



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

LUCAS OLIVEIRA DA SILVA

**FORMULAÇÕES NANOTECNOLÓGICAS DELINEADAS COM
EXTRATOS VEGETAIS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

RECIFE

2022

LUCAS OLIVEIRA DA SILVA

**FORMULAÇÕES NANOTECNOLÓGICAS DELINEADAS COM
EXTRATOS VEGETAIS E SUAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS**

Trabalho entregue à disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso 2, requisitado como atividade avaliativa pelos professores Antonio Rodolfo Faria, Jane Sheila Higino e Ricardo Brandão.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares
Coorientadora: Dra. Máгда R. Assunção Ferreira

RECIFE

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Silva, Lucas Oliveira da..

Formulações nanotecnológicas delineadas com extratos vegetais e suas
aplicações terapêuticas / Lucas Oliveira da. Silva. - Recife, 2022.
46p. : il., tab.

Orientador(a): Luiz Alberto Lira Soares

Coorientador(a): Málda Rhayanny Assunção Ferreira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

1. Farmacognosia. 2. Nanotecnologia. 3. Tecnologia Farmacêutica. 4.
Inovação terapêutica. 5. Indústria. I. Soares, Luiz Alberto Lira. (Orientação). II.
Ferreira, Málda Rhayanny Assunção. (Coorientação). III. Título.

610 CDD (22.ed.)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

Aprovada em: ____/____/____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares
(Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dr. Danilo César Galindo Bedor
(Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Flávia Sales Lopes do Nascimento
(Examinadora)
Rishon Perfumes e Cosméticos do Brasil Ltda

Ma. Ewelyn Cintya Felipe dos Santos
(Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à rosa mais bela oriunda dos solos sertanejos alagoenses, minha querida mãe, Núbia. Sinônimo de força e determinação, combustível diário para sempre seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Agradeço,

À Deus, por emanar forças para continuar o longo trilhar deste caminho e me conduzir ao conhecimento. À Jesus, pelo sustento físico e mental, bem como pelo direcionamento nos momentos de conflitos. Aos espíritos de luz, pela proteção e segurança quanto às situações vivenciadas.

À Núbia Oliveira dos Santos, minha genitora, mãe, amiga, cúmplice, minha vida. Agradeço-a desde o princípio pela minha geração até pelo que sou hoje, quanto a pessoa, profissional e espiritual. Dedico este trabalho, fruto do meu esforço, a ela, reflexo da minha determinação.

À Roberto Severino da Silva, meu pai, amigo e parceiro. Pelo comprometimento em sempre me proporcionar o melhor, por me amparar e estar sempre presente. À Thyago Roberto Oliveira da Silva e à Jasmim Hosana Menezes Silva, meus irmãos, meus amores, nos quais me dão combustível para continuar. À Edite José Gonçalves (*in memoriam*), minha avó, que foi uma fonte de conhecimento, onde eu extraía as vivências e seus princípios, me sinalizando que para qualquer tipo de problema, havia uma solução.

Ao meu porto seguro, meu amor, companheiro, parceiro, ser iluminado de imensa bondade, Aristides José de Oliveira Neto. Por todo suporte e pelo ato de cuidar nos momentos que mais precisei, sempre esteve disposto a me socorrer e me abraçar.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Luiz Alberto Lira Soares, pela sua contribuição no meu início de carreira científica, carisma, parcimônia e benevolência frente a todos os momentos de orientação passados juntos. À Prof^a. Dra. Mágda Rhayanny Assunção Ferreira, pelos conselhos, disponibilidade, por ser mãezona e amiga ao mesmo tempo, pela sua dedicação e incentivo, um exemplo de profissional e pesquisadora.

A todos meus professores da UFPE, cada um proporcionou um aprendizado particular, somatizando para minha evolução acadêmica e profissional. Ao CNPq, pela oportunidade de realizar Iniciação Científica. Aos integrantes do grupo de estudos NUDATEF, pela contribuição rica em conhecimento durante meus anos de graduação.

A todos aqueles que contribuíram na minha formação, em especial aos meus gestores e colegas de trabalho da A FÓRMULA – Farmácia de Manipulação. Através deles foi possível evoluir para me tornar farmacêutico e, assim, realizar o exercício profissional com excelência.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma PRISMA dos artigos identificados, selecionados, elegíveis e incluídos.	14
Figura 2 - Fatores que influenciam na performance de extração.	17
Figura 3 - Sistemas nanotecnológicos obtidos com extratos vegetais.	18
Figura 4 - Técnica de obtenção de nanopartículas.....	22
Figura 5 - Esquema de preparação de nanoemulsões.....	23
Figura 6 - Obtenção de lipossomas.....	23
Figura 7 - Esquema de preparação de fitossomas.....	24
Figura 8 - Obtenção de nanocápsulas poliméricas.....	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Caracterização de nanoformulações delineadas com extratos vegetais.	27
--	----

RESUMO

O sistema de distribuição de insumos farmacêuticos ativos vegetais sob o âmbito da nanotecnologia é o caminho para amplificar os efeitos terapêuticos, bem como minimizar os efeitos colaterais e tóxicos advindos de sistemas convencionais. Tendo em vista a tendência de mercado e aumento da demanda de consumidores por produtos naturais, o desenvolvimento nanotecnológico de formulações naturais exige conhecimento aprofundado das matérias-primas utilizadas, métodos de obtenção e perfis de estabilidade para assegurar a qualidade, eficácia e segurança do produto final. Para tanto, as técnicas de produção e elaboração de produtos nanotecnológicos permite a otimização do encapsulamento de substratos vegetais como alvo de inovação. Dessa forma, foi realizado um levantamento bibliográfico nos últimos cinco anos nas plataformas PubMed e ScienceDirect acerca de artigos de pesquisa, abordando o desenvolvimento de nanoformulações delineadas com matrizes vegetais. As principais formulações descritas na literatura foram nanoemulsões, nanopartículas, lipossomas, fitossomas e nanogéis incorporados de extratos com propriedades farmacológicas antitumoral, antimicrobiana, antidiabética, antiparasitária, entre outras, além de apresentar potencial cosmético e alimentício. As diferentes aplicabilidades industriais e científicas estão correlacionadas com o perfil metabólico da espécie e o comportamento dos fitoconstituintes nos nanossistemas, tais quais se mostram promissoras para o mercado farmacêutico.

Palavras-chave: Nanotecnologia, Extratos vegetais, Formulações, Delineamento.

ABSTRACT

The delivery system of plant active pharmaceutical ingredients under the scope of nanotechnology is the way to amplify the therapeutic effects, as well as minimize the side effects and toxicity arising from conventional systems. In view of the market trend and increasing consumer demand for natural products, the nanotechnological development of natural formulations requires in-depth knowledge of the raw materials used, methods of obtaining them, and stability profiles to ensure the quality, efficacy, and safety of the final product. To this end, the techniques of production and elaboration of nanotechnological products allow the optimization of the encapsulation of vegetable substrates as an innovation target. Thus, a bibliographic survey was conducted in the last five years in PubMed and ScienceDirect platforms about research articles, addressing the development of nanoformulations outlined with vegetable matrices. The main formulations described in the literature were nanoemulsions, nanoparticles, liposomes, phytosomes and nanogels incorporated of extracts with antitumor, antimicrobial, antidiabetic, antiparasitic pharmacological properties, among others, besides presenting cosmetic and food potential. The different industrial and scientific applications are correlated to the metabolic profile of the species and the behavior of the phytoconstituents in the nano-systems, which show promise for the pharmaceutical market.

Keywords: Nanotechnology, Herbal Extracts, Formulations, Designing.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 METODOLOGIA	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 EXTRATOS VEGETAIS	15
4.2 SISTEMAS NANOTECNOLÓGICOS	18
4.2.1 Obtenção de nanosistemas.....	21
4.3 FORMULAÇÕES NANOTECNOLÓGICAS OBTIDAS COM EXTRATOS VEGETAIS E POTENCIAL TERAPÊUTICO ASSOCIADO	26
4.3.1 Antidiabético.....	30
4.3.2 Antitumoral	30
4.3.3 Controle vetorial.....	32
4.3.4 Antimicrobiano	33
4.3.5 Antidepressivos e doenças neurodegenerativas	34
4.3.6 Nutracêutico	35
4.3.7 Contraceptivo	35
4.3.8 Antiparasitário	36
4.3.9 Anticovid	36
4.3.10 Aplicação cosmética.....	37
4.3.11 Aplicação alimentícia.....	37
5 CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS.....	40

1 INTRODUÇÃO

Desde os princípios da antiguidade, plantas medicinais e seus derivados, dentre diversas funcionalidades, são matérias-primas utilizadas para a produção de medicamentos e cosméticos. Entretanto, com o avanço da tecnologia fitofarmacêutica, é possível evidenciar que a grande maioria dos metabólitos extraídos de matrizes naturais possuem baixa biodisponibilidade para o uso sistêmico, dificultando o alcance aos órgãos-alvo com doses suficientes, sendo, dessa forma, substâncias fracamente susceptíveis a se tornar um produto farmacêutico (TAKKE; SHENDE, 2019; SOGUT *et al.*, 2020).

Devido a ascensão da nanotecnologia, a incorporação de novos sistemas de distribuição de moléculas, inclusive derivados vegetais isolados ou não, permitiu alcançar maior biodisponibilidade e, conseqüentemente, obter efeitos terapêuticos eficazes. A atual possibilidade de elaborar metodologias de separação e avaliação de mecanismos de substâncias, permite utilizar insumos ativos naturais como objeto de estudos. Em relação às substâncias sintéticas, os extratos vegetais se destacam por possuírem vasta bioatividade, com alvos moleculares diversos e atividades sinérgicas (TAKKE; SHENDE, 2019; QIAO *et al.*, 2020).

A obtenção de nanoformulações contendo insumos vegetais se mostra bastante promissora devido a capacidade da melhora de solubilidade, maior biodisponibilidade e permeabilidade eficaz nos tecidos, liberação controlada, otimização da farmacocinética, redução da toxicidade e de efeitos adversos e aumento do perfil de estabilidade da formulação (QIAO *et al.*, 2020).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar um levantamento bibliográfico atual acerca de formulações nanotecnológicas delineadas a partir da incorporação de extratos vegetais.

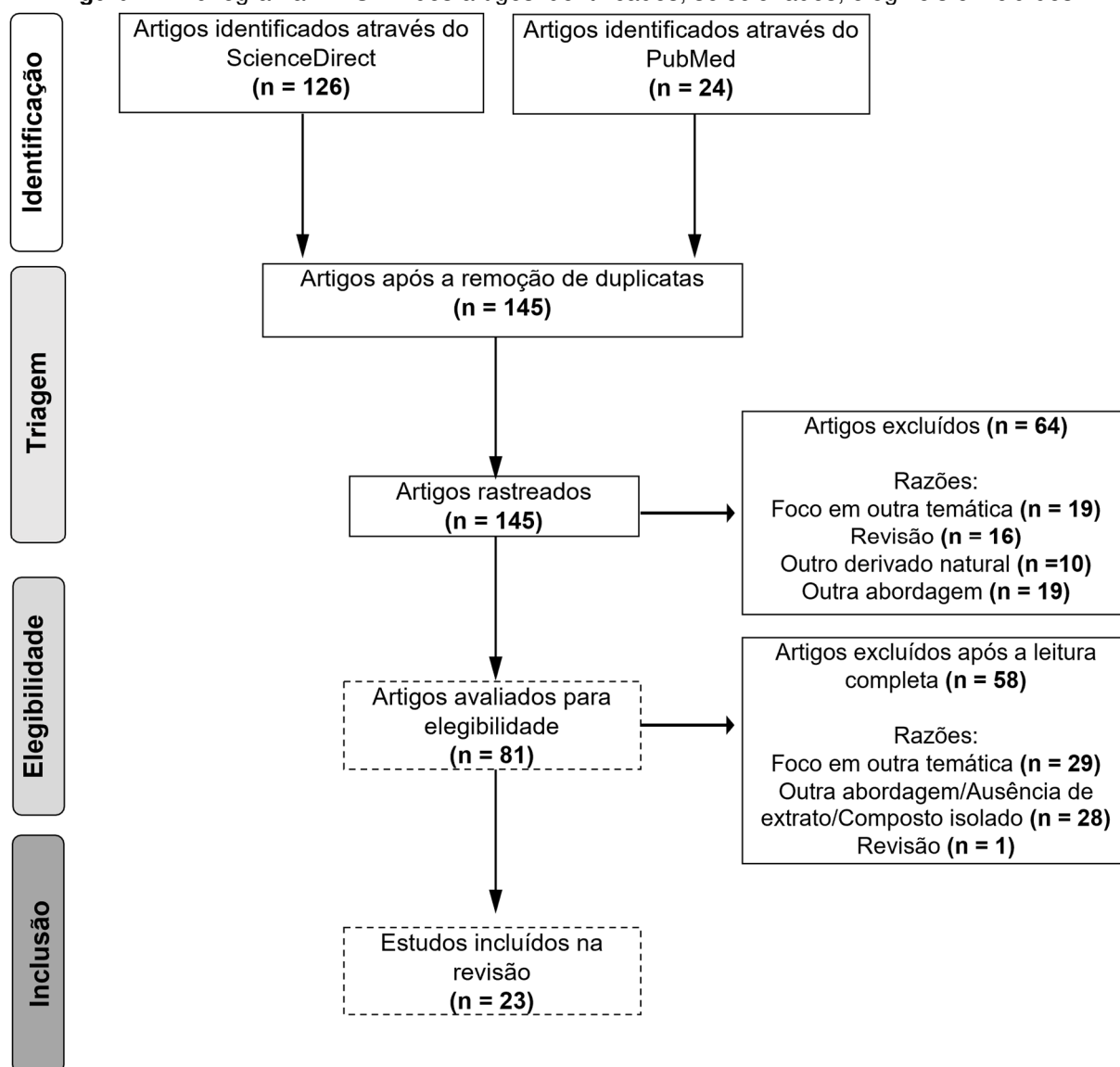
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer a metodologia de pesquisa, definindo os descritores e selecionando os artigos;
- Analisar a importância do uso de extratos vegetais como alternativa no desenvolvimento tecnológico de formulações;
- Compreender os tipos de nanosistemas;
- Evidenciar metodologias de elaboração de nanosistemas;
- Apontar as finalidades de aplicação dos nanosistemas incorporados de extratos vegetais.

3 METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico nas seguintes bases de dados: PubMed e ScienceDirect. Os descritores utilizados foram “nanoformulations AND herbal extracts”, restringindo para artigos de pesquisa na língua inglesa dos últimos cinco anos de publicação em revistas (2017-2022), totalizando 145 artigos após a remoção de documentos duplicados. Levaram-se em consideração a exclusão de artigos que não tinham como objetivo de estudo o delineamento de nanoformulações incorporadas com extratos vegetais (Figura 1). Também foram pesquisados artigos com outros descritores aleatórios, a fim de complementar a discussão dos resultados obtidos.

Figura 1 - Fluxograma PRISMA dos artigos identificados, selecionados, elegíveis e incluídos.



Autoria: Própria.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 EXTRATOS VEGETAIS

Extratos são preparações líquidas, sólidas ou intermediárias, oriundas de matrizes vegetais obtidas por métodos adequados e devidamente validados, com o auxílio de um solvente compatível (ANVISA, 2013). Esses produtos apresentam diversas finalidades, tais quais ganham destaque na indústria farmacêutica, cosmética e alimentícia, mostrando efeitos significativos na nutrição humana, bem como no potencial de tratamento e profilaxia de inúmeros processos patológicos (SOGUT *et al.*, 2020).

Evidências científicas comprovam que a administração oral de preparações farmacêuticas contendo extratos vegetais são capazes de reduzir a prevalência de comorbidades, como obesidade, pressão arterial e níveis glicêmicos na corrente circulatória. Ademais, de modo geral extratos vegetais são capazes de otimizar a secreção de insulina pancreática e as funções do sistema cardiovascular, bem como atuar na supressão do estresse oxidativo e processos inflamatórios (NOURI *et al.*, 2020).

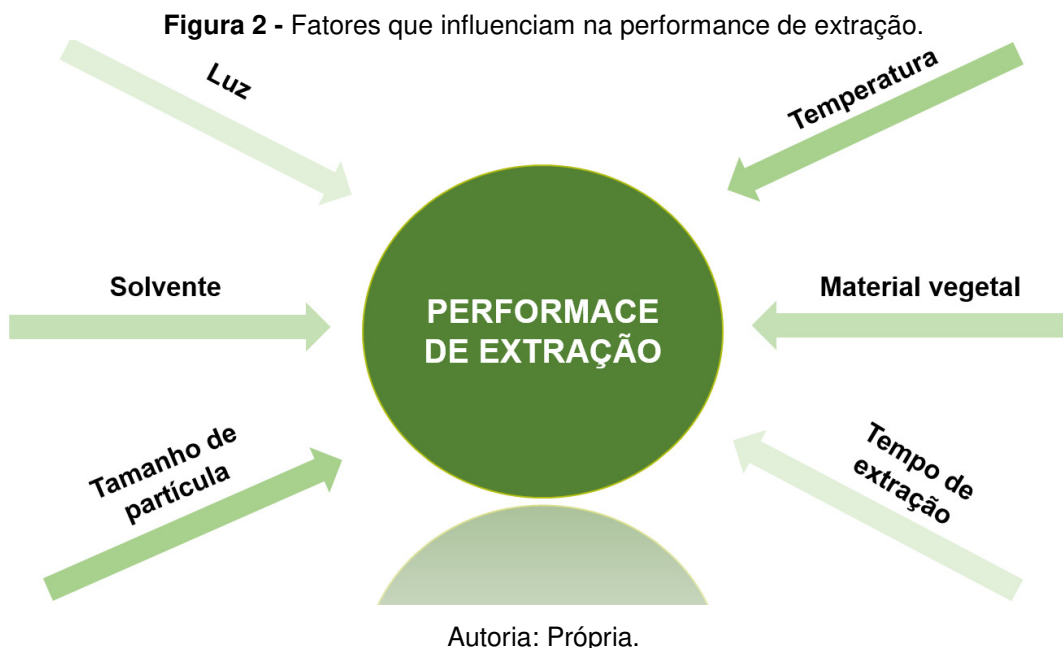
O estudo de plantas medicinais baseia-se, inicialmente, pelo processo de pré-extração, etapa imprescindível que consiste na preparação das amostras da droga vegetal a fim de preservar os metabólitos antes do processo extrativo (estabilização, secagem e moagem); e, de extração dos compostos bioativos presentes em matrizes vegetais. A droga vegetal pode ser oriunda de diversas partes das plantas, como folhas, caules, raízes, sementes, frutos e flores, sendo frescas ou secas. Vale salientar que amostras secas são mais eficazes devido a menor possibilidade de deterioração e contaminação microbiana (AZWANIDA, 2015; VONGSAK *et al.*, 2013; SULAIMAN *et al.*, 2011).

Considerando as técnicas extrativas, podemos classificá-las de acordo com: emprego do calor, como decocção, infusão, digestão, arraste a vapor, Soxhlet e outras; ou sem emprego do calor, como a maceração, turbólise e percolação. Entre os métodos tradicionais, a maceração e o Soxhlet se destacam por serem normalmente utilizados para investigação de metabólitos ou fabricação de produtos artesanais. Com o avanço significativo da tecnologia, novos métodos são empregados

devido ao seu baixo custo e maior rendimento, como turbólise, ultrassom e fluido supercrítico (AZWANIDA, 2015).

O uso de diferentes solventes promove a obtenção de respostas diversificadas quanto aos teores de metabólitos e rendimento, visto que a interação de polaridades entre constituintes e solvente interfere no processo extrativo conforme a afinidade molecular. Outro fato atrelado é que ultimamente tem-se minimizado o uso de solventes orgânicos e métodos dispendiosos, sendo substituídos por técnicas “verdes”, com o intuito de reduzir a quantidade de resíduos químicos no ambiente (CHUO *et al.*, 2020; AZWANIDA, 2015). O método de ultrassom, por exemplo, consiste numa técnica alternativa, característica por minimizar danos ambientais e estudos relatam o aumento de rendimento de polifenóis, carotenoides e flavonoides, facilitando a reação química e enzimática, conforme o emprego de parâmetros de pressão e temperatura adequados (GOUDA *et al.*, 2021).

É importante salientar que os fatores extrínsecos ao processo podem influenciar no rendimento da extração (Figura 2), sendo, para tanto importante monitorar as condições de temperatura, luz, velocidade de agitação, bem como o percentual de droga-solvente, em busca de viabilizar o processo extrativo, reduzindo a possibilidade de ocorrência de degradação de compostos. A otimização dos processos figura como uma estratégia para garantir a performance de melhores condições de extração em função dos constituintes-alvo (CHUO *et al.*, 2020; AZWANIDA, 2015).



Nos últimos anos, há uma crescente demanda dos consumidores para adquirir produtos obtidos de insumos vegetais devido a seus constituintes para suplementação da dieta e terapia medicamentosa. Para tanto, cientistas têm maximizado metodologias para caracterização de metabólitos e, assim, explorando a investigação de atividades biológicas, considerando que compostos fenólicos, vitaminas e fitoesteróis oriundos de matrizes vegetais possuem potencial para atuar no combate ao estresse oxidativo, processos inflamatórios e que permitem aumentar a imunidade em certos casos (GOUDA *et al.*, 2021; NOURI *et al.*, 2020). Os metabólitos secundários das plantas têm se tornado alvo de estudo devido ao potencial na terapêutico que tem desempenhado em diversos cenários.

A grande maioria dos fitoconstituintes presentes nas matrizes de extratos vegetais possuem baixa solubilidade e consequentemente biodisponibilidade reduzida, devido as formas farmacêuticas convencionais e sua administração. Dessa forma, a nanotecnologia adentra o universo da Farmacognosia em prol da distribuição eficiente de moléculas ativas, combinando métodos de formulação, alvos bioquímicos e processos tecnológicos vantajosos. Dessa forma, é possível reduzir a frequência de dosagens, efeitos terapêuticos uniformes e redução de efeitos secundários indesejados (SHALINI *et al.*, 2022).

Nanoformulações têm sido cada vez mais desenvolvidas no campo da medicina como, a exemplo dos biosensores e, com o uso de extratos vegetais para a entrega controlada e sustentada de metabólitos. São utilizadas para modificar e

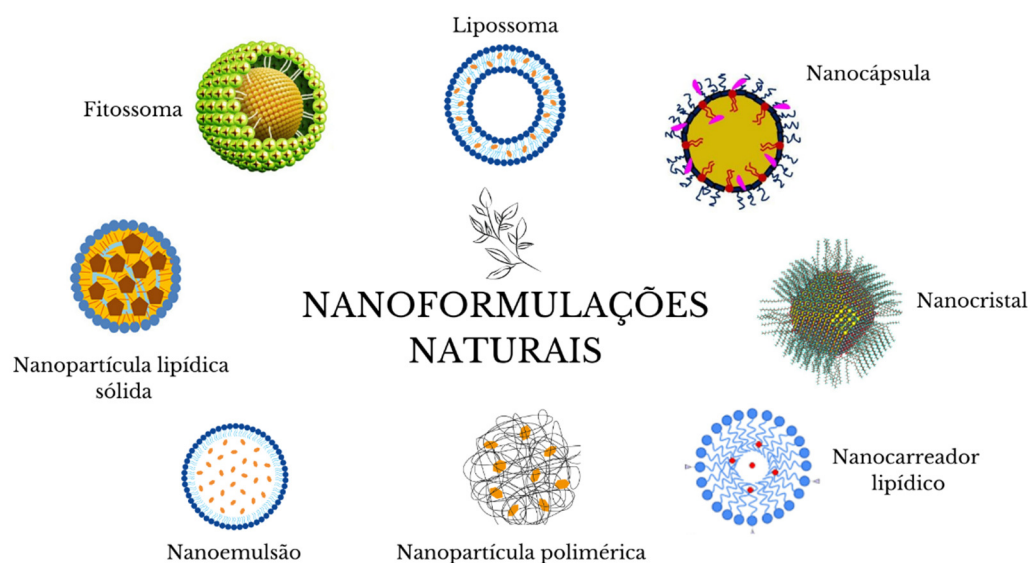
melhorar as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diferentes insumos farmacêuticos ativos, incorporando assim sistemas biotecnológicos que podem ser úteis para melhorar a biodisponibilidade e a bioatividade dos nanossistemas (AHAMED *et al.*, 2021).

4.2 SISTEMAS NANOTECNOLÓGICOS

Recentemente, a nanociência tomou maior visibilidade e tem avançado bastante, principalmente no mercado farmacêutico e cosmético, devido a capacidade de encapsular moléculas ativas e resolver problemas resultantes das características físico-químicas indesejáveis de ativos, como baixa solubilidade e pouca estabilidade no produto. Nesse segmento, os sistemas nanoestruturados são amplamente utilizados como carreadores para veicular ativos lipofílicos, que apresentam os maiores problemas, em formulações para administração tópica e sistêmica (MANSUR *et al.*, 2020).

Os nanossistemas naturais devem atender a dois critérios iniciais: servir de entrega de insumos farmacêuticos ativos na concentração desejada, de acordo com as necessidades do organismo, bem como preservar as entidades ativas do extrato até o local de atividade farmacológica. Equiparando, as formas farmacêuticas convencionais são incapazes de cumprir ambos os objetivos. Na perspectiva de desenvolvimento de fitossistemas com nanodosagens, deve-se assegurar o tamanho nanométrico de partículas/gotículas, visando o melhoramento do potencial da atividade e superar as problemáticas de sistemas convencionais. Entre os sistemas nanotecnológicos, é possível citar as nanopartículas, nanoemulsões, nanogéis, nanocristais, lipossomas, fitossomas, nanoesferas, nanocápsulas, carreadores lipídicos nanoestruturados, nanopartículas lipídicas sólidas entre outros (AJAZUDDIN; SARAF, 2010) (Figura 3).

Figura 3 - Sistemas nanotecnológicos obtidos com extratos vegetais.



Autoria: Própria.

Nanopartículas são sistemas coloidais submicrônicos com partículas de tamanho variável (10 nm a 1000 nm), obtidas a partir da incorporação de polímeros (MAZAYEN *et al.*, 2022). As nanopartículas metálicas são comumente estudadas para tratamento de doenças metabólicas e, dentre elas, as nanopartículas de ouro apresentam ampla aplicação na indústria farmacêutica. O extrato acetônico dos frutos da *Sambucus nigra* L, rico em polifenóis, foi incorporado nesse tipo de sistema para avaliação da atividade antidiabética. Como resultados, Badescu e colaboradores (2015) observaram o impedimento da expressão da COX-2 (ciclooxigenase) e aumento da atividade antioxidante. Dessa forma, o uso de nanopartículas de ouro nesse caso apresentou possibilidade promissora de uma terapia adjuvante no tratamento da diabetes, devido ao controle do processo inflamatório.

As nanoemulsões são sistemas termossensíveis, compostas por líquidos imiscíveis, tais quais são disseminados um ao outro por um agente estabilizante. Possuem a habilidade de melhoramento da biodisponibilidade oral de fármacos pouco hidrossolúveis, permitindo uma distribuição mais uniforme e generalizada no intestino (MAZAYEN *et al.*, 2022). Cientistas desenvolveram nanoformulações contendo extrato de folhas de *Clinacanthus nutans* para o tratamento da neuralgia pós-herpética, uma complicação de herpes zoster. Os estudos *in vitro* das formulações, bem como as propriedades físico-químicas garantiram estabilidade e permeabilidade

dentro dos parâmetros, caracterizando como cremes candidatos ao uso tópico na terapêutica (KONGKANERAMIT *et al.*, 2022).

No caso dos nanocristais, também conhecidos como quantum dots, são compostos por semicondutores estruturados com 2–10 nm de tamanho. Apresentam um cristal como núcleo semicondutor inorgânico para aumentar a qualidade óptica sob a influência da luz. Suas aplicações permitem a rastreabilidade a longo prazo de processos intracelulares, bio-imagem e monitorização, isto é, com cunho diagnóstico e terapêutico (MAZAYEN *et al.*, 2022). Pesquisadores realizaram uma dispersão sólida de nanocristais as propriedades farmacocinéticas e físico-químicas da curcumina, aumentando a sua biodisponibilidade com percentual de 12% em relação as formulações convencionais (MAKEEN; BARIK, 2016).

Os lipossomas são sistemas com grande potencial de liberação de extratos vegetais devido a sua natureza biodegradável e aptidão no transporte de drogas de diferentes polaridades. São compostos por fosfolipídios capazes de encapsular constituintes hidrofílicos e lipofílicos, graças ao seu comportamento de automontagem celular. Podem ser classificados como unilamelares ou multilamelares, sendo relacionado com a quantidade de camadas concêntricas de fosfolipídios (SOGUT *et al.*, 2020). El-Samaligy e colaboradores (2006) formularam lipossomas contendo silimarina para aumentar a biodisponibilidade oral com finalidade mucoadesiva, garantindo eficiência de encapsulamento e estabilidade após 3 meses de armazenamento.

Uma recente tecnologia de veiculação de ativos naturais são os fitossomas, que são vesículas contidas de extratos vegetais ligados por um lipídeo, garantindo propriedades farmacocinéticas e dinâmicas adequadas, no intuito do aumento da biodisponibilidade. Os constituintes ativos são, normalmente, hidrofílicos e reagem com o lipídio estrutural, formando um complexo. Além da aplicação farmacêutica, muitos nutracêuticos são elaborados através da metodologia de complexação de fitossomas devido a funcionalização e por ser atrativo para indústria e consumidores (GOYAL *et al.*, 2014; VILAMARIM *et al.*, 2018). Panda e Naik (2008) desenvolveram fitossomas com extrato de *Ginko biloba* com potencial cardioprotetor e antioxidante em camundongos, corroborando na inibição da peroxidação lipídica das membranas.

As nanocápsulas poliméricas são veículos esféricos em nano-dimensão, de grande interesse farmacêutico devido à aplicabilidade em medicamentos e cosméticos, devido à sua constituição. Elas apresentam em sua estrutura um núcleo

líquido oleoso revestido por uma membrana polimérica, tal qual o núcleo é capaz de aumentar a eficiência no carregamento de ativos e possibilita que o material encapsulado seja isolado do ambiente tecidual do organismo pela capa polimérica, evitando a degradação enzimática, por pH, temperatura e outros fatores. O tamanho ideal é que estejam, preferencialmente, entre 50 e 400 nm para veicular e entregar ativos (DENG *et al.*, 2020; VENDITTI, 2017). Pesquisadores encapsularam óleo de cúrcuma, revestido do biopolímero de alginato pelo processo de sonicação, obtendo estabilidade e parâmetros físico-químicos ideais (LERTSUTTHIWONG *et al.*, 2008).

Nanocarreadores lipídicos são sistemas amplamente utilizados para a incorporação de extratos, devido a sua afinidade molecular, propriedades atrativas pela facilidade de produção, com tamanho de partícula reduzidos e menor toxicidade (GORDILLO-GALEANO; MORA-HUERTAS, 2018). Priyanka e colaboradores (2018) desenvolveram esse tipo de nanossistema para incorporar o extrato etanólico das cascas de *Ficus religiosa* L., a fim de avaliar seus efeitos frente a estreptozotocina em modelo de animal diabético induzido por frutose. Os resultados corroboraram nos efeitos hipoglicemiantes e sensibilização da insulina em comparação com a suspensão extrativa (NOURI *et al.*, 2020).

Atualmente, pesquisadores e indústrias visam ampliar a elaboração de nanossistemas devido a capacidade de reduzir os efeitos secundários oriundos de formulações convencionais, tais quais, foi possível observar diversos sistemas e, cada um deles com particularidades que garantam o melhor perfil físico-químico. Para que as nanoformulações apresentem um perfil de estabilidade significativo, as técnicas metodológicas de obtenção são cruciais.

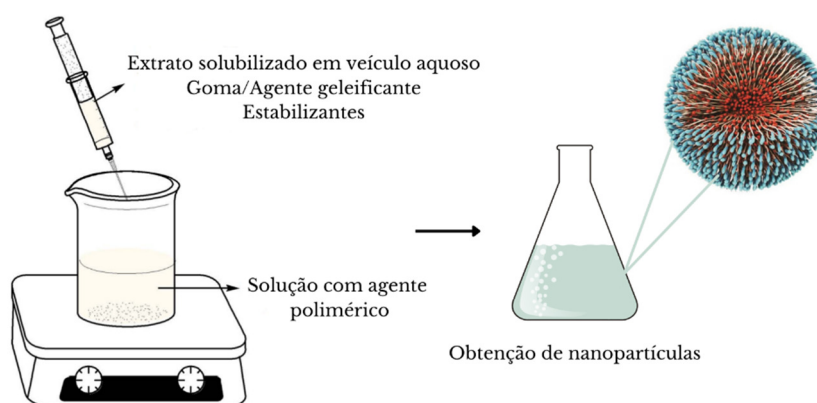
4.2.1 Obtenção de nanossistemas

Sistemas nanotecnológicos são obtidos através de muitos estudos e testes que assegurem qualidade, segurança, eficácia e estabilidade. Para tanto, neste tópico, serão abordadas algumas metodologias de obtenção de nanoformulações, a fim de desmistificar a complexidade das técnicas e favorecer a compreensão do conteúdo.

Nanopartículas, amplamente utilizadas como sistemas de liberação, são obtidas de acordo com a preparação do polímero e suas características físico-químicas, incluindo a dispersão de polímeros pré-formulados, co-acervação de

polímeros hidrofílicos e polimerização de monômeros (MAZAYEN *et al.*, 2022) (Figura 4), mantidos sob agitação. Uma outra técnica é a geleificação ionotrópica, apresentada por Rani e colaboradores (2017), usando quitosana e goma arábica como polímeros de encapsulamento. A síntese foi possível devido a interação eletrostática das partículas, juntamente com a glicirrizina, um metabólito bioativo oriundo das raízes e rizomas da espécie *Glycyrriza glabra*, com efeitos anti-hiperglicêmicos.

Figura 4 - Técnica de obtenção de nanopartículas.



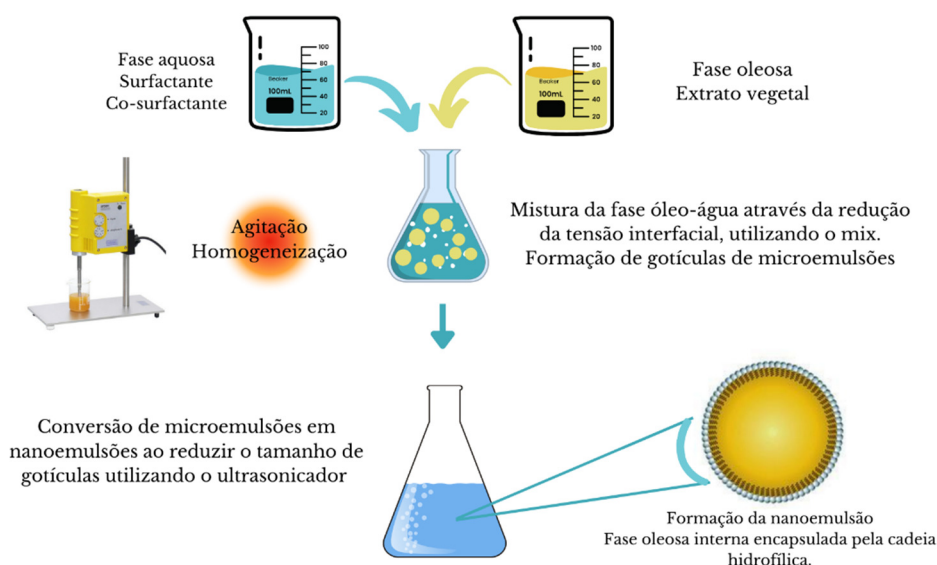
Autoria: Própria.

Os nanoveículos esponjosos são formulados a partir da dispersão de uma fase denominada de “esponja cristalina”, decorrente do processo de automontagem de uma molécula anfifílica incorporada na fase aquosa em excesso. Os esponjosomas se organizam através da formação de membranas lipídicas bicontínuas, devidamente ordenadas, sendo estabilizados por cadeias de alginato, garantindo um sistema colóide. Pesquisadores encapsularam o óleo da semente de *Brucea javanica* e obtiveram mais de 90% de eficiência na incorporação devido a estrutura do nanosistema. Além disso, verificaram viabilidade antitumoral em estudos *in vitro* de citotoxicidade e apoptose celular (ZOU *et al.*, 2017).

Nanoemulsões são compostas por gotículas de tamanhos entre 100 e 600 nm, com interior lipofílico, podendo mover os constituintes lipofílicos melhor que os lipossomas. São geralmente obtidas por técnicas de homogeneização de alta pressão, microfluidificação e evaporação de solventes (Figura 5). Essas metodologias são bastante empregadas na obtenção de formulações naturais devido à enorme diversidade molecular dos fitoconstituintes de extratos vegetais (TEJA *et al.*, 2022).

Sugumar e colaboradores (2014) desenvolveram nanoemulsões com óleo de eucalipto (*Eucalyptus globulus*) devido a propriedade antimicrobiana do eucaliptol, constituinte da matriz vegetal, contra *Staphylococcus aureus*. Os pesquisadores observaram que após 15 minutos de tratamento houve interrupção completa da viabilidade microbiana, além de proporcionar cura de feridas em ratos Wistar, aumentando a taxa de cicatrização.

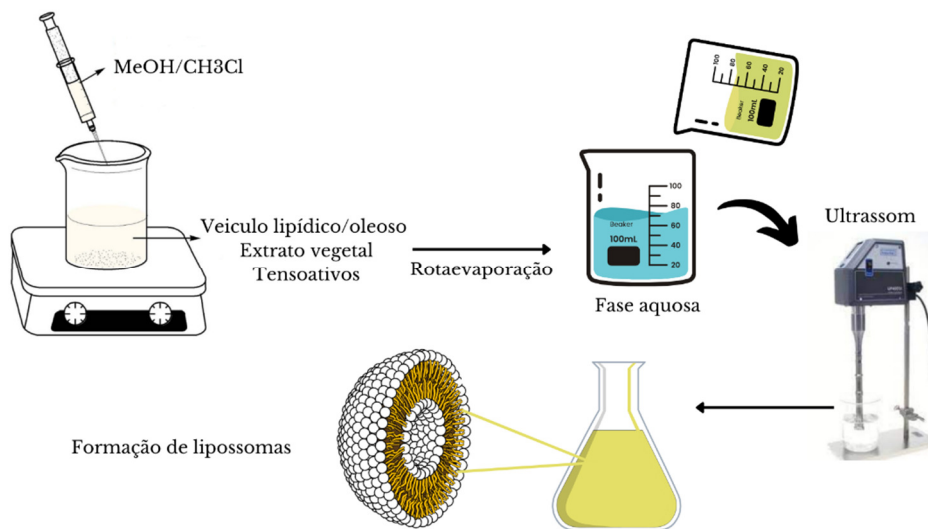
Figura 5 - Esquema de preparação de nanoemulsões.



Autoria: Própria.

Os lipossomas são veículos esféricos de dupla camada obtidos quando um lipídio automontado envolve o insumo farmacêutico ativo no núcleo hidrofílico, sendo preparado principalmente pelo método de hidratação da película fina (Figura 6). Fitoconstituintes com baixa lipossolubilidade e alta permeabilidade são os mais indicados para veiculação lipossomal (TEJA *et al.*, 2022). Pesquisadores desenvolveram lipossomas carreadores de quercetina, um flavonoide antioxidante de baixa solubilidade aquosa, testando sua eficácia contra danos hepatocelulares agudos em processos oxidativos. Os resultados evidenciaram formulações promissoras para proteção das células do fígado (GHOSH *et al.*, 2010).

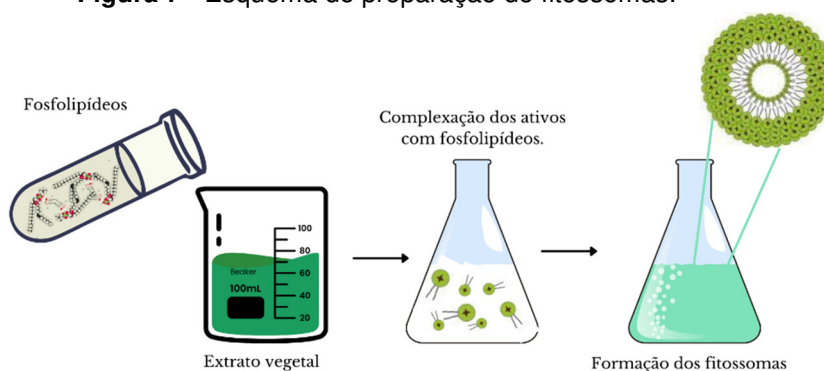
Figura 6 - Obtenção de lipossomas.



Autoria: Própria.

Os fitossomas são preparados através do processo de complexação de fitoconstituintes, presentes nos extratos, com fosfatidilcolina (1:1 ou 1:2) (Figura 7). Essa forma permite uma dosagem de melhor absorção e consequentemente melhores resultados. Pensando na aplicação nutracêutica, os fosfolípidios são moléculas complexas presentes na membrana celular e nesse sentido atuam como auxiliares naturais da digestão, garantindo miscibilidade em água e óleo (BHATTACHARYA; GHOSH, 2009; AJAZUDDIN; SARAF, 2010). Maiti e colaboradores (2007) desenvolveram fitossomas de curcumina e narigenina com atividade antioxidante, observando que a atividade do complexo formado foi significativamente superior em comparação a curcumina pura.

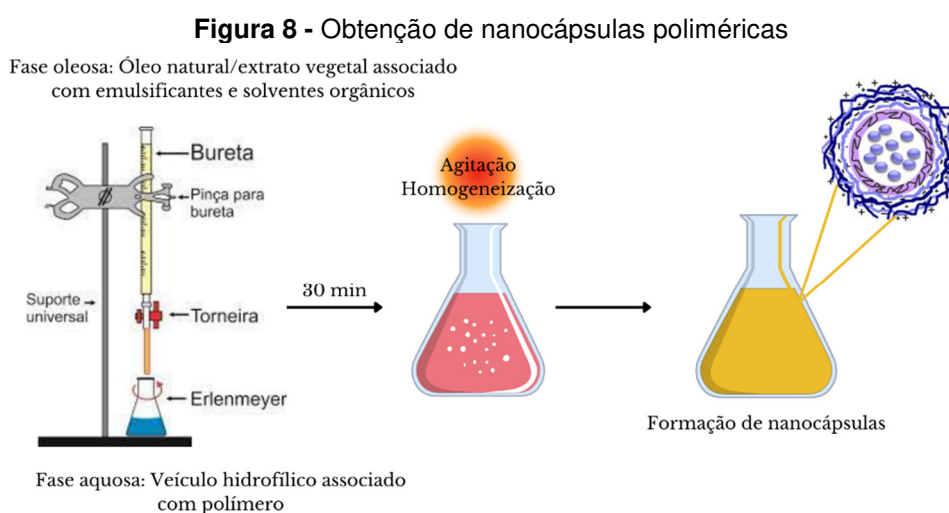
Figura 7 - Esquema de preparação de fitossomas.



Autoria: Própria.

As nanocápsulas são preparadas normalmente por meio de deposição interfacial de polímero pré-formado, em que a fase oleosa é gotejada na fase aquosa

por titulação, sob temperatura e agitação controladas (Figura 8), por 30 minutos (MARCHIORI *et al.*, 2017). Após mistura finalizada, o sistema é mantido por agitação por mais 10 minutos e, posteriormente, o solvente orgânico é removido por rotaevaporação à 40 °C. Contri e colaboradores (2012) desenvolveram nanocápsulas poliméricas contendo óleos vegetais com aplicabilidade fitocosmética, obtendo resultados satisfatórios nas análises físico-químicas de caracterização, bem como de estabilidade.



Autoria: Própria.

Nanocarreadores lipídicos são preparados a partir de misturas lipídicas sólidas e líquidas, criando uma matriz amorfa. Os lipídeos líquidos induzem uma depressão de ponto de fusão, no entanto, o ponto de fusão da mistura ainda é mais elevado do que o corpo ou temperatura da pele. A sua estrutura cristalina não-ideal permite uma temperatura da pele para carregamento de drogas, prevenção da expulsão de drogas e teor de água menor em comparação com outros sistemas nanotecnológicos (MAZAYEN *et al.*, 2022).

Nanopartículas lipídicas sólidas são desenvolvidas como sistema de entrega de drogas coloidais de forma controlada, sendo preparadas a partir de lipídeos sólidos e estabilizados por surfactantes. Apresentam alta tolerabilidade e aplicação em vias de administração sensíveis, como intravenosa e ocular. São obtidas pelas técnicas de homogeneização de alta pressão, a quente ou a frio, ultrassom, emulsificação com solvente e método de microemulsão (MAZAYEN *et al.*, 2022; KATOPODI; DETSI, 2021).

Há, conforme podemos observar, amplas e diversificadas técnicas de obtenção com metodologias particulares, com atenção da melhor maneira de incorporação de ativos naturais, mantendo a estabilidade do produto final. Dessa forma, cabe compreender a importância das técnicas através das finalidades terapêuticas, alimentícias e cosméticas, de acordo com o potencial dos extratos das espécies vegetais.

4.3 FORMULAÇÕES NANOTECNOLÓGICAS OBTIDAS COM EXTRATOS VEGETAIS E POTENCIAL TERAPÊUTICO ASSOCIADO

Formulações nanoestruturadas obtidas com extratos de plantas medicinais são consideradas alternativas e sustentáveis, devido a, respectivamente, seu potencial terapêutico natural e por contribuir com a redução de ativos sintéticos que possuem toxicidade considerável no meio ambiente. A veiculação de fitocompostos de farmacocinética comprometida em formas farmacêuticas convencionais é otimizada devido ao incremento dos parâmetros de biodisponibilidade e aumento da solubilidade (NOURI *et al.*, 2020).

No quadro a seguir, podemos observar os diferentes potenciais terapêuticos de formulações nanotecnológicas veiculando extratos obtidos de matrizes vegetais naturais e posteriores discussões conforme suas finalidades.

Quadro 1 - Nanoformulações delineadas com extratos vegetais.

ESPÉCIE VEGETAL	TIPO DE EXTRATO	NANOFORMULAÇÃO	FINALIDADE	REFERÊNCIA
<i>Leucas aspera</i>	Extrato metanólico	Nanopartículas	Antitumoral	MOHAN <i>et al.</i> , 2016
<i>Leonotis leonorus</i> L.	Extrato acetônico de folhas	Carreadores lipídicos nanoestruturados	Antidiabético	ODEI-ADDO <i>et al.</i> , 2017
<i>Pterodon emarginatus</i>	Óleo dos frutos obtido por prensagem a frio	Nanoemulsão	Controle vetorial	OLIVEIRA <i>et al.</i> , 2017
<i>Woodfordia fruticosa</i>	Extrato aquoso das flores	Nanopartículas de ouro	Antimicrobiano	RAGHUWANSHI <i>et al.</i> , 2017
<i>Sylibum marianum</i>	Extrato das sementes e frutos	Nanogel	Antitumoral	TAKKE; SHENDEN, 2019
<i>Angelica gigas</i>	Extrato etanólico de todas as partes da espécie	Nanocristais	Antitumoral	LEE <i>et al.</i> , 2017
<i>Quisqualis indica</i>	Extrato aquoso das flores	Nanopatrículas de cobre	Antitumoral	MUKHOPADHYAY <i>et al.</i> , 2018
<i>Annoa muricata</i> L.	Extrato aquoso das folhas	Lipossomas e fitossomas	Antidepressivo	MANCINI <i>et al.</i> , 2018
<i>Mentha pulegium</i> L.	Extrato aquoso das partes aéreas da espécie	Fitossomas	Nutracêutico	VILAMARIM <i>et al.</i> , 2018
<i>Taraxacum officinale</i>	Extrato aquoso de folhas	Nanopartículas de prata	Antimicrobiano	SARATALE <i>et al.</i> , 2017

<i>Lippia alba</i> Mill.	Óleo volátil das folhas	Nanoemulsão	Controle vetorial	FERREIRA <i>et al.</i> , 2019
<i>Carica papaya</i>	Fração metanólica das sementes	Nanopartículas de ouro	Contraceptivo	MOHAMMAD, 2019
<i>Mentha piperita</i>	Hidrodestilação das partes aéreas (aparato de Clevenger)	Nanogel	Antimicrobiano	ASHRAFI <i>et al.</i> , 2019
<i>Artemisia absinthium</i>	Extrato alcóolico por maceração	Nanopartículas poliméricas	Antitumoral	MUGHEES <i>et al.</i> , 2020
<i>Polygonatum verticillatum</i>	Extrato aquoso dos rizomas	Nanopartículas de prata	Antitumoral	PATHAK <i>et al.</i> , 2020
<i>Scindapsus officinalis</i>	Extrato aquoso dos frutos	Nanopartículas de prata	Anticancerígena; Anticovid	PATHAK <i>et al.</i> , 2021
<i>Citrus sinensis</i> L.	Extrato etanólico da casca do fruto	Nanopartículas lipídicas	Cosmética	AMER <i>et al.</i> , 2021
<i>Pterodon emarginatus</i>	Extrato dos frutos por prensagem a frio	Nanoemulsões	Antiparasitária	KAWAKAMI <i>et al.</i> , 2021
<i>Cuphea ignea</i>	Extrato etanólico das folhas	Nanoemulsões	Anticovid	MAHMOUD <i>et al.</i> , 2021
<i>Orthosiphon stamineus</i>	Extrato aquosa das folhas	Nanopartículas de paládio	Antimicrobiana	PRAKASHKUMAR <i>et al.</i> , 2021

<i>Syzygium aromaticum</i>	Extrato etanólico das flores	Nanogel	Antitumoral	KAMAL <i>et al.</i> , 2021
<i>Pimpinella anisum</i> e <i>Coriandrum sativum</i>	Óleos voláteis	Nanoemulsão	Alimentícia	DAS <i>et al.</i> , 2022
<i>Geophila repens</i>	Extrato metanólico das folhas	Fitossomas	Doenças neurodegenerativas	SCREERANJINI <i>et al.</i> , 2022
<i>Pimenta dioica</i>	Extrato das folhas	Nanopartículas de prata	Controle vetorial	KUMAR <i>et al.</i> , 2022
<i>Pimenta dioica</i>	Óleo volátil	Nanoemulsão	Alimentícia	KUMAR <i>et al.</i> , 2022

Autoria: Própria.

4.3.1 Antidiabético

A marrubina, terpenóide oriundo da espécie *Leonotis leonorus* (L.), possui um potencial terapêutico e preventivo contra a diabetes em estudos experimentais, capaz de induzir a secreção de insulina e aumentar a sensibilidade aos receptores. Devido à baixa solubilidade em água do composto isolado, carreadores lipídicos nanoestruturados foram desenvolvidos à base do extrato acetônico das folhas da espécie, obtidos pelo método de homogeneização de alta pressão. Os resultados demonstraram que, no estado hiperglicêmico, as nanoformulações foram capazes de aumentar a secreção insulínica em células β pancreáticas, além de apresentar perfil de estabilidade significativo frente a diferentes condições de armazenamento (ODEI-ADDO *et al.*, 2017; NAKHLBAND *et al.*, 2018; NOURI *et al.*, 2020).

4.3.2 Antitumoral

Estudo realizado por Entezari e Atabi (2017), obteve um nanogel derivado da mistura de quitosana com silimarina, para a terapia do câncer de mama, apresentando nanopartículas e eficiência de carga adequados para tratamento, com baixo risco de efeitos colaterais.

Takke e Shenden (2019) trazem a silimarina, extraída das sementes e frutos da espécie *Silybum marianum*, abordando seus diversos nanocarreadores, como lipossomas, nanopartículas lipídicas e poliméricas, nanoemulsões, nanocristais e dentre outros com propriedades anti-fibrinolítica, anti-inflamatória, hepatoprotetiva e anticancerígena.

O câncer de mama também foi alvo de pesquisa para Lee e colaboradores (2017), foi desenvolvido um nanossistema cristalino contendo extrato etanólico de *Angelica gigas*, apresentando diâmetro de gotículas e potencial Zeta adequados, além de demonstrar liberação sustentada de decursina e decursinol – os principais metabólitos bioativos da matriz. Os resultados mostraram que os ensaios antiproliferativos foram viáveis em células de adenocarcinoma de mama, com IC₅₀ de $27,4 \pm 4,0 \mu\text{g/mL}$, bem como menor percentual de eventos apoptóticos.

Mughees e colaboradores (2020) desenvolveram nanopartículas poliméricas contendo extrato alcóolico obtido por maceração da espécie *Artemisia absinthium*, também para verificar a viabilidade do potencial citotóxico contra células cancerosas

de mama. Obtidas pelo mecanismo de radicais livres, as nanoformulações foram submetidas ao ensaio de MTT, de proliferação, apoptose e do ciclo celular. A inibição da proliferação celular e a indução de apoptose através de proteínas moduladoras envolvidas no tráfico vesicular provaram ser mecanismo provável pela indução da atividade antitumoral *in vitro*, abrindo caminhos para avaliar o potencial terapêutico em indivíduos humanos.

O melanoma é o tipo de câncer de pele mais grave devido ao seu potencial de metástase e desencadeia no alto índice de mortalidade. Normalmente, o melanoma está associado a ação das Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), permitindo a citotoxicidade e estresse oxidativo no meio celular. Pesquisadores encapsularam o extrato da espécie *Quisqualis indica* (Jasmim-da-índia) em nanopartículas de cobre, sendo responsáveis pela interrupção substancial do crescimento tumoral em modelos de animais submetidos ao tratamento (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2018).

Outro tipo de câncer maligno, bastante comum e de grande relevância entre homens é o de próstata. Mohan e colaboradores (2016) avaliaram a atividade anticancerígena e citotóxica de nanopartículas formuladas com o extrato metanólico de *Leucas aspera* em células normais e cancerígenas. Eles obtiveram resultados promissores devido a atividade anticancerígena das nanocápsulas a partir dos estudos de hemólise, captação e agregação celular. Além disso, observaram que a citotoxicidade *in vitro* foi dependente da concentração e do tempo em exposição, corroborando em uma espécie potencial para o tipo de tratamento estabelecido.

A investigação para o tratamento do câncer hepático também é uma realidade da nanotecnologia aplicada aos substratos de matrizes vegetais. Pesquisadores produziram nanopartículas de prata, contendo o extrato aquoso dos rizomas de *Polygonatum verticillatum*, obtendo resultados satisfatórios na caracterização físico-química na espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR). Os picos vibracionais polifenólicos foram responsáveis pelo perfil estável da nanoformulação. O estudo *in vitro* evidenciou que as formulações apresentaram potencial de inibição dose-dependente contra as linhas cancerígenas de células de hepatócitos, devido as antraquinonas interagirem fortemente com a enzima topoisomerase, sendo promissoras para aplicação anticancerígena (PATHAK *et al.*, 2020).

Em 2021, Pathak e colaboradores obtiveram nanopartículas de prata contidas do encapsulamento do extrato da fruta de *Scindapsus officinalis*, também avaliando

seu potencial antitumoral e anticovid *in silico*. As nanopartículas foram caracterizadas com métodos biofísicos e microscópicos, garantindo um perfil adequado para aplicação no estudo. Os fitocompostos presentes na nanoformulação permitiram verificar a atividade antitumoral de hepatócitos dose-dependente, bem como perfil anticovid devido a tendência da interação com a enzima corona protease, previsto computacionalmente, sendo considerada viável para aplicação de indivíduos portadores de câncer hepático e infectados com o SARS-CoV-2.

Outro viés na quimioterapia, de bastante tendência, é o desenvolvimento de medicamentos “verdes” de cunho preventivo àqueles indivíduos predispostos à expressão cancerígena. Dessa forma, pesquisadores desenvolveram um nanogel encapsulado de óleo essencial de *Syzygium aromaticum* (cravo-da-índia) e quitosana extraídos por ultrassom. Após analisar aspectos espectrais, morfológicos e térmicos, foi possível confirmar o sucesso da veiculação, corroborando também com resultados promissores nos estudos *in vitro* antimicrobiano, antioxidante e anticancerígeno – principalmente em tumores oriundos do estresse oxidativo celular (KAMAL *et al.*, 2021).

4.3.3 Controle vetorial

A química “verde” tem se direcionado ao estabelecimento de novos métodos de obtenção de produtos contra vetores de doenças, sendo os mosquitos, larvas e outros agentes etiológicos envolvidos. Pesquisadores formularam nanopartículas de prata contidas do extrato de folhas de *Pimenta dioica* contra vetores de doenças virais e parasitárias. Os estudos analíticos, biofísicos e microscópicos foram capazes de assegurar formulações viáveis para prosseguir os testes. A análise por cromatografia gasosa elucidou 39 compostos, que foram capazes de potencializar o efeito larvicida contra *Aedes aegypti*, *Anopheles stephensi* e *Culex quinquefasciatus* (KUMAR *et al.*, 2022).

No contexto de controle vetorial de doenças parasitárias, Oliveira e colaboradores (2017) desenvolveram uma nanoemulsão contendo óleo dos frutos de *Pterodon emarginatus* com potencial contra o mosquito *Culex quinquefasciatus*, vetor responsável pela transmissão da filariose linfática, uma doença tropical negligenciada. Os autores caracterizaram as nanoemulsões conforme o índice de polidispersividade,

tamanho de gotículas e potencial Zeta, verificando viabilidade de um produto ecológico promissor.

Quando se trata de óleos voláteis, a baixa miscibilidade em água corrobora na aplicação de sistemas lipídicos nanoestruturados. Pesquisadores formularam nanoemulsões contendo óleo de *Lippia alba* Mill. com potencial de aplicação larvicida contra as espécies da família Culicidae. Para tanto, foi realizada análise fitoquímica do óleo, evidenciando os fitoconstituintes geranial (30,02%) e neral (25,26%) e as nanoemulsões apresentaram estabilidade e tamanho de gotículas dentro dos parâmetros físico-químicos. Os nanosistemas foram eficazes contra larvas de *Aedes aegypti* e *Culex quinquefasciatus*, utilizando métodos verdes (eco-friendly), sem uso de solventes e custos reduzidos (FERREIRA *et al.*, 2019).

4.3.4 Antimicrobiano

No âmbito do combate a micro-organismos, dentre as espécies vegetais da Medicina Tradicional Chinesa responsável pelo tratamento de feridas, úlceras gástricas, cura de cortes e sangramentos, se destaca *Woodfordia fruticosa*. Pesquisadores obtiveram o extrato aquoso de suas flores para incorporação em nanopartículas de ouro para aplicação em feridas de ratos Wistar e verificaram seu potencial antimicrobiano. Além disso, os nanosistemas foram caracterizados com técnicas biofísicas e físico-químicas, verificando viabilidade de reepitelização e cicatrização, bem como concentrações de inibição inibitória e de biofilmes satisfatórias contra *Cryptococcus neoformans* (RAGHUWANSHI *et al.*, 2017).

Saratale e colaboradores (2017) formularam nanopartículas de prata veiculando o extrato aquoso de *Taraxacum officinale* com intuito de avaliar o potencial antimicrobiano contra dois fitopatógenos: *Anthomonas axonopodis* e *Pseudomonas syringae*. As análises físico-químicas demonstraram partículas de tamanho adequado, bem como atividade bacteriana elucidada com a inibição do crescimento dos micro-organismos, em comparação com as nanopartículas de prata convencionais. A nanoformulação também demonstrou alto efeito citotóxico contra hepatócitos cancerosos.

O micro-organismo *Streptococcus mutans* é uma espécie constantemente encontrada em placas dentárias. Pesquisadores desenvolveram um nanogel contendo óleo essencial de *Mentha piperita* com potencial antimicrobiano, apresentando o l-

mentol (45,05%) e o l-mental (17,53%) como compostos majoritários. As interações eletrostáticas permitiram um encapsulamento significativo, além de demonstrar alta sensibilidade da formulação para com a aderência bacteriana. O nanogel natural foi responsável pela inibição de alguns genes e enzimas bacterianas, proporcionando uma perspectiva promissora do seu uso antibiótico em pastas de dente ou enxaguantes bucais (ASHRAFI *et al.*, 2019).

Para a nanotecnologia, o conhecimento da inovação é a válvula para o desenvolvimento de novas formulações de alta viabilidade. Pesquisadores desenvolveram nanopartículas de paládio revestidas de goma de neem, contendo o extrato etanólico das folhas de *Orthosiphon stamineus*. As nanoformulações apresentaram viabilidade contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e bactérias produtoras de Beta-lactamase de amplo espectro. Os estudos também demonstraram inibição dependente da concentração de biofilme com o valor de IC₅₀ de $15,25 \pm 0,012$ µg/mL, mostrando um perfil ótimo para a terapia antimicrobiana (PRAKASHKUMAR *et al.*, 2021).

4.3.5 Antidepressivos e doenças neurodegenerativas

Dentre as plantas medicinais responsáveis pelo tratamento do quadro clínico da depressão, podemos destacar *Anona muricata* (graviola). De acordo com a literatura, essa espécie é rica em compostos fenólicos responsáveis pela inibição moderada da monoaminoxidase (MAO), sendo seu extrato incorporado em nanoformulações lipídicas (MANCINI *et al.*, 2018).

Pesquisadores realizaram a extração aquosa das folhas de *A. muricata* e encapsularam em lipossomas e fitossomas, a fim de proteger o extrato da biotransformação do Trato Gastrointestinal e otimizar a passagem na Barreira Hematoencefálica. Os lipossomas se mostraram mais estáveis, com liberação lenta ao decorrer do tempo, contudo, os fitossomas apresentaram o percentual de ligação mais eficiente e menor toxicidade, desempenhando maior eficácia de ligação e inibição enzimática, sendo um candidato promissor para o tratamento *in vivo* (MANCINI *et al.*, 2018).

Tendo em vista a atividade anticolinesterase da espécie *Geophila repens* (L.) devido a presença de flavonoides e triterpenóides, pesquisadores delinearam géis fitossomais para aplicação intranasal incorporados do extrato metanólico das folhas

da espécie para avaliar seu potencial antioxidante. Dessa forma, a permeação dos fitoconstituintes pela barreira hematoencefálica é otimizada para o tratamento da doença de Alzheimer. A eficiência de encapsulamento, parâmetros físico-químicos e reológicos foram considerados, com uma liberação imediata *in vitro* de $45,84 \pm 5,6\%$ em 60 min, sem danos irritativos na pele. Os efeitos observados foram a aceleração da angiogênese; inibição enzimática similar à donepezila; focalização cerebral *in vivo*, sendo, portanto, uma formulação inovadora para o tratamento de indivíduos portadores da doença (SREERANJINI *et al.*, 2022).

4.3.6 Nutracêutico

Vilamarim e colaboradores (2018) também realizaram a preparação de fitossomas com o extrato aquoso das partes aéreas de *Mentha pulegium* L., que evidenciou na análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC-DAD) quinze compostos fenólicos, com o ácido rosmarínico como principal representante. O extrato demonstrou forte potencial na inibição da enzima monoaminaoxidase (MAO) e os fitossomas com uma elevada eficiência de encapsulamento $75,05 \pm 6,27\%$, com interações fenólicas e lipídicas significativas. Os fitossomas foram capazes de retardarem a atividade da MAO, demonstrando potencial nutracêutico para tratamento de doenças neurodegenerativas.

4.3.7 Contraceptivo

Um dos desafios da atualidade é a realização do processo de castração bioquímica, devido aos danos fisiológicos, veiculação medicamentosa e efeitos colaterais. Mohammad (2019) demonstrou uma possibilidade na produção de nanopartículas de ouro preparadas a partir da fração metanólica das sementes de *Carica papaya*, devido ao seu potencial contra a fertilidade masculina de alguns mamíferos descrito na literatura. A formulação demonstrou biocompatibilidade e estabilidade frente às condições fisiológicas submetidas, atenuando cerca de 83% a concentração de esperma de ratos albinos. Foi possível alcançar a esterilidade completa, uma vez que o grupo submetido ao tratamento durante aproximadamente 45 dias, apresentou vacuolização em células de Sertoli, desregulação epitelial e erupção de células germinativas, indicando a interrupção da espermatogênese.

4.3.8 Antiparasitário

Doenças tropicais negligenciadas são morbidades que afetam a população de baixa renda e de países subdesenvolvidos. Os tratamentos são comprometidos devido à falta de investimento da indústria farmacêutica em desenvolver novos produtos e os medicamentos já comercializados apresentam alta toxicidade e efeitos adversos. Outro fator implicante é que o desenvolvimento de produtos tópicos também é limitante devido ao potencial prejudicial de ativos devido à barreira natural da pele para compostos de baixa solubilidade em água.

Nanoemulsões contendo o extrato dos frutos de *Pterodon emarginatus* foram desenvolvidas, obtendo óleo rico em oleoresina para aplicação tópica, como coadjuvante no tratamento de leishmaniose cutânea (LC). Os terpenóides presentes na matriz vegetal foram os metabólitos de destaque. Os cremes mostraram eficácia na aplicação tópica em ratos infectados com *Leishmania amazonenses* e, quando associados com o antimoníaco de meglumina, o tamanho das lesões reduziu em 41% e elevando a regeneração tecidual. Também houve redução da carga parasitária e do INF- γ e IL-10, demonstrando um processo inflamatório de menor intensidade. As nanoemulsões se mostraram altamente promissoras para tratamento coadjuvante da LC (KAWAKAMI *et al.*, 2021).

4.3.9 Anticovid

A COVID-19 é uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 responsável por desencadear, inicialmente, uma síndrome respiratória aguda grave, podendo ser transmitida entre seres humanos. Em outubro de 2020, a Organização Mundial de Saúde (OMS) registrou 37,1 milhões de casos confirmados e 1,07 milhões de óbitos, corroborando uma doença potencialmente fatal à saúde pública. Atualmente, o desenvolvimento de vacinas e medicamentos são cruciais para a paralisação dessa pandemia que assombra toda a humanidade.

Polifenóis possuem amplo espectro de uso na terapêutica, inclusive como antivirais, contudo, sua baixa biodisponibilidade e solubilidade possibilitam a intervenção nanotecnológica. Pesquisadores desenvolveram nanoemulsões contendo extrato etanólico de folhas de *Cuphea ignea*. Os principais metabólitos presentes no

extrato contra a principal protease do SARS-CoV-2 foram a rutina, miricetina-3-O-raminose e o ácido rosmarínico, que apresentaram resultados promissores no acoplamento molecular. As nanoemulsões, preparadas para otimizar a entrega do extrato, apresentaram boa estabilidade e inibiram completamente o vírus *in vitro* na concentração de 5,87 µg/mL, sendo consideradas altamente promissoras para o tratamento da Covid-19 (MAHMOUD *et al.*, 2021).

4.3.10 Aplicação cosmética

Os cosméticos formulados a partir de materiais vegetais têm se tornado populares devido à crescente preocupação e cautela com o uso excessivo de ingredientes sintéticos em formulações tópicas que geram impacto ambiental e riscos à saúde humana (CHAIYANA *et al.*, 2020; GORDOBIL *et al.*, 2020). Nanoformulações antienvelhecimento são os produtos em alta no mercado devido a expansão da indústria estética.

Pesquisadores realizaram o encapsulamento do extrato etanólico das cascas das frutas de *Citrus sinensis* L., popularmente conhecida como laranja, em nanopartículas lipídicas, obtendo cremes naturais. As nanoformulações foram obtidas a partir de um planejamento fatorial e foi realizado o teste *in vivo* em ratos para verificar a viabilidade antienvelhecimento, induzidos pela radiação ultravioleta. A hesperidina foi o metabólito com maior teor encontrado no perfil fitoquímico ($15,53 \pm 0,152$ mg%). Os cremes demonstraram redução do envelhecimento após 5 semanas, aumentando os níveis de colágeno e elastina, sendo uma formulação conveniente para este tipo de aplicação (AMER *et al.*, 2021).

4.3.11 Aplicação alimentícia

Tendo em vista o uso de produtos naturais na indústria alimentícia e seus desafios em garantir sucesso na veiculação de ativos, a nanotecnologia adentra nesse universo para permitir a otimização da solubilidade de compostos fenólicos antioxidantes e incorporação de óleos vegetais.

Nanoemulsões contendo óleos essenciais das espécies *Pimpinella anisum* e *Coriandrum sativum* estabilizadas por quitosana foram obtidas com a perspectiva de inibição da proliferação fúngica, secreção de aflatoxina e peroxidação lipídica no arroz.

Os estudos físico-químicos demonstraram o encapsulamento bem-sucedido na nanomatriz, confirmando danos irreversíveis na membrana plasmática de células toxigênicas de *Aspergillus flavus*, deixando como sugestão a exploração para o delineamento de variedades de arroz resistentes às aflatoxinas por meio da tecnologia transgênica. No estudo *in silico* também foi possível observar a interação dos constituintes com a proteína Nor-1, validando o mecanismo inibitório da aflatoxina. Dessa forma, a nanoformulação demonstra ser promissora com aplicação de conservante alimentar, sendo ecologicamente viável (DAS *et al.*, 2022).

Kumar e colaboradores (2022) partiram do mesmo pressuposto, desenvolvendo nanoemulsões contidas do óleo essencial de *Pimenta dioica* com potencial conservante. As formulações foram obtidas por gelatação iônica, garantindo 85,84% de eficiência de encapsulamento, com dimensão e cargas adequadas. A avaliação de bio-eficácia demonstrou atividade antifúngica e antiaflatoxigênica contra *Aspergillus flavus* em doses baixas no modelo de alimento (milho). A formulação também foi capaz de evitar a peroxidação lipídica do milho, sem alterar as propriedades sensoriais do alimento. Dessa forma, foi possível, com os resultados globais, a recomendação da formulação para prolongar o prazo de validade do milho e, eventualmente, de outros alimentos, devido a garantia da estabilidade.

5 CONCLUSÕES

Apesar de existirem produtos farmacêuticos e cosméticos no mercado, bem como estudos corriqueiros na área de elaboração de formulações obtidas por extratos de matrizes vegetais, vale salientar que resultados experimentais limitados podem corroborar na inconclusão da segurança e eficácia do nanossistema. Para tanto, é preciso realizar esgotamentos em estudos *in vitro*, ensaios pré-clínicos e clínicos para obter respostas fidedignas perante os efeitos da terapia nanotecnológica, bem como garantir propriedades físico-químicas favoráveis para aplicação clínica, cabendo a Indústria Farmacêutica assegurar os regulamentos envolvidos durante todos os processos (TAKKE; SHENDE, 2019; QIAO *et al.*, 2020).

Outro ponto relevante é que a produção de nanossistemas está atrelado aos custos de desenvolvimento de novas formulações, tal qual se encontra um desafio para a indústria em fomentar benefícios para delineamento, visto que muitos produtos convencionais já se encontram disponíveis aos consumidores. Embora, a tendência de mercado têm se alavancado para o âmbito estético, sendo uma área altamente promissora para o desenvolvimento de nanoformulações naturais.

Além de garantir que a incorporação no extrato seja efetiva, o objetivo dos nanossistemas é também de garantir a redução de malefícios ambientais e à saúde, permitindo a otimização de técnicas verdes para garantir o produto final com qualidade e segurança. Podemos destacar a técnica de ultrassom, sem o emprego de solventes, permitindo um melhor rendimento de extração de fitoconstituintes em matrizes vegetais.

Os resultados dos estudos com nanoformulações contendo insumos farmacêuticos ativos vegetais elucidam o sucesso de suas formulações através de amplos métodos de obtenção, para ser, assim, aplicado a sua determinada finalidade. Dessa forma, formulações nanotecnológicas obtidas com extratos derivados de matrizes vegetais se mostram como a ponte entre a medicina tradicional com as técnicas da nanotecnologia farmacêutica para elucidar novas soluções na terapêutica medicamentosa, cosmética e alimentícia.

REFERÊNCIAS

AHAMED, H.M., NABAVI, S., BEHZAD, S. Herbal Drugs and Natural Products in the light of Nanotechnology and Nanomedicine for Developing Drug Formulations. **Mini Rev Med Chem**. v. 21(3), p. 302-313, 2021.

AJAZUDDIN & SARAF, S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. **Fitoterapia**, v. 81(7), p. 680–689, 2010.

AMER, R. I., EZZAT, S. M., ABOREHAB, N. M., RAGAB, M. F., MOHAMED, D., HASHAD, A., ... EL BISHBISHY, M. H. Downregulation of MMP1 expression mediates the anti-aging activity of Citrus sinensis peel extract nanoformulation in UV induced photoaging in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, 111537, 2021.

ANVISA. Resolução nº 14, de 14 de Março de 2013. [S.l: s.n.], v. 1. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0014_14_03_2013.html>

ANVISA. **Farmacopeia Brasileira, volume 1**. 6ª Ed. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>

ASHRAFI, B., RASHIDIPOUR, M., MARZBAN, A., SOROUSH, S., AZADPOUR, M., DELFANI, S., & PARVIN, R. Mentha piperita essential oils loaded in a chitosan nanogel with inhibitory effect on biofilm formation against S. mutans on the dental surface. **Carbohydrate Polymers**, v. 212, p. 142-149, 2019.

AZWANIDA, N. N. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. **Med Aromat Plants**, v. 4:196, 2015.

BADESCU, M., BADULESCU, O., BADESCU, L. and CIOCOIU, M. Effects of Sambucus nigra and Aronia melanocarpa extracts on immune system disorders with in diabetes mellitus. **Pharm. Biol.** v. 53, p. 533–539, 2015.

BHATTACHARYA S., GHOSH, A. K. Phytosomes: the emerging technology for enhancement of bioavailability of botanicals and nutraceuticals. **Int J Aesthetic Antiaging Med**, v. 2(1), p. 87–91, 2009.

CHAIYANA, W.*et al.* Dermal Delivery Enhancement of Natural Anti-Ageing Compounds from Ocimum sanctum Linn. Extract by Nanostructured Lipid Carriers. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 4, p. 309, 2020.

CHUO, S. C., NASIR, H. M., MOHD-SETAPAR, S. H., MOHAMED, S. F., AHAMD, A., WANI, W. A., ... ALARIFI, A. A Glimpse into the Extraction Methods of Active Compounds from Plants. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 52, p. 667-696, 2020.

CONTRI, R. V.; RIBEIRO, K. L. F.; FIEL, L. A.; POHLMANN, A. R.; & GUTERRES, S. S. Vegetable oils as core of cationic polymeric nanocapsules: influence on the

physicochemical properties. **Journal of Experimental Nanoscience**, v. 8, p. 913–924, 2012.

DAS, S., SINGH, V. K., CHAUDHARI, A. K., DEEPIKA, DWIVEDY, A. K., DUBEY N. K. Co-encapsulation of Pimpinella anisum and Coriandrum sativum essential oils based synergistic formulation through binary mixture: Physico-chemical characterization, appraisal of antifungal mechanism of action, and application as natural food preservative. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, v.184, 105066, 2022.

DENG, S.; GIGLIOBIANCO, M. R.; CENSI, R.; & DI MARTINO, P. Polymeric Nanocapsules as Nanotechnological Alternative for Drug Delivery System: Current Status, Challenges and Opportunities. **Nanomaterials**, v. 10(5), n. 847, 2020.

EL-SAMALIGY, M.S., AFIFI, N. N., MAHMOUD, E. A. Evaluation of hybrid liposomes-encapsulated silymarin regarding physical stability and in vivo performance, **International Journal of Pharmaceutics**, v. 319(1–2), p. 121–129, 2006.

ENTEZARI M., ATABI, F. Preparation and characterization of myristoylated chitosan nanogel as carrier of silibinin for breast cancer therapy. **Galen Med J**, v. 6(2), p. 136–44, 2017.

FERREIRA, R. M. A., DUARTE, J. L., CRUZ, R. A. S., OLIVEIRA, A. E. M. F. M., ARAÚJO, R. S., CARVALHO, J. C. T., ... FERNANDES, C. P. (2019). A herbal oil in water nano-emulsion prepared through an ecofriendly approach affects two tropical disease vectors. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 29(6), p. 778–784, 2019.

GHOSH, D., GHOSH, S., SARKAR, S., GHOSH, A., DAS, N., DAS, K., MANDAL, A.K., Chemico-biological interactions quercetin in vesicular delivery systems: evaluation in combating arsenic-induced acute liver toxicity associated gene expression in rat model. **Chem. Biol. Interact.** v. 186, p. 61–71, 2010.

GORDILLO-GALEANO, A., and MORA-HUERTAS, C. E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: a review emphasizing on particle structure and drug release. **Eur. J. Pharm. Biopharm.** v. 133, p. 285–308, 2018.

GORDOBIL, O. *et al.* Lignins from agroindustrial by-products as natural ingredients for cosmetics: Chemical structure and in vitro sunscreen and cytotoxic activities. **Molecules**, v. 25, n. 5, 2020.

GOUDA, M., EL-DIN BEKHIT, A., TANG, Y., HUANG, Y., HUANG, L., HE, Y., & LI, X. Recent innovations of ultrasound green technology in herbal phytochemistry: A review. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 73, 105538, 2021.

GOYAL, K., KOUL, V., SINGH, Y., & ANAND, A. Targeted Drug Delivery to Central Nervous System (CNS) for the Treatment of Neurodegenerative Disorders: Trends and Advances. **Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry**, 14(1), 43–59, 2014.

KAMAL, I., KHEDR, A. I. M., ALFAIFI, M. Y., ELBEHAIRI, S. E. I., ELSHAARAWY, R. F. M., & SAAD, A. S. Chemotherapeutic and chemopreventive potentials of p-coumaric acid – Squid chitosan nanogel loaded with *Syzygium aromaticum* essential oil. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 188, p. 523–533, 2021.

KATOPODI, A. & DETSI, A. Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers of natural products as promising systems for their bioactivity enhancement: The case of essential oils and flavonoids. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 630, n. 127529, 2021.

KAWAKAMI, M. Y. M., ZAMORA, L. O., ARAÚJO, R. S., FERNANDES, C. P., RICOTTA, T. Q. N., DE OLIVEIRA, L. G., ... OLIVEIRA, A. E. M. F. M. Efficacy of nanoemulsion with *Pterodon emarginatus* Vogel oleoresin for topical treatment of cutaneous leishmaniasis. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 134, 111109, 2021.

KONGKANERAMIT, L., SITTHITHAWORN, W., PHATTANAPHAKDEE, W., SARISUTA, N. Physicochemical properties and stability of nanoemulsions containing *Clinacanthus nutans* extract for postherpetic neuralgia. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 68, 103116, 2022.

KUMAR, D., PAWAN, K., KUMAR, V., HIMMAT, SINGH. Fabrication and characterization of noble crystalline silver nanoparticles from *Pimenta dioica* leave extract and analysis of chemical constituents for larvicidal applications. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29 (2), p. 1134-1146, 2022.

KUMAR, C. A., KUMAR, V. S., DAS, S., DEEPIKA, KISHORE, N. D. Fabrication, characterization, and bioactivity assessment of chitosan nanoemulsion containing allspice essential oil to mitigate *Aspergillus flavus* contamination and aflatoxin B1 production in maize, **Food Chemistry**, v. 372, 131221, 2022.

LEE, S. Y., LEE, J.-J., NAM, S., KANG, W.-S., YOON, I.-S., & CHO, H.-J. Fabrication of polymer matrix-free nanocomposites based on *Angelica gigas* Nakai extract and their application to breast cancer therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 159, p. 781–790, 2017.

LERTSUTTHIWONG, P., NOOMUN, K., JONGAROONNGAMSANG, N., ROJSITTHISAK, P., & NIMMANNIT, U. Preparation of alginate nanocapsules containing turmeric oil. **Carbohydrate Polymers**, v. 74(2), p. 209–214, 2008.

MAHMOUD, D. B.; ISMAIL, W. M.; MOATASIM, Y.; ALJAA, O. K.; ELMESHAD, N.; EZZAT, S. M.; DEEB, K. S. E.; EL-FISHAWY, A. M.; GOMAA, M. R.; KANDEIL, A.; AL-KARMALAWY, A. A.; ALI, M. A; MOSTAFA, A. Delineating a potent antiviral activity of *Cuphea ignea* extract loaded nano-formulation against SARS-CoV-2: In silico and in vitro studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 66, 102845, 2021.

MAITI, K., MUKHERJEE K., GANTAIT, A., SAHA, B. P., MUKHERJEE, P. K. Curcumin-phospholipid complex: Preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. **Int J Pharm**, v. 330 (1-2), p. 155-163, 2007.

MAKEEN, H. A., & BARIK, B. Nanotechnology and traditional medicine: challenges and opportunities. **Therapeutic Delivery**, v. 7(3), p. 157–162, 2016.

MANCINI, S., NARDO, L., GREGORI, M., RIBEIRO, I., MANTEGAZZA, F., DELERUE-MATOS, C., ... GROSSO, C. Functionalized liposomes and phytosomes loading *Annona muricata* L. aqueous extract: Potential nanoshuttles for brain-delivery of phenolic compounds. **Phytomedicine**, v. 42, p. 233–244, 2018.

MANSUR, M. C. P. P. R.; CAMPOS, C.; VERMELHO, A. B.; NOBREGA, J.; BOLDRINI, L. C., BALOTTIN, L.; ... DOS SANTOS, E. P. Photoprotective nanoemulsions containing microbial carotenoids and buriti oil: Efficacy and safety study. **Arabian Journal of Chemistry**, 2020.

MAZAYEN, Z. M., GHONEIM, A. M., ELBATANONY, R. S., BASALIOUS, E. B., BENDAS, E. R. Pharmaceutical nanotechnology: from the bench to the market. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 8:12, p. 1-11, 2022.

MOHAMMAD, I. Gold nanoparticles: An efficient carrier for MCP I of *Carica papaya* seeds extract as an innovative male contraceptive in albino rats. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 52, p. 942-956, 2019.

MOHAN, A., NAIR, S. V., & LAKSHMANAN, V. K. *Leucas aspera* Nanomedicine Shows Superior Toxicity and Cell Migration Retarded in Prostate Cancer Cells. **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 181(4), p. 1388–1400, 2016.

MUGHEES, M., WAJID, S., & SAMIM, M. Cytotoxic potential of *Artemisia absinthium* extract loaded polymeric nanoparticles against breast cancer cells: Insight into the protein targets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 586, 119583, 2020.

MUKHOPADHYAY, R., KAZI, J., & DEBNATH, M. C. Synthesis and characterization of copper nanoparticles stabilized with *Quisqualis indica* extract: Evaluation of its cytotoxicity and apoptosis in B16F10 melanoma cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 97, 1373–1385, 2018.

NAKHLBAND, A., ESKANDANI, M., SAEEDI, N., GHAFARI, S., OMIDI, Y., BARAR, J. Marrubiin-loaded solid lipid nanoparticles' impact on TNF- α treated umbilical vein endothelial cells: a study for cardioprotective effect. **Coll. Surf. B Biointerfaces**, v. 164, p. 299–307, 2018.

NOURI, Z., HAJIALYANI, M., IZADI, Z., BAHRAMSOLTANI, R., FARZAEI, M. H., & ABDOLLAHI, M. Nanophytomedicines for the Prevention of Metabolic Syndrome: A Pharmacological and Biopharmaceutical Review. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8:425, 2020.

ODEI-ADDO, F., SHEGOKAR, R., MULLER, R. H., LEVENDAL, R. A., and FROST, C. Nanoformulation of *Leonotis leonurus* to improve its bioavailability as a potential antidiabetic drug. **Biotech**, v. 7:344, 2017.

OLIVEIRA, A. E. M. F. M., DUARTE, J. L., CRUZ, R. A. S., SOUTO, R. N. P., FERREIRA, R. M. A., PENICHE, T., ... FERNANDES, C. P. Pterodon emarginatus oleoresin-based nanoemulsion as a promising tool for *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae) control. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 15(1), p. 1-11, 2017.

PANDA, V. S., & NAIK, S. R. Cardioprotective activity of Ginkgo biloba Phytosomes in isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats: A biochemical and histoarchitectural evaluation. **Experimental and Toxicologic Pathology**, v. 60(4-5), p. 397–404, 2008.

PATHAK, M., PATHAK, P., RIMAC, H., GRISHINA, M., BAGALE, U., KUMAR, V., ... VERMA. Attenuation of hepatic and breast cancer cells by Polygonatum verticillatum embedded silver nanoparticles. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 30, 101863, 2020.

PATHAK, M., PATHAK, P., KHALILULLAH, H., GRISHINA, M., POTEKIN, V., KUMAR, V., ... VERMA, A. Green synthesis of silver nanoformulation of Scindapsus officinalis as potent anticancer and predicted anticovid alternative: Exploration via experimental and computational methods. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 35, 102072, 2021

PHILLIPSON, J. D. Phytochemistry and pharmacognosy. **Phytochemistry**, v. 68(22-24), p. 2960–2972, 2007.

PRAKASHKUMAR, N.; VIGNESH, M.; BRINDHAVESHI, K.; PHUONG, N.-T.; PUGAZHENDHI, A.; & SUGANTHY, N. Enhanced antimicrobial, antibiofilm and anticancer activities of biocompatible neem gum coated palladium nanoparticles. **Progress in Organic Coatings**, v. 151, 106098, 2021.

PRIYANKA, K., SAHU, P. L., and SINGH, S. Optimization of processing parameters for the development of Ficus religiosa L. extract loaded solid lipid nanoparticles using central composite design and evaluation of antidiabetic efficacy. **J. Drug Deliv. Sci. Technol**, v. 43, p. 94–102, 2018.

QIAO, L., HAN, M., GAO, S., SHAO, X., WANG, X., SUN, L., ... WEI, Q. Research progress on nanotechnology for delivery of active ingredients from traditional Chinese medicines. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 8, p. 6333-6351, 2020.

RAGHUWANSHI, N., KUMARI, P., SRIVASTAVA, A. K., VASHISTH, P., YADAY, T. C., PRASAD, R., & PRUTHI, V. Synergistic effects of Woodfordia fruticosa gold nanoparticles in preventing microbial adhesion and accelerating wound healing in Wistar albino rats in vivo. **Materials Science and Engineering**, v. 80, p. 252–262, 2017.

RANI, R., DAHIYA, S., DHINGRA, D., DILBAGHI, N., KIM, K. H., & KUMAR, S. Evaluation of anti-diabetic activity of glycyrrhizin-loaded nanoparticles in nicotinamide-streptozotocin-induced diabetic rats. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 106, p. 220–230, 2017.

SANTANA, E. A., RODRIGUES, R. F., DE ALMEIDA, F. B., OLIVEIRA, A. E. M. de F. M., CRUZ, R. A. S., FRANÇA, H. S., ... FERNANDES, C. P. Simultaneous extraction and obtention of a novel nano-dispersion from *Mikania glomerata* Spreng: Monitoring coumarin content and increasing the biological and industrial potential of a classical cultivated herb. **Industrial Crops and Products**, v. 135, p. 49–56, 2019.

SARATALE, R. G., BENELLI, G., KUMAR, G., KIM, D. S., & SARATALE, G. D. Bio-fabrication of silver nanoparticles using the leaf extract of an ancient herbal medicine, dandelion (*Taraxacum officinale*), evaluation of their antioxidant, anticancer potential, and antimicrobial activity against phytopathogens. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25(11), p. 10392–10406, 2017.

SHALINI, J. C., RASHMI, J., CHAHANDE, R., PALLAVI, P. Herbal spices and nanotechnology for the benefit of human health. **Biogenic Sustainable Nanotechnology**, c. 5, p. 107-129, 2022.

SINGH, S. *et al.* Formulation and evaluation of carrot seed oil-based cosmetic emulsions. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 21, n. 2, p. 99-107, 2018.

SOGUT, O., SEZER, U. A., & SEZER, S. Liposomal delivery systems for herbal extracts. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 61, 102147, 2020.

SREERANJINI, S. R., VENKATESHWARAN, K., SAKTHIVEL, L. P., RUCKMANI, K. *Geophila repens* phytosome-loaded intranasal gel with improved nasal permeation for the effective treatment of Alzheimer's disease. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 69, 103087, 2022.

SUGUMAR, S., GHOSH, V., NIRMALA, M.J., MUKHERJEE, A., CHANDRASEKARAN, N., Ultrasonic emulsification of eucalyptus oil nanoemulsion: antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* and wound healing activity in Wistar rats. **Ultrason. Sonochem**, v. 21, p. 1044–1049, 2014.

SULAIMAN, S. F., SAJAK, A. A. B., OOI, K. L., SUPRIATNO, SEOW, E. M. Effect of solvents in extracting polyphenols and antioxidants of selected raw vegetables. **J Food Compos. Anal**, v. 24, p. 506-515, 2011.

TAKKE, A., & SHENDE, P. Nanotherapeutic silibinin: An insight of phytomedicine in healthcare reformation. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, V. 21, 102057, 2019.

VILAMARIM, R., BERNARDO, J., VIDEIRA, R. A., VALENTÃO, P., VEIGA, F., & ANDRADE, P. B. An egg yolk's phospholipid-pennyroyal nootropic nanoformulation modulates monoamino oxidase-A (MAO-A) activity in SH-SY5Y neuronal model. **Journal of Functional Foods**, v. 46, p. 335–344, 2018.

TEJA, P. K., MITHIYA, J., KATE, A. S., BAIRWA, K., CHAUTHE, S. K. Herbal nanomedicines: Recent advancements, challenges, opportunities and regulatory overview. **Phytomedicine**, v. 96, 153890, 2022.

VENDITTI, I. Morphologies and functionalities of polymeric nanocarriers as chemical tools for drug delivery: A review. **Journal of King Saud University – Science**, 2017.

VONGSAK, B., SITHISARN, P., MANGMOOL, S., THONGPRADITCHOTE, S., WONGKRAJANG, Y., *et al.* Maximizing total phenolics, total flavonoids contents and antioxidant activity of Moringa oleifera leaf extract by the appropriate extraction method. **Ind. Crops Prod**, v. 44, p. 566-571, 2013.

ZOU, A., LI, Y., CHEN, Y., ANGELOVA, A., GARAMUS, V. M., LI, N., ... GONG, Y. Self-assembled stable sponge-type nanocarriers for Brucea javanica oil delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 153, p. 310–319, 2017.