



AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DA ATIVIDADE ANTILEISHMANIA *in vitro* DE NANOCÁPSULAS CARREGADAS COM EXTRATO DE TRITERPENOS

Guilherme P. Biazoto¹; Diego Boldo¹; Sabrina E. S. Souza¹; Thalita B. Riul¹; Nidia C. Yoshida¹; Victor S. Lima¹; Adriana P. Duarte¹; Marco. A. U. Martines¹

1 - Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
guilherme.biazoto@ufms.br

Palavras-Chave: nanocápsulas poliméricas, triterpenos, nanobiotecnologia

Introdução

A leishmaniose tegumentar (LT) é uma doença tropical negligenciada, de distribuição mundial, causada por protozoários do gênero *Leishmania* e classificada como uma infecção não contagiosa (OPAS, 2020). A transmissão ocorre pela picada da fêmea do flebotômico, popularmente conhecido como mosquito-palha, infectada com o parasito, que se encontra no vetor na forma promastigota (ABADÍAS-GRANADO et al., 2021). Essa forma flagelada permite sua locomoção no trato digestório do inseto e, após a inoculação no hospedeiro vertebrado, diferencia-se em amastigota, forma aflagelada capaz de sobreviver e multiplicar-se no interior de macrófagos (ABADÍAS-GRANADO et al., 2021).

Apesar da LT raramente evoluir para óbito, ela apresenta elevada morbidade, produzindo impactos negativos na vida cotidiana, com consequências psicológicas e sociais que afetam as relações pessoais e a qualidade de vida do indivíduo afetado, pois a infecção pode resultar em lesões ulceradas com bordas elevadas e eritematosas e, nos casos de acometimento mucoso, provocar sintomas como coriza, dor de garganta e destruição progressiva das mucosas (ABADÍAS-GRANADO et al., 2021).

O tratamento para a doença envolve principalmente o uso de antimoniais pentavalentes aplicáveis às diferentes formas da LT, porém esses fármacos apresentam elevada toxicidade e diversos efeitos adversos, podendo limitar o sucesso terapêutico, além de prescrição cautelosa em pacientes cardíacos e gestantes (MS, 2017). Outras alternativas de fármacos para o tratamento da doença estão disponíveis como a Anfotericina B, a Pentamidina e o Miltefosina, mas ainda enfrentam problemas consideráveis para sua administração como a alta toxicidade, a necessidade de internação hospitalar, tratamento prolongado e possibilidade de desenvolvimento de resistência parasitária (SANTIAGO, 2021).

Diante dessas limitações, a busca por novas estratégias terapêuticas têm direcionado o interesse para moléculas bioativas de origem natural, especialmente metabólitos secundários com potencial atividade antileishmania. Entre os compostos naturais investigados, destacam-se os triterpenos, metabólitos secundários formados pela união de seis unidades de



isopreno e amplamente produzidos por plantas e fungos, desempenhando funções relacionadas à defesa desses organismos (JHA, 2023). Nesse grupo, a betulina e seu derivado oxidado, o ácido betulínico, apresentam diversas atividades biológicas, incluindo propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e, principalmente, potencial ação antileishmania (HORDYJEWSKA, 2019).

Entretanto, apesar da gama de atividades relatadas, os triterpenos possuem sua administração terapêutica limitada, pois sua solubilidade é de $\sim 21 \mu\text{g/mL}$ em meio aquoso, além de possuir curto tempo de meia-vida in vivo (SANEJA, 2018). Nesse sentido, os sistemas de liberação de fármacos em nanoescala (*Drug Delivery Systems*), baseados por exemplo em nanopartículas poliméricas como as nanocápsulas, podem ser uma solução a essas limitações, pois aumentam a biodisponibilidade do princípio ativo, permitem o direcionamento ativo/passivo, e na maioria dos casos, reduzem a toxicidade (DUBEY, 2016; HARVEY, 2015). A formação de uma matriz polimérica estável capaz de encapsular e proteger triterpenos, em geral, contribui para o aumento da hidrofiliabilidade, da dispersibilidade e da estabilidade coloidal do sistema, além de apresentar reconhecida biocompatibilidade, proteção adicional ao composto ativo favorecendo um perfil de liberação mais controlado e amplo uso em formulações farmacêuticas (SOPPIMATH et al., 2001).

Na literatura é possível de se encontrar diversos trabalhos que relatam a potencialização dos efeitos anti leishmania, ou seja, o aumento da atividade em menores concentrações, com efeitos prolongados, e, menor toxicidade de triterpenos ou extratos e produtos naturais quando encapsulados em matrizes poliméricas. Halder et al. (2018) demonstraram que nanocápsulas de PLGA modificadas com lactoferrina e carregadas com ácido betulínico (Lf-BANPs) aumentaram a eficácia contra *Leishmania donovani*, reduzindo a carga de amastigotas em macrófagos de forma superior ao ácido betulínico livre e às nanopartículas não modificadas. Escrivani et al. (2019) observaram que a encapsulação da chalcona CH8 em nanocápsulas de núcleo lipídico (LNC-CH8) promoveu elevada atividade contra *Leishmania amazonensis*, reduzindo a carga parasitária em 86% após três semanas de tratamento tópico.

Logo, este trabalho apresenta o desenvolvimento e estudo da estabilidade em função do tempo, temperatura e pH de nanocápsulas core-shell de PEG-6000/Kollicoat[®] MAE 100P carregadas com extrato de triterpenos, obtidas através das nanoemulsões do tipo óleo/água (O/A) e sua atividade in vitro frente a cepas de *Leishmania amazonenses*.

Material e Métodos

Síntese das nanocápsulas brancas (NCBC) e com extrato de triterpenos (NCETP)

As nanocápsulas foram obtidas pelo método de deposição interfacial do polímero e evaporação do solvente, adaptado de Neto et al. (2021). A fase orgânica (150 mg de Kollicoat[®] MAE 100P, 250 μL de Span 80 e 200 μL de ácido oleico em acetona/etanol, 80:20



v/v) foi vertida sobre a fase aquosa (200 mg de PEG-6000, 250 μ L de Tween[®] 80 e 50 mL de água deionizada) sob agitação a 700 rpm. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida (40 °C), obtiveram-se as NCBC. As NCETP foram preparadas pelo mesmo método, adicionando 25 mg do extrato à fase orgânica.

Tamanho relativo, PDI e Potencial Zeta ζ

O raio hidrodinâmico, índice de polidispersão (PDI) e potencial Zeta (ζ) foram determinados por espalhamento de luz dinâmico (Zetasizer Nano, Malvern, UK) a 25 °C, utilizando laser de 633 nm e ângulo de detecção de 173° conforme descrito por Neto et al., (2021). As amostras foram diluídas em água (1:10) e analisadas em triplicata, sendo o potencial Zeta obtido a partir da mobilidade eletroforética pela aproximação de Smoluchowski.

Estabilidade das nanocápsulas suspensas em água deionizada

Amostras (50 mL) foram mantidas em frascos âmbar por quatro meses a 25 ± 2 °C. O tamanho, PDI, potencial ζ e pH foram medidos nos dias 1, 2, 3, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100 e 120 em aparelho Zetasizer (Malvern, UK), com laser a 633 nm e ângulo de 173° a 25 °C, em triplicata, registrando-se os valores e desvios padrões segundo Neto et al. (2021).

Avaliação da atividade antileishmania in vitro

Parasitas

Utilizaram-se promastigotas de Leishmania (*Leishmania*) *amazonensis* (cepa IFLA/BR/1967/PH8). A cultura foi mantida por repiques semanais em meio Schneider (Sigma-Aldrich[®]) suplementado com 20% de soro fetal bovino (Cultilab, Brasil) e 1% de penicilina-estreptomicina (Sigma-Aldrich, Brasil) por até 20 passagens. Para conservar a virulência e evitar dados irreprodutíveis, realizou-se a passagem em hospedeiro mamífero *in vivo* (MOREIRA et al., 2012).

Ensaio de atividade antileishmania in vitro

A avaliação sobre formas promastigotas em fase log de crescimento foi realizada por testes de susceptibilidade *in vitro*, mensurando a viabilidade celular pelo método do MTT. Em placas de 96 poços, adicionaram-se 100 μ L de cultura (2×10^5 promastigotas) e 100 μ L dos compostos em concentrações de 50 a 0,78 μ g/mL. Os ensaios foram feitos em quadruplicata e incubados a 26 °C por 48 h (LOURENÇO et al., 2023). A concentração inibitória de 50% (CI₅₀) foi calculada no software GraphPad Prism 5.01[®], utilizando o meio Schneider[®] completo como controle negativo.

Resultados e Discussão

A síntese das nanocápsulas por deposição interfacial do polímero seguido da evaporação do solvente é relatada como um método eficaz para encapsulamento compostos

bioativos e fármacos lipofílicos e hidrofóbicos, como o extrato de triterpenos, além da técnica favorecer a obtenção de partículas com tamanhos ≤ 200 nm, distribuição homogênea de tamanho, elevada capacidade de encapsulamento e estabilidade a longo prazo (Mora-huertas et al., 2010). Em adição, a figura 1A demonstra que as nanocápsulas branco, NCBC, apresentam raios hidrodinâmicos médios de $155,9 \pm 1,2$ nm, PDI $0,213 \pm 0,006$ nm e potencial Zeta $-36,3 \pm 2,2$ mV, aspecto homogêneo não viscoso e de coloração branca. E quando carregadas com extrato de triterpenos, NCETP, possuem raios hidrodinâmicos médios de $181,5 \pm 2,5$ nm, PDI $0,212 \pm 0,009$ e potencial Zeta $-40,3 \pm 1,9$ mV, aspecto homogêneo não viscoso e coloração verde.

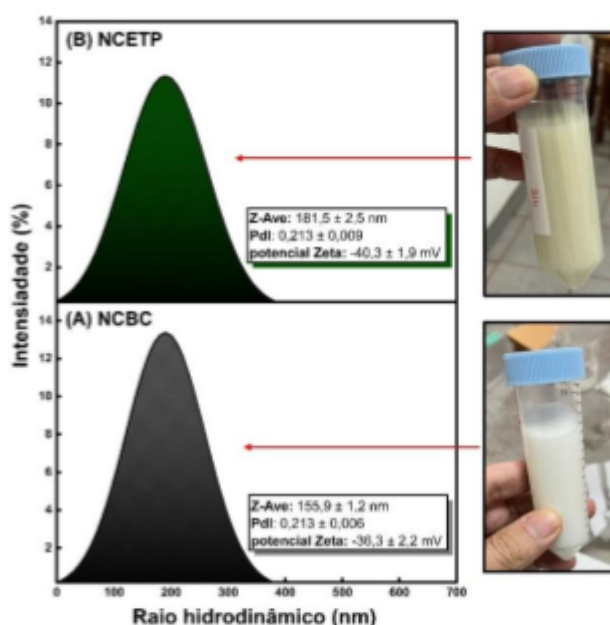


Figura 1. Tamanho médio e aspectos físicos das nanocapsulas em suspensão aquosa (A) branco, NCBC; (B) com extrato de triterpenos, NCETP

Os valores de potencial Zeta obtidos corroboram para a observação da estabilidade das nanoformulações, parâmetro amplamente relacionado à estabilidade coloidal de sistemas nanoparticulados. Valores de potencial Zeta $\geq |30$ mV indicam predomínio de forças de repulsão eletrostática sobre forças atrativas entre as partículas, reduzindo a ocorrência de instabilidades físico-químicas e prevenindo processos de agregação, floculação e coagulação (Ozturk et al., 2024).

A comparação entre as formulações demonstrou um aumento de 25,6 nm no tamanho médio das partículas após o encapsulamento do extrato de triterpenos, sugerindo a incorporação eficiente do composto à nanoestrutura. Apesar desse aumento, ambas as formulações apresentaram baixos índices de polidispersão ($PdI < 0.3$), indicando distribuição de tamanho homogênea e, consequentemente, adequada estabilidade coloidal da suspensão. Esses resultados são particularmente relevantes considerando que, em sistemas de liberação baseados em nanopartículas lipídicas ou poliméricas, valores de PDI na faixa de 0.1–0.4 são



geralmente associados a formulações com distribuição de tamanho adequada e boa estabilidade físico-química (Ozturk et al., 2024).

A estabilidade das nanocápsulas em suspensão aquosa foram avaliadas no período de 180 dias, sendo registrado a variação do tamanho médio juntamente com as variações de PDI (Fig. 2A), Potencial Zeta (Fig. 2B), e, pH (Fig. 2C), respectivamente.

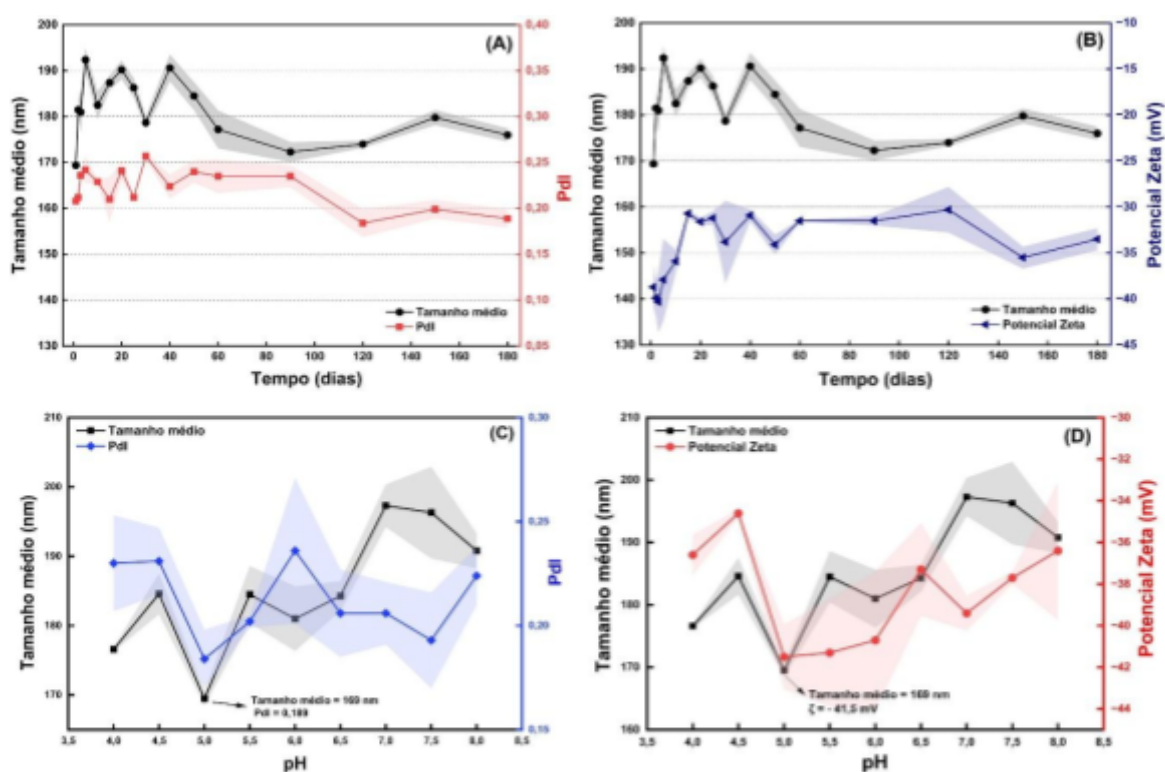


Figura 2. Parâmetros de estabilidade das nanocápsulas em suspensão aquosa em função do tempo: (A) tamanho médio e PDI; (B) Tamanho médio e potencial Zeta. Estabilidade das nanocápsulas em função do pH: (C) Tamanho médio e PDI; (D) Tamanho médio e potencial Zeta.

Durante os primeiros 50 dias observa-se uma flutuação grande desses parâmetros, que pode ser atribuída pela coalescência temporária. Esse efeito ocorre quando partículas se juntam formando uma estrutura maior que logo se desfaz e pela homogeneização que ocorre enquanto o tensoativo se rearranja na formulação (Muccelin et al., 2025).

As flutuações nos valores de PZ pode ser atribuída a acomodação dos tensoativos entre as interfaces, apresentando altos valores em módulo indicando forte repulsão eletrostática entre os componentes, e, portanto, impedem a floculação irreversível das nanocápsulas (Uchida et al., 2023). Após este período, em torno de 60 dias, nota-se que as nanocápsulas se estabilizam, variando-se pouco os parâmetros analisados, tendo tamanhos médios menores que 200 nm, PDI<0,3, potenciais Zeta menores que |30 mV|, demonstrando robustez da formulação e grande estabilidade.

A avaliação da estabilidade das nanocápsulas com alterações de pH (Fig. 2C e D), demonstram que elas apresentaram maior estabilidade em pH 5,0, com menor tamanho



hidrodinâmico (169,5 nm), potencial Zeta de $-41,5$ mV e PDI de 0,169. A partir de pH 6,0 observou-se discreto aumento do tamanho médio e do PDI, acompanhado por redução do potencial Zeta, indicando leve diminuição da estabilidade coloidal. Esse comportamento está relacionado às propriedades do Kollicoat[®] MAE 100P, cuja estabilidade estrutural é favorecida em meio ácido, formando uma camada polimérica mais resistente ao redor do núcleo lipídico, especialmente na presença de Span[®] 80 (Li et al., 2021)

Apesar disso, as variações observadas em pH mais elevados foram pouco pronunciadas, sugerindo que o revestimento de PEG-6000 associado ao Tween[®] 80 contribuiu para manter a estabilidade da nanossuspensão em ampla faixa de pH. Em sistemas nanoparticulados poliméricos, alterações de pH podem estar associadas à degradação da matriz ou à liberação de espécies ionizáveis do material encapsulado (Kumari et al., 2010; Danhier et al., 2012; Makadia; Siegel, 2011). Assim, a estabilidade observada sugere a preservação da integridade do sistema e a manutenção de um microambiente protegido pela nanoencapsulação, em concordância com relatos da literatura para formulações coloidalmente estáveis (Kumari et al., 2010; Danhier et al., 2012).

O desempenho obtido em nosso estudo é consistente com estudos anteriores que reportam elevada estabilidade de nanocápsulas baseadas em Kollicoat MAE[®] por períodos prolongados, incluindo estabilidade superior a 18 meses, como os de Rodriguez e colaboradores (2017), Neto e colaboradores (2019) e Acácio e colaboradores (2024) que produziram nanocápsulas de Kollicoat MAE[®] estáveis por 18 meses reforçando o papel determinante da organização e composição do shell polimérico na manutenção da estabilidade coloidal, e, permanecendo estáveis mesmo com variações bruscas de pH, evitando-se assim efeitos como intumescimento e desestruturação do revestimento polimérico.

As nanocápsulas branco, NCBC, carregadas com extrato de triterpenos, NCETP, e o extrato de triterpenos foram submetidos a ensaio *in vitro* frente a cepas de *Leishmania amazonenses* na forma promastigota a fim de se avaliar suas respectivas atividades, presentes

na Figura 3 e, os valores de IC₅₀ dispostos na tabela 1.

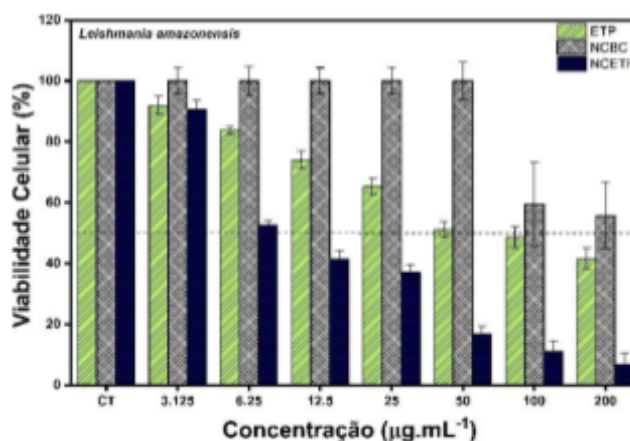


Figura 3. Avaliação da viabilidade celular antileishmania *in vitro* frente a cepas leishmania amazonenses.

Tabela 1. Valores de IC₅₀ determinados para o extrato de triterpenos (ETP), nanocápsulas branco (NCBC) e carregadas com o extrato (NCETP)

<i>Leishmania amazonenses</i>	
Amostras	IC ₅₀ (µg mL ⁻¹)
ETP	43,81
NCBC	≥ 200
NCETP	9,08

O ensaio de viabilidade celular (Fig. 3) demonstrou que as NCBC não promoveram redução de 50% da viabilidade celular em nenhuma das concentrações avaliadas, apresentando IC₅₀ ≥ 200 µg mL⁻¹, indicando ausência de efeito citotóxico significativo do sistema nanoestruturado sem o extrato de triterpenos. Em contrapartida, o extrato livre apresentou redução da viabilidade celular a partir de 50 µg mL⁻¹, com IC₅₀ de 43,81 µg mL⁻¹, corroborando os efeitos biológicos descritos para triterpenos na literatura. As NCETP apresentaram maior efeito citotóxico em comparação ao extrato livre, com redução da viabilidade celular observada já em 12,5 µg.mL⁻¹ e, portanto, IC₅₀ de 9,08 µg mL⁻¹.

A redução do valor de IC₅₀ observada para as NCETP indica que o processo de nanoencapsulação potencializou a atividade do extrato de triterpenos. Esse aumento pode estar relacionado à maior dispersão dos compostos bioativos em meio aquoso, melhora da biodisponibilidade aparente e favorecimento da interação com as células, características proporcionadas pelo sistema nanoestruturado, comportamento semelhante ao observado em outros sistemas nanoestruturados contendo produtos naturais descritos na literatura.



Abamor (2016) avaliou a atividade antileishmania do produto natural éster fenetílico do ácido cafeico (CAPE) e sua formulação nanoencapsulada em PLGA (CAPE-PLGA) frente a *Leishmania infantum*, observando redução do IC_{50} de $19,0 \pm 1,4 \mu\text{g mL}^{-1}$ para o composto livre para $8,0 \pm 0,9 \mu\text{g mL}^{-1}$ após encapsulação. De forma semelhante, Escrivani et al. (2019) demonstraram que nanocápsulas de núcleo lipídico contendo CH8 (LNC-CH8) apresentaram atividade contra amastigotas de *L. amazonensis* comparável ao composto livre, com valores de IC_{50} de 2,90 e 2,15 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente. Além disso, Silva et al. (2018) observaram aumento expressivo da atividade antileishmania do extrato de babaçu após encapsulação em matriz de PLGA, com redução do IC_{50} de 114,4 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para 12 $\mu\text{g mL}^{-1}$ frente a *L. amazonensis*. Portanto, os resultados indicam que a nanoencapsulação potencializou a atividade antileishmania do extrato de triterpenos, possivelmente pela maior dispersão dos compostos hidrofóbicos e melhora de sua disponibilidade no meio biológico.

Conclusões

Com base nos resultados apresentados, conclui-se que o sistema de nanocápsulas poliméricas demonstraram elevada eficiência na encapsulação de extrato de triterpenos, resultando em partículas com tamanho médio de 181,5 nm, baixa polidispersão ($PdI < 0,3$) e potencial Zeta superior a $|30 \text{ mV}|$, indicando estabilidade coloidal adequada para aplicação. Os estudos de estabilidade ao longo de 180 dias revelaram que as formulações mantiveram-se estáveis, com flutuações iniciais seguidas de estabilização, evidenciando robustez e potencial para aplicações farmacêuticas. Adicionalmente, as nanocápsulas apresentaram maior estabilidade em pH 5,0, compatível com o ambiente fisiológico de lesões cutâneas, e mantiveram integridade em ampla faixa de pH, atribuída à proteção conferida pelo revestimento polimérico.

O ensaio *in vitro* demonstrou que as NCETP apresentaram atividade significativamente superior ao extrato livre, com redução do IC_{50} de 43,81 $\mu\text{g/mL}$ para 9,08 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra promastigotas de *Leishmania*. Este efeito potencializado é atribuído à maior dispersibilidade dos compostos hidrofóbicos em meio aquoso, melhora da biodisponibilidade aparente e favorecimento da interação com as células parasitadas, características proporcionadas pelo sistema nanoestruturado. As nanocápsulas sem extrato (NCBC) não apresentaram citotoxicidade relevante ($IC_{50} \geq 200 \mu\text{g/mL}$), o que confirma a biocompatibilidade do sistema.

Portanto, os resultados indicam que a nanoencapsulação constitui estratégia promissora para superar as limitações de solubilidade e estabilidade dos triterpenos, potencializando sua atividade antileishmania e reduzindo a concentração efetiva necessária para inibição parasitária. O sistema desenvolvido apresenta-se como candidato viável para futuros estudos *in vivo*, visando ao desenvolvimento de nova alternativa terapêutica para o tratamento da leishmaniose tegumentar, com potencial para reduzir toxicidade e melhorar a eficácia em comparação às terapias convencionais.



Referências

OPAS, Organização Pan-Americana de Saúde. Leishmaniose. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/leishmaniose>. Acesso em: 18 de junho de 2026.

MS, Ministério da Saúde. **MINISTÉRIO DA SAÚDE - Leishmaniose Tegumentar**. 2024. Disponível em: [https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/5fc3a7ec-22b9-4402-9a52-a5001ca659ad?embed=true&_g=\(\)&show-top-menu=false](https://leishmanioses.aids.gov.br/app/dashboards?auth_provider_hint=anonymous1#/view/5fc3a7ec-22b9-4402-9a52-a5001ca659ad?embed=true&_g=()&show-top-menu=false). Acesso em: 18 de junho de 2026.

ABADÍAS-GRANADO, I.; DIAGO, A. C. P.; PALMA-RUIZ, A. M.; GILABERTE, Y. Cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. **Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)**, v. 112, n. 7, 601–618, 2021.

MARQUES, S. A. et al. American tegumentary leishmaniasis: severe side effects of pentavalent antimonial in a patient with chronic renal failure. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 94, n. 3, 355–357, 2019.

JYOTSHNAA; GUPTA, Amit Chand; BAWANKULE, Dnyaneshwar U.; VERMA, Ashutosh Kumar; SHANKER, Karuna. Nanoemulsion preconcentrate of a pentacyclic triterpene for improved oral efficacy: Formulation design and in-vivo antimalarial activity. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 57, art. 101734, 1-10, 2020.

NETO, Serafim Florentino; PRADA, Ariadna Lafourcade; ACHOD, Leonardo Domingo Rosales; TORQUATO, Heron Fernandes Vieira; LIMA, Cauê Santos; PAREDES-GAMERO, Edgar Julian; MORAES, Maria Oneide Silva de; LIMA, Emerson Silva; SOSA, Edgar Hernandez; SOUZA, Tatiane Pereira de; AMADO, Jesus Rafael Rodriguez. α -amyrin-loaded nanocapsules produce selective cytotoxic activity in leukemic cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 139, 1-10, 2021.

Zhao, G., Yan, W., & Cao, D. Simultaneous determination of betulin and betulinic acid in white birch bark using RP-HPLC. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 43, 959-962. 2007.

SANTIAGO, Alexandre Silva; PITA, Samuel Silva da Rocha; GUIMARÃES, Elisalva Teixeira. Tratamento da leishmaniose, limitações da terapêutica atual e a necessidade de novas alternativas: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, 2021.

BORGES, Joyce Cordeiro; RAMOS, Anderson dos Santos; SANTANA, Lucas Matheus Barreto; SILVA, Geilza Carla de Lima. **Potencial terapêutico leishmanicida de produtos naturais contra Leishmania amazonensis**. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, 2., 2017, Campina Grande. Anais[...] Campina Grande: Realize Editora, 2017.

JHA, Anubhuti. Plants Terpenes. **Phytoconstituents and Antifungals Developments in Applied Microbiology and Biotechnology**. v. 6, 77-87, 2023.

HORDYJEWSKA, Anna; OSTAPIUK, Aleksandra; HORECKA, Anna; KURZEPA, Jacek. Betulin and betulinic acid: triterpenoids derivatives with a powerful biological potential. **Phytochemistry Reviews**, v. 18, n. 3, p. 929–951, 2019



JYOTSHNA; GUPTA, Amit Chand; BAWANKULE, Dnyaneshwar U; VERMA, Ashutosh Kumar. Nanoemulsion preconcentrate of a pentacyclic triterpene for improved oral efficacy: Formulation design and in-vivo antimalarial activity. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, 1-13, 2020.

SHARMA N, BANSAL M, VISHT S, SHARMA P K, KULKARNI G T. Nanoemulsion: A new concept of delivery system. **Chron Young Sci**, v. 1, 2-6, 2010.

PREETI; SAMBHAVAR, Sharda; MALIK, Rohit; BHATIA, Saurabh; AL HARRASI, Ahmed; RANI, Chanchal; SAHARAN, Renu; KUMAR, Suresh; GEETA; SEHRAWAT, Renu. Nanoemulsion: An Emerging Novel Technology for Improving the Bioavailability of Drugs. **Scientifica**, 2023.

ZHOU, Yue. Research Progress in Preparation, Stability and Application of Nanoemulsion. **Journal of Physics: Conference Series**. 2022.

DANAEI, M.; DEGHANKHOLD, M.; ATAIEI, S.; HASANZADEH DAVARANI, F.; JAVANMARD, R.; DOKHANI, A.; KHORASANI, S.; MOZAFARI, M. R. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, 57, 2018.

IACIA, Maria Vitória Minzoni de Souza; MENDES, Maria Eduarda Ferraz; VIEIRA, Karolinny Cristiny de Oliveira; RUIZ, Gilia Cristine Marques Ruiz; CONSTANTINO, Carlos José Leopoldo; MARTIN, Cibely da Silva; JOB, Aldo Eloizo; NAI, Gisele Alborghetti; ELLER, Lizziane Kretli Winkelstroter. Evaluation of curcumin nanoemulsion effect to prevent intestinal damage. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 649, 1-11, jan. 2024.

HALDER, A.; SHUKLA, D.; DAS, S.; ROY, P.; MUKHERJEE, A.; SAHA, B. Lactoferrin-modified Betulinic Acid-loaded PLGA nanoparticles are strong anti-leishmanials. *Cytokine*, 110, 412–415, 2018.

.ESCRIVANI, D. O.; LOPES, M. V.; POLETO, F.; FERRARINI, S. R.; SOUSA-BATISTA, A. J.; STEEL, P. C.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R.; ROSSI-BERGMANN, B. Encapsulation in lipid-core nanocapsules improves topical treatment with the potent antileishmanial compound CH8. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, 24, 102121, 2020.

Mora-huertas C. E., Fessi H., Elaissari A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **Int J Pharm.** 385, 113–142, 2010.

ÖZTÜRK, K.; KAPLAN, M.; ÇALIŞ, S. Effects of nanoparticle size, shape, and zeta potential on drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 666, 124799, 2024.

LI, Y.; WURSTER, D. E. A study of Kollicoat® MAE100P film's structure and properties. **International Journal of Pharmaceutics**, 606, 120622, 2021.

KUMARI, A.; YADAV, S. K.; YADAV, S. C. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 75, 1-18, 2010.

DANHIER, F. et al. PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. **Journal of Controlled Release**, 161, 2, 505-522, 2012.

MAKADIA, H. K.; SIEGEL, S. J. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. **Polymers**, 3, 3, 1377-1397, 2011.



RODRIGUEZ, A. J. R. et al. Development, stability, and in vitro delivery profile of new loratadine-loaded nanoparticles. **Saudi Pharmaceutical Journal**, 25, 8, 1158–1168, 2017.

FRANCISCO, S. N. et al. α -amyrin-loaded nanocapsules produce selective cytotoxic activity in leukemic cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 139, 111656, 2021.

RODRIGUEZ, A. J. R. et al. Cytotoxicity, anti-inflammatory effect, and acute oral toxicity of a novel *Attalea phalerata* kernel oil-loaded nanocapsules. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 174, 116308, 2024.

ABAMOR, Emrah Sefik. Antileishmanial activities of caffeic acid phenethyl ester loaded PLGA nanoparticles against *Leishmania infantum* promastigotes and amastigotes in vitro. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, 10, 1, 25-34, 2017.

ESCRIVANI, Douglas O. et al. Encapsulation in lipid-core nanocapsules improves topical treatment with the potent antileishmanial compound CH8. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, 24, 102-121, 2020.

SILVA, M. C. P. da et al. Antileishmanial and immunomodulatory effect of babassu-loaded PLGA microparticles: A useful drug target to *Leishmania amazonensis* infection. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2018, 1, 3161045, 2018.