

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 11/10/2025.

UNESP - UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

JESSYANE RODRIGUES DO NASCIMENTO

**Desenvolvimento, Caracterização e Potencial Terapêutico de
Microemulsão Contendo Flavonoides Diméricos de *Fridericia plathyphylla*
(Cham.) L.G.Lohmann Família Bignoniaceae**

**Araraquara
2023**

JESSYANE RODRIGUES DO NASCIMENTO

**Desenvolvimento, Caracterização e Potencial Terapêutico de
Microemulsão Contendo Flavonoides Diméricos de *Fridericia
plathyphylla*(Cham.) L.G.Lohmann Família Bignoniaceae**

Tese apresentada ao Instituto de
Química, Universidade Estadual
Paulista, como parte dos requisitos
para a obtenção do título de Doutor
em Química.

Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas

**Araraquara
2023**

N244d Nascimento, Jessyane Rodrigues do
Desenvolvimento, caracterização e potencial terapêutico de microemulsão contendo flavonoides diméricos de *Fridericia platyphylla* (Cham.) L.G.Lohmann Família Bignoniaceae / Jessyane Rodrigues do Nascimento. -- Araraquara, 2023
154 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara
Orientador: Wagner Vilegas

1. Plantas do Cerrado. 2. Extratos vegetais. 3. Produtos naturais. 4. Flavonoides. 5. Nanoestruturas. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: “Desenvolvimento, Caracterização e Potencial Terapêutico de Microemulsão Contendo Flavonoides Diméricos de *Fridericia platyphylla*”

AUTORA: JESSYANE RODRIGUES DO NASCIMENTO

ORIENTADOR: WAGNER VILEGAS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Química, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. WAGNER VILEGAS (Participação Virtual)

Departamento de Ciências Biológicas e Ambientais / Instituto de Biociências do Campus do Litoral Paulista da Unesp

Prof. Dr. RENATO SONCHINI GONCALVES (Participação Virtual)

DEQU - Departamento de Química/CCET / Universidade Federal do Maranhão – UFMA

Prof. Dr. JOÃO HENRIQUE GHILARDI LAGO (Participação Virtual)

Departamento de Química Orgânica / Universidade Federal do ABC

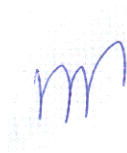
Professor Adjunto JULIANA APARECIDA SEVERI (Participação Virtual)

Departamento de Farmácia e Nutrição / Centro de Ciências Agrárias / Universidade Federal do Espírito Santos - UFES - Alegre/ES

Profa. Dra. TAIS MARIA BAUAB (Participação Virtual)

Departamento de Ciências Biológicas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Campus de Araraquara da Unesp

Araraquara, 11 de outubro de 2023



Documento assinado digitalmente

WAGNER VILEGAS

Data: 11/10/2023 17:05:12-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

O presente estudo é de grande relevância para o cenário tecnológico nacional, uma vez que, o uso de planta da flora brasileira com fonte de princípios ativos tem se mostrado cada vez mais eficaz na busca de medicamentos e garante a auto sustentabilidade do país pelo seu caráter renovável. As principais contribuições científicas ou tecnológicas deste trabalho são: valorização da flora, especialmente o bioma cerrado; validação das plantas medicinais utilizadas pela população; obtenção de um bioproduto a base de uma fração ativa contendo flavonoides diméricos denominados de brachydinas, com promissora atividade antiproliferativa; publicação de artigos científicos em periódicos de impacto internacional, bem como a participação em simpósios, encontros e congressos de pesquisa e intercâmbio de metodologias e informações científicas.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This study is of great relevance to the national technological scenario, since the use of plants from the Brazilian flora as a source of active ingredients has proven to be increasingly effective in the search for medicines and guarantees the country's self-sufficiency due to its renewable nature. The main scientific or technological contributions of this work are: evaluation of the flora, especially the Cerrado biome; validation of the medicinal plants used by the population; obtaining a bioproduct based on an active fraction containing dimeric flavonoids, called brachydins, with promising antiproliferative activity; publication of scientific articles in journals with international impact, as well as participation in research symposia, meetings and congresses, and exchange of methodologies and scientific information.

DADOS CURRICULARES

DADOS PESSOAIS

Nome: Jessyane Rodrigues do Nascimento

Filiação: Ana Cleide Rodrigues do Nascimento e Francisco Canario do Nascimento

Naturalidade: Bacabal-MA

Nome em citações bibliográficas: Nascimento, J.; Nascimento, J. R.; Nascimento, J. R. do; Do Nascimento, J. R.; Jessyane Rodrigues do Nascimento;

FORMAÇÃO ACADEMICA/TITULAÇÃO

2012-2016 Licenciatura Plena em Química

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IFMA), Bacabal, MA, Brasil

Título da monografia: “Caracterização Físico-química e funcional da farinha da amêndoa do babaçu (*Orbignya sp*)”

Orientador: Prof. Dr. Maron Stanley Silva Oliveira Gomes

2017-2019 Mestrado em Química

Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

Título da dissertação: “Correlação entre Potencial Eletroquímico e Atividade Leishmanicida de compostos raros isolados de *Fridericia Platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann”

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Claudia Quintino da Rocha

2019-2023 Doutorado em Química

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil

Título da tese: “Desenvolvimento, Caracterização e Potencial Terapêutico de Microemulsão Contendo Flavonoides Diméricos de *Fridericia plathyphylla*”

Orientador: Prof. Dr. Wagner Vilegas

FORMAÇÃO COMPLEMENTAR

2013-2014 Iniciação científica

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IFMA), Bacabal, MA, Brasil

Título do projeto: “Mesocarpo de Babaçu (*Orbignya sp*) como adsorvente do surfactante dodecila-benzeno sulfonato de sódio (SDBS)”

Orientador: Prof. Dr. Maron Stanley Silva Oliveira Gomes

Bolsa: PIBITI CNPq/IFMA, Edital PRPGI N° 60, de 21 de março de 2013.

2014-2015 Iniciação científica

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IFMA), Bacabal, MA, Brasil

Título do projeto: “Potencial Tecnológico da farinha da amêndoa de coco babaçu *Orbignya sp*) e aplicação tecnológica”

Orientador: Prof. Dr. Maron Stanley Silva Oliveira Gomes

Bolsa: PIBITI CNPq/IFMA, Edital PRPGI N° 03.

2015-2016 Iniciação científica

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IFMA), Bacabal, MA, Brasil

Título do projeto: “Caracterização físico-química e funcional da farinha da amêndoa de coco babaçu *Orbignya sp*)”

Orientador: Prof. Ms. Carlos Alberto Lira Junior

Bolsa: Voluntária - PIBIC CNPq/FAPEMA/IFMA, Edital PRPGI N° 42, de 23 de Dezembro de 2014.

2015-2016 Iniciação científica

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão (IFMA), Bacabal, MA, Brasil

Título do projeto: “Caracterização físico-química do leite do coco babaçu *Orbignya sp*)”

Orientador: Prof. Ms. Carlos Alberto Lira Junior

Bolsa: Voluntária - PIBIC CNPq/FAPEMA/IFMA, Edital PRPGI N° 42, de 23 de Dezembro de 2014.

2021-2022 Estágio de docência

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil

Curso de Graduação: Química - Bacharel

Nome da Disciplina: Química Orgânica II

Carga Horária Total: 90 horas

Professor Responsável pela Disciplina: Profª Drª Isabele Rodrigues Nascimento

2021-2022 Orientação Acadêmica

Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, SP, Brasil

Curso de Graduação: Engenharia Industrial Madeireira – Campus
Experimental Itapeva UNESP
Nome da Disciplina: Química Orgânica
Carga Horária Total: 30 horas
Professor Responsável pela Disciplina: Prof. Dr. José Claudio
Caraschi

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados e/ou submetidos a periódicos indexados:

1. Franco, Y.; Lima, C.; Rosa, M.; Silva, V.; Reis, R.; Priolli, D.; Carvalho, P.; **Nascimento, J.**; Rocha, C.; Longato, G. Investigation of U-251 cell death triggered by flavonoid luteolin: towards a better understanding on its anticancer property against glioblastomas. *Natural Product Research.*, p. 1-7, 2020.
2. Serra, M.; Barroso, W.; Rocha, C. Q.; Furtado, P.; Silva, S. N.; Borges, A.; Tangerina, M.; **Nascimento, J. R.**; Vilegas, W.; Alves, A.; Barbeiro, D. F.; Souza, H. P.; Abreu, I. C.; Borges, M. O. R. Chemical characterization and wound healing property of *Jacaranda decurrens* Cham. (Bignoniaceae): Na experimental study based on molecular mechanisms, p. 1-13, 2020.
3. Nunes, H. L.; Tuttis, K.; Serpeloni, J. M.; **Nascimento, J. R. do**; da Rocha, C. Q.; Silva, V. A. O.; Silva, V. A. O.; Lengertc, A. V. H.; Reis, R. M.; de Syllos Cólus, I. M. Characterization of the *in vitro* cytotoxic effects of brachydins isolated from *Fridericia platyphylla* in a prostate cancer cell line. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 1–12, 2020.
4. De Oliveira, L. C. B.; Nunes, H. L.; Ribeiro, D. L.; **Do Nascimento, J. R.**; Da Rocha, C. Q.; De Syllos Cólus, I. M.; Serpeloni, J. M. Aglycone flavonoid brachydin A shows selective cytotoxicity and antitumoral activity in human metastatic prostate (DU145) cancer cells. *Cytotechnology*, v. 2021, p. 1, 2021.
5. **Nascimento, J. R.**; Ribeiro, G. A. C.; Serrano, S. H. P.; Lima, R. B.; Tanaka, A. A.; Silva, I. S.; Rocha, C. Q. Electrochemical Behavior of Unusual Dimeric Flavonoids Isolated from *Fridericia platyphylla*. *J. Braz. Chem. Soc.*, v. 32, n. 6, 1286-1293, 2021.
6. De Lima, C. A.; Cubero, M. C. Z.; Franco, Y. E. M.; Rodrigues, C. D. P.; **Do Nascimento, J. R.**; Vendramini-Costa, D. B.; Sciani, J. M.; Da Rocha, C. Q.; Longato, G. B. Antiproliferative Activity of Two Unusual Dimeric Flavonoids, Brachydin E and Brachydin F, Isolated from *Fridericia platyphylla* (Cham.) L.G.Lohmann: *In Vitro* and Molecular Docking Evaluation. *Biomed Research International*, v. 2022, p. 1-12, 2022.
7. De Oliveira, L. C. B.; Ribeiro, D. L.; **Do Nascimento, J. R.**; Da Rocha, C. Q.; De Syllos Cólus, I. M.; Serpeloni, J. M. Anticancer activities of Brachydin C in human prostate tumor cells (DU145) grown in 2D and 3D models: stimulation of cell death

and downregulation of metalloproteinases in spheroids. *Chemical Biology & Drug Design*, p. 1-5, 2022.

8. Maciel-Silva, V. L.; Da Rocha, C. Q.; Alencar, L. M. R.; Castelo-Branco, P. V.; Sousa, I. H.; Azevedo-Santos, A. P.; Vale, A. A. M.; Monteiro, S. G.; Soares, R.-E. P.; Guimarães, S. J. A.; **Nascimento, J. R.**; Pereira, S. R. F. Unusual dimeric flavonoids (brachydins) induce ultrastructural membrane alterations associated with antitumor activity in cancer cell lines. *Drug And Chemical Toxicology*, v. 1, p. 1-12, 2022.
9. **Nascimento, J. R.**; Miranda, A. J. A.; Vieira, F. C.; Rodrigues, C. D. P.; Vasconcelos, L. N.; Filho, J. L. P.; Lopes, A. C. C. B.; Tangerina, M. M. P.; Vilegas, W.; Rocha, C. Q. A Review of the Phytochemistry and Pharmacological Properties of the Genus *Arrabidaea*. *Pharmaceuticals*, v. 15, p. 658, 2022.
10. **Jessyane Rodrigues do Nascimento**, Beatriz Santiago, Matheus Rodrigues, Gláucia Laís Nunes Lopes, Glaucio Monteiro Ferreira, Glécilla Colombelli de Souza Nunes, Renato Sonchini Gonçalves, André Luis Menezes Carvalho, Wagner Vilegas, Cláudia Quintino da Rocha. Innovative Microemulsion Loaded with Unusual Dimeric Flavonoids from *Fridericia platyphylla* (Cham.) L.G. Lohmann Roots. *AAPS pharmscitech*.v. 24, n. 212, 2023

Participação em eventos científicos:

1. 1º Lugar como Melhor apresentação na categoria pôster no I Congresso Maranhense de Análises Clínicas, I Congresso Maranhense de Análises Clínicas. 2019.
2. MENÇÃO HONROSA no VII Simpósio Plantas Medicinais do Vale do São Francisco e 1st France-Brazil Meeting on Natural Products, univasf. Correlação entre potencial eletroquímico e atividade leishmanicida de substâncias *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann. 2019.
3. MENÇÃO HONROSA no VII Simpósio Plantas Medicinais do Vale do São Francisco e 1st France-Brazil Meeting on Natural Products, univasf. Avaliação anticancerígena de um flavonóide raro isolado das raízes de *Fridericia platyphylla* em células de próstata. 2019.
4. Ricarte, K. M. P.; Pereira Filho, J. L.; Nascimento, J. R.; Tamara, M. B. P.; Fernandes, Y. M. L.; Pinheiro, A. A.; Rocha, C. Q.; Borges, A. C. R. Caracterização química do extrato bruto e das frações por HPLC-MS de sementes do fruto *Persea Americana* cultivado no Piauí. 1 st Brazilian Congress of Pharmaceutical Sciences in Piauí. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
5. Mandaji, C. M.; Camara, M. B. P.; Nascimento, J. R.; Nunes, G. S.; Rocha, C. Q. Potencialidade da vinagreira branca (*Hibiscus sabdariffa* L.) na proteção contra radiação ultravioleta. 59º Congresso Brasileiro de Química. 2019. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

6. Miranda, A. J. A.; Lima, C.; Cubero, M.; Franco, Y.; Rodrigues, C. D. P.; Nascimento, J. R.; Costa, D. B. V.; Rocha, C.; Longato, G. Atividade Antiproliferativa de flavonóides diméricos raros, isolados das raízes de *Arrabidaea brachypoda*. 43ª Reunião Anual Virtual da SBQ, 2020.
7. V Jornada Fluminense de Produtos Naturais, (online), 2020.
8. II Workshop do projeto PROCAD-AM/PPGQUIM, (online), São Luis-MA, Brasil, 2020.
9. 8th Brazilian Conference on Natural Products (BCNP). Electrochemical Behavior of Unusual Dimeric Flavonoids Isolated from *Fridericia platyphylla*. 2021. (Congresso).
10. XV Congresso da MutaGen-Brasil. Anticancer effects of the flavonoid Brachyidin C in human prostate tumor spheroids (DU145) via induction of apoptosis, suppression of cell growth, and inhibition of cell migration. 2021. (Congresso).

ORGANIZAÇÃO DE EVENTO

1. NASCIMENTO, J. R. et al. IV Workshop do Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQuim), Universidade Federal do Maranhão, São Luís - MA, 2018.
2. NASCIMENTO, J. R. et al. III Semana de Química e III Seminário PARFOR, Bacabal – MA, 2015.
3. NASCIMENTO, J. R. et al. I Workshop de Projetos e TCCs e I Encontro de Iniciação à Docência, Bacabal, 2015.
4. NASCIMENTO, J. R. et al. I semana de química e I seminário PARFOR, Bacabal – MA, 2013.
5. NASCIMENTO, J. R. et al. II OLIMPÍADAS DE CIÊNCIAS DO IFMA, Bacabal - MA, 2013.

CURSO DE APERFEIÇOAMENTO

- | | |
|-------------|--|
| 2023 | Avaliação qualitativa de risco: exposição a agentes químicos
Escola Nacional de Administração Pública, ENAP, Brasil.
Carga Horária Total: 52 horas |
| 2023 | Segurança Química em Laboratórios de Ensino e Pesquisa
Escola Nacional de Administração Pública, ENAP, Brasil.
Carga Horária Total: 52 horas |

AGRADECIMENTOS

À Deus pelo seu infinito amor, bondade, por ter me iluminado e conseguido chegar até aqui.

Ao meu orientador Wagner Vilegas pela oportunidade de ser sua orientanda, pela confiança dedicada a mim, pelas experiências proporcionadas que me fizeram crescer. A prof^a Claudia Quintino da Rocha pela amizade, confiança, ensinamentos, paciência, experiência que puder adquirir durante esses anos de convívio. Pelo exemplo como pesquisadora, ser humano honesto, responsável e humilde que és.

À minha mãe, Ana Cleide, por ser a minha fonte de força, inspiração, coragem e determinação, por sempre acreditar que posso ir mais longe, e me incentivar nas minhas escolhas. Ao meu pai, Francisco, que apesar de não estar mais conosco acredito que ficaria feliz e orgulhoso com a concretização desse grande sonho.

Às minhas irmãs, Jessica, Gecyene e ao meu irmão Isac pelo apoio, dedicação e por acreditar em meus objetivos. Aos irmãos da igreja pelas orações realizadas, pelos votos de confiança e por todos os incentivos.

Aos meus queridos amigos do Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN), Isabela, Isabele, Samuel, Isanna, Marcelino e Marcos, pelos momentos de alegria, descontração, desespero, ensinamentos, pela cooperação, pelo trabalho em equipe e apoio em todos os momentos que estivemos juntos. Obrigado a todos por fazerem parte da minha vida. À Aldilene e Carla Janaina pela amizade, ajuda, pelos conselhos, por terem se tornado não apenas companheiras de pesquisa, mas companheiras que vou levar para vida toda.

Em especial à Carla Daniele pela grande amiga que se tornou, pelos ensinamentos, momentos de descontração, pela disposição em sempre me ajudar, não foi ao acaso que nos conhecemos, sua amizade é um grande presente de Deus.

Ao Laboratório de Dermofarmácia, na pessoa do prof. André Menezes, Beatriz Santiago e Matheus Rodrigues pela colaboração no estudo de desenvolvimento da formulação.

À Glécilla Colombelli e Glaucio Ferreira pela colaboração e sempre estarem disponíveis em ajudar.

Ao Instituto de Química de Araraquara e ao Instituto de Biociências de São Vicente pela oportunidade de realizar o meu Doutorado na Instituição (UNESP).

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho. Sou eternamente grata.

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma microemulsão contendo a fração diclorometânica rica com esses flavonoides diméricos denominados brachydinas. Os constituintes da formulação foram escolhidos e o diagrama de fases pseudoternário foi construído utilizando o método de titulação para obtenção da região de formação de microemulsão. Foi realizado a incorporação nas proporções 3% e 5% de fração e realizado a caracterização em termos de tamanho das gotículas, potencial zeta e índice de polidispersão. Ambas as microemulsões apresentaram tamanho de partícula <100 nm e apenas a microemulsão com 3% apresentou valores de índice de polidispersão e potencial zeta mais próximo do ideal e, portanto, foi escolhida para continuidade ao estudo. As características físico-química e organolépticas foram avaliadas e revelaram pHs fisiologicamente aceitáveis para uso tópico/transdérmico e oral, índice de refração 1.42 ± 0.01 , densidade de massa $1.016 \text{g/cm}^3 \pm 0.01$, limpidez e transparência características dessas microestruturas. A estabilidade das microemulsões foram avaliadas e mostraram bons perfis de estabilidade mesmo após aplicação de condições térmicas extremas, com baixa alteração nos valores de pH e teor de fração incorporada. O estudo de liberação *in vitro* revelou que a microemulsão permitiu a liberação controlada da fração com quantidade cumulativa liberada superior a 60% em 6 h. Ademais a fração ativa e microemulsão não apresentaram toxicidade no modelo experimental com larvas de *Tenebrio molitor* nas concentrações testadas. A microemulsão desenvolvida demonstrou excelentes propriedades físico-químicas, estabilidade, toxicidade e melhor capacidade de liberação do princípio ativo. Estes resultados fornecem uma base para aplicação da microemulsão como veículo de entrega dos flavonoides estudados. Além disso, foi realizado o isolamento das substâncias presentes na fração apolar utilizando cromatografia de fase normal, na perspectiva de obtenção dos padrões de brachydinas utilizada nos testes quantificação do teor da fração na microemulsão. Considerando os dados já publicados com as brachydinas quanto a sua expressiva atividade em câncer de próstata e mama, foi realizado o estudo de docagem molecular, para o entendimento dos possíveis alvos moleculares e mecanismos envolvidos com a carcinogênese, os resultados mostraram relevantes interações das brachydinas com o sítio alostérico da isoforma da proteína quinase MAPK14 (p38 α), proteína que está associada a várias funções biológicas principalmente em carcinogênese, levantando a hipótese que a formulação desenvolvida contendo as brachydinas poderá ser usada como alternativa no tratamento do câncer. Sendo assim, o presente trabalho, traz nova perspectiva no estudo de produtos naturais quanto a aplicação tecnológica da fração diclorometânica obtida do extrato das raízes de *F. platyphylla* por meio de sua incorporação bem-sucedida em formulação microemulsionada colaborando para exploração e valorização da flora brasileira. Além disso, como produto intelectual foi publicada uma revisão na revista Pharmaceuticals e um artigo com a formulação na revista AAPS PharmSciTech.

Palavras-chaves: Flavonoides diméricos, brachydinas, microemulsão.

ABSTRACT

The aim of this work was to develop a microemulsion containing the dichloromethane fraction rich in these dimeric flavonoids, called brachydins. The components of the formulation were selected and the pseudoternary phase diagram was constructed using the titration method to obtain the microemulsion formation region. Incorporation was carried out in 3% and 5% fractions and characterization was carried out in terms of droplet size, zeta potential and polydispersity index. Both microemulsions showed a particle size <100 nm and only the 3% microemulsion showed polydispersity index and zeta potential values closer to the ideal and was therefore selected for further study. The physicochemical and organoleptic properties were evaluated and showed physiologically acceptable pH values for topical/transdermal and oral use, a refractive index of 1.42 ± 0.01 , a density of $1.016 \text{ g/cm}^3 \pm 0.01$, and the clarity and transparency characteristic of these microstructures. The stability of the microemulsions was evaluated and showed good stability profiles even after application of extreme thermal conditions, with little change in pH values and content of incorporated fraction. The *in vitro* release study showed that the microemulsion allowed a controlled release of the fraction with a cumulative release of more than 60% in 6 hours. Moreover, the active fraction and the microemulsion showed no toxicity in the experimental model with *Tenebrio molitor* larvae at the concentrations tested. The developed microemulsion showed excellent physicochemical properties, stability, toxicity and better drug release capacity. These results provide a basis for the application of the microemulsion as a delivery vehicle for the studied flavonoids. In addition, the substances present in the apolar fraction were isolated using normal phase chromatography to obtain the brachydin standards used in the tests to quantify the content of the fraction in the microemulsion. Considering the data already published with brachydins regarding their significant activity in prostate and breast cancer, a molecular docking study was carried out to understand the possible molecular targets and mechanisms involved in carcinogenesis. The results showed relevant interactions of brachydins with the allosteric site of the MAPK14 protein kinase isoform (p38 α), a protein associated with various biological functions, especially in carcinogenesis, raising the hypothesis that the developed formulation containing brachydins could be used as an alternative in the treatment of cancer. Thus, this work brings a new perspective to the study of natural products in terms of the technological application of the dichloromethane fraction obtained from the extract of the roots of *F. platyphylla* through its successful incorporation in a microemulsion formulation, contributing to the exploration and valorization of Brazilian flora. In addition, as an intellectual product, a review was published in the journal *Pharmaceuticals* and an article with the formulation was published in the journal *AAPS PharmSciTech*.

Keywords: Dimeric flavonoids, brachydins, microemulsion.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - <i>Fridericia platyphylla</i> (Cham.) L. G. Lohmann.....	22
Figura 2 - Substâncias isoladas da espécie <i>Fridericia</i>	23
Figura 3 - Curva dose-resposta observada para células tumorais e não tumorais tratadas com fração DCM durante 48 h. Os valores são a média $\pm$ DP de três experiências independentes. A linha tracejada indica uma concentração inibitória (IC) de 50%.	26
Figura 4 - Efeito lítico da BrC A) e FDCM B) em eritrócitos de camundongos Swiss Mus musculus após 60 min. Triton X-100 1% foi usado como controle positivo.	28
Figura 5 - Frequência das classes de nucleotídeos e pontuações de danos no DNA determinadas para linhas celulares tratadas com fração DCM durante 24 h.	30
Figura 6 - Área de migração celular observada em células não tumorais da próstata (PNT2) e células tumorais da próstata (DU145) tratadas com fração DCM durante 24 h (A). Imagem das lacunas às 0 h e 24 h de DU145 (B).	31
Figura 7 - Imagens de microscopia de força atômica (AFM) de células e da superfície da membrana nuclear de células tumorais da próstata (DU145).	32
Figura 8 - Imagens de microscopia de força atômica (AFM) das células e da superfície da membrana nuclear das células não tumorais de próstata (PNT2).	33
Figura 9 - Rugosidade média (Rq) das células tumorais da próstata (DU145) e não tumorais da próstata (PNT2) tratadas com DCM durante 48 horas.	34
Figura 10 - Raízes de <i>Fridericia platyphylla</i>	36
Figura 11 - Fluxograma representando o isolamento por cromatografia da Fração DCM.	38
Figura 12 - Desenvolvimento do diagrama pseudoternário.	41
Figura 13 - Estudo da toxicidade em larvas do <i>Tenebrio</i> com (A) fração DCM e (B) ME3, após 7 dias.	46
Figura 14 - Perfil cromatográfico em CLAE/UV-vis do extrato etanol 70% das raízes de <i>Fridericia platyphylla</i> a 254 nm com destaque para os picos das brachydinas.	49
Figura 15 - Perfil cromatográfico da fração diclorometânica do extrato hidroetanólico das raízes de <i>Fridericia platyphylla</i> ($\lambda = 254$ nm) e espectros do UV.....	50
Figura 16 - Placas cromatográficas dos grupos 10, 12 e 13 em fase móvel hexano/acetato de etila (55/45) reveladas com anisaldeído.	51
Figura 17 - Cromatograma obtidos dos grupos 10, 12 e 13 no comprimento de onda de 254 nm em coluna de fase reversa (C18, Luna 150x4,6 μ m) no método cromatográfico 70 -100% de metanol em 35 min.....	52
Figura 18 - RMN de ^1H da substância 1.....	54
Figura 19 - Mapa de contorno HMBC da substância 1.....	55
Figura 20 - Espectro NOESY da substância 1.....	56
Figura 21 - Principais correlações no mapa de contorno HMBC e NOESY para a substância 1.....	56
Figura 22 - Espectro de massa obtido da substância 1.....	57
Figura 23 - Estrutura da brachydina 3.	58
Figura 24 - Espectro de RMN- ^1H da substância 2.....	58
Figura 25 - Espectro NOESY da substância 2.....	59
Figura 26 - Espectro HSQC da substância 2.	59
Figura 27 - Espectro de massa obtido da substância 2.....	60
Figura 28 - Estrutura da brachydina 2.	61

Figura 29 - Espectro de RMN-1H da substância 3.....	62
Figura 30 - Espectro HMBC obtido da substância 3.	62
Figura 31 - Espectro HSQC obtido da substância 3.	63
Figura 32 - Espectro NOESY obtido da substância 3.....	64
Figura 33 - Espectro de massa obtido da substância 3.....	64
Figura 34 - Estrutura da brachydina 1.	65
Figura 35 - Proposta de fragmentação para a $[M+H]^+$ da brachydina 1 considerando o mecanismo retro Diels Alder.	66
Figura 36 - Concentração (mg/g DW) das brachydinas 1-3 no extrato hidroetanólico (HE) e na fração diclorometânica (FDCM), respectivamente. As barras correspondem a valores médios $\pm$ S.D.; n = 3.	69
Figura 37 - Diagrama de fase pseudoternário para o sistema tween/transcutol, miristato de isopropila e água.	70
Figura 38 - Perfil cromatográfico da FDCM (A), microemulsão com FDCM (B) e microemulsão sem fração (C).	72
Figura 39 - Microemulsão com e sem fração DCM.	74
Figura 40 - Formulação com composição 3 e 5 % de FDCM (p/p).....	74
Figura 41 - Aparência macroscópica das MEs após os ciclos de congelamento/descongelamento, estresse térmico e estabilidade 30 dias.	80
Figura 42 - Perfis cromatográfico das ME, ME3. A) 30 dias a temperatura ambiente; B) Ciclos de gelo-degelo; C) Estresse térmico.....	81
Figura 43 - Comportamento reológico das ME e ME3. Reograma Tensão de cisalhamento versus taxa de cisalhamento.....	83
Figura 44 - Módulo elástico (G') e módulo de perda (G'') em função da frequência.....	85
Figura 45 - Espectros de absorção de (a) solvente EtOH:NaOH (pH 13, 0,1 M) (50:50, v/v), (b) microemulsão branco (ME), (c) microemulsão com 3% de fração (12 μ g/mL) e (d) solução de fração DCM (12 μ g/mL).	86
Figura 46 - Solubilidade da fração DCM em diferentes meios tampão (n = 3).....	86
Figura 47 - Perfil de liberação da fração em microemulsão e em solução.....	87
Figura 48 - Configuração mais estável da brachydina 1 - A) vista superior, B) vista lateral; brachydina 2 - C) vista superior, D) vista lateral; brachydina 3 - E) vista superior, F) vista lateral.....	91
Figura 49 - Mapas de Potencial Eletrostático da brachydina 1 - A) vista superior, B) vista lateral; brachydina 2 - C) vista superior, D) vista lateral; brachydina 3 - E) vista superior, F) vista lateral.	92
Figura 50 - Ancoragem molecular das brachydinas com MAPK14.	94
Figura 51 - Sítios alostéricos e modos de potencial ligação das brachydinas com a cavidade da MAP	96
Figura 52 - Energia livre de ligação dos ligante a proteína p38 α	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - A concentração inibitória (IC ₅₀), índice de seletividade (IS), inibição de crescimento e concentração letal média, calculados para cada linha celular tumoral tratada com fração DCM e doxorrubicina.	27
Tabela 2 - Massa do extrato etanol 70% e rendimento obtidos da percolação das raízes <i>Fridericia platyphylla</i>	49
Tabela 3 - Massas da fração diclorometano e aquosa e rendimentos na partição líquido/líquido.	50
Tabela 4 - Dados de RMN de ¹ H e ¹³ C (500 e 125 MHz, CDO ₃ D em ppm) das substâncias.	67
Tabela 5 - Parâmetros MRM otimizados para a quantificação das brachydinas por UHPLC-MS/MS.	68
Tabela 6 - Parâmetros das curvas de calibração.	68
Tabela 7 - Composição centesimal da microemulsão.	71
Tabela 8 - Características preliminares das formulações.	76
Tabela 9 - Caracterização físico-química de microemulsão branco e microemulsão contendo FDCM.	78
Tabela 10 - Estabilidade das formulações testadas.	80
Tabela 11 - Valor médio do fluxo, quantidade liberada acumulada após 6 horas em microgramas (Q _{6h}) e quantidade liberada acumulada após 6 horas em porcentagem (Q _{6h} %).....	88
Tabela 12 - Descrição dos modelos matemáticos avaliados para as amostras testadas (solução e microemulsão).....	89
Tabela 13 - Propriedades eletrônicas calculadas para as brachydinas.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico
AcOEt	Acetato de etila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CD3OD	Metanol deuterado
DCM	Diclorometano
DMSO	Dimetilsulfóxido
ESI	Electrospray ionization (Ionização por electrospray)
EtBr	Ethidium Bromide (Brometo de etídio)
EtOH	Etanol
H ₂ O	Água
H ₂ SO ₄	Ácido sulfúrico
hex	Hexano
HPLC/UV-vis	High Performance Liquid Chromatography Ultraviolet - Visible (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada com ultravioleta-visível)
HPLC-PDA	High Performance Liquid Chromatography - Photodiode Array Detector (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada com Detector de Arranjo de Fotodiodos)
HRESI/MS	Espectrometria de Massas de alta resolução
IC ₅₀	Concentração inibitória média
m/z	Relação massa carga
ME3	Microemulsão com 3% de fração DCM
ME5	Microemulsão com 5% de fração DCM
MeOH	Metanol
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SPE	Solid Fase Extraction (Extração em fase sólida)
UV	Ultravioleta
PFPT	Diagrama de fases pseudoternário
RH	Raio hidrodinâmico
IP	Índice de polidispersão
PZ	Potencial Zeta
FDCM	Fração diclorometânica
LSS	Lauril Sulfato de Sódio
BrA	Brachydina 1
BrB	Brachydina 2
BrC	Brachydina 3
LM	Levemente Modificadas
M	Modificada
SA	Sem Alteração
SF	Separação de Fases

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	Microemulsões e constituintes	18
1.2	Gênero <i>Fridericia</i> sinonímia <i>Arrabidaea</i>	20
1.3	<i>Fridericia platyphylla</i> (sin. <i>Arrabidaea brachypoda</i>).....	21
2	OBJETIVOS	35
2.1	Objetivo Geral	35
2.2	Objetivos específicos	35
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
3.1	Coleta e preparo do extrato	36
3.2	Partição Líquido/Líquido.....	37
3.3	Análises por CLAE/UV-vis	37
3.4	Reisolamento das brachydinas	38
3.5	Identificação das substâncias.....	39
3.6	Quantificação das substâncias.....	40
3.7	Construção do diagrama pseuternário.....	40
3.8	Seleção da formulação e incorporação da fração DCM	42
3.9	Análise da fração e microemulsões com e sem fração DCM por CLAE	42
3.10	Caracterização físico-química.....	42
3.10.1	Tamanho da partícula, potencial zeta e índice de polidispersão.....	42
3.10.2	pH.....	43
3.10.3	Índice de refração.....	43
3.10.4	Densidade relativa.....	43
3.10.5	Resistência a centrifugação.....	43
3.10.6	Estresse térmico	44
3.10.7	Estudo preliminar de estabilidade.....	44
3.10.8	Estabilidade acelerada	44
3.10.9	Reologia	44
3.11	Determinação da solubilidade de FDCM em meio tampão	45
3.12	Ensaio de liberação da fração DCM em microemulsão	45
3.13	Citotoxicidade em modelos in vivo alternativo	46
3.14	Docagem Molecular.....	47
3.15	Análise estatística.....	48
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
4.1	Obtenção do extrato das raízes de <i>Fridericia platyphylla</i> por percolação	49
4.2	Análise do extrato hidroetanólico por CLAE/UV	49
4.3	Extração líquido/líquido	50
4.4	Análise da fração diclorometânica.....	50
4.5	Isolamento das substâncias da fração DCM.....	51
4.6	Identificação estrutural das substâncias isoladas da fração diclorometânica	54
4.6.1	Identificação estrutural da substância 1	54
4.6.2	Identificação estrutural da substância 2	58
4.6.3	Identificação estrutural da substância 3.	62
4.7	Quantificação das brachydinas no extrato hidroetanólico e fração diclorometânica por UHPLC-MS/MS.....	67
4.8	Desenvolvimento e Caracterização da Microemulsão	69
4.8.1	Diagrama de Fase Pseudoternário (DFPT)	69
4.8.2	Seleção da formulação.....	71

4.8.3	Análise por CLAE das micromulsões.....	72
4.8.4	Avaliação Macroscópica visual	74
4.8.5	Caracterização preliminar	75
4.8.6	Caracterização Físico-química.....	78
4.8.7	Estudo de Estabilidade.....	79
4.8.8	Análise Reológica.....	82
4.8.9	Estudo de liberação controlada <i>in vitro</i>	86
4.9	Estudo de toxicidade in vivo em larvas do <i>Tenebrio molitor</i>	89
4.10	Molecular docking study	90
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	98

1 INTRODUÇÃO

A grande diversidade estrutural dos metabolitos produzidos pelas plantas faz com que o reino vegetal seja uma das mais antiga e principais fonte de fármacos. Os produtos naturais constituem um importante recurso para o mercado mundial de medicamentos, anualmente 1,1 trilhões de dólares são arrecadados e cerca de 25% destes é de medicamentos proveniente de origem vegetal (Calixto, 2019). Esse percentual seria maior se não fosse a baixa solubilidade aquosa de muitas substâncias de origem natural (Gomes, 2010).

Muitos produtos naturais biologicamente ativos, quando utilizados sem qualquer modificação, não apresentam resultados eficazes para uso terapêutico. Em muitos casos, o fracasso da utilização de fármacos de origem natural é atribuído à baixa concentração que alcança os alvos terapêuticos (Granada et al., 2007).

Sistemas de liberação de fármacos tais como nanopartículas, lipossomas, emulsões, microemulsões e soluções micelares, surgem nesse cenário na perspectiva de superar a limitação da baixa solubilidade dos candidatos a fármacos (Gomes, 2010). As novas alternativas de veiculação de fármacos trazem como perspectiva aprimorar a eficácia das formas farmacêuticas, através do aumento da solubilidade do fármaco, favorecendo melhor interação com o alvo biológico, capacidade de prolongar e controlar a liberação da substância ativa, proteção contra biotransformação, veiculação de fármacos hidrofóbicos pela via parental, e redução dos efeitos adversos decorrentes das flutuações plasmáticas causadas pela administração de várias doses diárias (Formariz et al., 2005; Fonseca et al., 2002; Gupte & Ciftci, 2004).

É essencial para qualquer candidato a fármaco sua absorção e sua capacidade de ser distribuído no alvo, a melhoria das propriedades terapêuticas de compostos isolados de plantas por meio de sua incorporação em sistemas de liberação constitui-se, portanto, uma estratégia importante de obtenção de novos medicamentos.

1.1 *Microemulsões e constituintes*

As microemulsões são prováveis sistemas de carreamento dos fármacos. Classificadas como dispersões líquidas isotrópicas, transparentes e

termodinamicamente estáveis, constituída por água, óleo, tensoativo e/ ou cotensoativo (Danielsson e Lindman, 1981). As microemulsões apresentam grande potencial de liberação de substâncias bioativas, pelas propriedades de solubilizar substâncias hidrofílicas em meio lipofílico ou lipofílica em meio aquoso e anfifílico na interface óleo/ água (Damasceno et al., 2011).

A formação de microestruturas em soluções contendo água e tensoativo é um fenômeno proveniente da auto-organização molecular para o alcance da estabilidade termodinâmica. As moléculas de tensoativos na presença de água se auto agregam formando uma variedade de estruturas, quando os parâmetros de concentração do tensoativos, presença de sal ou temperatura são alterados. Esse fenômeno é a base para a aplicação tecnológica dos tensoativos como sistemas organizados em aplicações biológicas (Formariz et al., 2005).

A mistura de componentes com polaridades e constantes dielétricas diferentes como óleo e água, na presença do tensoativo, formam agregados com diferentes regiões de solubilização que lhes permite a compartimentalização das substâncias ativas e o carreamento até o sítio alvo, além de possibilitar o controle da velocidade de liberação, sem a alteração da estrutura química da molécula (Kreilgaard, 2002; Santos, 2015).

As microemulsões apresentam as vantagens como transparência, alta estabilidade, fácil preparação e capacidade de incorporar diferentes classes de fármacos com diferentes propriedades físico-químicas (Santos, 2015).

A literatura reporta alguns trabalhos que utilizaram microemulsões com substâncias provenientes de produtos naturais. O di-hidrojasmonato de metila isolado da espécie *Jasminum officinale* possui atividade antiproliferativa contra várias linhagens de células cancerígenas e toxicidade seletiva, entretanto sua entrega sistêmica é altamente desafiadora devido à sua natureza lipofílica. Yehia et al., (2017) desenvolveu uma microemulsão composta por Capryol e ácido oleico na fase oleosa e os tensoativos Labrasol e Transcutol para administração transdérmica do derivado de jasmonato e avaliou sua eficácia na linhagem celular de câncer de mama (MCF-7). A microemulsão no estudo de permeação *ex vivo* na pele de camundongo demonstrou um fluxo de permeação significativamente maior de $0,07 \mu\text{L cm}^{-2} \text{ h}^{-1}$ e coeficiente de permeabilidade de $3,39 \mu\text{L/h}$, aumentando assim a permeação do fármaco. Além disso, a citotoxicidade da formulação na linhagem celular MCF-7

apresentou IC₅₀ de 42,2 µL/mL (equivalente a 8,3 µL/mL de fármaco), o teste *in vivo* demonstrou também que a formulação preparada diminuiu significativamente a progressão do tumor com taxa de inibição de 54,5%.

A catequina do chá verde de *Camellia sinensis* exige diversos efeitos farmacológicos, incluindo atividade antimicrobiana, entretanto sua baixa disponibilidade e fraca estabilidade limitam seu uso. Uma microemulsão à base de Labrasol, Cremophor EL, glicerol e água foi desenvolvida formulando a combinação da catequina e cafeína. A eficiência antibacteriana da microemulsão foi avaliada e demonstrou valores de MIC 0,83 e 1,65 mg/ml evidenciando que o crescimento de *S. Epidermidis* e *E. coli* pode ser inibido em uma concentração mais baixa quando encapsulado na formulação. Além disso, a incorporação dos princípios ativos na microemulsão preservaram as propriedades antioxidantes das substâncias e a análise de citotoxicidade em células normais de mamíferos mostrou que a formulação foi segura para células de mamíferos (Gupta et al. 2019).

A curcumina é um polifenol obtido dos rizomas de *Curcuma longa* L. com promissoras atividades antioxidante, anti-inflamatórias e antitumoral, entretanto a baixa biodisponibilidade devido à baixa solubilidade em água dificulta sua aplicação clínica. Foram desenvolvidos três microemulsões contendo Cremophor EL, lecitina, Tween 20 e Tween 80 como surfactantes, e os óleos de gérmen de trigo, azeite e vitamina E como fase oleosa. A formulação otimizada foi obtida com vitamina E, e apresentou melhores resultados em termos de tamanho, polidispersidade, eficiência de encapsulamento e influência positiva na solubilidade da curcumina, que aumentou aproximadamente 10.000 vezes em comparação com solução aquosa (Bergonzi et al. 2014).

1.2 Gênero *Fridericia* sinonímia *Arrabidaea*

O Brasil representa o centro de diversidade da família Bignoniaceae, onde ocorrem 56 gêneros e aproximadamente 340 espécies, encontradas em diferentes tipos de ambientes, desde o Cerrado até as florestas tropicais e sempre-verdes, representando assim a principal família de lianas das florestas brasileiras (Bramara, 2017).

O gênero *Arrabidaea* atualmente denominado de *Fridericia* pertence à família Bignoniaceae, durante mais de um século foi considerado o maior gênero dessa

família, no entanto o número de espécies variou devido a novos sistemas de classificação em resultado da variação na morfologia do cálice, da corola, do fruto, da semente e da inflorescência (Sandwith, 1954; Sandwith, 1968; Gentry, 1973).

As espécies pertencentes a esse gênero podem ser subarbusto, arbusto ou árvore com ramos florais de 35-50 cm, folhas com pecíolos de 5 a 12 mm. Além disso, apresentam inflorescência paniculada terminal nos ramos axilares, e flores com um pequeno cálice tubular encimado por cinco dentes e uma corola em forma de sino, em cor de rosa a púrpura (Silva, 2003).

É particularmente no cerrado brasileiro a região de maior incidência do gênero *Fridericia*, algumas das espécies são amplamente utilizadas na medicina tradicional, mas pouco conhecidas pela comunidade científica de produtos naturais. Apenas sete das espécies foram investigadas do ponto de vista químico e farmacológico (Nascimento et al., 2022).

Arrabidaea chica (Bonpl.) Verl., é a espécie mais investigada, a literatura reporta a presença dos constituintes químicos flavonóides (Alcerito, 2002); carajurona, carajurina (Zorn, 2001), e 3-desoxiantocianidinas (Neto, 2003), utilizados em aplicações cosméticas. Há estudos com enfoque em espécies como *Arrabidaea samydoides* (Cham.) Sandwith, *Arrabidaea pulchra* (Cham.) Sandwith, *Arrabidaea triplinervia* (Mart. ex DC.) Baill, *Arrabidaea bilabiata* (Sprague) Sandwith, *Arrabidaea patellifera* (Schltdl.) Sandwith, e *Arrabidaea brachypoda* Bureau, popularmente utilizados como anti-sépticos, diuréticos, para tratamento de feridas, cólicas intestinais, diarreia e enterocolite. Os estudos dos extratos e compostos isolados desse gênero evidenciam as potencialidades biofarmacológicas através das atividades antifúngicas (Alcerito, 2002), antimaláricas (Pauletti, 2003a), antitumorais (Pauletti, 2003b), gastroprotetoras (Rocha, 2017) e anti-*T. cruzi* (Neuenschwander, 2020). A revisão completa do gênero *Fridericia platyphylla* poderá ser encontrada no artigo de revisão publicado e anexo ao presente trabalho (anexo I)

1.3 *Fridericia platyphylla* (sin. *Arrabidaea brachypoda*)

A espécie *Fridericia platyphylla* (Cham.) L.G.Lohmann é um arbusto nativo do Cerrado brasileiro, e possui entre 1,0 e 2,0 m de altura, abundantemente ramificado, com folhas simples e flores róseo-roxas em inflorescências terminais (Figura 1)

(Garcia, 2008). É popularmente conhecida como “cipó-una”, “tintureiro” ou “cervejinha do campo”, possui ampla distribuição geográfica, suas raízes são tradicionalmente usadas para o tratamento de pedras nos rins e dores nas articulações (artrite) (Lohmann, 2013; Kuhlmann, 2016; Rocha et al., 2011).

Figura 1 - *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann.

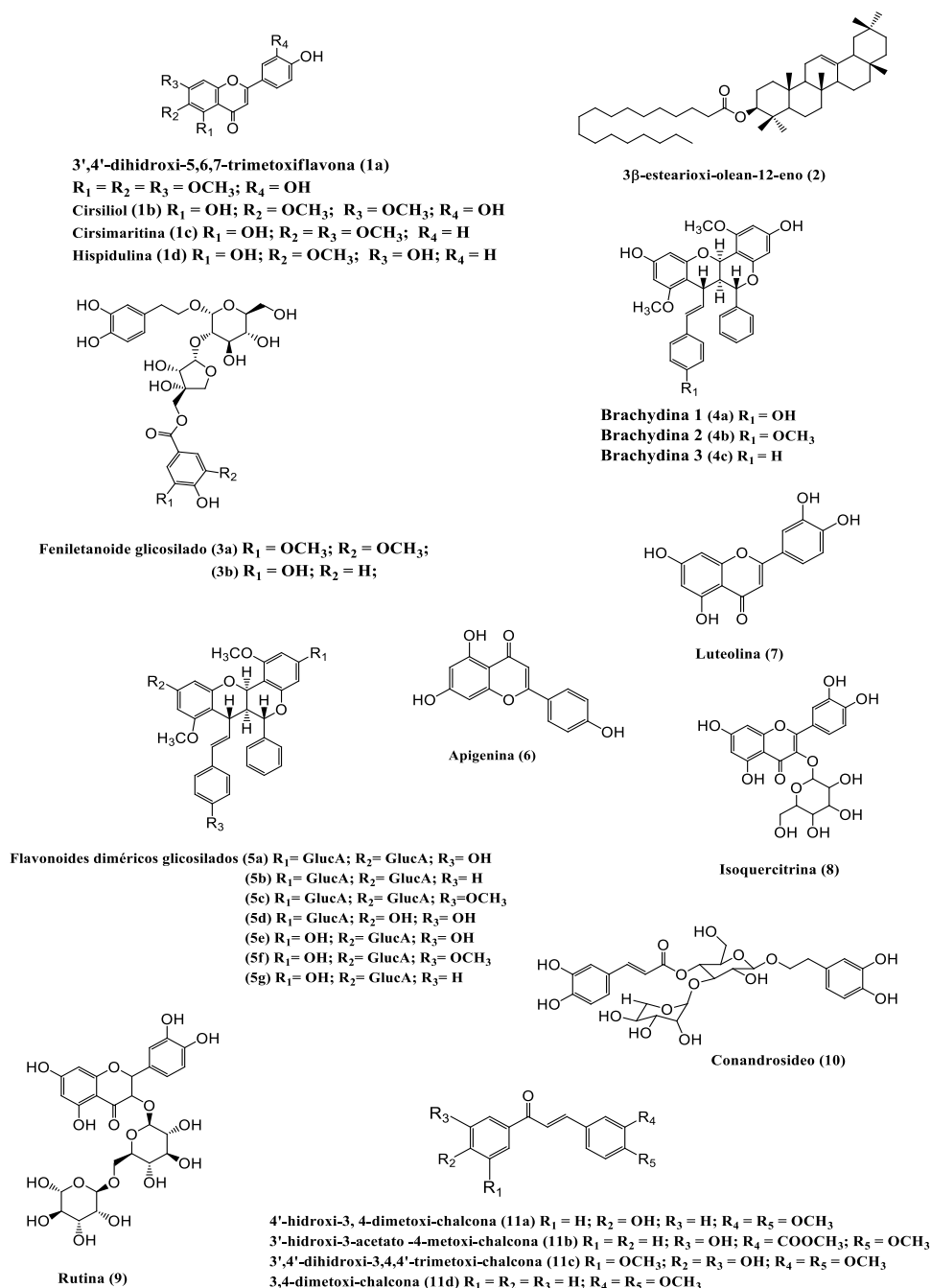


Fonte: Autora, 2023.

A investigação fitoquímica dos extratos hidroetanólico das folhas, flores, partes aéreas e raízes levou ao isolamento de diversos constituintes como, 3,4-dihidroxi-5,6,7-trimetoxiflavona (1a), cirsiol (1b) isolado pela primeira vez na família Bignoniaceae, cirsimarina (1c), hispidulina (1d) (Figura 2) (Alcerito, 2002). O triterpenoide do tipo oleanano, 3 β -estearioxi-olean-12-eno (2), dois derivados feniletanoides glicosilados (3a e 3b), três novos flavonóides diméricos raros, nomeadamente brachydina 1 (4a), 2 (4b), 3 (4c) isolado pela primeira vez na família, e sete flavonoides diméricos glicosilados incomuns (5a-g) foram isolados das raízes de *F. platyphylla* (Rocha, 2017; Rocha, 2019; Nunes, 2020; Salgado, 2020). Além disso, foram isolados os flavonoides apigenina (6), luteolina (7), isoquercitrina (8), rutina (9), conandrosídeo (10) e quatro chalconas das flores, nomeadas de 4'-hidroxi-3-4-dimetoxi-chalcona (11), 3'-hidroxi-3-acetato-4-metoxi-chalconas (12), 3',4'-

dihidroxi-3,4,4'-trimetoxi-chalcona (13) e 3,4-dimetoxi-chalcona (14) (Monteiro, 2020; Rezende-Júnior, 2020; Franco, 2020).

Figura 2 - Substâncias isoladas da espécie *Fridericia*.



Fonte: Autora (2023).

A atividade antifúngica do extrato bruto das folhas de *F. phatyphylla* levou a identificação das substâncias (1a), (1b), (1c), e (1d), que demonstraram significativa atividade contra o fungo *C. sphaerospermum* inibindo o crescimento do fungo em 1 μg do composto puro, com exceção da substância (1d) que exibiu valor de inibição do

crescimento de 10 µg. Os autores reforçaram o papel ecológico das substâncias obtidas ao indicarem que estas podem atuar como uma barreira física ou química contra os ataques de microrganismos (Alcerito, 2002).

O extrato etanólico das raízes demonstrou potentes efeitos anti-inflamatórios e analgésicos, apoiando a utilização tradicional desta planta no tratamento de algumas condições dolorosas e inflamatórias. O triterpenóide (2) inibiu as duas fases da estimulação dolorosa do teste da formalina semelhante à morfina. Além disso, inibiu significativamente o edema de patas de rato induzido por carragenina nas doses de 5, 10 e 15 mg/mL (p.o.), com valores de inibição do edema de 3 h pós-carragenina de 47,9%, 53,1% e 50,4%, respectivamente (Rocha, 2015).

O extrato hidroetanólico da raiz exerceu efeitos gastroprotetores significativos em modelo *in vivo*. A atividade foi avaliada através de vários modelos experimentais de úlcera gástrica em ratos (etanol absoluto, depleção de glutathione, depleção de óxido nítrico, anti-inflamatório não esteroide, ligadura pilórica e ácido acético). O extrato reduziu significativamente as lesões gástricas em todos os modelos numa dosagem de 300 mg/kg (p.o) e promoveu a citoproteção da mucosa gástrica (Rocha, 2017).

A atividade antileishmania das brachydinas (4a), (4b) e (4c) foi avaliada e a substância (4b) foi a mais ativa contra a forma promastigota de *Leishmania* sp., além disso a quantificação *in vitro* dos macrófagos infectados de *Leishmania amazonensis* revelou que a (4b) foi a mais ativa contra as formas amastigotas intracelulares, e não apresentou toxicidade para a célula hospedeira. A combinação de anfotericina B e a substância (4b) exerceu um efeito indutor, indicando a ausência de qualquer interação entre elas (Rocha, 2019).

A citotoxicidade das brachydinas (4a), (4b) e (4c) em células tumorais da próstata humana (PC-3) foram avaliadas e os resultados evidenciaram valores de IC₅₀ de 23,41, 4,28 e 4,44 µM, respectivamente. Além disso, (4b) e (4c) aumentaram os níveis de p21 que estão relacionados com a parada do ciclo celular G1, as brachydinas (4a) e (4b) diminuíram as expressões de fosfo-AKT, que é responsável pelo ciclo e proliferação celular. Tais substâncias aumentaram os níveis da proteína relacionada com a reparação do DNA e indução de processos apoptóticos (Nunes, 2020).

A atividade anti-inflamatórias *in vitro* da fração diclorometânica (DCMAB); extrato hidroetanólico (HEAB); e as substâncias (4a), (4b), e (4c) em sinoviócitos de artrite foram avaliadas e a DCMAB apresentou inibição de 30% na liberação da citocina pró-inflamatória IL-6 a 25 µg/mL e o HEAB mostrou-se inativo; as substâncias (4b) e o (4c) diminuíram a liberação de IL-6 com inibições de 80% e 94%, respectivamente, enquanto a (4a) não demonstrou inibições significativas a 25 e 50 µM com valores percentuais de 10% e 24% de inibição, respectivamente (Salgado, 2020).

O composto (7) é um flavonoide com promissora atividade antitumoral. Este exibiu inibição da proliferação celular contra todas as linhas de células testadas, particularmente o glioblastoma U-251, no qual demonstrou boa seletividade para as células tumorais em comparação com o controle positivo. Também controlou a migração celular e a tumorigênese, causando a morte das células tumorais U-251 por apoptose através da despolarização da membrana mitocondrial (Franco, 2020).

A atividade inibidora da enzima 15-LOX envolvida em processos inflamatórios foi avaliada em teste *in vitro*. A substância (10) exibiu inibição da LOX com concentração inibitória de 7,8 µM, próxima a concentração do padrão quercetina IC₅₀ de 7,6 µM. Além disso, a conandrosida não foi citotóxica para as células normais, e a avaliação do complexo LOX-conandrosida apresentou uma pontuação de acoplamento ligeiramente superior à da quercetina (Bertanha, 2020).

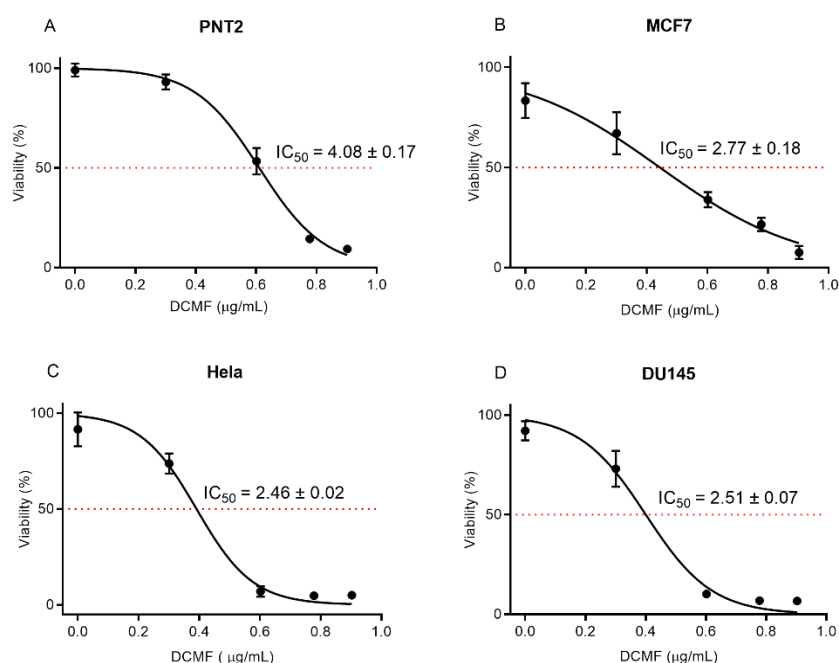
A atividade antiespasmódica das folhas foi avaliada empregando tecidos musculares lisos intestinais (jejuno) através das curvas de amplitude induzidas por carbacol (CCH). O extrato inibiu a contração e o relaxamento do jejuno isolado de ratos de forma significativa e dependente da concentração. Os autores também observaram o relaxamento significativo do jejuno de rato quando este foi pré-contraído por altas concentrações de potássio extracelular, demonstrando a participação do canal de potássio no mecanismo de relaxamento do extrato, o que deslocou ainda mais a curva do CaCl₂ para a direita, com diminuição do efeito máximo que é característico da inibição do influxo de Ca²⁺ através de canais de cálcio dependentes de voltagem, sinalizando potencial terapêutico para o tratamento de cólicas e/ou diarreia (Monteiro, 2020).

As chalconas (11a-d) não apresentaram qualquer atividade antimicrobiana nas estirpes de *S. aureus* testadas; no entanto, todas as chalconas aumentaram a atividade de NorA contra a estirpe SA1199-B, e a chalcona (11d) apresentou melhor

efeito modulador e boa capacidade de potencializar a ação de EtBr contra a estirpe SA1199-B. A ligação molecular das chalconas revelou interações com cavidades hidrofóbicas de NorA e MepA, indicando que a chalcona (11d) compete com o antibiótico pelos mesmos sítios de ligação de NorA e MepA (Rezende-Júnior, 2020).

A diversidade vegetal e ampla variedade de metabolitos produzidos pelas plantas permite a investigação desses metabolitos frente a diversas doenças. Considerando as potencialidades da fração orgânica das raízes de *F. platyphylla* investigou-se a atividade anticancerígena dessa fração em estudo realizado em colaboração com Maciel-Silva et al., (2023). Os resultados demonstraram os efeitos citotóxicos da fração DCM em células tumorais de mama (MCF-7), colo do útero (HeLa) e próstata (DU145), com valores de IC₅₀ igual a 2,77, 2,46, e 2,51 µg/mL, respectivamente. Ao tempo que as células não tumorais (PNT2) mostraram o IC₅₀ de 4,09 µg/mL (Figura 3).

Figura 3 - Curva dose-resposta observada para células tumorais e não tumorais tratadas com fração DCM durante 48 h. Os valores são a média $\pm$ DP de três experiências independentes. A linha tracejada indica uma concentração inibitória (IC) de 50%.



Fonte: Maciel-Silva et al., (2023).

O índice de seletividade (IS) calculado através da razão entre IC₅₀ para células não tumorais e células tumorais é apresentado na Tabela 1. Observa-se a

seletividade da fração DCM contra as células tumorais, com $IS \geq 1,48$. Além disso, o IS observado para as células HeLa foi três vezes superior quando comparada com as células tratadas com doxorrubicina (Maciel-Silva et al., 2023).

Tabela 1 - A concentração inibitória (IC₅₀), índice de seletividade (IS), inibição de crescimento e concentração letal média, calculados para cada linha celular tumoral tratada com fração DCM e doxorrubicina.

Linhagens tumorais	IC ₅₀ ± DP (SI)		% Inibição do crescimento ± DP*			CL ₅₀ *		
	FDCM	DXR	FDCM	DXR	BrC	FDCM	DXR	BrC
PNT2	4.08 ± 0.17	0.21 ±0.02	-	-	-	-	-	-
DU-145	2.51 ± 0.07 (1.63)	0.09 ±0.02 (2.33)	-	-	-	-	-	-
MCF-7	2.77 ± 0.18 (1.48)	0.13 ±0.05 (1.61)	-	-	-	-	-	-
HeLa	2.46 ± 0.02 (1.66)	0.40 ± 0.0 (0.5)	-	-	-	-	-	-
B-16/F-10	-	-	100,00 ± 0,12 (MA)	95,87 ± 5,32 (MA)	99,95 ± 0,04 (MA)	30,14	0,03	22,12
S180	-	-	98,54 ± 0,07 (MA)	92,40 ± 7,99 (MA)	98,36 ± 0,12 (MA)	20,37	1,85	17,15
CMSP	-	-	94,99 ± 0,25 (MA)	97,10 ± 3,65 (MA)	96,10 ± 0,17 (MA)	-	-	-
L-929	-	-	-	-	-	23,41	0,66	27,61
U-87	-	-	-	-	-	36,43	ND	22,65
CT-26WT	-	-	-	-	-	29,66	4,69	28,05

*Dados inéditos

IC₅₀: concentração inibitória de 50% das células, IS: índice de seletividade, CL₅₀: concentração letal média, FDCM: fração diclorometano, DRX: doxorrubicina, BrC: brachydina C. Os valores são a média ± DP de três experiências independentes.

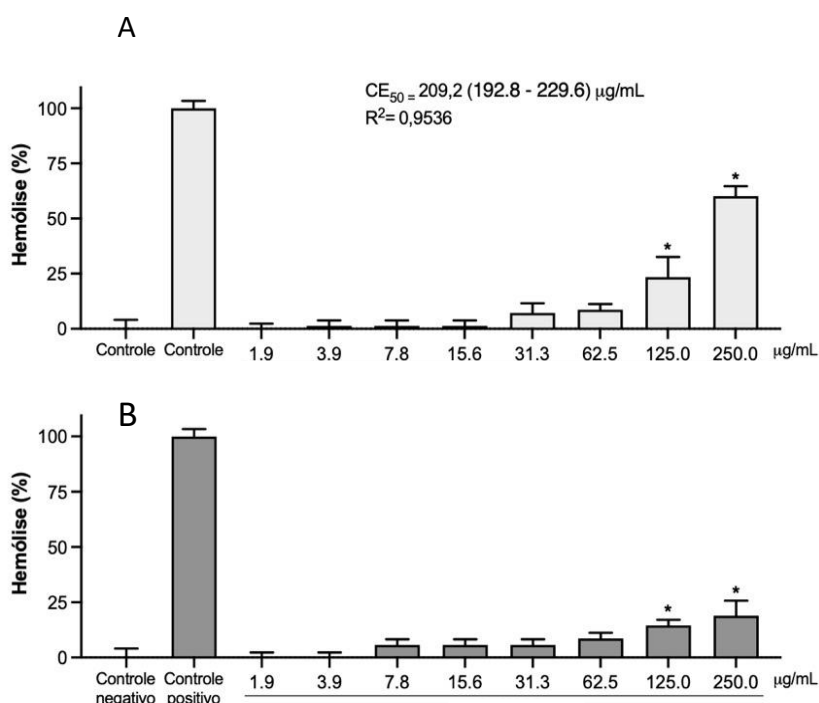
Fonte: Maciel-Silva et al., 2023.

A citotoxicidade *in vitro* da fração diclorometano (FDCM) e da brachydina 3 (BrC) foi avaliada em linhagens de células tumorais e normais (B16-F10, sarcoma 180) e células mononucleadas do sangue periférico-células normais (CMSP) em concentração única de 100 µg/mL. A Tabela 1 mostra a potente redução da viabilidade celular da fração e brachydina com valor percentual citotóxico próximo ao controle doxorrubicina.

Na busca por substâncias ativas com atividades farmacológicas promissoras faz-se necessário a investigação dos possíveis efeitos nocivos ao organismo, um dos ensaios utilizados é capacidade da substância ativa em causar danos às membranas eritrocitárias (Araújo et al., 2013; Kalaivani et al., 2011).

O ensaio hemolítico foi realizado objetivando avaliar o potencial da fração DCM e da brachydina 3 (BrC) em causar lesão à membrana plasmática das células. A Figura 4A-B mostra o efeito lítico da Br3 e fração DCM.

Figura 4 - Efeito lítico da BrC A) e FDCM B) em eritrócitos de camundongos Swiss Mus musculus após 60 min. Triton X-100 1% foi usado como controle positivo.

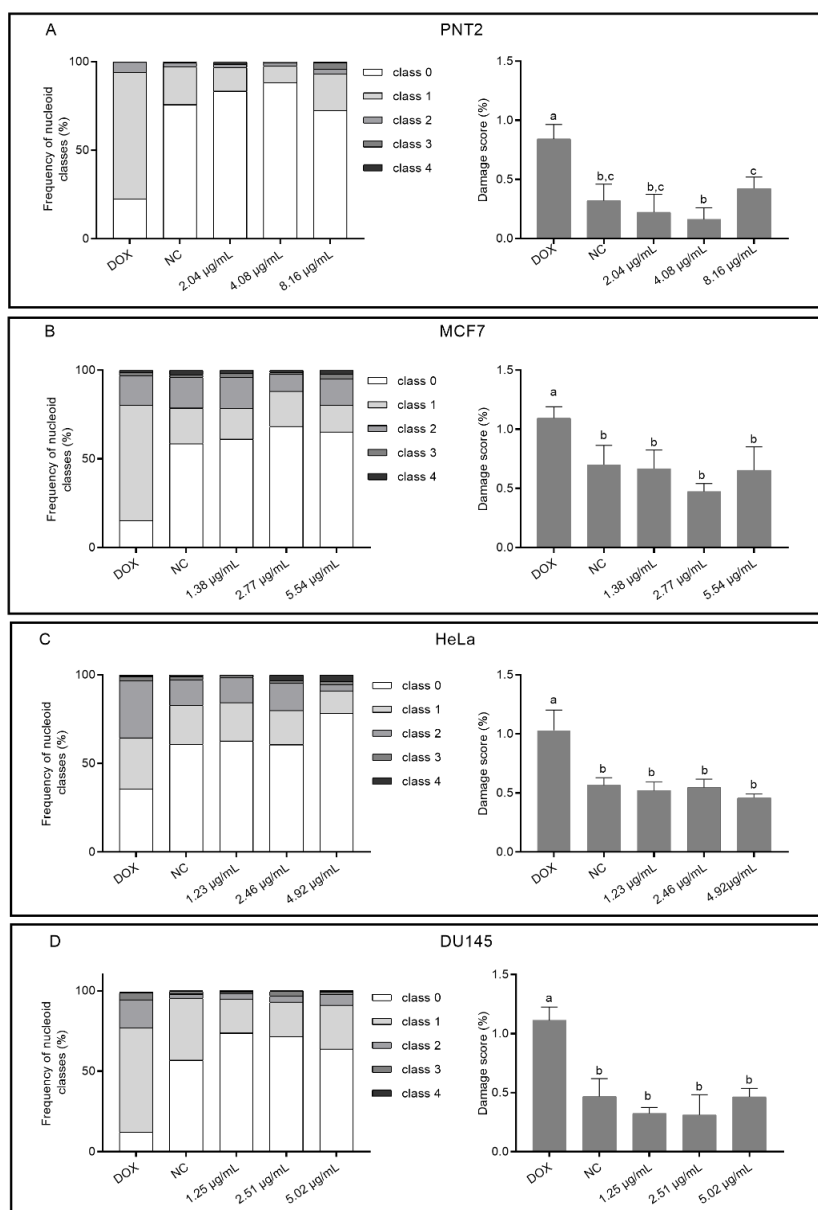


Valores são média ± E.P.M. da absorbância lida a 450 nm para detecção de extravasamento de hemoglobina. Os resultados foram expressos como média ± erro padrão de medição (E.P.M.) da absorbância lida a 450 nm para detecção de extravasamento de hemoglobina em dois experimentos independentes. *p < 0,05 comparado ao controle por ANOVA seguido pelo teste de Student Newman-Keuls.

Os ensaios para determinar a capacidade hemolítica sobre eritrócitos humanos mostraram que apenas nas duas maiores concentrações as amostras demonstram potencial hemolítico. A FDCM não atingiu uma hemólise de 50% em nenhuma das concentrações testadas. Pode-se inferir que a FDCM não causa alto grau de hemólise e, portanto, não danificou a membrana plasmática dos eritrócitos, mostrando-se promissora, uma vez que a capacidade dos produtos naturais em não causar danos a membrana dos eritrócitos é altamente requerido (Araújo et al., 2013).

A análise genotóxica da fração DCM com valores de concentração de $\frac{1}{2}$ IC₅₀, IC₅₀ e duplo IC₅₀, foi realizada pelo ensaio de cometas de células tumorais e não tumorais (Figura 5A-D). Observa-se que a fração DCM não lesionou o material genético (DNA) (Maciel-Silva et al., 2023), evidenciando a eficácia e segurança dos princípios ativos da fração DCM.

Figura 5 - Frequência das classes de nucleotídeos e pontuações de danos no DNA determinadas para linhas celulares tratadas com fração DCM durante 24 h.



A = células não tumorais (PNT2); B = células de cancro da mama (MCF7), C = células tumorais cervicais (HeLa), D = células tumorais da próstata (DU145), NC = controle negativo (DMEM) e Dox = doxorrubicina. Os valores são a média $\pm$ DP de três experiências independentes. Letras diferentes significam diferença estatística por ANOVA seguida do teste de Tukey, $p < 0,05$.

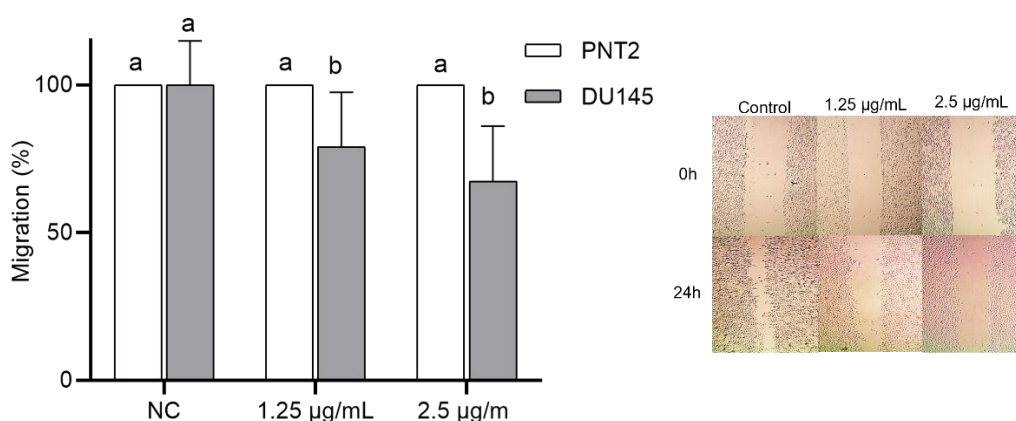
Fonte: Maciel-Silva et al., 2023.

A migração e invasão de células cancerígenas a outros órgãos é uma das principais causa de morte em pacientes com câncer metastático. As células cancerígenas podem se disseminar e migrar através de vários mecanismos

alternativos limitando a eficiência das terapias anti-metástase (Wu et al., 2021, van Zijl, 2011), nesse sentido é bastante encorajado que os potenciais candidatos a antineoplásicos apresentem atividade anti-invasão e anti-metástase (Steeg, Theodorescu, 2008). A capacidade de migração das células tumorais ao serem tratadas com fração DCM foi avaliada.

A Figura 6A-B apresenta as áreas de migração celular e as imagens das áreas de risco a 0 h e 24 h expostas a 1,25 e 2,5 $\mu\text{g/ml}$ de fração DCM. Observa-se uma relação entre a concentração de DCM e a redução da motilidade das células tumorais (Fig. 6A). Além disso, quando as células tumorais foram expostas a 1,25 e 2,5 $\mu\text{g/ml}$ de fração DCM as áreas de fechamento apresentaram valores de 20,94% e 32,56% respectivamente, enquanto nas células não tumorais não foi observado qualquer efeito, salientando a capacidade da fração em reduzir a migração das células tumorais de próstata (Maciel-Silva et al., 2023).

Figura 6 - Área de migração celular observada em células não tumorais da próstata (PNT2) e células tumorais da próstata (DU145) tratadas com fração DCM durante 24 h (A). Imagem das lacunas às 0 h e 24 h de DU145 (B).



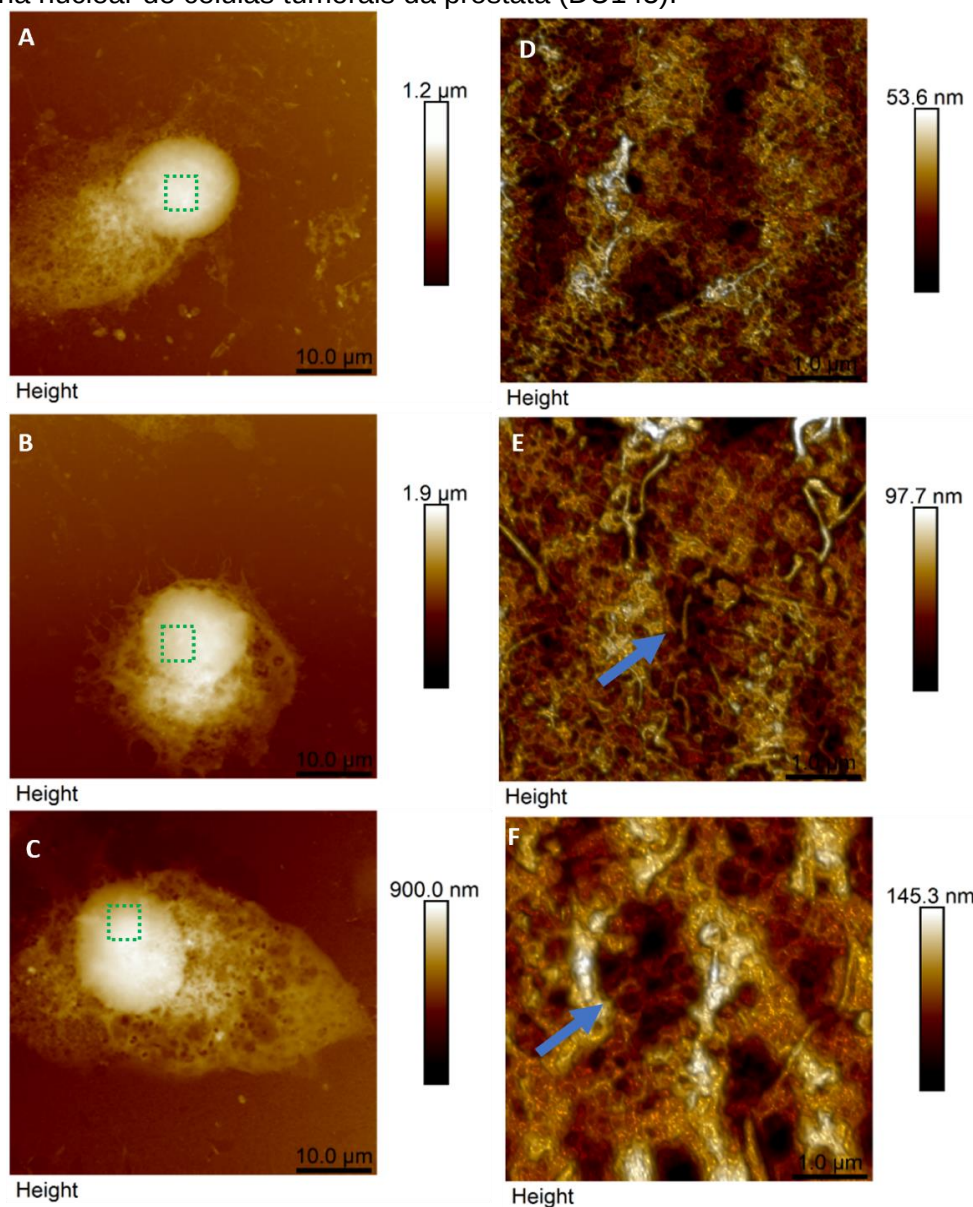
Letras diferentes significam uma diferença por ANOVA seguida do teste de Tukey ($p < 0,001$).
Fonte: Maciel-Silva et al., 2023.

As imagens de Microscopia de Força Atômica (AFM) foram utilizadas para analisar a morfologia das células tumorais (DU145) e não tumorais (PNT2) tratadas com fração DCM. Os mapas de AFM revelaram alterações ultra estruturais como buracos (setas azuis nas figuras 7D e E) nas superfícies da membrana nuclear das células tumorais de próstata (DU145) tratadas com fração DCM. As células não tumorais também receberam o mesmo tratamento e apresentaram menos alterações

na membrana celular (Figuras 8F, seta azul). A escala de cores castanha nas imagens indica alturas diferentes, as cores claras representam a topografia superior e cores escuras correspondente à topografia inferior.

A análise da membrana mostrou um aumento do número de furos e um aumento da rugosidade na superfície da membrana celular principalmente em concentração mais elevada de fração, sugerindo que a fração DCM tem a capacidade de lesionar a membrana das células tumorais, induzindo o aparecimento de rugosidade na membrana nuclear de maneira dependente da concentração (Maciel-Silva et al., 2023).

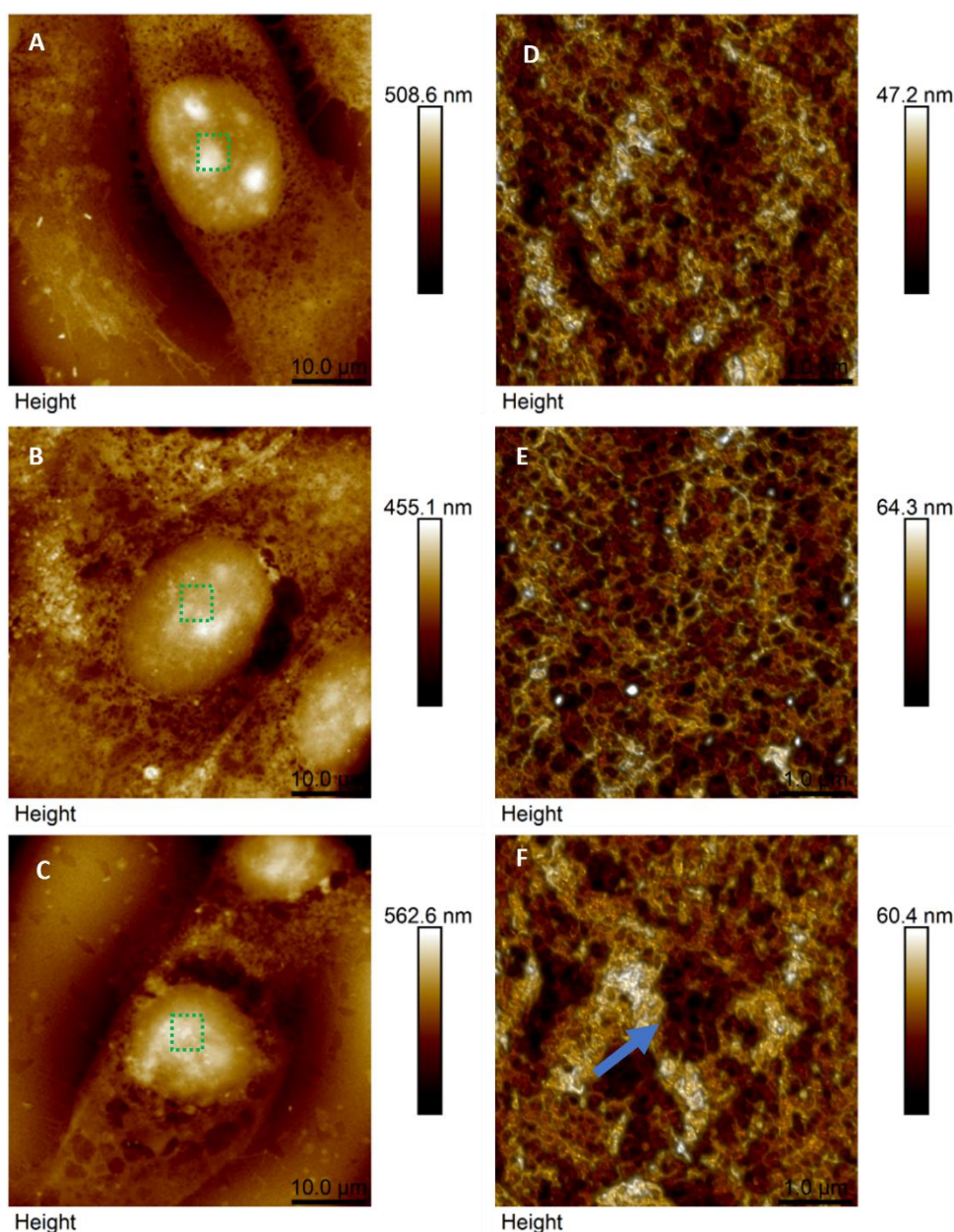
Figura 7 - Imagens de microscopia de força atômica (AFM) de células e da superfície da membrana nuclear de células tumorais da próstata (DU145).



Células tumorais não tratadas (A); células tumorais tratadas com 1,25 $\mu\text{g/mL}$ (B); células tumorais tratadas com 2,5 $\mu\text{g/mL}$ (C); imagens de ultra-estrutura (5 $\times$ 5 μm) na região celular correspondente indicada pela moldura verde (D), (E) e (F).

Fonte: Maciel-Silva et al., 2023.

Figura 8 - Imagens de microscopia de força atômica (AFM) das células e da superfície da membrana nuclear das células não tumorais de próstata (PNT2).

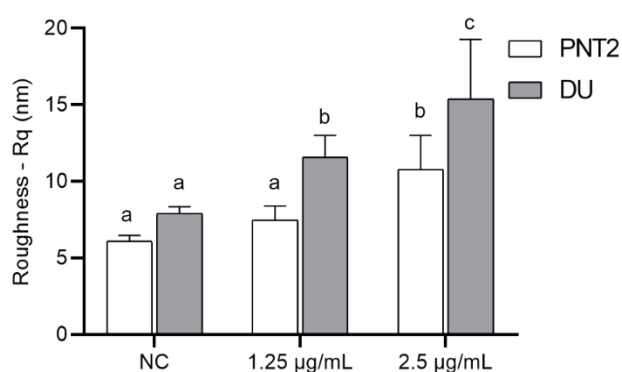


Células não tumorais não tratadas (A); células tratadas com 1,25 $\mu\text{g/mL}$ (B); células tratadas com 2,5 $\mu\text{g/mL}$ (C); imagens de ultra-estrutura (5 $\times$ 5 μm) na região celular correspondente indicada pela moldura verde (D), (E) e (F).

Fonte: Maciel-Silva et al., 2023.

Foi quantificado a rugosidade celular através da rugosidade média da superfície quadrada da membrana (Rq). A Figura 9 mostra a relação concentração/rugosidade, quanto maior a concentração de fração DCM maior a rugosidade das células tumorais, com valores de $11,6 \pm 1,42$ nm, e $15,37 \pm 3,9$ nm para as concentrações de $1,25 \mu\text{g/mL}$ e $2,5 \mu\text{g/mL}$ de fração DCM respectivamente. Enquanto nas células não tumorais (PNT2), a rugosidade foi $Rq = 10,78 \pm 2,23$ a $2,5 \mu\text{g/mL}$ de fração DCM e as células não tratadas o Rq foi de $7,9 \pm 0,43$ nm (Maciel-Silva et al., 2023).

Figura 9 - Rugosidade média (Rq) das células tumorais da próstata (DU145) e não tumorais da próstata (PNT2) tratadas com DCM durante 48 horas.



Letras diferentes significam que existe uma diferença por ANOVA seguida do teste de Tukey $p < 0,01$, exceto entre NC (DU145) e $2,5 \mu\text{g/mL}$ (PNT2), em que $p < 0,05$.
Fonte: Maciel-Silva et al., 2023.

Considerando os resultados apresentados observa-se promissora atividade da fração, estima-se que o desenvolvimento de uma formulação incorporando a presente amostra poderia demonstrar melhores resultados, uma vez que as formulações podem permitir melhor entrega do princípio ativo, resultando em melhor atividade farmacológica.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo químico do extrato hidroetanólico 70% das raízes da espécie *F. phatyphylla* demonstrou bom rendimento e permitiu a obtenção de uma fração orgânica proveniente da partição com diclorometano rica em flavonoides diméricos.

A incorporação da fração DCM em formulação do tipo microemulsão utilizando água, miristato de isopropila como fase oleosa e os tensoativos Tween 80 e Transcutol P por meio do diagrama de fases pseudoternário permitiu a obtenção de uma microemulsão homogênea, opticamente transparente e termodinamicamente estável.

Foram incorporadas duas proporções de fração a microemulsão 3% e 5% (p/p), e as características físicas dessas microestruturas foram avaliadas e a ME3 foi escolhida para continuidade do estudo, uma vez que esta apresentou melhor estabilidade eletrostática com PZ - 49,03 e maior uniformidade de tamanho com IP 0,543. Já que sistemas mais monodispersos e estáveis são requeridos para aplicações farmacêuticas.

As microemulsões ME e ME3 foram analisadas quanto a resistência à centrifugação e demonstraram-se visualmente estáveis após o aumento da mobilidade das partículas, mostram-se também isotrópicas com valor de índice de refração 1,42, característica das microemulsões, pHs fisiologicamente aceitáveis (7,80 e 6,69) e densidade de massa de 1,016g/cm³.

A caracterização reológica das formulações evidenciou comportamento newtoniano por meio da sobreposição das curvas ascendentes e descendentes com representação gráfica linear da tensão e taxa de cisalhamento. Além disso, a análise oscilatória mostrou que a estrutura do fluido desenvolvido é classificada como líquido

com propriedades viscoelásticas, parâmetro importante na velocidade de liberação do ativo.

O estudo da estabilidade das microemulsões nas condições monitoradas de temperatura ambiente por 30 dias, ciclos de gelo-degelo (-5 a 50°C) e estresse térmico (40 a 80°C) constatou a estabilidade da microemulsão ao demonstrar a integridade dos ativos presente na fração.

Os resultados do estudo de liberação indicaram que a microemulsão tem capacidade de liberação lenta e controlada da fração com quantidade cumulativa superior a 60% em 6 horas.

A avaliação da toxicidade da microemulsão ME3 e fração DCM em larvas do *Tenebrio molitor* durante 7 dias, confirmou que as amostras estudadas não apresentam toxicidade, uma vez que as larvas permaneceram vivas e com seus movimentos preservados ao final do teste, garantindo maior segurança na continuidade da investigação da fração DCM em estudos com atividades biofarmacológicas.

Ademais, foi realizado o isolamento e identificação de três substâncias presentes na fração, denominadas de brachydyinas, por meio da cromatografia em coluna aberta, utilizando modo gradiente de eluição. Essas substâncias têm sido reportadas na literatura com promissora atividade antineoplásicas, foi realizada a docagem moléculas desses ligantes (brachydyinas) com alvos moleculares envolvidos com a carcinogênese. As brachydyinas apresentaram significativas interações com o sítio alostérico da isoforma da proteína quinase MAPK14 (p38 α), proteína está associada a várias funções biológicas principalmente em atividades anticancerígena.

Os resultados desse estudo trazem novas perspectivas quanto a incorporação bem-sucedida da fração DCM na formulação desenvolvida, conduzindo a um cenário de valorização dos produtos naturais provenientes da biodiversidade brasileira. Sendo necessário estudos mais aprofundados para avaliar a atividade antineoplásica da microemulsão em modelo experimental *in vivo*, realizar a incorporação das brachydyinas na microestrutura a fim de analisar a eficácia destas e a possibilidade de efeito sinérgico. Esse é o primeiro estudo de desenvolvimento de produto realizado com a espécie *Fridericia platyphylla*.

REFERÊNCIAS

ABOOFAZELI, R.; BARLOW, D. J.; LAWRENCE, M. J. Particle size analysis of concentrated phospholipid microemulsions: I. Total intensity light scattering. **AAPS PharmSci.** v. 2, n. 13, 2000.

Agencia Nacional de Vigilância Sanitária . Farmacopéia Brasileira. 5. ed. Brasília: Anvisa, v. 2, 2010.

AGGARWAL, N.; GOINDI, S.; KHURANA, R. Formulation, Characterization and evaluation of an optimized microemulsion formulation of griseofulvin for topical application. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 105, p. 158–166, 2013.

ALCERITO, T.; BARBO, F. E.; NEGRI, G.; SANTOS, D. Y. A. C.; MEDA, C. I.; YOUNG, M. C. M.; CHÁVEZ, D.; BLATT, C. T. T. Foliar epicuticular wax of *Arrabidaea brachypoda*: Flavonoids and antifungal activity. **Biochem. Syst. Ecol.** v. 30, n. 7, p. 677–683, 2002.

ALIREZA MORTAZAVI, S.; PISHROCHI, S.; JAFARI AZAR, Z. Formulation and *in vitro* evaluation of tretinoin microemulsion as a potential carrier for dermal drug delivery. **Ira J. Pharm. Research**, v. 12, n. 4, p. 599–609, 2013.

ALMEIDA, T. C. A. **Avaliação da estabilidade de emulsões concentradas em bebidas**. 2012. Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.

ARAPITSAS P. Identification and quantification of polyphenolic compounds from okra seeds and skins. **Food chem.**, v. 110, n. 4, p. 1041 – 1045, 2008.

ARAÚJO, L. C. C.; AGUIAR, J. S.; NAPOLEÃO, T. H.; MOTA, F. V. B.; BARROS, A. L. S. Evaluation of Cytotoxic and Anti-Inflammatory Activities of Extracts and Lectins from *Moringa oleifera* Seeds. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. e81973, 2013.

AUTON, M. E. Delineamento de Formas Farmacêuticas, 2ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.

BABY, A.R.; HAROUTIOUNIAN-FILHO, C.A.; SARRUF, F.D.; TAVANTE-JÚNIOR, C.R.; PINTO, C.A.S.O.; ZAGUE, V.; ARÊAS, E.P.G.; KANEKO, T.M.; VELASCO, M.V.R. Estabilidade e estudo de penetração cutânea *in vitro* da rutina veiculada em uma emulsão cosmética através de um modelo de biomembrana alternativo. **Rev. Bras. Ciên. Farm.** v. 44, n.2, p.233-248, 2008.

BERGONZI, M. C.; HAMDOUN, R.; MAZZACUVA, F.; ISACCHI, B.; BILIA, A. R. Optimization, characterization and *in vitro* evaluation of curcumin microemulsions. **LWT-Food Sci Technol**, v. 59, p. 148–155, 2014.

BERTANHA, C. S.; GIMENEZ, V. M. M.; FURTADO, R. A.; TAVARES, D. C. Isolation, *in vitro* and *in silico* Evaluation of Phenylethanoid Glycoside from *Arrabidaea brachypoda* as Lipooxygenase Inhibitor. **J. Braz. Chem. Soc**, v. 13, n. 4, p. 849–855, 2020.

BHANDARI, R.; KAUR, I. P. Pharmacokinetics, tissue distribution and relative bioavailability of isoniazid-solid lipid nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 441, n.1-2, p.202-12, 2013.

BONNET, S.; DE VERNAL, A.; HILLAIRES-MARCEL, C.; RADI, T.; HUSUM, K. Variability of sea-surface temperature and sea-ice cover in the Fram Strait over the last two millennia. **Marine Micropaleontology**, v. 74, n. 3-4, 59–74, 2010.

BOSE, S.; DU, Y.; TAKHISTOV, P.; MICHNIAK-KOHN, B. Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems. **International Journal of Pharmaceutics**, v.441, n.1-2, p.56-66, 2013.

BRAMARA, B. V. B.; VASAVI, H. S.; SUDEEP, H. V.; SHYAM PRASAD, K. Hydroalcoholic extract from *Lepidium meyenii* (Black Maca) root exerts wound healing activity in Streptozotocin-induced diabetic rats. **Wound Med.**, v. 19, p. 75–81, 2017.

BRANDÃO, H. N.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D.; NASCIMENTO, J. A. P.; DAVID, J. M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, v. 33, n. 6, p. 1359–1369, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. Brasília: Anvisa, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos**. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004.

BRUXEL, F.; LAUX, M.; WILD, L. B.; FRAGA, M.; KOESTER, L. S.; TEIXEIRA, H. F. Nanoemulsões como sistemas de liberação parenteral de fármacos. **Química Nova**, v. 35, n. 9, p. 1827–1840, 2012.

CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91 (Supl. 3), p. e20190105, 2019.

CANOVAS, B., NEBRED, A. R. Diversity and versatility of p38 kinase signalling in health and disease. **Nat Rev Mol Cell Biol** 22, p. 346–366, 2021.

CANOVAS, B.; IGEA, A.; SARTORI, A. A.; GOMIS, R. R.; PAULL, T. T.; ISODA, M.; PÉREZ-MONTOYO, H.; SERRA, V.; GONZÁLEZ-SUÁREZ, E.; STRACKER, T. H.; NEBRED, A. R. Targeting p38 α increases DNA damage, chromosome instability, and the anti-tumoral response to taxanes in breast cancer cells. **Cancer Cell**, v. 33, n. 6, p. 1094–1110.e8, 2018.

CAPEK, I. Degradation of kinetically-stable o/w emulsions. *Advances in Colloid and Interface Science*, v.107, p.125-155, 2004.

CHORILLI, M.; BRIZANTE, A. C.; RODRIGUES, C. A.; REGINA, H.; SALGADO, N. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos General aspects in transdermal systems of drugs release. **Rev. Bras. Farm**, v. 88, n. 1, p. 7–13, 2007.

CODERCH, C.; MORREALE, A.; GAGO, F. Tubulin-based structure-affinity relationships for antimitotic Vinca alkaloids. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, v. 12, n. 3, p. 219–25, 2012.

COJOCARU, V.; RANETTI, A. E.; HINESCU, L. G.; IONESCU, M.; COSMESCU, C.; POȘTOARCĂ, A. G.; CİNTEZĂ, L. O. Formulation and Evaluation of in Vitro Release Kinetics of Na³ Cdtpa Decorporation Agent Embedded in Microemulsion-Based Gel Formulation for Topical Delivery. **Farmacia**, v. 63, n. 5, p. 656–664, 2015.

CONSTANTINIDES, P. P.; LANCASTER, C. M.; MARCELLO, J.; CHIOSSOME, D. C.; ORNER, D.; HIDALGO, I.; SMITH, P. L.; SARKAHIAN, A. B.; YIV, S. H.; OWEN, A. J. Enhanced intestinal absorption of an RGD peptide from water-in-oil microemulsions of different composition and particle size. **J. Control. Rel.**, v.34, p.109-116, 1995.

CORRÊA, A. D.; BATISTA, R. S.; QUINTAS, L. E. M. **Plantas medicinais: do cultivo à terapêutica**. 7^a ed. Vozes, 2008.

CORREA, M. A.; SCARPA, M. V.; FRANZINI, M. C.; OLIVEIRA, A. G. On the incorporation of the nonsteroidal anti-inflammatory naproxen into cationic O/W microemulsions. **Colloids Surf. B**, v. 43, p. 106-112, 2005.

CRUZ, S. A.; FARAH, M.; ZANIN, M.; BRETAS, R. E. S. Avaliação das propriedades reológicas de blendas de PEAD virgem/PEAD reciclado. **Polímeros**, v. 18, n. 2, p. 144-51, 2008.

CUI, J.; YU, B.; ZHAO, Y.; ZHU, W.; LI, H.; LOU, H.; ZHAI, G. Enhancement of oral absorption of curcumin by self-microemulsifying drug delivery systems. **Int. J. Pharm.**, v. 371, n. 1-2, p. 148-55, 2009.

DALMORA, M. E. A.; DALMORA, S. L.; OLIVEIRA, A. G. Inclusion complex of piroxicam with b-cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. In vitro drug release and *in vivo* topical anti-inflammatory effect. **Int. J. Pharm.**, v.222, p.45-55, 2001.

DALMORA, M. E. A.; OLIVEIRA, A. G. Inclusion complex of piroxicam with b-cyclodextrin and incorporation in hexadecyltrimethylammonium bromide based microemulsion. **Int. J. Pharm., Amsterdam**, v.184, p.157-164, 1999.

DALTIN, D. Tensoativos: química, propriedades e aplicações. Blucher, 2011.

DAMASCENO, D. P. G. L.; SILVA, J. A.; OLIVEIRA, E. E.; SILVEIRA, W. L. L.; ARAÚJO, I. B.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.** v. 32, n.1, p. 9-18, 2011.

DANIELSSON, I.; LINDMAN, B. The definition of microemulsion. **Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.** v.3, n.4, p.391-392, 1981.

DJORDJEVIC, L.; PRIMORAC, M.; STUPAR, M.; KRAJISNIK, D. Characterization of caprylocaproyl macrogolglycerides based microemulsion drug delivery vehicles for an amphiphilic drug. **Int. J. Pharm.**, v. 271, n.1-2, p. 11-9, 2004.

DO NASCIMENTO, J. R.; ALVES, M. A. D. J.; VIEIRA, F. C.; RODRIGUES, C. D. P.; VASCONCELOS, L. N.; FILHO, J. L. P.; LOPES, A. C. C. B.; TANGERINA, M. M. P.; VILEGAS, W.; DA ROCHA, C. Q. A Review of the Phytochemistry and Pharmacological Properties of the Genus *Arrabidaea*. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 6, p. 658, 2022.

DONG, X.; ZHU, Q.; DAI, Y.; HE, J.; PAN, H.; CHEN, J.; ZHENG, Z. P. Encapsulation artocarpone and ascorbic acid in O/W microemulsions: Preparation, characterization, and antibrowning effects in apple juice. **Food Chem.**, v. 192, p. 1033–1040, 2016.

DU, X.; KHAN, A. R.; FU, M.; JI, J.; YU, A.; ZHAI, G. Current development in the formulations of non-injection administration of paclitaxel. **Int. J. Pharm.**, v. 542, n. 1–2, p. 242–252, 2018.

ERCOLAK, V.; SAHIN, B.; GUNALDI, M.; DUMAN, B. B.; AFSAR, C. U. Efficacy of paclitaxel in the treatment of Kaposi sarcoma. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 19, n. 21, p. 4095–100, 2015.

FERREIRA, S. G.; CONCEIÇÃO, V. S.; GOUVEIA, N. S.; SANTOS, G. S.; SANTOS, R. L. C.; LIRA, A. A. M.; CAVALCANTI, S. C. H.; SARMENTO, V. H. V.; NUNES, R. S. An environmentally safe larvicide against *Aedes aegypti* based on in situ gelling nanostructured surfactant systems containing an essential oil. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 456, p. 190-196, 2015.

FIGUEIREDO, K. A.; NEVES, J. K. O.; SILVA, J. A. DA.; FREITAS, R. M. DE.; & CARVALHO, A. L. M. Phenobarbital loaded microemulsion: development, kinetic release and quality control. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 2, p. 251–264, 2016.

FISCHER, A.; SMIEŠKO, M.; SELLNER, M.; LILL, M. A. Decision Making in Structure-Based Drug Discovery: Visual Inspection of Docking Results. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n. 5, p. 2489–2500, 2021.

FONSECA, C.; SIMÕES, S.; GASPAR, R. Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and in vitro antitumor activity. **J Cont Release**, v. 83, p. 273-86, 2002.

FORMARIZ, T. P.; URBAN, M. C. C.; JÚNIOR, A. A. S.; GREMIÃO, M. P. D.; OLIVEIRA, A. G. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

FORMARIZ, T. P.; SARMENTO, V. H. V.; SILVA-JUNIOR, A. A.; SCARPA, M. V.; SANTILLI, C. V.; OLIVEIRA, A. G. Doxorubicin biocompatible O/W microemulsion stabilized by mixed surfactant containing soya phosphatidylcholine. **Colloids Surf**, v.51, n.1, p. 54-61, 2006.

FRANCO, Y. E. M.; LIMA, C. A.; ROSA, M. N.; SILVA, V. A. O.; REIS, R. M.; PRIOLLI, G. G.; CARVALHO, P. O.; NASCIMENTO, J. R.; ROCHA, C. Q.; LONGATO, G. B. Investigation of U-251 cell death triggered by flavonoid luteolin:

towards a better understanding on its anticancer property against glioblastomas. **Nat. Prod. Res.**, v. 35, n. 22, p. 4807-4813, 2021.

FRIBERG, S. E.; BOTHOREL, P. **Microemulsions: Structure and dynamics**. CRC: Boca Raton, 1988.

FRIBERG, S. E.; VENABLE, R. L. In: **Encyclopedia of emulsions technology**. Becker, P. Marcel Dekker, 1983.

FRONZA, T.; CAMPOS, A.; TEIXEIRA, H. Nanoemulsões como sistemas de liberação de Fármacos Oftálmicos. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 23, n. 4, p. 558-566, 2004.

GALVAN, G. L. **Avaliação genotóxica de efluentes químicos de instituição de Ensino e pesquisa utilizando como bioindicador o *altiparanae* (Characidae)**. 2011. DiSSERTAÇÃO (Mestrado em Ecologia e Conservação) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

GARCIA, F. **Estudo fitoquímico da fração AcOEt do extrato etanólico das folhas de *Arrabidaea brachypoda* (DC) Bureau – Bignoniaceae e atividades antioxidante e inibitória da enzima mieloperoxidase das substâncias isoladas**. 2008. Dissertação (Mestrado em Química na Área de Química Orgânica) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2008.

GENNARO, A. R. **Remington: The Science and Practice of Pharmacy**. 21st ed. Lippincott Williams e Wilkins, 2005.

GENTRY, A. H. Generic delimitations of Central American Bignoniaceae. **Brittonia**, v. 25, n. 3, p. 226–242, 1973.

GEORGE, V. C.; DELLAIRE, G.; RUPASINGHE, H. P. V. Plant flavonoids in cancer chemoprevention: role in genome stability. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 45, p. 1–14, 2017.

GOMES, F. E. S. **Obtenção de sistemas microemulsionados e estudo de simulação por dinâmica molecular de sistemas micelares objetivando a veiculação de produtos naturais bioativos**. 2010. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2010.

GOMES, F. E. S. **Obtenção de sistemas microemulsionados e estudo de simulação por dinâmica molecular de sistemas micelares objetivando a veiculação de produtos naturais bioativos**. 2010. Tese (Doutorado em Química). Universidade Federal do rio Grande do Norte, Natal, 2010.

GONSENCA, M.; BEŠTER-ROGAC, M.; GAŠPERLIN, M. Lecithin based lamellar liquid crystals as a physiologically acceptable dermal delivery system for ascorbyl palmitate. **Eur J. Pharma Sci.** v. 50, n. 1, p. 114–122, 2013.

GRANADA, A.; NEMEN, D.; DORA, C.L.; NECKEL, G.L.; LEMOS-SENNA, E. **O emprego de sistemas de liberação como estratégia para melhorar as propriedades terapêuticas de fármacos de origem natural: o exemplo da**

camptotecina e seus derivados. Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., v. 28, n.2, p.129-139, 2007.

GUPTA, J.; DEL BARCO BARRANTES, I.; IGEA, A.; SAKELLARIOU, S.; PATERAS, I. S.; GORGOULIS, V. G.; NEBRED, A. R. Dual function of p38 α MAPK in colon cancer: suppression of colitis-associated tumor initiation but requirement for cancer cell survival. **Cancer Cell**, v. 25, p. 484–500, 2014.

GUPTA, S.; BANSAL, R.; ALI, J.; GABRANI, R.; DANG, S. Development and characterization of Polyphenon 60 and caffeine microemulsion for enhanced antibacterial activity. **BioMed Res. Int.**, 2014.

GUPTE, A.; CIFTCI, K. Formulation and characterization of paclitaxel, 5-FU and paclitaxel +5-FU micrispheres. **Int J Pharm**, v. 276, p. 93-106, 2004.

GURUSAMY, D.; HENNING, A. N.; YAMAMOTO, T. N.; YU, Z.; ZACHARAKIS, N.; KRISHNA, S.; KISHTON, R. J.; VODNALA, S. K.; EIDIZADEH, A.; JIA, L.; KARIYA, C. M.; BLACK, M. A.; EIL, R.; PALMER, D. C.; PAN, J. H.; SUKUMAR, M.; PATEL, S. J.; RESTIFO, N. P. Multi-phenotype CRISPR–Cas9 screen identifies p38 kinase as a target for adoptive immunotherapies. **Cancer Cell**, v. 37, p. 818–833.e9, 2020.

HARDING, C. R.; WATKINSON, A.; RAWLINGS, A. V.; SCOTT, I. R. Dry skin, moisturization and corneodesmolysis. **Int J Cosmet Sci.** v. 22, n. 1, p. 21-52, 2000.

HOTZA, D. Artigo revisão: colagem de folhas cerâmicas. **Cerâmicas**, v. 43, p. 283-284, 1997.

HU, L.; WU, H.; NIU, F.; YAN, C.; YANG, X.; JIA, Y. Design of fenofibrate microemulsion for improved bioavailability. **Int. J. Pharm.**, v. 420, n. 2, p. 251-5, 2011a.

HU, L.; YANG, J.; LIU, W.; LI, L. Preparation and evaluation of ibuprofen-loaded microemulsion for improvement of oral bioavailability. **Drug Deliv.** v. 18, n. 1, p. 90-5. 2011b.

JÁCOME, R. C. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsões para veiculação de RNA interferente na pele.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual da Paraíba, 2015.

KALAIVANI, T.; RAJASEKARAN, C.; SUTHINDHIRAN, K.; MATHEW, L. Free Radical Scavenging, Cytotoxic and Hemolytic Activities from Leaves of *Acacia nilotica* (L.) Wild. ex. *Delile subsp. indica* (Benth.) Brenan. **Evid Based Complement Alternat Med.**, v. 2011, p. 274741, 2011.

KATLINSKI, K. V.; GUI, J.; KATLINSKAYA, Y. V.; ORTIZ, A.; CHAKRABORTY, R.; BHATTACHARYA, S.; CARBONE, C. J.; BEITING, D. P.; GIRONDO, M. A.; PECK, A. R.; PURÉ, E.; CHATTERJI, P.; RUSTGI, A. K.; DIEHL, J. A.; KOUMENIS, C.; RUI, H.; FUCHS, S. Y. Inactivation of interferon receptor promotes the establishment of

immune privileged tumor microenvironment. **Cancer Cell**, v. 31, n. 2, p. 194–207, 2017.

KHAN, J.; ALEXANDER, A.; AJAZUDDIN; SARAF, S.; SARAF, S. Recent advances and future prospects of phyto-phospholipid complexation technique for improving pharmacokinetic profile of plant actives. **Journal of Controlled Release**, v.168, n.1, p.50-60, 2013.

KONG, M.; PARK, H. J. Stability investigation of hyaluronic acid based nanoemulsion and its potential as transdermal carrier. **Carbohydrate Polymers**, v. 83, n.n3, p. 1303–1310, 2011.

KOURNIATIS, L.R.; SPINELLI, L. S.; MANSUR, C. R. E.; GONZÁLEZ, G. Nanoemulsões óleo de laranja/água preparadas em homogeneizador de alta pressão. **Química Nova**. v. 33, n. 2, p. 295–300, 2010.

KREILGAARD, M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 54 Suppl 1, p. S77-98, 2002.

KUHLMANN, M. Estratégias de dispersão de sementes no bioma Cerrado: considerações ecológicas e filogenéticas. Tese (Doutorado) Universidade de Brasília, 2016.

LALAOUI, N. HÄNGGI, K.; BRUMATTI, G.; CHAU, D.; NGUYEN, N. Y.; VASILIKOS, L.; SPILGIES, L. M.; HECKMANN, D. A.; MA, C.; GHISI, M.; SALMON, J. M.; MATTHEWS, G. M.; DE VALLE, E.; MOUJALLED, D. M.; MENON, M. B.; SPALL, S. K.; GLASER, S. P.; RICHMOND, J.; LOCK, R. B.; CONDON, S. M.; GUGASYAN, R.; GAESTEL, M.; GUTHRIDGE, M.; JOHNSTONE, R. W.; MUNOZ, L.; WEI, A.; EKERT, P. G.; VAUX, D. L.; WONG, W. W.; SILKE, J. Targeting p38 or MK2 enhances the anti-leukemic activity of smac-mimetics. **Cancer Cell**, v. 29, n. 2, p. 145–158, 2016.

LAWRENCE, M. J.; REES, G. D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 45, n. 1, p. 89–121, 2000.

LEE, J. K.; KIM, N. J. Recent Advances in the Inhibition of p38 MAPK as a Potential Strategy for the Treatment of Alzheimer's Disease. **Molecules**, v. 22, n. 8, p. 1287, 2017.

LI, G. B.; YANG, L.L.; XU, Y.; WANG, W. J.; LI, L. L.; YANG, S. Y. A combined molecular docking-based and pharmacophore-based target prediction strategy with a probabilistic fusion method for target ranking. **J. Mol. Grah. Model.**, v. 44, p. 278–285, 2013.

LIEBERMAN, H. A.; RIEGER, M. M.; BANKER, G. S. **Pharmaceutical dosage forms: disperse systemas**. Marcel Bekker, 1989.

LOHMANN, L. G. **Bignoniaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2013.

MACIEL-SILVA, V. L.; DA ROCHA, C. Q.; ALENCAR, L. M. R.; CASTELO-BRANCO, P. V.; SOUSA, I. H.; AZEVEDO-SANTOS, A. P.; VALE, A. A. M.; MONTEIRO, S. G.; SOARES, R. P.; GUIMARÃES, S. J. A.; NASCIMENTO, J. R.; PEREIRA, S. R. F. Unusual dimeric flavonoids (brachydins) induce ultrastructural membrane alterations associated with antitumor activity in cancer cell lines. **Drug Chem Toxicol.**, v. 46, n. 4, p. 665-676, 2023.

MARKHAM, K. R. **Techniques of flavonoid identification**. Academic Press, 1982.

MARTIN, A.; WARBRICK, J.; CAMMARATTA, A. Rheology in physical pharmacy. **Philadelphia**: Lea & Febiger, 1993.

MOGHIMIPOUR, E.; SALIMI, A.; EFTEKHARI, S. Design and characterization of microemulsion systems for naproxen. **Adv Pharm Bull**, v. 3, n. 1 p. 63-71, 2013.

MONTEIRO, F. S.; COSTA, J. R. S.; MARTINS, L. J. A.; ROCHA, C. Q.; BORGES, A. C. R.; BORGES, M. O. R. Hydroalcoholic extract of leaves of *Arrabidaea brachypoda* (Dc.) bureau present antispasmodic activity mediated through calcium influx blockage. **Rev. Ciencias Farm. Basica e Apl.**, v. 41, p. 1–13, 2020.

MORAIS, J. M.; BURGESS, D. J. In vitro release testing methods for vitamin e nanoemulsions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 475, n. 1, p. 393–400, 2014.

MOREY, A. T.; DE SOUZA, F. C.; SANTOS, J. P.; PEREIRA, C. A.; CARDOSO, J. D.; DE ALMEIDA, R. S.; COSTA, M. A.; DE MELLO, J. C.; NAKAMURA, C. V.; PINGE-FILHO, P.; YAMAUCHI, L. M.; YAMADA-OGATTA, S. F. Antifungal Activity of Condensed Tannins from *Stryphnodendron adstringens*: Effect on *Candida tropicalis* Growth and Adhesion Properties. **Curr. Pharm. Biotechnol.**, v. 17, n. 4, p. 365-37, 2016.

MURALI, B.; REN, Q.; LUO, X.; FAGET, D. V.; WANG, C.; JOHNSON, R. M.; GRUOSSO, T.; FLANAGAN, K. C.; FU, Y.; LEAHY, K.; ALSPACH, E.; SU, X.; ROSS, M. H.; BURNETTE, B.; WEILBAECHER, K. N.; PARK, M.; MBALAVIELE, G.; MONAHAN, J. B.; STEWART, S. A. Inhibition of the stromal p38MAPK/MK2 pathway limits breast cancer metastases and chemotherapy-induced bone loss. **Cancer Res.**, v. 78, p. 5618–5630, 2018.

NETO, G. G.; MORAIS, R. G. Recursos medicinais de espécies do Cerrado de Mato Grosso: um estudo bibliográfico. **Acta Bot. Brasilica**, v. 17, n. 4, p. 561–584, 2003.

NETZ, P. A.; GEORGE, G. O. Reologia em Fundamentos de físico-química: uma abordagem conceitual para as ciências farmacêuticas. **Artmed**, 2002.

NEUENSCHWANDER, A.; ROCHA, V. P. C.; BASTOS, T. M.; MARCOURT, L.; MORIN, H.; DA ROCHA C. Q.; GRIMALDI, G. B.; DE SOUSA, K. A. F.; BORGES, J. N.; RIVARA-MINTEN, E.; WOLFENDER, J. L.; SOARES, M. B.P.; QUEIROZ, E. F. Production of highly active antiparasitic compounds from the controlled halogenation of the *Arrabidaea brachypoda* crude plant extract. **J. Nat. Prod.**, v. 83, n. 9, p. 2631–2640, 2020.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 3, p. 461–477, 2007.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M.; SNADER, K. M. Natural products as sources of new drugs over the period 1981-2002. **J Nat Prod.** v. 66, n. 7, p. 1022-37, 2003.

NUNES, H. L.; TUTTIS, K.; SERPELONI, J. M.; NASCIMENTO, J. R.; DA ROCHA, C. Q.; SILVA, V. A. O.; LENGERT, A. V. H.; REIS, R. M.; DE SYLLOS CÓLUS, I. M. Characterization of the in vitro cytotoxic effects of brachydins isolated from *Fridericia platyphylla* in a prostate cancer cell line. **J. Toxicol. Environ. Heal. - Part A Curr.**, v. 83, n. 15–16, p. 547–558, 2020.

OKUR, N.U.; ÇAĞLAR, E. Ş.; ARPA, M. D.; KARASULU, H. Y. Preparation and evaluation of novel microemulsion-based hydrogels for dermal delivery of benzocaine. **Pharm Dev Technol.** v. 22, n. 4, p. 500-510, 2017.

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

OLIVEIRA, E. C. V. **Desenvolvimento de nanoemulsões contendo ácido ursólico para otimização do tratamento da doença de chagas**. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2014.

ONG, S. M.; SAEKI, K.; TANAKA, Y.; NISHIMURA, R.; NAKAGAWA, T. Effects of etoposide alone and in combination with piroxicam on canine osteosarcoma cell lines. **The Veterinary Journal**, v. 218, p. 51–59, 2016.

OSBORNE, D. W.; MUSAKKANIAN, J. Skin penetration and permeation properties of Transcutol® – Neat ou diluted mixtures. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 8, p. 3512-3533, 2018.

OVER, B.; WETZEL, S.; GRÜTTER, C.; NAKAI, Y.; RENNER, S.; RAUH, D.; WALMANN, H. Natural-product-derived fragments for fragment-based ligand discovery. **Nature Chem** 5, p. 21–28, 2013.

PATEL, R. B.; PATEL, M. R.; BHATT, K. K.; PATEL, B. G. Formulation consideration and characterization of microemulsion drug delivery system for transnasal administration of carbamazepine. **Bulletin of Faculty of Pharmacy**, v. 51, p. 243–253, 2013.

PAULETTI, P. M.; BOLZANI, V. S.; YOUNG, M. C. M. Constituintes químicos de *Arrabidaea samydoides* (Bignoniaceae). **Quim. Nova**, v. 26, n. 5, p. 641–643, 2003b.

PAULETTI, P. M.; CASTRO-GAMBOA, I.; SILVA, D. H. S.; YOUNG, M. C. M.; TOMAZELA, D. M.; EBERLIN, M. N.; BOLZANI, V. S. New Antioxidant C-Glucosylxanthones from the Stems of *Arrabidaea samydoides*. **J. Nat. Prod.**, v. 66, n. 10, p. 1384–1387, 2003a.

PEREIRA, G. G. **Obtenção de nanoemulsões O/A à base de óleo de semente de**

uva e oliva aditivadas de metoxicinamato de octila e estudo do potencial antioxidante e fotoprotetor das emulsões. 2008, Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

PEREIRA, L.; IGEA, A.; CANOVAS, B.; DOLADO, I.; NEBRED, A. R. A. Inhibition of p38 MAPK sensitizes tumour cells to cisplatin-induced apoptosis mediated by reactive oxygen species and JNK. **EMBO Mol. Med.**, v. 5, p.1759–1774, 2013.

RAYAN, A.; RAIYN, J.; FALAH, M. Nature is the best source of anticancer drugs: Indexing natural products for their anticancer bioactivity. **PLoS ONE**, v. 12, n. 11, p. 1–12, 2017.

REIS, M. Y. F. A. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsão com óleo de babaçu (*Orbignya phalerata*) para uso tópico.** Trabalho de conclusão de curso (graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

RESENDE, Q. G. M. **Estudo da formação de microemulsões contendo óleo essencial de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck: efeito dos co-tensoativos e avaliação da interação das microemulsões com modelo de estrato córneo.** Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Sergipe, 2014.

REZENDE-JÚNIOR, L. M.; ANDRADE, L. M. S.; LEAL, A. L. A. B.; MESQUITA, A. B. S.; SANTOS, A. L. P. A.; NETO, J. S. L.; BARRETO, H. M. Chalcones Isolated from *Arrabidaea brachypoda* Flowers as Inhibitors of NorA and MepA Multidrug Efflux Pumps of *Staphylococcus aureus*. **Antibiotics**, v. 9, n. 351, p. 2–12, 2020.

ROCHA, C. Q.; DE-FARIA, F. M.; MARCOURT, L.; EBRAHIMI, S. N.; KITANO, B. T.; GHILARDI, A. F.; FERREIRA, A. L.; DE ALMEIDA, A. C. A.; DUNDER, R. J.; SOUZA-BRITO, A. M.; HAMBURGER, M.; VILEGAS, W.; QUEIROZ, E. F.; WOLFENDER, J-L. Gastroprotective effects of hydroethanolic root extract of *Arrabidaea brachypoda*: Evidence of cytoprotection and isolation of unusual glycosylated polyphenols. **Phytochemistry**, v. 135, p. 93–105, 2017.

ROCHA, C. Q.; QUEIROZ, E. F.; MEIRA, C. S.; MARCOURT, L. ; MOREIRA, D. R. M.; SOARES, M. B. P.; WOLFENDER, J-L.; VILEGAS, W. Dimeric flavonoids from *Arrabidaea brachypoda* and assessment of their anti-Trypanosoma cruzi activity. **Journal of Natural Products**, v. 77, n. 6, p. 1345-50, 2014.

ROCHA, C. Q.; VILEGAS, F.C.; SANTA-CECÍLIA, F. V.; CAVALCANTE, G. P.; VILEGAS, W.; GIUSTI-PAIVA, A.; SANTOS, M. H. Oleanane-type triterpenoid: An anti-inflammatory compound of the roots *Arrabidaea brachypoda*. **Rev. Bras. Farmacogn.** v. 25, n. 3, p. 228–232, 2015.

ROCHA, C.Q.; VILELA, F. C.; CAVALCANTE, G. P.; SANTA-CECÍLIA, F. V.; SANTOS-E-SILVA, L.; DOS SANTOS, M. H.; GIUSTI-PAIVA, A. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Arrabidaea brachypoda* (DC.) Bureau roots. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 2, p. 396–401, 2011.

ROCHA, V. P. C.; ROCHA, C. Q.; QUEIROZ, E. F.; MARCOURT, L.; VILEGAS, W.;

GRIMALDI, G. B.; FURRER, P.; ALLÉMANN, É.; WOLFENDER, J.-L.; SOARES, M. B. P. Antileishmanial activity of dimeric flavonoids isolated from *Arrabidaea brachypoda*. **Molecules**, v. 24, n. 1, p. 1–13, 2019.

RODRIGUES, A. R. O. **Desenvolvimento de magnetolipossomas baseados em nanopartículas de níquel com coroa de sílica para aplicações na entrega de fármacos antitumorais**. 2012 (Mestrado em Biofísica e Bionanossistemas), Universidade do Minho, Braga, 2012.

ROSSI, C. G. F. T.; DANTAS, T. N. C.; DANTAS NETO, A. A.; MACIEL, M. A. M. Microemulsões: Uma abordagem básica e perspectivas para aplicabilidade industrial. **Ver. Uni. Rural. Sér. Cien. Exatas e da Terra**, v. 26, p. 45-66, 2007.

RUDALSKA, R.; DAUCH, D.; LONGERICH, T.; MCJUNKIN, K.; WUESTEFELD, T.; KANG, T. W.; HOHMEYER, A.; PESIC, M.; LEIBOLD, J.; VON THUN, A.; SCHIRMACHER, P.; ZUBER, J.; WEISS, K. H.; POWERS, S.; MALEK, N. P.; EILERS, M.; SIPOS, B.; LOWE, S. W.; GEFFERS, R.; LAUFER, S.; ZENDER, L. *In vivo* RNAi screening identifies a mechanism of sorafenib resistance in liver cancer. **Nat. Med.**, v. 20, p. 1138–1146, 2014.

SALGADO, C.; MORIN, H.; CORIOLANO, N. A.; NEFF, L.; ROCHA, C. Q.; VILEGAS, W.; MARCOURT, L.; WOLFENDER, J.-L.; JORDAN, O.; QUEIROZ, E. F.; ALLÉMANN, E. *In Vitro* Anti-Inflammatory Activity in Arthritic Synoviocytes of *A. brachypoda* Root Extracts and Its Unusual Dimeric Flavonoids. **Molecules**, v. 25, n. 21, p. 1–13, 2020.

SANDWITH, N. Y. Contributions to the Flora of Tropical America : LVII. Studies in Bignoniaceae, XX. **Springer behaf R. Bot. Gard.**, v. 9, n. 4, p. 597–614, 1954.

SANDWITH, N. Y. Contributions to the Flora of Tropical America: LXXVI. Notes on Bignoniaceae: XXIX: *Arrabidaea* in Martius's 'Flora brasiliensis' and Subsequently. **Springer behaf R. Bot. Gard.**, v. 22, n. 3, p. 403–420, 1968.

SANTANA, R. C.; FASOLIN, L. H.; CUNHA, R. L. Effects of a cosurfactant on the shear-dependent structures of systems composed of biocompatible ingredients. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 398, p. 54-63, 2012.

SANTOS, G. S. **Obtenção e avaliação de sistemas estabilizados por tensoativos contendo óleo essencial *Syzygium Aromaticum* com potencial para controle larvídica de *Aedes aegypti***. 2015. Monografia (Bacharel em Farmácia) - Universidade Federal de Sergipe, 2015.

SATHISH, M.; KAVITHA, B.; NAYAK, V. L.; TANGELLA, Y.; AJITHA, A.; NEKKANTI, S.; ALARIFI, A.; SHANKARAIHA, N.; NAGESH, N.; KAMAL, A. Synthesis of podophyllotoxin linked β -carboline congeners as potential anticancer agents and DNA topoisomerase II inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 144, p. 557–571, 2018.

SCHRAMM, G. **Reologia e Reometria: Fundamentos teóricos e práticos**. 2ª ed.,

Artliber, 2006.

SERPELONI, J. M.; RIBEIRO, D. L.; WEISS, G. F.; DE OLIVEIRA, L. C. B.; FUJIIKE, A. Y.; NUNES, H. L.; DA ROCHA, C. Q.; GUEMBAROVSKI, R. L.; CÔLUS, I. M.S. Flavonoid brachyidin B decreases viability, proliferation, and migration in human metastatic prostate (DU145) cells grown in 2D and 3D culture models. **Toxicology Research**, v. 12, p. 321-331, 2023.

SHAIKH, H. K., KSHIRSAGAR, R. V., PATIL, S. G. Mathematical models for drug release characterization: A review. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 4, p. 324–338, 2015.

SILVA, C. R. S. H. **Estudo de sistemas microemulsionados para aplicação na extração e formulações de própolis**. 2001. Dissertação (Mestrado). Instituto de Química Universidade Federal do Rio Grande do Norte, 2001.

SILVA, J. A.; SANTANA, D. P.; BEDOR, D. G. C.; BORBA, V. F. C.; LIRA, A. A. M.; EGITO, E. S. T. Estudo de liberação e permeação in vitro do diclofenaco de dietilamônio em microemulsão gel-like. **Química Nova**, v. 32, n.6, p. 1389–1393, 2009.

SILVA, M. M.; QUEIROZ, L. P. A família Bignoniaceae na região de Catolés, Chapada Diamantina, Bahia, Brasil. **Sitientibus série Ciências Biológicas**, v. 3, p. 3–21, 2003.

SILVEIRA, W. L. L.; DAMASCENO, B. P. G. L.; SILVA, K. G. H.; OLIVEIRA, A. G.; EGITO, E. S. T. Aspectos fundamentais no desenvolvimento de sistemas microemulsionados contendo anfotericina B para uso oftálmico. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 9-15, 2013.

SOLANKI, S. S.; SARKAR, B.; DHANWANI, R. K. Microemulsion drug delivery system: for bioavailability enhancement of ampelopsin. **ISRN Pharm.**, 2012.

SOUSA, M. J. B. **Avaliação do Potencial Genotóxico e Mutagênico de Extratos Padronizados de *Caesalpinia ferrea* (jucá) e *Brosimum gaudichaudii* (inharé)**. 2017. Dissertação (Mestrado em Genética) - Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2017.

SOUZA, F. M. **Desenvolvimento de microemulsão contendo minoxidil para o tratamento da alopecia**. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2017.

SOUZA, P. O. **Avaliação da atividade antitumoral do extrato de *Achyrocline satureioides***. 2018. Tese (Doutorado em Bioquímica) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2018.

STEEG, P; Theodorescu, D. Metastasis: a therapeutic target for cancer. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 5, n. 4, p. 206–219, 2008.

SUBONGKOT T.; NGAWHIRUNPAT T. Development of a novel microemulsion for oral absorption enhancement of all-trans retinoic acid. **Int J Nanomedicine**. v. 3, n.

12, p. 5585-5599, 2017.

TADROS, T.; IZQUIERDO, P.; ESQUENA, J.; SOLANS, C. Formation and stability of nano-emulsions. **Advances in colloid and interface science**, v. 108- 109, p. 303–318, 2004.

TARTARO, G.; MATEOS, H.; SCHIRONE, D.; ANGELICO, R.; PALAZZO, G. Microemulsion Microstructure(s): A Tutorial Review. **Nanomaterials**, v. 10, n. 9, p. 1657, 2020.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **J Comput Chem.**, v. 31, n. 2, p. 455-61, 2010.

VALK, T. V. D., MEIJDEN, A. V. D. Toxicity of scorpion venom in chick embryo and mealworm assay depending on the use of the soluble fraction versus the whole venom. **Toxicon**, v. 88, p. 38-43, 2014.

VAN ZIJL, F.; KRUPITZA, G.; MIKULITS, W. Initial steps of metastasis: cell invasion and endothelial transmigration. **Mutat. Res.**, v. 728, p. 23–34, 2011.

VANDAMME, T. Microemulsions as ocular drug delivery systems: recent developments and future challenges. **Progress in Retinal and Eye Research**, v. 21, n.1, p. 15–34, 2002.

VELDHOEN, R. A.; BANMAN, S. L.; HEMMERLING, D. R.; ODSSEN, R.; SIMMEN, T.; SIMMONDS, A. J.; UNDERHILL, D. A.; GOPING, I. S. The chemotherapeutic agent paclitaxel inhibits autophagy through two distinct mechanisms that regulate apoptosis. **Oncogene**, v. 32, n. 6, p. 736–746, 2013.

WANG, L.; MA, C.; WIPF, P.; LIU, H.; SU, W.; XIE, X. Q. TargetHunter: an *in silico* target identification tool for predicting therapeutic potential of small organic molecules based on chemogenomic database. **AAPS Journal**, v. 15, n. 2, p. 395-406, 2013.

WANG, X.; HAO, Q.; CHEN, Y.; JIANG, S.; YANG, Q.; LI, Q. The effect of chemical composition and bioactivity of several essential oils on *Tenebrio molitor* (Coleoptera: Tenebrionidae). **J. Insect. Sci.** v. 15, n. 1, 2015.

WELIN-BERGER K. Formulations, release and skin penetration of topical anesthetics. 2001. Uppsala University, Medicinska vetenskapsområdet, Faculty of Pharmacy, Uppsala, 2001.

WINK, M. Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. **Medicines**, v. 2, n. 3, p. 251–286, 2015.

Wu, J. S.; Jiang, J.; Chen, B. J.; Wang, K.; Tang, Y. L.; Liang, X. H. Plasticity of cancer cell invasion: Patterns and mechanisms. **Translational oncology**, v. 14, n.1, 2021.

XIAO, Y.; CHEN, X.; YANG, L.; ZHU, X.; ZOU, L.; MENG, F.; PING, Q. Preparation and oral bioavailability study of curcuminoid-loaded microemulsion. **J Agric Food**

Chem., v. 61, n.15, p. 3654-60, 2013.

YIN, S.-C.; GUO, W.; TAO, Z.-Z. Picropodophyllin inhibits tumor growth of human nasopharyngeal carcinoma in a mouse model. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 439, n. 1, p. 1–5, 2013.

YIN, Y.-M., CUI, F.-D., MU, C.-F., CHOI, M.-K., KIM, J. S., CHUNG, S.-J., KIM, D.-D. Docetaxel microemulsion for enhanced oral bioavailability: Preparation and in vitro and *in vivo* evaluation. **Journal of Controlled Release**, v. 140, n. 2, p. 86–94, 2009.

YOKOTA, T.; WANG, Y. p38 MAP kinases in the heart. **Gene**, v. 10, n. 575, p. 369-376, 2016.

YOU, Y. Podophyllotoxin derivatives: current synthetic approaches for new anticancer agents. **Current Pharmaceutical Design**, v. 11, n. 13, p. 1695–1717, 2005.

ZONNEVILLE, J.; COLLIGAN, S.; GRANT, S.; MILLER, A.; WALLACE, P.; ABRAMS, S. I.; BAKIN, A. V. Blockade of p38 kinase impedes the mobilization of protumorigenic myeloid populations to impact breast cancer metastasis. **Int. J. Cancer**, v. 147, p. 2279–2292, 2020.

ZORN, B.; GARCI, A. J.; CASTRO, V.; MURILLO, R.; MORA, G.; MERFORT, I. 3-Desoxyanthocyanidins from *Arrabidaea chica*. **Phytochemistry**, v. 56, p. 831–835, 2001.