com a presença de grupos hidroxila das unidades de D-glucopiranoose orientados para o exterior da cavidade, conferindo caráter hidrofílico à superfície externa. Por outro lado, a cavidade interna das CDs é revestida por átomos de hidrogênio, oxigênio glicosídico e grupos CH_2 , apresentando um caráter relativamente hidrofóbico, que favorece a formação de complexos de inclusão (CI) com moléculas hóspedes lipofílicas de tamanho adequado (DEL VALLE, 2004; JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018).

A hidroxipropil- β -ciclodextrina HP- β -CD é uma CD modificada derivada da β -CD através da sua reação com óxido de propileno em solução alcalina. Nessa reação, um ou mais grupos hidroxilas da β -CD se ligam aos radicais hidroxipropil, reduzindo assim sua cristalinidade, tornando-se amorfa, resultando em uma melhor solubilidade aquosa e em perfis toxicológicos mais baixos. Essas características tornam a HP- β -CD uma das CDs mais utilizadas para o desenvolvimento de formulações para aplicação oral ou parenteral (PÉREZ-ABRIL et al., 2017; JANSOOK; OGAWA; LOFTSSON, 2018).

Diante do exposto, o objetivo do presente projeto foi avaliar as atividades anti-hiperalgésica e anti-inflamatória *in vivo* do complexo de inclusão da morina com HP- β -CD, comparando-o com a morina livre. Trata-se de um trabalho promissor, com perspectivas para o desenvolvimento de novas propostas terapêuticas para o tratamento de distúrbios dolorosos e inflamatórios, além de gerar instrumentos de fomento à pesquisa, desenvolvimento de tecnologias e inovações.

2. METODOLOGIA

2.1. Preparo do complexo

O CI foi preparado na razão molar 1:1 de morina e HP- β -CD, baseado nos pesos moleculares dessas substâncias, pelo método de liofilização adaptado de Carvalho et al., 2017. Inicialmente, HP- β -CD (1380 mg) foi dissolvida em 20 mL de água ultrapura e a solução foi submetida à agitação magnética sob temperatura de 40 °C, para a completa solubilização da HP- β -CD. Em seguida, adicionou-se morina (302 mg) e a solução obtida foi submetida à agitação magnética por 36 horas com velocidade de 400 rpm sob temperatura ambiente. A solução foi congelada sob temperatura de - 20 °C por 24 horas e liofilizada.

2.2. Avaliação da atividade anti-hiperalséica e anti-inflamatória

2.2.1. Animais

A avaliação da atividade anti-inflamatória foi realizada com camundongos Swiss machos, com peso entre 25 - 30 g e idade de 2 - 3 meses. Os animais foram obtidos do biotério setorial do departamento de fisiologia da UFS e transferidos de forma aleatória (randomizada) para gaiolas apropriadas, as quais, foram alocadas na sala de manutenção animal do LANEF. Os animais foram mantidos em ciclo claro/escuro de 12:00h/12:00h (claro: 6 às 18 horas; escuro: 18 às 6 horas), sob temperatura de $25 \pm 0,5$ °C e exaustão de ar, com acesso livre à água e ração até 60 minutos antes dos experimentos. Os protocolos experimentais dessa pesquisa foram aprovados pelo comitê de ética em pesquisa com animais da UFS sob o número de aprovação 18/2018.

2.2.2. Hiperalsegia induzida por carragenina

A atividade anti-hiperalséica foi avaliada pelo ensaio de hiperalsegia induzida por carragenina. A hiperalgesia mecânica induzida pela injeção de carragenina foi avaliada através de analgesímetro digital (*Digital Von Frey*, Insight®, Brasil), de acordo com os procedimentos descritos por Cunha et al., 2004. Antes do início do teste, os animais foram

colocados em gaiolas de acrílico (12 x 10 x 17 cm) com piso de grade durante 30 minutos. Uma força ou estímulo crescente constante, foram aplicados na superfície ventral da pata posterior direita do animal, com auxílio de uma ponteira adaptada no equipamento, até se observar um “*flinch*” ou a retirada da pata. Nesse momento o equipamento registra a força em gramas. O “*end point*” foi caracterizado pela retirada da pata e a intensidade do estímulo foi obtida pela média de cinco medidas realizadas com intervalos mínimos de 3 minutos. Os animais foram avaliados antes e após os tratamentos. Os animais foram divididos em cinco grupos (n = 6): Sham; veículo (salina 0,9% + tween 80; v.o.); morina livre (100 mg/kg; v.o.); complexo Morina/HP- β -CD (100 mg/kg; v.o) e indometacina (10 mg/kg; v.o.). Exatamente 1 hora após os tratamentos, 20 μ L de carragenina (300 μ g/pata) foram injetados na pata posterior direita dos animais. A hiperalgesia mecânica foi avaliada em 1, 2, 3 e 4 horas após a injeção do agente hiperalgésico (CUNHA et al., 2004).

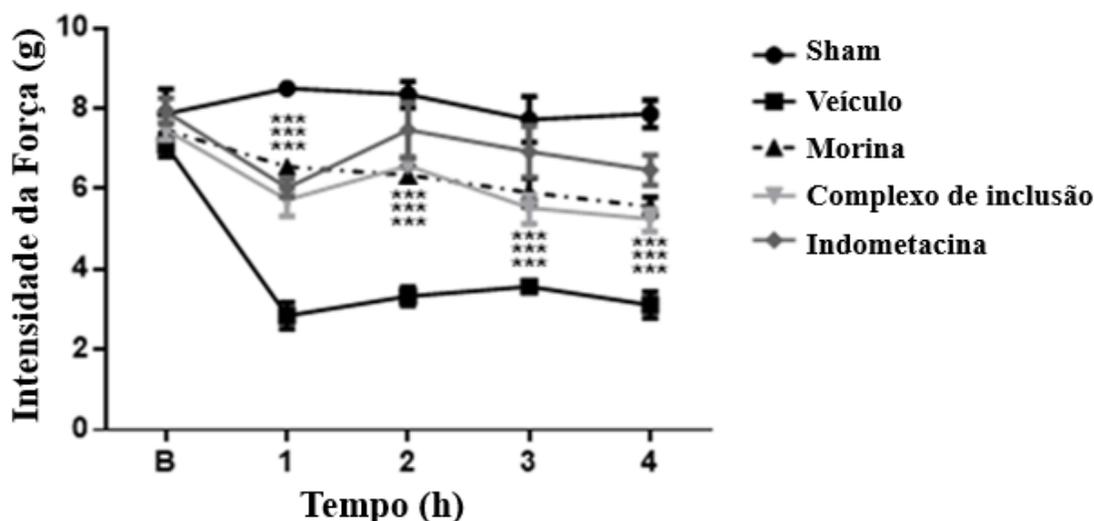
2.2.3. *Pleurisia induzida por carragenina*

A atividade anti-inflamatória foi avaliada pelo ensaio de pleurisia induzida por carragenina. Para avaliar a inflamação provocada pela pleurisia, os animais foram divididos em cinco grupos (n = 6): Sham; veículo (salina 0,9% + tween 80; v.o.); morina livre (100 mg/kg; v.o.); complexo Morina/HP- β -CD (100 mg/kg; v.o) e indometacina (10 mg/kg; v.o.). A pleurisia foi induzida nos animais por meio da administração intrapleural de 100 μ L de suspensão de carragenina (1%; p/v) dissolvida em solução salina (OLIVEIRA et al., 2012). 4 horas após a indução da pleurisia, os animais foram eutanasiados e o exsudato inflamatório pleural de cada animal foi coletado por meio de lavagem pleural com 1 mL de tampão fosfato (PBS) contendo 10 mM de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA). O volume de exsudato foi centrifugado (1500 rpm - 10 min) e o sobrenadante foi coletado para a determinação dos níveis de leucócitos e citocinas no fluido pleural. Os leucócitos totais foram contados com auxílio de uma câmara de Neubauer. Os níveis de TNF- α na cavidade pleural foram avaliados 4 horas após a injeção de carragenina através da técnica de ELISA.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na hiperalgesia induzida por carragenina a morina livre e o complexo Morina/HP- β -CD apresentou efeito anti-hiperalgésico em 1 (p <0,001) 2 (p <0,001) 3 (p <0,001) e 4 (p <0,001) horas após a indução, quando comparado ao controle (Figura 3). O presente estudo demonstra que morina e o complexo foram capazes de inibir a hiperalgesia mecânica induzida por carragenina, demonstrando efeito anti-hiperalgésico no modelo de dor inflamatória induzida por carragenina.

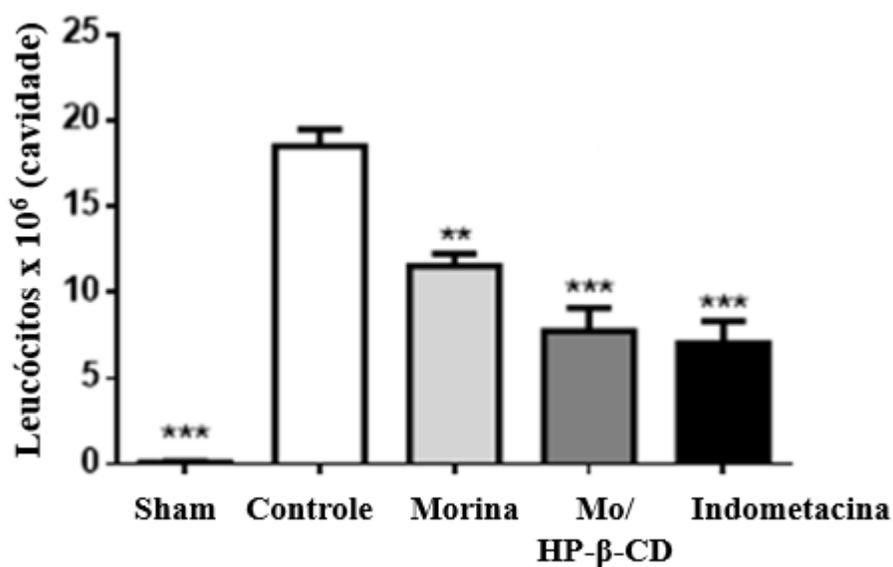
Figura 3: Efeito anti-hiperalgésico de morina livre (100 mg/kg), complexo de inclusão morina/HP- β -CD (100 mg/kg), indometacina (10 mg/kg), Sham (animais saudáveis) e veículo (Salina 0,9% + tween 0,2%) em hiperalgesia induzida por carragenina em camundongos. As doses foram administradas por via oral 1 hora antes da injeção de carragenina. Valores representam a média \pm desvio padrão (n = 6). *** p <0,001 versus controle.



Com o ensaios de pleurisia realizados, observou-se que a administração de carragenina no espaço pleural de camundongos induz um processo inflamatório com aumento na contagem total de leucócitos e desregulação na liberação de TNF- α no líquido pleural. O tratamento com o complexo morina/HP- β -CD e com a morina livre na dose de 100 mg/kg administrados pela via oral demonstrou uma redução significativa na contagem total de leucócitos quando comparado ao grupo veículo (Figura 4). Além disso, é importante ressaltar

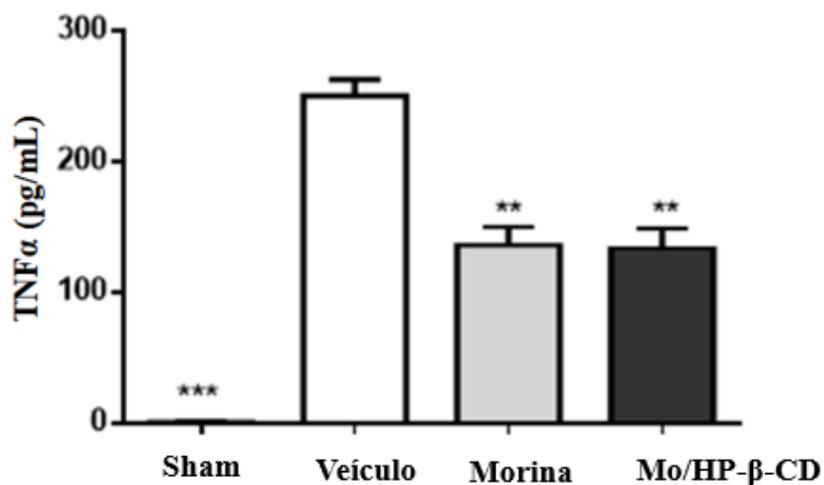
que o complexo morina/HP- β -CD não apresentou diferença significativa em relação a indometacina, ou seja, apresentou um efeito praticamente igual ao fármaco utilizado como controle positivo para o ensaio *in vivo*.

Figura 4: Efeito da morina livre e do complexo morina/HP- β -CD na migração leucocitária após a pleurisia induzida por carragenina. Grupo sham (animais saudáveis), veículo, morina (100 mg/kg), complexo morina/HP- β -CD (100 mg/kg) e indometacina (10 mg/kg) foram administradas oralmente após 1 hora da injeção da carragenina. Os valores foram expressos de acordo com a média e o desvio padrão dos ensaios (n = 6). ** p < 0,01 e *** p < 0,001 comparados com o veículo.



O complexo morina/HP- β -CD e a morina livre, além de inibirem a migração leucocitária, também foram capazes de inibir a liberação do TNF- α , que é uma das principais citocinas que controlam o processo inflamatório, aumentando a expressão da COX e PGE2. A injeção de carragenina provocou um aumento substancial na produção de TNF- α no exsudato pleural, porém, o tratamento com o complexo Mo/HP- β -CD e com a morina livre na dose de 100 mg/kg administrados pela via oral, demonstrou uma redução significativa nos níveis de TNF- α quando comparado ao grupo veículo (Figura 5).

Figura 5: Efeito da morina livre e do complexo Mo/HP- β -CD na inibição dos níveis de TNF- α . Grupo sham (animais saudáveis), veículo, morina (100 mg/kg) e complexo Mo/HP- β -CD (100 mg/kg) foram administradas oralmente após 1 hora da injeção da carragenina. Os valores foram expressos de acordo com a média e o desvio padrão dos ensaios (n = 6). ** p < 0,01 e *** p < 0,001 comparados com o veículo.



Nossos resultados demonstram que o complexo morina/HP- β -CD e a morina livre além de apresentar atividade anti-hiperalgésica, foram capazes de inibir o influxo de células leucocitárias induzido por carragenina e diminuir os níveis de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α no líquido pleural, confirmando o potencial anti-inflamatório do complexo morina/HP- β -CD e da morina livre. O presente estudo apresenta uma inovação com a morina, pois a complexação desse flavonoide na HP- β -CD, obtendo o complexo morina/HP- β -CD, aumenta o potencial farmacológico. A melhora no efeito farmacológico é devido às melhorias nas propriedades da morina após a complexação com a HP- β -CD, como o aumento da solubilidade, dissolução e biodisponibilidade oral, além do fato, de ser possível utilizar doses menores, diminuindo a possibilidade de efeitos adversos. Portanto, o complexo morina/HP- β -CD apresenta grande potencial para atuar como um agente anti-inflamatório.

4. OUTRAS ATIVIDADES

Não se aplica.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AL-NUMAIR, K.S.; CHANDRAMOHAN, G.; ALSAIF, M.A. Pretreatment with morin, a flavonoid, ameliorates adenosinetriphosphatases and glycoproteins in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. **J Nat Med**, v. 66, p. 95–101, 2012.
- AZEVEDO, L. F. et al. Epidemiology of chronic pain: a population-based nationwide study on its prevalence, characteristics and associated disability in Portugal. **J Pain**, v. 13, n. 8, p. 773-783, 2012.
- CARVALHO, Y.M.B.G. et al. Inclusion complex between β -cyclodextrin and hecogenin acetate produces superior analgesic effect in animal models for orofacial pain. **Biomed Pharmacother**, v. 93, p. 754-762, 2017.
- CRUVINEL, W.M.; ARAÚJO, J.A.P.; SILVA, N.P. Sistema imunitário – parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev bras reumatol**, v. 50, n. 4, p. 434-461, 2010.
- CUNHA, T.M. et al. An electronic pressure-meter nociception paw test for mice. **Braz J Med Biol Res**, v. 37, n. 3, p. 401-407, 2004.
- DE MARTINO, L. et al. In vitro phytotoxicity and antioxidant activity of selected flavonoids. **Int J Mol Sci**, v. 13, n. 5, p. 5406-5419, 2012.
- DEL VALLE, E.M.M. Cyclodextrins and their uses: a review. **Process Biochem**, v. 39, p. 1033-1046, 2004.
- DWIVEDI, A.K. et al. Molecular basis for nonspecificity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). **Drug Discov Today**, v. 20, n. 7, p. 863-873, 2015.
- FANG, S.H. et al. Morin sulfates/glucuronides exert anti-inflammatory activity on activated macrophages and decreased the incidence of septic shock. **Life Sci**, v. 74, n. 6, p. 743-756, 2003.
- HYUN, H.B. et al. The flavonoid morin from Moraceae induces apoptosis by modulation of Bcl-2 family members and Fas receptor in HCT 116 cells. **Int J Oncol**, v. 46, n. 6, p. 2670-2678, 2015.
- JANSOOK, P.; OGAWA, N.; LOFTSSON, T. Cyclodextrins: structure, physicochemical properties and pharmaceutical applications. **Int J Pharm**, v. 535, n. 1, p. 272-284, 2018.
- JIN, H. et al. Morin, a flavonoid from Moraceae, suppresses growth and invasion of the highly metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231 partly through suppression of the Akt pathway. **J Nat Med**, v. 45, n. 4, p. 1629-1637, 2014.
- KARTHIK, K.V.; VENNILA, S.; NALINI, N. Modifying effects of morin on the development of aberrant crypt foci and bacterial enzymes in experimental colon cancer. **Food Chem Toxicol**, v. 47, n. 2, p. 309-315, 2009.
- LEE, H.S. et al. Morin protects acute liver damage by carbon tetrachloride (CCl₄) in rat. **Arch Pharm Res**, v. 31, p. 1160-1165, 2008.
- MENEZES, P.P. et al. Solid-state β -cyclodextrin complexes containing geraniol. **Thermochim Acta**, v. 548, p. 45-50, 2012.

- NASO, L.G. et al., Biological evaluation of morin and its new oxovanadium (IV) complex as 4 antioxidant and specific anti-cancer agents. **Chem Biol Interact**, v. 206, n. 2, p. 1-13, 2013.
- OLCZYK, P.; MENCNER, L.; KOMOSINSKA-VASSEV, K. The Role of the Extracellular Matrix Components in Cutaneous Wound Healing. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.
- OLIVEIRA, A.M. et al. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Octacosanol from the Leaves of *Sabicea grisea* var. *grisea* in Mice. **Int J Mol Sci**, v. 13, n. 2, p.1598-1611, 2012.
- PÉREZ-ABRIL, M. et al. Systematic investigation and molecular modelling of complexation between several groups of flavonoids and HP- β -cyclodextrins. **J Funct Foods**, v. 36, p. 122-131, 2017.
- SIVARAMAKRISHNAN, V.; DEVARAJ, S.N. Morin fosters apoptosis in experimental hepatocellular carcinogenesis model. **Chem Biol Interact**, v. 183, p. 284-292, 2010.
- SIVARAMAKRISHNAN, V.; DEVARAJ, S.N. Morin regulates the expression of NF- κ B-p65 COX-2 and matrix metalloproteinases in diethylnitrosamine induced rat hepatocellular carcinoma. **Chem Biol Interact**, v. 180, p. 353-359, 2009.
- SIVARANJANI, M. et al. Morin inhibits biofilm production and reduces the virulence of *Listeria monocytogenes* - An *in vitro* and *in vivo* approach. **Int J Food Microbiol**, v. 237, p. 73-82, 2016.
- VANITHA, P. et al. Modulatory effects of morin on hyperglycemia by attenuating the hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism and β -cell function in streptozotocin-induced diabetic rats. **Environ Toxicol Pharmacol**, v. 37, n. 1, p. 326-335, 2014.
- WANG, T.Y.; LI, Q.; BI, K.S. Bioactive flavonoids in medicinal plants: Structure, activity and biological fate. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, p. 12-23, 2018.
- WIJERATNE, S.S.K.; ABOU-ZAID, M.M.; SHAHIDI, F. Antioxidant polyphenols in almond and its coproducts. **J. Agric. Food Chem.** 54: 312–318, 2006.
- XIE, M.X. et al. Characterization of the interaction between human serum albumin and morin. **Biochim Biophys Acta**, v. 1760, p. 1184-1191, 2006.
- ZHANG, J. et al. Biodistribution, hypouricemic efficacy and therapeutic mechanism of morin phospholipid complex loaded self-nanoemulsifying drug delivery systems in an experimental hyperuricemic model in rats. **J Pharm Pharmacol** v. 68, n. 1, p. 14-25, 2016.