

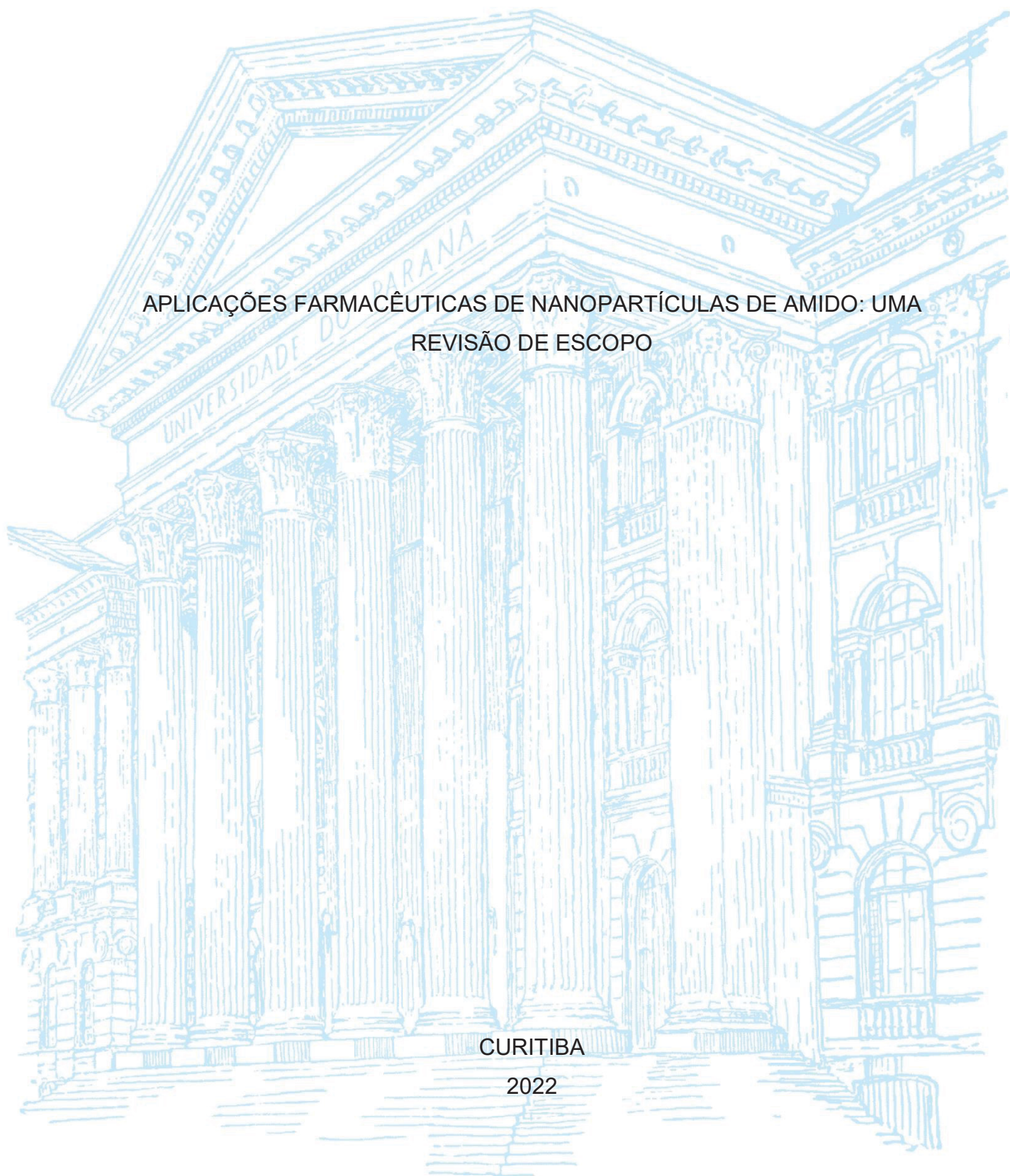
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

ALINE CALDONAZO

APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOPARTÍCULAS DE AMIDO: UMA
REVISÃO DE ESCOPO

CURITIBA

2022



ALINE CALDONAZO

APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOPARTÍCULAS DE AMIDO: UMA
REVISÃO DE ESCOPO

Tese apresentada ao curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Seigi Murakami

Coorientador: Prof. Dr. Itamar Francisco Andreazza

CURITIBA

2022

Caldonazo, Aline

Aplicações farmacêuticas de nanopartículas de amido [recurso eletrônico] : uma
revisão de escopo / Aline Caldonazo – Curitiba, 2022.

1 recurso online: PDF.

Tese (doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.
Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, 2022.

Orientador: Prof. Dr. Fabio Seigi Murakami

Coorientador: Prof. Dr. Itamar Francisco Andreazza

1. Nanopartículas. 2. Amido. 3. Nanotecnologia. I. Murakami, Fabio Seigi.
II. Andreazza, Itamar Francisco. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 615.1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de **ALINE CALDONAZO** intitulada: **APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DE NANOPARTÍCULAS DE AMIDO: UMA REVISÃO DE ESCOPO**, sob orientação do Prof. Dr. FÁBIO SEIGI MURAKAMI, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de doutora está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

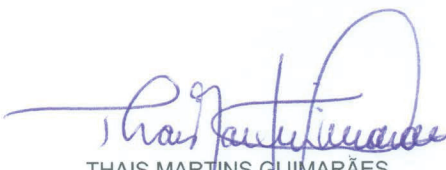
CURITIBA, 04 de Novembro de 2022.



FÁBIO SEIGI MURAKAMI
Presidente da Banca Examinadora



MARCO AURÉLIO DA SILVA CARVALHO FILHO
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE POSITIVO)



THAIS MARTINS GUIMARÃES
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)



THALITA GILDA SANTOS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Ao meu amado pai pela parceria e incentivo sempre.
À minha amada mãe que sempre esteve ao meu lado e faz muita falta.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida e por ter me proporcionado a possibilidade de terminar o doutorado com saúde.

Agradeço ao meu pai Joaquim por ser tão presente em minha vida e ser um grande exemplo de pai e avô. Agradeço a minha mãe Terezinha, que nos deixou durante a realização do doutorado e sempre foi a maior incentivadora dos meus estudos. Agradeço a minha filha Manuela por ser minha inspiração de vida. Aos meus irmãos Daniel e Eduardo por sempre me incentivarem em todas as etapas da minha vida.

Agradeço ao meu marido Carlos Daniel pelo amor, incentivo e parceria sempre. Agradeço as minhas amigas Andréa e Márcia pela amizade de muitos anos e sempre darem aquele incentivo na hora certa.

Agradeço aos meus amigos e colegas do laboratório pelos momentos alegres e por toda a ajuda tanto na tese como durante os momentos difíceis em que passei. Agradeço em especial, a Susana, Mariana e Raul por sempre me ajudarem no laboratório e durante a realização da revisão de escopo.

Agradeço ao meu orientador Fábio Seigi Murakami que foi o grande parceiro e amigo em todas as etapas do doutorado. Agradeço ao meu coorientador Itamar Francisco Andreazza por sempre me ouvir e dar importantes ideias.

Agradeço a UFPR e ao Programa Ciências Farmacêuticas por toda a estrutura.

Por fim, agradeço a Capes pelo apoio financeiro durante esses anos de estudo.

RESUMO

As nanopartículas de amido (NPAs) têm sido aplicadas em diferentes áreas da ciência dos materiais, principalmente na área farmacêutica devido às suas características como pequeno tamanho de partícula, alta relação superfície-volume e compatibilidade biológica. No entanto, em ciências farmacêuticas, não há registros de uma revisão de escopo que tenha mapeado extensivamente todas as informações disponíveis sobre NPAs. A contribuição destas informações sobre nanopartículas de amido, direcionam os pesquisadores na junção dos dados necessários para iniciar pesquisas desde a fonte do amido até os tipos de análises para avaliar as nanoestruturas. O detalhamento das publicações já realizadas na área, auxiliam na junção de dados nas pesquisas sobre a obtenção e aplicação de um material de vasta fonte natural. Uma revisão de escopo foi realizada aqui, pesquisando bancos de dados eletrônicos (Pubmed e Science Direct) para identificar estudos publicados antes de junho de 2020. Do total de 699 registros, 37 atendeu aos critérios de inclusão. Os resultados demonstraram que os NPAs têm sido utilizadas para o desenvolvimento de diferentes sistemas de entrega de ingredientes farmacêuticos ativos com 83,8% das pesquisas, também como *pickering emulsion* com 5,4%, inibidor de enzimas 5,4%, adsorção e agente de precipitação de DNA, ambos em 2,7% das aplicações em artigos publicados. As metodologias utilizadas na obtenção e análises para avaliar a estrutura, são diversificadas de acordo com a necessidade de aplicação. Em conclusão, ao combinar diferentes fontes e métodos de amido, os NPAs apresentam uma notável diversidade em aplicações farmacêuticas. Estudos futuros devem explorar a segurança dos NPAs e fornecer informações sobre variáveis que podem afetar propriedades importantes para este tipo de aplicação.

Palavras-chave: nanocristal de amido; revisão de escopo; nanotecnologia; nanoamido.

ABSTRACT

Starch nanoparticles (SNPs) have been applied to different areas of material sciences, especially in pharmaceuticals due to their characteristics such as small particle size, high surface ratio-volume, and biological compatibility. However, in pharmaceutical sciences, there are no records of a scoping review that had extensively mapped all available information about SNPs. The contribution of this information on starch nanoparticles directs researchers to gather the necessary data to start research from the source of the starch to the types of analyzes to evaluate the nanostructures. The detailing of the publications already carried out in the area, helps to gather data in research on obtaining and applying a material from a vast natural source. A scoping review was performed here by searching electronic databases (Pubmed and Science Direct) to identify studies published previous to June 2020. From 699 total records, 37 matched the criteria for inclusion. The results showed that SNPs have been used for the development of different delivery systems for active pharmaceutical ingredients with 83.8% of the researches, as well as pickering emulsion with 5.4%, enzyme inhibitor 5.4%, adsorption and agent of DNA precipitation, both in 2.7% of applications in published articles. The methodologies used in obtaining and analyzing the structure are diversified according to the application need. In conclusion, by combining different starch sources and methods SNPs show a remarkable diversity in pharmaceutical applications. Future studies should explore SNPs safety and provide information about variables that may affect important properties for this kind of application.

Key-words: starch nanocrystal; scoping review; nanotechnology; nanostarch.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO DE ESCOPO	17
GRÁFICO 1 - NACIONALIDADE DAS PUBLICAÇÕES	18
GRÁFICO 2 - ANO DAS PUBLICAÇÕES	19
GRÁFICO 3 - FONTE DE AMIDO DAS PUBLICAÇÕES	22
GRÁFICO 4 - MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE NPA DAS PUBLICAÇÕES	24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 MÉTODO.....	14
3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS	14
3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	14
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	15
3.4 ESTRATÉGIAS DE BUSCA	15
3.5 SELEÇÃO DE ESTUDOS	16
3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS	16
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
4.1 MÉTODOS DE OBTENÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE AMIDO.....	22
4.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO	25
4.3 ESTUDOS <i>IN VITRO</i> , <i>IN VIVO</i> E DE CITOTOXICIDADE.....	26
4.4 APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS	27
5 CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS	32
APÊNDICE 1 – FATORES DE EXCLUSÃO DE ARTIGOS.....	38
APÊNDICE 2 – DADOS DETALHADOS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS	44
APÊNDICE 3 – LOCALIZAÇÃO DOS ARTIGOS PUBLICADOS	48
APÊNDICE 4 – ANO DAS PUBLICAÇÕES DOS ARTIGOS	49
APÊNDICE 5 – FONTE DE AMIDO DOS ARTIGOS PUBLICADOS	50
APÊNDICE 6 – TÉCNICAS DE OBTENÇÃO UTILIZADAS NOS ARTIGOS PUBLICADOS	53
APÊNDICE 7 – TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO UTILIZADOS NOS ARTIGOS PUBLICADOS	55
APÊNDICE 8 – APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DOS ARTIGOS PUBLICADOS	59

1 INTRODUÇÃO

O amido é um polímero natural, biodegradável e renovável (KIM *et al.* 2017). Biocompatível, não tóxico, facilmente estruturado e modificado com uma variedade de usos (ACEVEDO-GUEVARA *et al.*, 2018; PATEL *et al.*, 2016). Os grânulos de amido apresentam regiões amorfas e cristalinas (ZHOU *et al.*, 2016). Por esse motivo, esse polissacarídeo é amplamente utilizado em nanotecnologia, tanto para síntese, quanto como agente estabilizador de nanopartículas de diversos tipos.

Em ciências dos materiais, as nanopartículas de amido (NPAs) são notáveis devido ao seu pequeno tamanho de partícula e à alta razão de superfície-volume (PATEL *et al.*, 2016). Este contraste de tamanho notável é em comparação com materiais de tamanho maior (QIN *et al.*, 2016). Em geral, o termo nanopartícula de amido refere-se a muitos tipos de amidos nanoestruturados: tipo plaqueta, quadrado, redondo, tubular e até oval (KIM *et al.*, 2017; ROSTAMABADI *et al.*, 2019). NPAs obtidas através do processamento de grânulos de amido, possuem diferentes graus de relação cristalino/amorfo (ROSTAMABADI *et al.*, 2019). Para padronizar a nomenclatura desta pesquisa, o termo nanopartículas de amido (NPA) se referirá a todos os processos de obtenção de estruturas de amido com tamanho nanométrico.

As nanopartículas de amido podem ser obtidas através de inúmeras técnicas, como homogeneização a alta pressão, emulsificação, nanoprecipitação, hidrólise química ou enzimática e fragmentação física (MISKEEN *et al.*, 2019; PATEL *et al.*, 2016; QIN *et al.*, 2016; SHI *et al.*, 2016). No processo de produção de NPAs, as camadas concêntricas cristalinas e amorfas são alteradas com a estrutura dos grânulos de polissacarídeos (KIM *et al.*, 2017). Isso resulta na formação de estruturas com características únicas, como pequeno tamanho de partícula, alta relação superfície-volume e compatibilidade biológica (DING *et al.* 2018).

Nos últimos anos, as NPAs têm sido estudadas em termos de sua aplicação e métodos de preparação (REN *et al.*, 2016). Isso se deve à sua rigidez especialmente intrínseca, alta cristalinidade e baixa permeabilidade. Os processos de obtenção de NPAs são vantajosos pela relação custo-benefício (ZHOU *et al.*, 2016). Entre muitos processos de obtenção, o uso de ácidos HCl e H₂SO₄ são mais utilizados (MISKEEN *et al.*, 2019). Uma vez que esses ácidos promovem a hidrólise, que elimina especificamente as porções amorfas do polissacarídeo, preservando a estrutura cristalina (DAI *et al.*, 2018).

Outro processo para obtenção de NPAs é a nanoprecipitação; isso inclui a nucleação de partículas e a teoria do crescimento. Neste método, o amido é gelatinizado e então um solvente (etanol, metanol, n-propanol, isopropanol, entre outros) é adicionado gota a gota à solução gelatinizada (QIU *et al.*, 2019). Além disso, a técnica de emulsificação mencionada Rostamabadi *et al.* (2019), envolve a dispersão de uma fase aquosa composta por materiais como amido e agentes de reticulação em uma fase oleosa. Nesse caso, o tamanho dos NPAs é determinado pela variação de parâmetros, como tipo de tensoativo, aquoso, proporção de fases oleosas, concentração de amido, homogeneização e ciclos de pressão aplicados (KIM *et al.*, 2015).

As nanopartículas podem ser obtidas de acordo seu uso, como um sistema de liberação sustentada e controlada de fármacos, para melhorar a estabilidade do medicamento resultando no aumento da eficácia terapêutica, reduzir a toxicidade e degradação do medicamento (NAJAFI *et al.*, 2016). Portanto, considerando que o amido é abundantemente disponível em todo o mundo, que as nanopartículas de grande área superficial e biocompatibilidade podem ser produzidas usando métodos relativamente simples e baratos, as NPAs possuem aplicações farmacêuticas promissoras. Isso ocorre em sistemas de direcionamento de fármacos e liberação modificada, também como um intensificador de estabilidade para substâncias bioativas, como inibidor de enzimas e como agente estabilizador para *Pickering emulsion* (EL-SHEIKH, 2017; JI *et al.*, 2019).

Há uma abundância relativa em pesquisas experimentais sobre NPAs para produtos farmacêuticos; entretanto, não há registros, em revisão de escopo, que tenham mapeado extensivamente todas as informações disponíveis sobre nanopartículas nesta área. Este estudo tem como objetivo fazer uma revisão de escopo sobre este tema. Explorará a informação disponível sobre as aplicações farmacêuticas mais comuns dos NPAs, bem como os dados relacionados com os seus métodos de produção e técnicas de caracterização mais utilizadas.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar uma revisão de escopo sobre as pesquisas já publicadas sobre nanopartículas de amido com aplicação na área das ciências farmacêuticas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar uma revisão de escopo, a fim de mapear a localidade e ano dos estudos sobre nanopartículas de amido;
- Realizar uma análise sobre as fontes de amido e métodos de obtenção das nanopartículas de amido;
- Verificar os ensaios utilizados para a caracterização das nanopartículas;
- Identificar as aplicações das nanopartículas de amido na área farmacêutica.

3 MÉTODO

Realizou-se uma revisão de escopo a fim de revisar e direcionar os pesquisadores da área de nanotecnologia. Essa revisão permite definir e diferenciar os termos da área, principalmente através da identificação dos métodos de obtenção das nanopartículas.

Após a definição dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos a serem estudados nesta revisão de escopo, os dados permitem mapear os tipos de nanopartículas de amido já pesquisados e suas aplicações na área das ciências farmacêuticas.

A revisão de escopo contou com a participação um segundo integrante para leitura, execução e discussão dos dados obtidos e um terceiro integrante (orientador da pesquisa) que direcionou na definição dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos.

3.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A revisão de escopo foi conduzida seguindo as recomendações do *Joanna Briggs Institute* e com a colaboração Cochrane (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) HIGGINS, JPT; THOMAS, 2019; JOANNA BRIGGS INSTITUTE 2015). Foram seguidas as orientações do PRISMA, que estabelece um *check-list* contendo 27 itens para elaboração e escrita de uma revisão de escopo.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos estudos publicados antes de junho de 2020, em qualquer idioma com caracteres romanos. As buscas sistemáticas foram realizadas no PubMed, que inclui Medline e PubMed Central e Science Direct.

Os critérios de inclusão dos artigos foram:

- A fonte do material pesquisado ser amido;
- O amido estar em tamanho nanométrico;
- As nanopartículas poderiam ser nanocristais de amido (NCA) ou nanopartículas de amido (NPA);
- Possuir uma aplicação farmacêutica;

- A nanopartícula de amido deveria conter análises de caracterização.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os fatores que estabeleceram os critérios de exclusão dos artigos, seguiram algumas exigências em todas as etapas, sendo os critérios:

- Amido nanoestruturado não aplicado;
- Artigo de revisão;
- Sem aplicação farmacêutica;
- Estrutura modificada do nanoamido;
- Amido nanoestruturado aplicado apenas como adjuvante;
- Resumo de congresso.

Os artigos excluídos foram detalhados no APÊNDICE 1 deste documento, durante as etapas de seleção, inclusive após a leitura na íntegra dos artigos.

3.4 ESTRATÉGIAS DE BUSCA

As estratégias de pesquisa usadas para coletar os dados para esta revisão de escopo em cada banco de dados são descritas a seguir: (1) Medline and PubMed Central: (((*"nano starch"* OR *nanostarch* OR *starch nanocrystals* OR *starch nanoparticles* OR *starch nanocarriers* OR *"nano starch films"* OR *starch nano biocomposites* OR *bionanocomposites films starch*) AND (*pharmac** OR *drug* OR *Drug Carriers [MH]* OR *medicine* OR *medication*))). (2) Science Direct ((*"nano starch"* OR *"nanostarch"* OR *"starch nanocrystals"* OR *"starch nanoparticles"* OR *"starch nanocarriers"* OR *"nano starch films"* OR *"starch nano biocomposites"* OR *"bionanocomposites films starch"*)).

As estratégias de pesquisa foram realizadas no idioma inglês devido a origem de cada banco de dados. Os termos foram selecionados para permitir uma ampla procura, os quais tiveram seus sinônimos combinados com o operador booleano "OR" e "AND" entre os grupos de pesquisa. Os sinônimos deveriam estar presentes obrigatoriamente no título, resumo ou palavras-chave dos artigos.

3.5 SELEÇÃO DE ESTUDOS

Títulos e resumos dos artigos recuperados foram selecionados para elegibilidade, seguido de leitura do texto completo e extração de dados de registros relevantes. Qualquer estudo que descreva a utilidade das nanopartículas de amido (NPAs) para fins farmacêuticos, independentemente das fontes empregadas ou método de produção ou aplicabilidade, foram incluídos nesta revisão de escopo. Foram excluídos artigos de revisão e resumos publicados em conferências e livros, bem como alguns outros fins (por exemplo, processamento de alimentos e aplicações ambientais). Outras exclusões envolveram qualquer estudo de NPAs que foram aplicados em algumas etapas do método de pesquisa, mas não utilizaram NPAs como seu objetivo principal no estudo.

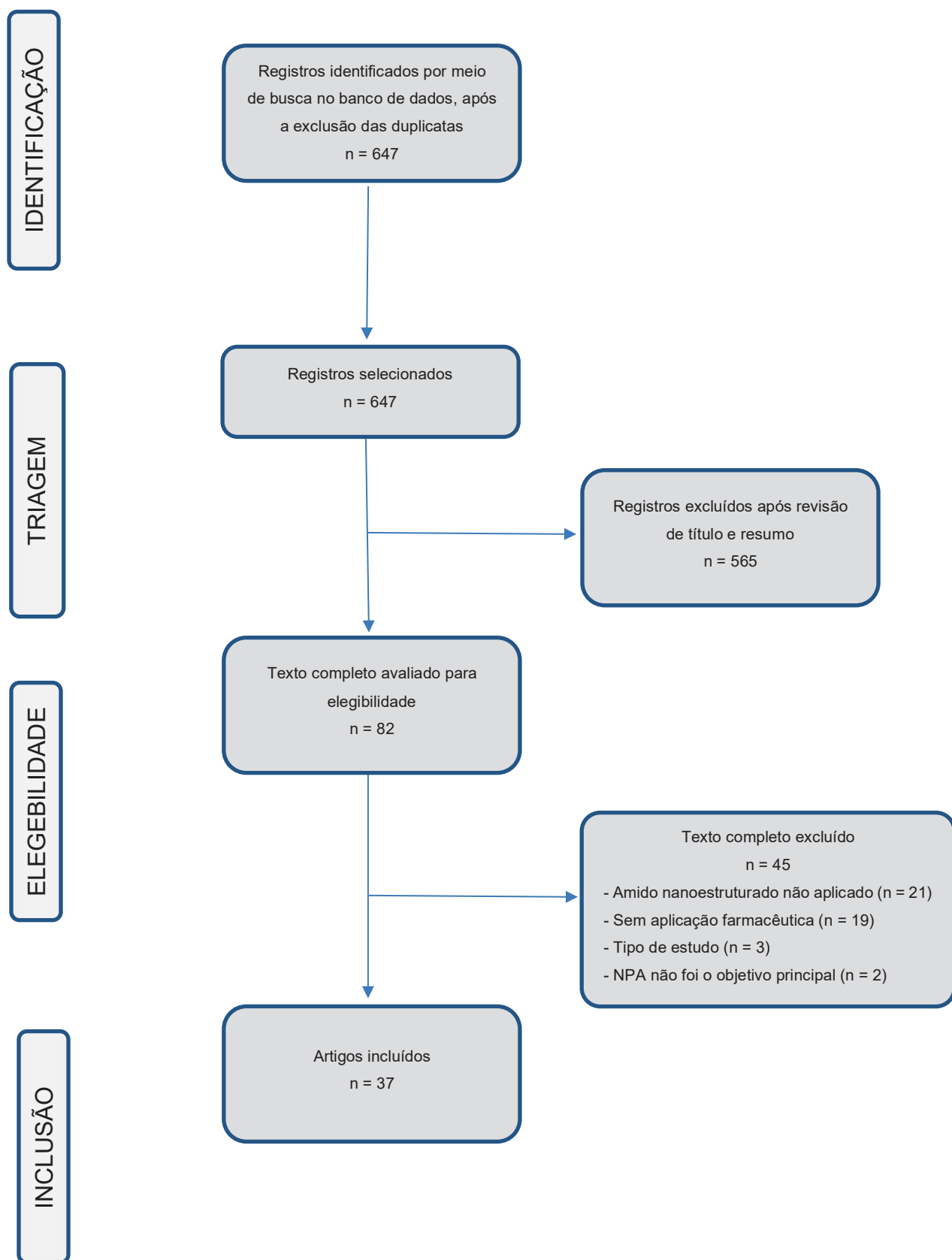
3.6 EXTRAÇÃO DE DADOS

Foram coletadas as seguintes características dos estudos: ano e local de publicação. Além disso, também foram extraídas informações específicas sobre os NPAs: fonte de amido, método de produção, tipo de nanopartículas de amido utilizados, aplicação farmacêutica, método de secagem e ensaios de caracterização, conforme os dados do APÊNDICE 2. Todos os dados coletados foram registrados em planilha com auxílio do Microsoft® Excel, versão 16.38. Todas as etapas de extração de dados foram realizadas com dois revisores independentes.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão de escopo identificou 647 artigos. Após a remoção das duplicatas, realizou-se a leitura dos títulos e resumos, dos quais 565 artigos foram excluídos. Dos 82 artigos lidos na íntegra, 37 estudos preencheram os critérios de elegibilidade (FIGURA 1). Os estudos excluídos, após leitura do texto completo e justificativa, são relatados no APÊNDICE 1, conforme já mencionado na seção 3.3 deste documento. Os percentuais referidos ao longo do texto e figuras, foram calculados com referência ao número total de artigos incluídos nesta revisão de escopo ($n = 37$).

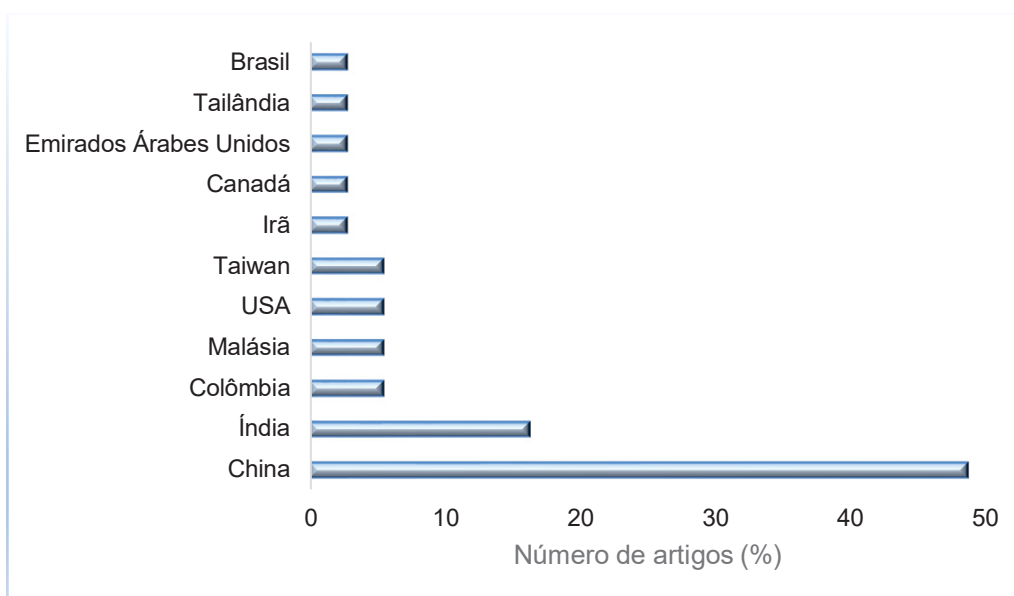
FIGURA 1 - FLUXOGRAMA DA REVISÃO DE ESCOPO



Fonte: A autora (2022)

Os artigos incluídos nesta revisão de escopo, foram em sua maioria realizados na Ásia (APÊNDICE 3), especialmente na China (48,6%), seguido pela Índia (16,2%) e foram publicados de 2007 a 2020 (APÊNDICE 4). Autores de outros países também publicaram sobre o uso de NPAs em ciências farmacêuticas, como Colômbia, Malásia, EUA e Taiwan (5,4%), citados na GRÁFICO 1.

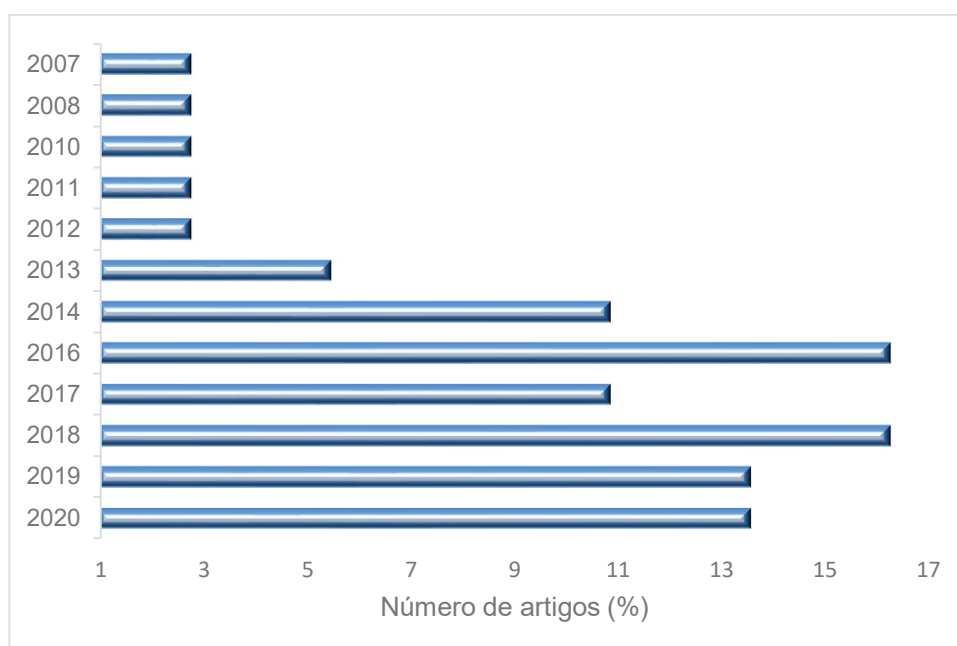
GRÁFICO 1 - NACIONALIDADE DAS PUBLICAÇÕES



Fonte: A autora (2022)

Os países com menos publicações (2,7%) nesta área, estão: o Brasil, Canadá, Irã, Tailândia e Emirados Árabes Unidos. A maioria dos artigos revisados foi publicado entre 2016 e 2020 (70,3%), conforme identificado no GRÁFICO 2.

GRÁFICO 2 - ANO DAS PUBLICAÇÕES



Fonte: A autora (2022)

A TABELA 1 descreve os resultados referentes à distribuição geográfica e temporal dos estudos revisados, bem como dados sobre fontes de amido, métodos de processamento e aplicações farmacêuticas. Informações mais detalhadas sobre todos esses aspectos, e também sobre outras técnicas de caracterização, são exploradas pela pesquisa revisada e estão disponíveis no APÊNDICE 2.

TABELA 1 - PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLuíDOS

Primeiro autor	Ano	País	Fonte	Método	Aplicação
Liu	2020	China	Milho ceroso	Precipitação	Liberção IFA ou encapsulamento
Queiroz	2020	Brasil	Milho	Precipitação	Liberção IFA ou encapsulamento
Qin	2020	China	Milho ceroso	Ultrasonicação	Liberção IFA ou encapsulamento
Putro	2020	Taiwan	Batata	Hidrólise ácida e precipitação	Liberção IFA ou encapsulamento
Nallasamy	2020	Índia	Milho	Precipitação	Liberção IFA ou encapsulamento
Santoyo-Aleman	2019	Colômbia	Banana verde	Precipitação	Liberção IFA ou encapsulamento
Sufi-Maragheh	2019	Iran	Milho	Congelamento alcalino	Pickering emulsion e encapsulamento de fármaco
Ahmad	2019	Emirados Árabes Unidos	Castanha d'água	Moinho de bolas	Liberção IFA ou encapsulamento
Putro	2019	Taiwan	Batata	Hidrólise ácida e precipitação	Liberção IFA ou encapsulamento
Xiao	2019	China	Arroz pedaços	Hidrólise ácida	Liberção IFA ou encapsulamento
Abidin	2018	Malásia	Milho	Precipitação	Adsorção
Ding	2018	China	Amido resistente III	Emulsificação e reticulação	Liberção IFA ou encapsulamento
Shao	2018	China	Tarô	Emulsificação	Pickering emulsion e encapsulamento de fármaco
Acevedo-Guevara	2018	Colômbia	Banana verde	Precipitação	Liberção IFA ou encapsulamento
Jiang	2018	China	Milho	Retrogradação e precipitação	Inibição enzimática
Charoenthai	2018	Tailândia	Mandioca	Hidrólise ácida	Liberção IFA ou encapsulamento
Li	2017	China	Batata	Ultrasonicação	Liberção IFA ou encapsulamento
Liu	2017	China	Milho ceroso	Ultrasonicação	Liberção IFA ou encapsulamento
Sadeghi	2017	EUA	Milho	Precipitação	Melhoramento estabilidade da curcumina
Ismail	2017	Malásia	Milho	Precipitação	Liberção IFA ou encapsulamento
Yang	2016	China	Milho ceroso, tapioca e batata	Precipitação	Inibição enzimática
Bakrudeen	2016	Índia	Mandioca, milho e batata	Hidrólise ácida	Liberção IFA ou encapsulamento

Xiao	2016	China	Arroz pedaços	Hidrólise ácida	Liberação IFA ou encapsulamento
Shi	2016	China	Amido solúvel	Emulsificação e reticulação	Liberação IFA ou encapsulamento
Wang	2016	China	Amido granular tratado com ácido	Emulsificação e reticulação	Liberação IFA ou encapsulamento
Hari	2016	Índia	Sagü	Precipitação	Liberação IFA ou encapsulamento
Zhou	2014	China	Amido granular tratado com ácido	Emulsificação e reticulação	Liberação IFA ou encapsulamento
Sivaprogasam	2014	EUA	Soja	Ultrasonicação	Liberação IFA ou encapsulamento
Yang	2014	China	Amido solúvel	Emulsificação	Liberação IFA ou encapsulamento
Ip	2014	Canadá	NPA grau pesquisa	Oxidação por extrusão reativa com TEMPO	Precipitação do DNA
Han	2013	China	Milho	Precipitação	Liberação IFA ou encapsulamento
Zhang	2013	China	Milho	Congelamento alcalino	Liberação IFA ou encapsulamento
Likhitkar	2012	Índia	Amido solúvel	Emulsificação e reticulação	Liberação IFA ou encapsulamento
Lin	2011	China	Ervilha	Hidrólise ácida	Liberação IFA ou encapsulamento
Zhang	2010	China	Ervilha	Hidrólise ácida	Liberação IFA ou encapsulamento
Jain	2008	Índia	Batata	Emulsificação e reticulação	Liberação IFA ou encapsulamento
Simi	2007	Índia	Mandioca	Díálise (DMSO)	Liberação IFA ou encapsulamento

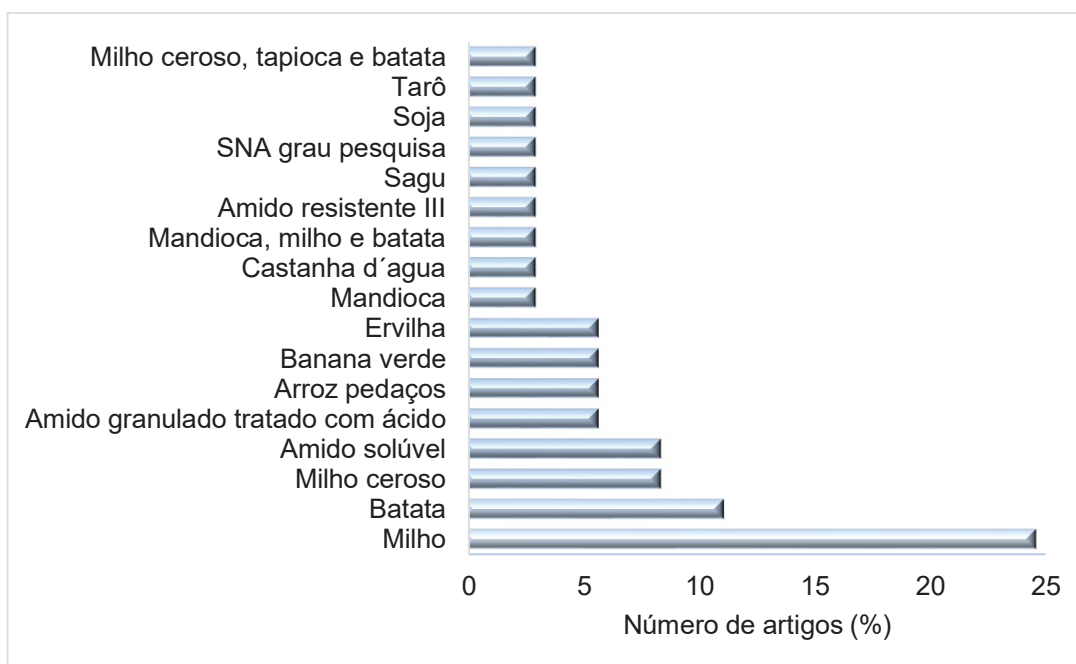
Fonte: A autora (2022)

4.1 MÉTODOS DE OBTENÇÃO DAS NANOPARTÍCULAS DE AMIDO

Os estudos selecionados nesta revisão de escopo revelaram grande variabilidade, em alguns aspectos, na escolha da fonte de amido, nos métodos de obtenção e nas técnicas de caracterização do uso de NPAs para fins farmacêuticos.

Dezesseis diferentes fontes de amido foram descritas nos estudos (APÊNDICE 5). O amido mais recorrente foi o milho, representando 24,3% de todas as publicações, conforme GRÁFICO 3. Seguiu-se a batata (10,8%) e depois o milho ceroso (8,1%). Ligado a uma preparação de polissacarídeo industrial chamada amido solúvel, esse tipo de milho ceroso é composto por quase 100% de amilopectina.

GRÁFICO 3 - FONTE DE AMIDO DAS PUBLICAÇÕES



Fonte: A autora (2022)

Muitas plantas armazenam amido como fonte de energia, de modo que esse polímero natural pode ser obtido de diferentes fontes naturais, como grãos, raízes, tubérculos, vegetais e frutas. Identificou-se que, dentre as fontes vegetais utilizadas, os cereais são a principal fonte para obtenção de NPAs. Além disso, dentre estes, o milho é a fonte mais recorrente (24,3%).

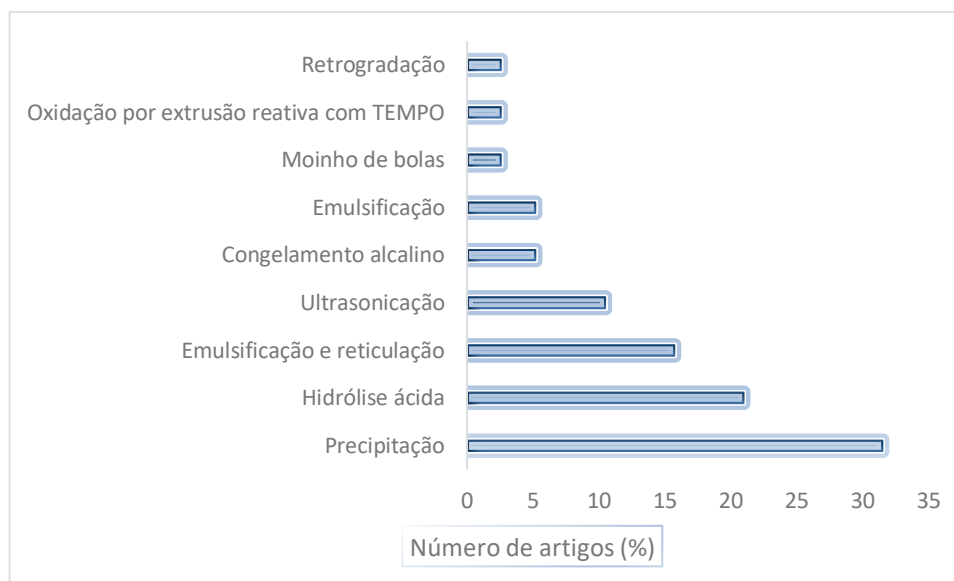
O amido nativo pode ser utilizado em sua forma natural e sofrer algumas modificações físicas e/ou químicas (EL-SHEIKH, 2017; ODENIYI *et al.*, 2019). Uma

modificação estrutural comum do amido é a acetilação, na qual o amido nativo hidrofílico é convertido em acetato de amido hidrofóbico. Entre os artigos revisados, as mudanças estruturais relatadas incluem modificação por acetilação (10,8%) e uso de amido resistente (2,7%). O amido resistente difere de outros tipos de amido devido às suas limitações no tamanho das partículas e baixa relação superfície-volume. No entanto, tem a vantagem de ser útil para liberação específica no cólon, pois esse tipo de amido só é degradado após atingir essa porção do trato gastrointestinal (DING *et al.*, 2018).

A variedade de técnicas para obtenção de NPAs utilizadas nos estudos revisados justifica-se devido à diversificação de fontes e métodos de preparação (DAI *et al.*, 2018). A utilização de métodos físicos ou enzimáticos associados a uma etapa de hidrólise, por exemplo, otimiza o processo de produção de NPAs, reduzindo o tempo de reação (KIM *et al.*, 2017) e aumentando o rendimento do material nanométrico (MISKEEN *et al.*, 2019). A diversificação dos métodos de obtenção de NPAs baseia-se no aumento dos rendimentos de produção e na minimização das etapas de purificação pela adição de uma etapa anterior de hidrólise ácida (BOUFI *et al.*, 2018). Os métodos mais utilizados incluem precipitação, hidrólise ácida, emulsificação e reticulação e ultrassom (ISMAIL; GOPINATH, 2017), conforme consta no APÊNDICE 6.

Quanto aos métodos de obtenção utilizados (GRÁFICO 4); foram identificadas 10 técnicas diferentes. Dentre essas técnicas, a mais recorrente foi a precipitação (31,6%), em seguida de hidrólise ácida (21,1%) e, com menor recorrência, a emulsificação cross-linking (15,8%) nos estudos analisados.

GRÁFICO 4 - MÉTODOS DE OBTENÇÃO DE NPA DAS PUBLICAÇÕES



Fonte: A autora (2022)

Dentre os métodos revisados, a precipitação foi o que mais publicou. Nesta técnica, uma solução de polímero diluída é adicionada a um solvente ou vice-versa, resultando em precipitação de polímero em nanoescala (FARRAG *et al.*, 2018). Outro método, emulsificação e reticulação, foi utilizado para obter NPAs em 15,8% dos estudos. Neste método de emulsificação e reticulação (intimamente relacionado à precipitação), um agente de reticulação é fixado à nanopartícula, possibilitando assim a melhoria das propriedades de superfície e potencializando a adsorção de fármacos ou outras substâncias ativas (YANG *et al.*, 2014). No entanto, com o método de emulsificação e reticulação, a maioria das partículas obtidas são relativamente grandes, com tamanho de até 1 μm (DING *et al.*, 2018).

Nos métodos de obtenção química, a estrutura do amido é aberta e dispersa pela adição de álcalis, ácidos ou enzimas (EL-SHEIKH, 2017). A hidrólise ácida foi utilizada para sintetizar NPAs em 21,1% dos artigos revisados, dentre os quais o ácido mais utilizado foi o ácido sulfúrico (87,5% dos artigos revisados). Tais dados podem ser justificados uma vez que a preparação de nanocristais de amido (NCA) por hidrólise ácida se mostra um método simples e de fácil controle, embora também estejam relacionados a alguns inconvenientes, como maior tempo de reação e menor rendimento (AMINI; RAZAVI, 2016).

Dentre os métodos físicos aplicados para obtenção de NPAs, a ultrassonicação representou 10,5% de todas as técnicas. Neste caso, as mudanças na estrutura são

atribuídas a um fenômeno chamado cavitação onde a formação de microbolhas, que explodem e se propagam via onda sonora em solução, produzem energia suficiente para alterar os estados vibracionais e moleculares dos materiais a granel (BERA; MONDAL, 2019; CHANG *et al.*, 2017). Outro método recorrente, o congelamento alcalino (5,3%), utiliza baixas temperaturas e maior taxa de dissolução do amido em soluções alcalinas, permitindo que as ligações de hidrogênio intra e intermoleculares sejam quebradas alterando a estrutura do carboidrato (ZHANG *et al.*, 2013).

4.2 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO

As modificações estruturais realizadas no amido alteram suas propriedades físicas e químicas, ampliando assim sua aplicabilidade nas ciências farmacêuticas (MCNAMEE *et al.*, 2018). Sendo assim, espera-se que as técnicas de caracterização escolhidas estejam de acordo com os objetivos propostos da aplicação. Isso justifica a grande variedade de métodos de caracterização encontrados nesta pesquisa.

No que diz respeito aos resultados relativos aos métodos de caracterização, observou-se também uma grande variabilidade. As técnicas são escolhidas de acordo com a proposta de aplicação aos NPAs. Em geral, conforme APÊNDICE 7, os métodos relatados buscaram caracterizar as nanopartículas em relação à sua morfologia estrutural e superficial, bem como, em alguns casos, elucidar os tipos de interações que ocorrem entre os NPAs e a substância ativa acoplada.

Em geral, as formulações de nanopartículas requerem caracterização em termos de tamanho, carga superficial e distribuição de tamanho (CARVALHO *et al.*, 2018). Uma dessas técnicas, o potencial zeta, aplicada em 48,6% dos artigos revisados, avalia a distribuição eletrostática na superfície das nanopartículas, medindo sua estabilidade, aspecto especialmente relevante em produtos farmacêuticos (SUFI-MARAGHEH *et al.*, 2019).

Uma vez que as nanopartículas são definidas como estruturas cujo diâmetro crítico é inferior a 100 nm (SHAHID-UL-ISLAM *et al.*, 2019), é essencial que sejam caracterizadas em termos de tamanho, principalmente se utilizadas como sistemas de liberação de fármacos (ODENIYI *et al.*, 2019). Isso é realizado nos estudos revisados, uma vez que as análises realizadas para avaliar o tamanho de partícula ou distribuição de tamanho foram realizadas em 81,1% de todos os artigos revisados.

A morfologia e o tamanho das partículas foram avaliados por espectroscopia eletrônica de varredura (SEM) em 54,1% dos estudos e por espectroscopia eletrônica de transmissão (TEM) em 35,1%. A verificação SEM permite a caracterização da morfologia da superfície do material, principalmente mostrando se existem diferenças estruturais nas nanopartículas obtidas (CHADHA; BHANDARI, 2014).

Para avaliar os aspectos cristalinos das nanopartículas, 56,8% dos estudos realizaram testes de difração de raios-X. Além disso, as interações químicas entre os componentes das nanopartículas e um eventual fármaco aderido foram verificadas por meio de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) em 75,7% dos estudos. Análises químicas como FTIR e difração de raios X permitem a identificação de modificações químicas nas unidades de glicose devido à abundância de grupos hidroxila (ODENIYI *et al.*, 2019).

Outros testes de caracterização, como a capacidade de carregamento do fármaco e a eficiência de carregamento do fármaco, respectivamente, expressam a proporção entre as massas do fármaco e das nanopartículas e a porcentagem de fármaco que está efetivamente associada às partículas. O ensaio de carregamento do fármaco indica como a estrutura química e física do carreador é decisiva para o transporte do fármaco. Por outro lado, a eficiência de carregamento do fármaco é determinada pelo próprio processo de transporte, a massa de fármaco adicionada e outras variáveis experimentais. Assim, ambos os parâmetros são de grande importância em processos envolvendo nanopartículas carreadoras de drogas, de modo que 35,1% dos estudos realizaram a capacidade de carga enquanto o ensaio de eficiência de carga de droga foi realizado em 43,2% dos estudos (PRESS, 2017).

4.3 ESTUDOS *IN VITRO*, *IN VIVO* E DE CITOTOXICIDADE

A absorção de um fármaco a partir de uma forma farmacêutica sólida em administração oral depende primeiramente da liberação, seguida da dissolução ou solubilização do ingrediente farmacêutico ativo (IFA) e finalmente da permeação FDA, 2018. Por esta razão, os testes de dissolução *in vitro* são de grande relevância para avaliar o desempenho e a qualidade de uma forma farmacêutica. Dentre os estudos analisados em que o objetivo era desenvolver um sistema de liberação de fármacos ou para encapsulamento, todos realizaram testes de dissolução *in vitro*. As condições de pH utilizadas em cada teste variaram de acordo com o tipo de liberação do fármaco

previamente determinado. Quanto à quantificação do fármaco liberado, a maioria, 77,4%, realizou por espectroscopia UV-Vis.

Além da caracterização físico-química e do perfil de dissolução, também é indispensável avaliar a segurança das nanopartículas, principalmente no que diz respeito à aplicação na área farmacêutica. Devido ao pequeno tamanho, tais partículas possuem uma grande área superficial, resultando em uma maior reatividade quando comparadas a elementos maiores. Portanto, nanopartículas têm sido submetidas a estudos *in vitro* e *in vivo* para investigar e caracterizar possíveis mecanismos de toxicidade (CARVALHO *et al.*, 2018).

Embora nenhum dos artigos analisados tenha realizado testes de citotoxicidade *in vivo*, 20% promoveram testes *in vitro*, sendo utilizado o teste colorimétrico de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il] -2,5-difenil tetrazólio brometo (MTT) para viabilidade celular e citotoxicidade, que reflete a integridade da cadeia celular respiratória (PUTRO *et al.*, 2019). Entre os tipos de células humanas utilizadas para avaliar a citotoxicidade *in vitro* estão as células HeLa, fibroblastos e células Caco-2. Diferentes tipos de linhagens celulares de fibroblastos não humanos também foram aplicados, ou seja, fibroblasto de camundongo L929, fibroblasto embrionário de camundongo (MEF) e fibroblasto de camundongo 7F2 (PUTRO *et al.*, 2019; XIAO *et al.*, 2016; YANG *et al.*, 2014).

4.4 APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS

Dentre as aplicações de NPAs para fins farmacêuticos, o uso dessas partículas como carreadores de IFA (83,8%) representa a grande maioria dos estudos revisados. Os sistemas de liberação de fármacos nanoestruturados são capazes de minimizar os efeitos adversos sistêmicos dos medicamentos, direcionando e promovendo a liberação de um fármaco específico do local (EL-NAGGAR *et al.*, 2015). Além disso, os NPAs promovem o aumento da solubilidade do fármaco, a permeação na mucosa gastrointestinal e a possibilidade de desenvolver formas farmacêuticas de liberação modificada (LIU *et al.*, 2011).

Os artigos revisados relataram diferentes aplicações farmacêuticas para as nanopartículas. Estes foram então agrupados em 5 categorias diferentes, de acordo com o objetivo principal, sendo relatados em cada estudo da seguinte forma: entrega

ou encapsulamento de (IFA), inibição enzimática, *pickering emulsion* e encapsulamento ativo, adsorção e precipitação de DNA, conforme APÊNDICE 8.

A primeira categoria engloba as nanopartículas usadas para melhorar a estabilidade dos ativos, incluindo substâncias como probióticos, prebióticos e *blend* de óleos, sendo que todas elas classificadas como *drug delivery*. Isso corresponde a 83,8% dos estudos revisados para NPAs aplicados ao desenvolvimento de sistemas de entrega de IFA; isto é, independentemente da via de administração pretendida. A segunda categoria compreende NPAs sendo usados como inibidor enzimático (5,4%). A terceira categoria incluiu artigos que relatam o uso de NPAs para estabilização de emulsões, e posteriormente para uso como sistema de liberação de substâncias ativas, foram classificados como emulsão de *pickering* e encapsulamento ativo (5,4%). As duas categorias restantes de artigos relataram o uso de NPAs como agente de adsorção (2,7%) e precipitação de DNA (2,7%). O APÊNDICE 8 mostra a classe de IFA utilizada nos sistemas de entrega ou encapsulamento desenvolvidos com NPAs.

Nos estudos revisados, as drogas antineoplásicas foram as mais utilizadas (22,6%) para desenvolver sistemas de liberação de drogas. Uma das maiores desvantagens em termos de tratamento do câncer ainda é a falta de especificidade dos tratamentos disponíveis para atingir apenas células tumorais, sem ferir tecidos e células saudáveis. As nanopartículas têm o potencial de resolver este problema, não só devido à sua elevada relação superfície/volume, mas também devido às suas propriedades elétricas de superfície e número de formas - permitindo a fixação de uma diversidade de fármacos e substâncias ativas (SINGH, 2019). Em um dos estudos revisados, Likhitar; Bajpai (2012) exploraram a aplicação de NPAs como nanocarreadores magnéticos para a entrega de cisplatina, um fármaco nefrotóxico usado para tratar tumores epiteliais sólidos. Seus achados mostraram que o uso de NPAs reticulados com material magnético, combinado com a aplicação de um campo magnético, permitiu a entrega específica de cisplatina ao tumor, evitando nefrotoxicidade.

Em dois dos trinta e sete estudos revisados (5,4%), é abordado o uso de NPAs para o desenvolvimento de *pickering emulsion*. São emulsões em que o uso convencional de tensoativos é substituído por emulsificantes particulados de dimensões e ângulo de contato adequados (SHAO *et al.*, 2018). A *pickering emulsion* promove grande estabilidade e previne a coalescência devido à esta estabilidade que confere às emulsões, mas, ao contrário dos surfactantes tradicionais, os

emulsificantes particulados são irreversivelmente adsorvidos na interface dos dois líquidos imiscíveis (SUFI-MARAGHEH *et al.*, 2019). Além do efeito de estabilização da emulsão, as *pickering emulsion* também permitem o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos baseados em emulsões, que promovem maior estabilidade, dispersibilidade e biodisponibilidade do ingrediente ativo incorporado (HUANG *et al.*, 2010). Esta propriedade foi investigada por ambos os estudos que tiveram acesso ao desenvolvimento de *pickering emulsion*, uma vez que demonstraram o uso da *pickering emulsion* no encapsulamento e liberação de curcumina (SUFI-MARAGHEH *et al.*, 2019) e polifenóis da espécie (SHAO *et al.*, 2018).

Dois artigos revisados (5,4%) exploraram o potencial dos NPAs como inibidores enzimáticos. O primeiro estudo, de Jiang *et al.* (2018), avaliaram o efeito dos NPAs na inibição da alfa-amilase, que é uma das enzimas que metabolizam o amido em glicose, sendo essa enzima uma estratégia terapêutica para tratar a hiperglicemia causada pelo diabetes tipo 2. Neste estudo, foi demonstrado que NPAs esféricos e poligonais podem inibir a alfa-amilase. Os autores sugeriram ainda que a inibição, que foi ainda mais efetiva para NPAs poligonais, é devido à competição de substrato e também devido ao aprisionamento de enzimas na estrutura dos NPAs (JIANG *et al.*, 2018).

O segundo estudo abordou as propriedades de inibição enzimática sobre a enzima tirosinase. A tirosinase está envolvida na produção de melanina e quando superexpressa pode causar distúrbios cutâneos. Yang *et al.* (2016) testaram a atividade inibidora da tirosinase de diferentes tipos de NPAs, incluindo: nanopartículas ocas (NPOs), nanopartículas de amilopectina (NPAPs), nanopartículas de amido de milho (NPAMs) e nanopartículas de amido de tapioca (NPATs). NPOs, NPAMs e NPATs causaram inibição por mecanismo misto, enquanto NPAPs promoveram inibição da tirosinase por mecanismo competitivo.

Assim, vale ressaltar que os NPAs têm aplicações potenciais não apenas para o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados, mas também demonstram ter um potencial terapêutico (YANG *et al.*, 2016).

Um estudo revisado examinou os efeitos dos NPAs oxidados. Os NPAs oxidados (oxi-NPAs) possuem a propriedade de remoção eficiente de uréia devido à sua melhor capacidade de adsorção, e esta aplicação foi identificada em 2,7% dos estudos revisados. Abidin *et al.* (2018) utilizaram NPAs em um sistema de

regeneração de dialisado, onde fornece muitos sítios ativos para fixação de uréia devido à maior área superficial deste nanomaterial.

O estudo final desta revisão de escopo examinou NPAs que foram usados como agente de precipitação de DNA (2,7%), um fenômeno incomum que ocorre entre amido e DNA. Ip *et al.* (2014) recuperaram DNA usando NPAs, permitindo que os dois se associassem em fase aquosa seguida de precipitação com etanol (ou solvente orgânico comparável) à temperatura ambiente.

5 CONCLUSÃO

Esta revisão de escopo revelou que os estudos sobre as aplicações de nanopartículas de amido na área farmacêutica, apresentam notável diversidade de processos e aplicações farmacêuticas ao combinar fontes naturais de amido e métodos simples. As fontes podem variar de acordo com as localidades onde a pesquisa foi realizada, como também em relação as aplicações das nanoestruturas. A modificação das características físico-químicas do amido é uma área de pesquisa ativa devido aos benefícios das estruturas nanométricas deste polissacarídeo. As técnicas de obtenção isoladas ou combinadas permitem que as nanoestruturas apresentem diversas aplicações, de acordo com o objetivo e característica do material. As diferentes técnicas de caracterização aplicadas demonstram que testes podem ser realizados para determinar a presença, eficiência e aplicabilidade de NPAs. As metodologias de obtenção das nanopartículas e técnicas de análise, variam de acordo com a necessidade de estudo, porém, o tamanho e a avaliação da aplicação foram parâmetros decisivos para inclusão dos estudos realizados sobre nanopartículas de amido na área farmacêutica. Estudos futuros também devem avaliar a segurança dos NPAs por meio de ensaios *in vivo* e estudos mais robustos, a fim de fornecer informações precisas sobre quais variáveis podem afetar propriedades importantes dos NPAs para aplicações farmacêuticas.

REFERÊNCIAS

ABIDIN, M. N. Z.; GOH, P. S.; ISMAIL, A. F.; et al. Highly adsorptive oxidized starch nanoparticles for efficient urea removal. **Carbohydrate Polymers**, v. 201, n. August, p. 257–263, 2018.

ACEVEDO-GUEVARA, L.; NIETO-SUAZA, L.; SANCHEZ, L. T.; PINZON, M. I.; VILLA, C. C. Development of native and modified banana starch nanoparticles as vehicles for curcumin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 111, p. 498–504, 2018.

BERA, S.; MONDAL, D. A role for ultrasound in the fabrication of carbohydrate-supported nanomaterials. **Journal of Ultrasound**, v. 22, n. 2, p. 131–156, 2019.

BOUFI, S.; BEL HAAJ, S.; MAGNIN, A.; et al. Ultrasonic assisted production of starch nanoparticles: Structural characterization and mechanism of disintegration. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 41, n. May 2017, p. 327–336, 2018.

CARVALHO, P. M.; FELÍCIO, M. R.; SANTOS, N. C.; GONÇALVES, S.; DOMINGUES, M. M. Application of light scattering techniques to nanoparticle characterization and development. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, n. June, p. 1–17, 2018.

CHADHA, R.; BHANDARI, S. Drug-excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 87, p. 82–97, 2014.

CHANG, Y.; YAN, X.; WANG, Q.; et al. Influence of ultrasonic treatment on formation of amylose nanoparticles prepared by nanoprecipitation. **Carbohydrate Polymers**, v. 157, p. 1413–1418, 2017.

DAI, L.; LI, C.; ZHANG, J.; CHENG, F. Preparation and characterization of starch nanocrystals combining ball milling with acid hydrolysis. **Carbohydrate Polymers**, v. 180, n. July 2017, p. 122–127, 2018.

DING, Y.; LIN, Q.; KAN, J. Development and characteristics nanoscale retrograded starch as an encapsulating agent for colon-specific drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 171, n. May, p. 656–667, 2018.

EL-NAGGAR, M. E.; EL-RAFIE, M. H.; EL-SHEIKH, M. A.; EL-FEKY, G. S.; HEBEISH, A. Synthesis, characterization, release kinetics and toxicity profile of drug-loaded starch nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 718–729, 2015.

EL-SHEIKH, M. A. New technique in starch nanoparticles synthesis. **Carbohydrate Polymers**, v. 176, p. 214–219, 2017.

FARRAG, Y.; IDE, W.; MONTERO, B.; et al. Preparation of starch nanoparticles loaded with quercetin using nanoprecipitation technique. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 114, p. 426–433, 2018.

FDA. Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances Guidance for Industry. **Fda**, , n. August, p. August, 2018.

HIGGINS, JPT; THOMAS, J. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.0**. 2019.

HUANG, Q.; YU, H.; RU, Q. Bioavailability and delivery of nutraceuticals using nanotechnology. **Journal of Food Science**, v. 75, n. 1, p. 50–57, 2010.

IP, A. C. F.; TSAI, T. H.; KHIMJI, I.; HUANG, P. J. J.; LIU, J. Degradable starch nanoparticle assisted ethanol precipitation of DNA. **Carbohydrate Polymers**, v. 110, p. 354–359, 2014.

ISMAIL, N. S.; GOPINATH, S. C. B. Enhanced antibacterial effect by antibiotic loaded starch nanoparticle. **Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences**, v. 24, p. 136–140, 2017.

JI, N.; GE, S.; LI, M.; et al. Effect of annealing on the structural and physicochemical properties of waxy rice starch nanoparticles: Effect of annealing on the properties of starch nanoparticles. **Food Chemistry**, v. 286, n. February, p. 17–21, 2019.

JIANG, S.; LI, M.; CHANG, R.; XIONG, L.; SUN, Q. In vitro inhibition of pancreatic α -amylase by spherical and polygonal starch nanoparticles. **Food and Function**, v. 9, n. 1, p. 355–363, 2018.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Reviewers' Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews**. Austrália, 2015.

KIM, H. Y.; PARK, S. S.; LIM, S. T. Preparation, characterization and utilization of starch nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 126, p. 607–620, 2015.

KIM, J. H.; PARK, D. H.; KIM, J. Y. Effect of heat-moisture treatment under mildly acidic condition on fragmentation of waxy maize starch granules into nanoparticles. **Food Hydrocolloids**, v. 63, p. 59–66, 2017.

LIKHITKAR, S.; BAJPAI, A. K. Magnetically controlled release of cisplatin from superparamagnetic starch nanoparticles. **Carbohydrate Polymers**, v. 87, n. 1, p. 300–308, 2012.

LIU, Y.; WANG, P.; SUN, C.; et al. Bioadhesion and enhanced bioavailability by wheat germ agglutinin-grafted lipid nanoparticles for oral delivery of poorly water-soluble drug bufalin. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 419, n. 1–2, p. 260–265, 2011.

MAHMOUDI NAJAFI, S. H.; BAGHAIE, M.; ASHORI, A. Preparation and characterization of acetylated starch nanoparticles as drug carrier: Ciprofloxacin as a model. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 87, p. 48–54, 2016.

MCNAMEE, C. E.; SATO, Y.; WIEGE, B.; et al. Rice starch particle interactions at air/aqueous interfaces-effect of particle hydrophobicity and solution ionic strength. **Frontiers in Chemistry**, v. 6, n. MAY, p. 1–15, 2018.

MISKEEN, S.; PARK, E. Y.; KIM, J. Y. Controlled fragmentation of starch into nanoparticles using a dry heating treatment under mildly acidic conditions. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 123, p. 810–816, 2019.

MOHAMMAD AMINI, A.; RAZAVI, S. M. A. A fast and efficient approach to prepare starch nanocrystals from normal corn starch. **Food Hydrocolloids**, v. 57, p. 132–138, 2016.

ODENIYI, M.; OMOTESO, O.; ADEPOJU, A.; JAIYEGBA, K. Starch nanoparticles in drug delivery: A review. **Polymers in Medicine**, v. 48, n. 1, p. 41–45, 2019.

PATEL, C. M.; CHAKRABORTY, M.; MURTHY, Z. V. P. Fast and scalable preparation of starch nanoparticles by stirred media milling. **Advanced Powder Technology**, v. 27, n. 4, p. 1287–1294, 2016.

PRESS, D. High drug-loading nanomedicines: progress , current status , and prospects. , p. 4085–4109, 2017.

PUTRO, J. N.; ISMADJI, S.; GUNARTO, C.; SOETAREDJO, F. E.; JU, Y. H. Effect of natural and synthetic surfactants on polysaccharide nanoparticles: Hydrophobic drug loading, release, and cytotoxic studies. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 578, n. June, 2019.

QIN, Y.; LIU, C.; JIANG, S.; XIONG, L.; SUN, Q. Characterization of starch nanoparticles prepared by nanoprecipitation: Influence of amylose content and starch type. **Industrial Crops and Products**, v. 87, p. 182–190, 2016.

QIU, C.; HU, Y.; JIN, Z.; et al. A review of green techniques for the synthesis of size-controlled starch-based nanoparticles and their applications as nanodelivery systems. **Trends in Food Science and Technology**, v. 92, n. October 2018, p. 138–151, 2019.

REN, L.; WANG, Q.; YAN, X.; et al. Dual modification of starch nanocrystals via crosslinking and esterification for enhancing their hydrophobicity. **Food Research International**, v. 87, p. 180–188, 2016.

ROSTAMABADI, H.; FALSAFI, S. R.; JAFARI, S. M. Starch-based nanocarriers as cutting-edge natural cargos for nutraceutical delivery. **Trends in Food Science and Technology**, v. 88, n. December 2018, p. 397–415, 2019.

SHAHID-UL-ISLAM; BUTOLA, B. S.; VERMA, D. Facile synthesis of chitosan-silver nanoparticles onto linen for antibacterial activity and free-radical scavenging textiles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 133, p. 1134–1141, 2019.

SHAO, P.; ZHANG, H.; NIU, B.; JIN, W. Physical stabilities of taro starch nanoparticles stabilized Pickering emulsions and the potential application of encapsulated tea polyphenols. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 118, p. 2032–2039, 2018.

SHI, A.; LI, D.; LIU, H.; ADHIKARI, B.; WANG, Q. Effect of drying and loading methods on the release behavior of ciprofloxacin from starch nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 87, p. 55–61, 2016.

SINGH, R. Nanotechnology based therapeutic application in cancer diagnosis and therapy. **3 Biotech**, v. 9, n. 11, p. 1–29, 2019.

SUFI-MARAGHEH, P.; NIKFARJAM, N.; DENG, Y.; TAHERI-QAZVINI, N. Pickering emulsion stabilized by amphiphilic pH-sensitive starch nanoparticles as therapeutic containers. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 181, n. December 2018, p. 244–251, 2019.

XIAO, H.; YANG, T.; LIN, Q.; et al. Acetylated starch nanocrystals: Preparation and antitumor drug delivery study. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 89, p. 456–464, 2016.

YANG, J.; CHANG, R.; GE, S.; et al. The inhibition effect of starch nanoparticles on tyrosinase activity and its mechanism. **Food and Function**, v. 7, n. 12, p. 4804–4815, 2016.

YANG, J.; HUANG, Y.; GAO, C.; LIU, M.; ZHANG, X. Fabrication and evaluation of the

novel reduction-sensitive starch nanoparticles for controlled drug release. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 115, p. 368–376, 2014.

ZHANG, Z.; SHAN, H.; SUN, J.; et al. Facile preparation of corn starch nanoparticles by alkali-freezing treatment. **RSC Advances**, v. 3, n. 32, p. 13406–13411, 2013.

ZHOU, J.; TONG, J.; SU, X.; REN, L. Hydrophobic starch nanocrystals preparations through crosslinking modification using citric acid. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 91, p. 1186–1193, 2016.

APÊNDICE 1 – FATORES DE EXCLUSÃO DE ARTIGOS

Autores	Título do artigo	Ano de publicação	Motivo de exclusão
Abdelbary, G., Amin, M. and Salah, S.	Self nano-emulsifying simvastatin based tablets: design and in vitro/in vivo evaluation	2013	Amido nanoestruturado não aplicado
Agama-Acevedo, E. and Bello-Perez, L. A.	Starch as an emulsions stability: the case of octenyl succinic anhydride (OSA) starch	2017	Artigo de revisão
Agi, A., Junin, R., Gbadamosi, A., Abbas, A., Azli, N. B. and Oseh, J.	Influence of nanoprecipitation on crystalline starch nanoparticle formed by ultrasonic assisted weak-acid hydrolysis of cassava starch and the rheology of their solutions	2019	Sem aplicação farmacêutica
Ahmad, M., Mudgil, P., Gani, A., Hamed, F., Masoodi, F. A. and Maqsood, S.	Nano-encapsulation of catechin in starch nanoparticles: Characterization, release behavior and bioactivity retention during simulated in-vitro digestion	2019	Sem aplicação farmacêutica
Alila, S., Aloulou, F., Thielemans, W. and Boufi, S.	Sorption potential of modified nanocrystals for the removal of aromatic organic pollutant from aqueous solution	2011	Sem aplicação farmacêutica
Alp, E., Damkaci, F., Guven, E. and Tenniswood, M.	Starch nanoparticles for delivery of the histone deacetylase inhibitor CG-1521 in breast cancer treatment	2019	Amido nanoestruturado não aplicado
Ashraf, R., Sofi, H. S., Malik, A., Beigh, M. A., Hamid, R. and Sheikh, F. A.	Recent Trends in the Fabrication of Starch Nanofibers: Electrospinning and Non-	2019	Artigo de revisão

	electrospinning Routes and Their Applications in Biotechnology		
Baier, G., Baumann, D., Siebert, J. M., Musyanovych, A., Mailander, V. and Landfester, K.	Suppressing unspecific cell uptake for targeted delivery using hydroxyethyl starch nanocapsules	2012	Estrutura modificada do nanoamido
Chang, R., Ji, N., Li, M., Qiu, L., Sun, C., Bian, X., Qiu, H., Xiong, L. and Sun, Q.	Green preparation and characterization of starch nanoparticles using a vacuum cold plasma process combined with ultrasonication treatment	2019	Sem aplicação farmacêutica
Dianat, S., Bordbar, A. K., Tangestaninejad, S., Yadollahi, B., Amiri, R., Zarkesh-Esfahani, S. H. and Habibi, P.	In vitro antitumor activity of free and nano-encapsulated Na ₅ [PMo ₁₀ V ₂ O ₄₀].nH ₂ O and its binding properties with ctDNA by using combined spectroscopic methods	2015	Amido nanoestruturado não aplicado
Dianat, S., Bordbar, A. K., Tangestaninejad, S., Yadollahi, B., Zarkesh-Esfahani, S. H. and Habibi, P.	In vitro antitumor activity of parent and nano-encapsulated mono cobalt-substituted Keggin polyoxotungstate and its ctDNA binding properties	2014	Amido nanoestruturado não aplicado
Ding, Y., Zheng, J., Zhang, F. and Kan, J.	Synthesis and characterization of retrograded starch nanoparticles through homogenization and miniemulsion cross-linking	2016	Amido nanoestruturado não aplicado
El-Naggar, M. E., El-Rafie, M. H., El-Sheikh, M. A., El-Feky, G. S. and Hebeish, A.	Synthesis, characterization, release kinetics and toxicity profile of drug-loaded starch nanoparticles	2015	Amido nanoestruturado não aplicado
Hari, N., Francis, S., Nair, A. G. R. Rajendran and Nair, A. J.	Synthesis, characterization and biological evaluation of chitosan film incorporated with β -Carotene loaded starch nanocrystals	2018	Sem aplicação farmacêutica

Jain, R., Dandekar, P., Loretz, B., Melero, A., Stauner, T., Wenz, G., Koch, M. and Lehr, C. M.	Enhanced cellular delivery of idarubicin by surface modification of propyl starch nanoparticles employing pteric acid conjugated polyvinyl alcohol	2011	Amido nanoestruturado não aplicado
Javidi, F., Razavi, S. M. A. and Amini, A. M.	Cornstarch nanocrystals as a potential fat replacer in reduced fat O/W emulsions: A rheological and physical study	2019	Sem aplicação farmacêutica
Khaira, R., Sharma, J. and Saini, V.	Development and characterization of nanoparticles for the delivery of gemcitabine hydrochloride	2014	Amido nanoestruturado não aplicado
Kheradvar, S. A., Nourmohammadi, J., Tabesh, H. and Bagheri, B.	Starch nanoparticle as a vitamin E-TPGS carrier loaded in silk fibroin-poly(vinyl alcohol)-Aloe vera nanofibrous dressing	2018	Amido nanoestruturado não aplicado
Li, C., Li, Y., Sun, P. and Yang, C.	Starch nanocrystals as particle stabilisers of oil-in-water emulsions	2014	Sem aplicação farmacêutica
Li, L., He, S., Yu, L., Elshazly, E. H., Wang, H., Chen, K., Zhang, S., Ke, L. and Gong, R.	Codelivery of DOX and siRNA by folate-biotin-quaternized starch nanoparticles for promoting synergistic suppression of human lung cancer cells	2019	Amido nanoestruturado não aplicado
Li, X., Ge, S., Yang, J., Chang, R., Liang, C., Xiong, L., Zhao, M., Li, M. and Sun, Q.	Synthesis and study the properties of StNPs/gum nanoparticles for salvianolic acid B-oral delivery system	2017	Amido nanoestruturado não aplicado
Li, X., Qin, Y., Liu, C., Jiang, S., Xiong, L. and Sun, Q.	Size-controlled starch nanoparticles prepared by self-assembly with different green surfactant: The effect of electrostatic repulsion or steric hindrance	2016	Sem aplicação farmacêutica
Li, Y., Liu, C., Tan, Y., Xu, Kun, Lu, C. and Wang, P.	In situ hydrogel constructed by starch-based nanoparticles via a Schiff base reaction	2014	Amido nanoestruturado não aplicado

Lu, K., Miao, M., Ye, F., Cui, S. W., Li, X. and Jiang, B.	Impact of dual-enzyme treatment on the octenylsuccinic anhydride esterification of soluble starch nanoparticle	2016	Amido nanoestruturado não aplicado
Najafi, S. H. M., Baghaie, M. and Ashori, A.	Preparation and characterization of acetylated starch nanoparticles as drug carrier: Ciprofloxacin as a model	2016	Sem aplicação farmacêutica
Marto, J., Gouveia, L. F., Gonçalves, L. M., Gaspar, D. P., Pinto, P., Carvalho, F. A., Oliveira, E., Ribeiro, H. M. and Almeida, A. J.	A Quality by design (QbD) approach on starch-based nanocapsules: A promising platform for topical drug delivery	2016	Amido nanoestruturado não aplicado
Mujtaba, M., Koc, B., Salaberria, A. M., Ilk, S., Cansaran-Duman, D., Akyuz, L., Cakmak, Y. S., Kaya, M., Khawar, K. M., Labidi, J. and Boufi, S.	Production of novel chia-mucilage nanocomposite films with starch nanocrystals; An inclusive biological and physicochemical perspective	2019	Sem aplicação farmacêutica
Qin, Y., Zhang, S., Yu, J., Yang, J., Xiong, L. and Sun, Q.	Effects of chitin nano-whiskers on the antibacterial and physicochemical properties of maize starch films	2016	Sem aplicação farmacêutica
Qiu, C., Chang, R., Yang, J., Ge, S., Xiong, L., Zhao, M., Li, M. and Sun, Q.	Preparation and characterization of essential oil-loaded starch nanoparticles formed by short glucan chains	2017	Amido nanoestruturado não aplicado
Qiu, C., McClements, D. J., Jin, Z., Wang, C., Qin, Y., Xu, X. and Wang, J.	Development of nanoscale bioactive delivery systems using sonication: Glycyrrhizic acid-loaded cyclodextrin metal-organic frameworks	2019	Amido nanoestruturado aplicado apenas como adjuvante
Qiu, C., Wang, J., Zhang, H., Qin, Y., Xu, X. and Jin, Z.	Novel Approach with Controlled Nucleation and Growth for Green Synthesis of Size-Controlled	2018	Amido nanoestruturado aplicado apenas como adjuvante

	Cyclodextrin-Based Based on Short-Chain Starch Nanoparticles	Metal-Organic Frameworks		
Rezapour, N., Rasekh, B., Mofradnia, S. R., Yazdian, F., Rashedi, H. and Tavakoli, Z.	Molecular dynamics studies of polysaccharide carrier based on starch in dental cavities	2019	Amido nanoestruturado não aplicado	
Shi, Y., Xu, D., Liu, M., Fu, L., Wan, Q., Mao, L., Dai, Y., Wen, Y., Zhang, X. and Wei, Y.	Room temperature preparation of fluorescent starch nanoparticles from starch-dopamine conjugates and their biological applications	2018	Amido nanoestruturado não aplicado	
Sivapragasam, N., Thavarajah, P., Ohm, J. B. and Thavarajah, D.	Surface properties of semi-synthetic enteric coating films: Opportunities to develop bio-based enteric coating films for colon-targeted delivery	2014	Sem aplicação farmacêutica	
Srivastava, J., Kushwaha, A., Srivastava, M., Srivastava, A. and Singh, M.	Glycoprotein imprinted RGO-starch nanocomposite modified EQCM sensor for sensitive and specific detection of transferrin	2019	Sem aplicação farmacêutica	
Smithson, K., Hamilton, E., Malshe, A. P., Ahluwalia, D., Bernock, L. J. and Borrelli, M. J.	Biodegradable starch nanoparticles are a novel and potentially effective and safe adjuvant for sonothrombolysis especially for more fibrin rich, aged and rigid clots	2013	Resumo de congresso	
Tessema, E. N., Gebre-Mariam, T., Paulos, G., Wohlrab, J. and Neubert, R. H. H.	Delivery of oat-derived phytoceramides into the stratum corneum of the skin using nanocarriers: Formulation, characterization and in vitro and ex-vivo penetration studies	2018	Amido nanoestruturado não aplicado	
Thakore, S., Valodkar, M., Soni, J. Y., Vyas, K., Jadeja, R. N., Devkar, R. V. and Rathore, P. S.	Synthesis and cytotoxicity evaluation of novel acylated starch nanoparticles	2013	Sem aplicação farmacêutica	

Yang, J., Li, F., Li, M., Zhang, S., Liu, J., Liang, C., Sun, Q. and Xiong, L.	Fabrication and characterization of hollow starch nanoparticles by gelation process for drug delivery application	2017	Amido nanoestruturado não aplicado
Ye, F., Miao, M., Jiang, B., Campanella, O. H., Jin, Z. and Zhang, T.	Elucidation of stabilizing oil-in-water Pickering emulsion with different modified maize starch-based nanoparticles	2017	Sem aplicação farmacêutica
Ye, F., Miao, M., Lu, K., Jiang, B., Li, X. and Cui, S. W.	Structure and physicochemical properties for modified starch-based nanoparticle from different maize varieties	2017	Sem aplicação farmacêutica
Zhai, F., Li, D., Zhang, C., Wang, X. and Li, R.	Synthesis and characterization of polyoxometalates loaded starch nanocomplex and its antitumoral activity	2008	Amido nanoestruturado não aplicado
Nieto-Suaza, L., Acevedo-Guevara, L., Sánchez, L. T., Pinzón, M. I. and Villa, C.C.	Characterization of Aloe vera-banana starch composite films reinforced with curcumin-loaded starch nanoparticles	2019	Sem aplicação farmacêutica
Hong, L., Cho, C. H., Kim, W.S., Choi, Y. J. and Kang, S. K.	Phthalyl starch nanoparticles as prebiotics enhanced nisin production in <i>Lactococcus lactis</i> through the induction of mild stress in probiotics	2020	Sem aplicação farmacêutica
Hu, Y., Qin, Y., Qiu, C., Xu, X., Jin, Z. and Wang, J.	Ultrasound-assisted self-assembly of β -cyclodextrin/debranched starch nanoparticles as promising carriers of tangeretin	2020	Sem aplicação farmacêutica

APÊNDICE 2 – DADOS DETALHADOS DOS ARTIGOS INCLuíDOS

Artigo	País	Autor	Ano	Fonte do amido	Amido modificado	Tipo de nanopartícula	Método	Método de secagem da nanopartícula	Aplicação geral	Fármaco	Capacidade carregamento	Eficiência encapsulamento ou carregamento	Teste de liberação <i>in vitro</i>	Quantificação liberação <i>in vitro</i>	Teste <i>in vivo</i>	Teste citotoxicidade	Método de citotoxicidade
52	Colômbia	Santoyo-Aleman	2019	Banana verde	Não	Ácido cítrico reticulado NPA	Precipitação	Estufa com circulação de ar	Liberação IFA ou encapsulamento	Beta-Caroteno	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
54	Iran	Sufi-Maragheh	2019	Milho	Não	Ácido cítrico reticulado NPA	Congelamento alcalino	Liofilização	Pickering emulsion e encapsulamento de fármaco	Curcumina	Sim	Não aplicado	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não aplicado	Não	Não aplicado
80	Malásia	Abidin	2018	Milho	Amido oxidado	NPA oxidada	Precipitação	Exaustor	Adsorção	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado
87	China	Ding	2018	Amido resistente III	Amido resistente III	NPA	Emulsificação e reticulação	Spray drying	Liberação IFA ou encapsulamento	5-Fluorouracil	Sim	Sim	Sim	CLAE	Não	Não	Não aplicado
92	China	Shao	2018	Tarô	Não	NPA	Emulsificação	Estufa com circulação de ar	Pickering emulsion e encapsulamento de fármaco	Polifenóis	Não	Não	Sim ¹	Espectroscopia UV-Vis	Não aplicado	Não	Não aplicado
21	Colômbia	Acevedo-Guevara	2018	Banana verde	Amido acetilado	NPA e NPA acetilada	Precipitação	Estufa com circulação de ar	Liberação IFA ou encapsulamento	Curcumina	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
23	China	Jiang	2018	Milho	Não	NPA (esférica e poligonal)	Retrogradação (NPA esférica e precipitação (NPA poligonal)	Liofilização	Inibição enzimática	Alfa-amilase pancreática	Não aplicado	Não aplicado	Sim ²	Espectroscopia UV-Vis	Não aplicado	Não	Não aplicado
30	China	Li	2017	Batata	Amido quaternizado com folato-biotina	NPA	Ultrasonificação	Liofilização	Liberação IFA ou encapsulamento	Doxorubicina e si-RNA	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia de fluorescência	Não	Não	Não aplicado
41	China	Liu	2017	Milho ceroso	Não	NPA	Ultrasonificação	Liofilização	Liberação IFA ou encapsulamento	Óleo de menta	Sim	Sim	Sim	Aparelho tipo Clevenger	Não	Não	Não aplicado

92	China	Yang	2016	Milho ceroso, milho e batata	Não	Nanopartículas ocas (NPO); Nanopartículas de amido de milho (NPAM); Nanopartículas de amido de tapioca (NPAT) e nanopartícula de amilopectina (NPA)	Precipitação	Liofilização	Inibição enzimática	Tirosinase	Não aplicado	Sim	Sim ³	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
09	Índia	Bakruddeen	2016	Mandioca, milho e batata	Não	NCA	Hidrólise ácida (ácido clorídrico e ácido trifluoroacético)	Liofilização	Liberação IFA ou encapsulamento	Aciclovir	Não aplicado	Não aplicado	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
21	China	Xiao	2016	Arroz quebrado	Amido acetilado	NCA	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico)	Estufa com circulação de ar	Liberação IFA ou encapsulamento	Doxorubicina	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Sim	MTT
29	China	Shi	2016	Amido solúvel	Não	NPA	Emulsificação e reticulação	Spray drying e Liofilização	Liberação IFA ou encapsulamento	Ripirofloxacina	Sim	Não	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
33	China	Wang	2016	Amido granulado com ácido	Não	NPA	Emulsificação e reticulação	Estufa com circulação de ar	Liberação IFA ou encapsulamento	Azul de metileno	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
88	China	Zhou	2014	Amido granulado com ácido	Não	NPA	Emulsificação e reticulação	Estufa com circulação de ar	Liberação IFA ou encapsulamento	Cloridrato de mitoxantrona	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
91	USA	Sivapragasam	2014	Soja	Amido resistente	NPA	Ultrasonificação	Estufa com circulação de ar	Liberação IFA ou encapsulamento	Prebiótico	Não	Não	Sim	Percentual perda de peso	Não	Não	Não aplicado
10	China	Yang	2014	Amido solúvel	N,N'-viscriclostamina-amido	N,N'-bisacritocistami na reticulado NPA	Emulsificação	Estufa com circulação de ar	Liberação IFA ou encapsulamento	Ácido 5-Aminossalicílico	Sim	Não	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Sim	MTT
20	China	Han	2013	Milho	Amido acetilado	NPA acetilado	Precipitação	Liofilização	Liberação IFA ou encapsulamento	Ibuprofeno	Não	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
95	China	Lin	2011	Ervilha	Não	NCA ⁴	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico)	Liofilização	Liberação IFA ou encapsulamento	Teofilina	Não	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
33	Índia	Jain	2008	Batata	Não	Epicalidina e POCLs reticulado NPA	Emulsificação e reticulação	Spray drying	Liberação IFA ou encapsulamento	Insulina	Não	Não aplicado	Sim	CLAE	Sim	Não	Não aplicado
38	Índia	Simi	2007	Mandioca	Não	NPA ⁵ enxertado e reticulado	Dialise (DMSO)	Não mencionado	Liberação IFA ou encapsulamento	Indometacina	Sim	Não	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
68	Canadá	Ip	2014	NPA para pesquisa	Não	NPA oxidado	Oxidação por extrusão relativa com TEMPO	Não aplicado	Precipitação do DNA	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado
84	Índia	Likhitkar	2012	Amido solúvel	Não	NPA magnético	Emulsificação e reticulação	Não mencionado	Liberação IFA ou encapsulamento	Cisplatina	Sim	Não	Sim ⁶	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
001	China	Zhang	2013	Milho	Não	NPA enxertado poly (L-ácido glutâmico)	Congelamento alcalino	Liofilização	Liberação IFA ou encapsulamento	Insulina	Não	Não	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado

064	China	Zhang	2010	Ervilha	Não	NCA ⁷	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico)	Liofilização	Liberção IFA ou encapsulamento	Albumina sérica bovina	Não	Não	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	MTT
074	Emirados Árabes Unidos	Ahmad	2019	Castanha d'água	Não	NPA	Moinho de bolas	Não mencionado	Liberção IFA ou encapsulamento	Probiótico	Não	Não	Sim ⁸	Não aplicado	Não	Não	Não aplicado
102	Taiwan	Putro	2019	Batata	Não	NPA	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico) e precipitação	Liofilização	Liberção IFA ou encapsulamento	Paclitaxel	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Sim	MTT
106	EUA	Sadeghi	2017	Milho ⁹	Não	NPA	Precipitação	Liofilização	Liberção IFA ou encapsulamento	Curcumina	Não	Não	Não aplicado	Não aplicado	Não	Não	Não aplicado
111	Índia	Hari	2016	Sagu	Não	NPA ¹⁰	Precipitação	Estufa com circulação de ar	Liberção IFA ou encapsulamento	Streptomina	Não	Não	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
113	Malásia	Ismail	2017	Milho	Não	NPA	Precipitação	Não mencionado	Liberção IFA ou encapsulamento	Streptomina e Penicilina	Não	Não	Sim ¹¹	Não aplicado	Não	Não	Não aplicado
138	Tailândia	Charoenthai	2018	Mandoca	Não	NCA ¹²	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico)	Não mencionado	Liberção IFA ou encapsulamento	Teofilina	Não	Não	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
172	China	Xiao	2019	Arroz quebrado	Amido acetilado	NCA ¹³	Hidrólise ácida (ácido acético e ácido sulfúrico)	Estufa com circulação de ar	Liberção IFA ou encapsulamento	Albumina sérica bovina	Não	Não	Sim	CLAE	Não	Não	Não aplicado
183	China	Liu	2020	Milho ceroso	Carboximetil amido sem ramificação	NPA sem ramificação	Precipitação	Liofilização	Liberção IFA ou encapsulamento	Galato de epigallocatequina	Sim	Sim	Sim	Não mencionado	Não	Sim	MTT
190	Brasil	Queiroz	2020	Milho	Não	NPA ¹⁴	Precipitação	Não mencionado	Liberção IFA ou encapsulamento	Gluconato de clorexidina	Não	Não	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado
197	China	Qin	2020	Milho ceroso	Amido sem ramificação	NPA sem ramificação	Ultrassonificação	Liofilização	Liberção IFA ou encapsulamento	Galato de epigallocatequina	Sim	Sim	Não	Não aplicado	Não	Sim	MTT
200	Taiwan	Putro	2020	Batata	Não	NPA	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico) e precipitação	Liofilização	Liberção IFA ou encapsulamento	Paclitaxel	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Sim	MTT
216	Índia	Nallasamy	2020	Milho	Não	NPA	Precipitação	Estufa com circulação de ar	Liberção IFA ou encapsulamento	Fármaco de ervas	Sim	Sim	Sim	Espectroscopia UV-Vis	Não	Não	Não aplicado

1 Ensaio de retenção de polifenóis

2 Ensaio de inibição de alfa-amilase pancreática *in vitro*

3 Ensaio de inibição da tirosinase *in vitro*

4 NCA ainda incorporado em microesferas à base de alginato

5 Polímeros de enxerto: ácido amido-oleico e ácido amido-esteárico; Reticulador: tripolifosfato de sódio

6 O perfil de lançamento também foi investigado em diversas mídias com características diferentes

7 NCA ainda incorporado em um hidrogel

8 Testes *in vitro* para avaliação de propriedades bioativas

9 Foram utilizados três amidos de milho com diferentes porcentagens de teor de amilose: Hylon V (aproximadamente 55%), Hylon VII (aproximadamente 70%) e Amioca (aproximadamente 0%)

10 NPA incorporou ainda mais em filmes à base de quitosana

- 11 Método de difusão em disco
- 12 NCA ainda incorporado em filmes à base de etilcelulose
- 13 NPA ainda transformado em filmes
- 14 NPA ainda transformado em filmes

APÊNDICE 3 – LOCALIZAÇÃO DOS ARTIGOS PUBLICADOS

Número	Artigo	País	Número	Artigo	País
1	552	Colômbia	21	938	Índia
2	554	Irã	22	968	Canadá
3	580	Malásia	23	984	Índia
4	587	China	24	1001	China
5	592	China	25	1064	China
6	621	Colômbia	26	1074	Emirados Árabes Unidos
7	623	China	27	1102	Taiwan
8	630	China	28	1106	EUA
9	641	China	29	1111	Índia
10	692	China	30	1113	Malásia
11	709	Índia	31	1138	Tailândia
12	721	China	32	1172	China
13	729	China	33	1183	China
14	733	China	34	1190	Brasil
15	788	China	35	1197	China
16	791	EUA	36	1200	Taiwan
17	810	China	37	1216	Índia
18	820	China			
19	895	China			
20	933	Índia			

País	Total	%
China	18	48,6
Índia	6	16,2
Colômbia	2	5,4
Malásia	2	5,4
EUA	2	5,4
Taiwan	2	5,4
Irã	1	2,7
Canadá	1	2,7
Emirados Árabes Unidos	1	2,7
Tailândia	1	2,7
Brasil	1	2,7

APÊNDICE 4 – ANO DAS PUBLICAÇÕES DOS ARTIGOS

Artigo	Ano	Artigo	Ano
552	2019	933	2008
554	2019	938	2007
580	2018	968	2014
587	2018	984	2012
592	2018	1001	2013
621	2018	1064	2010
623	2018	1074	2019
630	2017	1102	2019
641	2017	1106	2017
692	2016	1111	2016
709	2016	1113	2017
721	2016	1138	2018
729	2016	1172	2019
733	2016	1183	2020
788	2014	1190	2020
791	2014	1197	2020
810	2014	1200	2020
820	2013	1216	2020

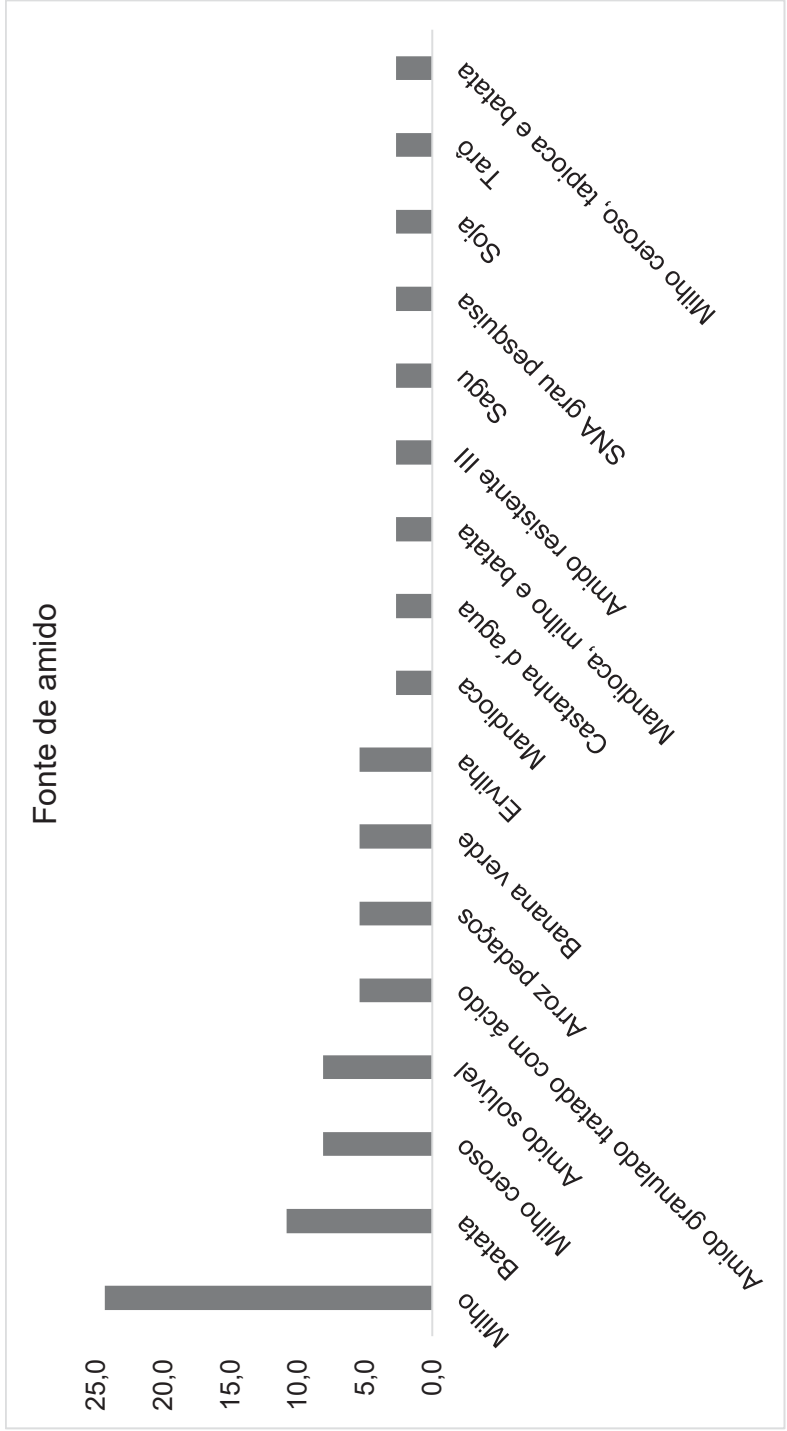
Ano	Total	%
2020	5	13,5
2019	5	13,5
2018	6	16,2
2017	4	10,8
2016	6	16,2
2014	4	10,8
2013	2	5,4
2012	1	2,7
2011	1	2,7
2010	1	2,7
2008	1	2,7
2007	1	2,7

APÊNDICE 5 – FONTE DE AMIDO DOS ARTIGOS PUBLICADOS

Número	Artigo	Fonte
1	552	Banana verde
2	554	Milho
3	580	Milho
4	587	Amido resistente III
5	592	Tarô
6	621	Banana verde
7	623	Milho
8	630	Batata
9	641	Milho ceroso
10	692	Milho ceroso, tapioca e batata
11	709	Mandioca, milho e batata
12	721	Arroz pedaços
13	729	Amido solúvel
14	733	Amido granulado tratado com ácido
15	788	Amido granulado tratado com ácido
16	791	Soja
17	810	Amido solúvel
18	820	Milho

Fonte	Total	%
Milho	9	24,3
Batata	4	10,8
Milho ceroso	3	8,1
Amido solúvel	3	8,1
Amido granulado tratado com ácido	2	5,4
Arroz pedaços	2	5,4
Banana verde	2	5,4
Ervilha	2	5,4
Mandioca	2	5,4
Castanha d'água	1	2,7
Mandioca, milho e batata	1	2,7
Amido resistente III	1	2,7
Sagu	1	2,7
NPA grau de pesquisa	1	2,7
Soja	1	2,7
Tarô	1	2,7
Milho ceroso, tapioca e batata	1	2,7

19	895	Ervilha
20	933	Batata
21	938	Mandioca
22	968	NPA grau de pesquisa
23	984	Amido solúvel
24	1001	Milho
25	1064	Ervilha
26	1074	Castanha d'água
27	1102	Batata
28	1106	Milho
29	1111	Sagu
30	1113	Milho
31	1138	Mandioca
32	1172	Arroz pedaços
33	1183	Molho ceroso
34	1190	Milho
35	1197	Milho ceroso
36	1200	Batata
37	1216	Milho



APÊNDICE 6 – TÉCNICAS DE OBTENÇÃO UTILIZADAS NOS ARTIGOS PUBLICADOS

Número	Artigo	Método	Método detalhado	Método	Quantidade	%
1	552	Precipitação	Precipitação	Precipitação	12	31,6
2	554	Congelamento alcalino	Congelamento alcalino	Hidrólise ácida	8	21,1
3	580	Precipitação	Precipitação	Emulsificação e reticulação	6	15,8
4	587	Emulsificação e reticulação	Emulsificação e reticulação	Ultrasonicação	4	10,5
5	592	Emulsificação	Emulsificação	Congelamento alcalino	2	5,3
6	621	Precipitação	Precipitação	Emulsificação	2	5,3
7	623	Retrogradação	Retrogradação (NPA esférica) e precipitação (NPA poligonal)	Moinho de bolas	1	2,6
7	623	Precipitação	Retrogradação (NPA esférica) e precipitação (NPA poligonal)	Dialise (DMSO)	1	2,6
8	630	Ultrasonicação	Ultrasonicação	Oxidação por extrusão reativa com TEMPO	1	2,6
9	641	Ultrasonicação	Ultrasonicação	Retrogradação	1	2,6
11	709	Hidrólise ácida	Hidrólise ácida (ácido clorídrico ácido trifluoroacético)			
12	721	Hidrólise ácida	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico)			
13	729	Emulsificação e reticulação	Emulsificação e reticulação			
14	733	Emulsificação e reticulação	Emulsificação e reticulação			
15	788	Emulsificação e reticulação	Emulsificação e reticulação			
16	791	Ultrasonicação	Ultrasonicação			
17	810	Emulsificação	Emulsificação			
18	820	Precipitação	Precipitação			
19	895	Hidrólise ácida	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico)			

20	933	Emulsificação e reticulação	Emulsificação e reticulação
21	938	Diálise (DMSO)	Diálise (DMSO)
22	968	Oxidação por extrusão reativa com TEMPO	Oxidação por extrusão reativa com TEMPO
23	984	Emulsificação e reticulação	Emulsificação e reticulação
24	1001	Congelamento alcalino	Congelamento alcalino
25	1064	Hidrólise ácida	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico)
26	1074	Moinho de bolas	Moinho de bolas
27	1102	Hidrólise ácida	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico) e precipitação
28	1106	Precipitação	Precipitação
29	1111	Precipitação	Precipitação
30	1113	Precipitação	Precipitação
31	1138	Hidrólise ácida	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico)
32	1172	Hidrólise ácida	Hidrólise ácida (ácido acético e ácido sulfúrico)
33	1183	Precipitação	Precipitação
34	1190	Precipitação	Precipitação
35	1197	Ultrasonicação	Ultrasonicação
36	1200	Hidrólise ácida	Hidrólise ácida (ácido sulfúrico) e precipitação
37	1216	Precipitação	Precipitação

APÊNDICE 7 – TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO UTILIZADOS NOS ARTIGOS PUBLICADOS

Número	Artigo	Tamanho de partícula ou distribuição de tamanho de partícula	Potencial zeta	Difração de Raio-X	FTIR	MEV	MET	Ângulo de contato	Análise estatística	Desing experimental	Microscopia óptica	Espectroscopia de fluorescência	Espectro UV-Vis	DSC	DTA-TG	Microscopia eletrônica de varredura por emissão de campo	Microscopia força atômica
1	552	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não aplicado	Sim	ANOVA	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
2	554	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não aplicado	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
3	580	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não aplicado	Não	Não aplicado	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
4	587	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não aplicado	Sim	ANOVA e Tukey's Test	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
5	592	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Não definido	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não
6	621	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não aplicado	Sim	Não definido	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
7	623	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não aplicado	Sim	Não definido	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não	Não
8	630	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Não aplicado	Não	Não definido	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não
9	641	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Não aplicado	Sim	Não definido	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não
10	692	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não aplicado	Sim	Não definido	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não

APÊNDICE 8 – APLICAÇÕES FARMACÊUTICAS DOS ARTIGOS PUBLICADOS

Artigo	Aplicação geral	Aplicação específica	Classificação do fármaco
552	Liberção IFA ou encapsulamento	Beta-caroteno	Beta-caroteno
554	Pickering emulsion e encapsulamento de fármaco	Curcumina	Curcumina
580	Adsorção	Remoção de uréia	Não aplicado
587	Liberção IFA ou encapsulamento	5-fluorouracil	Antineoplásico
592	Pickering emulsion e encapsulamento de fármaco	Polifenóis	Não aplicado
621	Liberção IFA ou encapsulamento	Curcumina	Curcumina
623	Inibição enzimática	Alfa-amilase pancreática	Não aplicado
630	Liberção IFA ou encapsulamento	Doxorubicina e siRNA	Antineoplásico
641	Liberção IFA ou encapsulamento	Óleo de menta	Óleo ou mistura de óleos
692	Inibição enzimática	Tirosinase	Não aplicado
709	Liberção IFA ou encapsulamento	Aciclovir	Antiviral

Aplicação geral	Total	Aplicação geral (%)	Aplicação específica	Total	Aplicação específica (%)
Liberção IFA ou encapsulamento	31	83,8	Antineoplásico	7	22,6
			Antibiótico	4	12,9
			Hormônio	2	6,5
			Anti-inflamatório não esteróide	2	6,5
			Metixantinas	2	6,5
			Óleo ou mistura de óleos	2	6,5
			Flavonóides	2	6,5
			Curcumina	3	9,7
			Proteína	2	6,5
			Anti-inflamatório	1	3,2
			Antiviral	1	3,2

721	Liberção IFA ou encapsulamento	Doxorubicina	Antineoplásico
729	Liberção IFA ou encapsulamento	Ciprofloxacina	Antibiótico
733	Liberção IFA ou encapsulamento	Azul de metileno	Antimetemoglobinêmico
788	Liberção IFA ou encapsulamento	Cloridrato de mitoxantina	Antineoplásico
791	Liberção IFA ou encapsulamento	Prebiótico	Prebiótico
810	Liberção IFA ou encapsulamento	Ácido 5-Aminosalicílico	Anti-inflamatório
820	Liberção IFA ou encapsulamento	Ibuprofeno	Anti-inflamatório não esteróide
895	Liberção IFA ou encapsulamento	Teofilina	Metilxantinas
933	Liberção IFA ou encapsulamento	Insulina	Hormônio
938	Liberção IFA ou encapsulamento	Indometacina	Anti-inflamatório não esteróide
968	Precipitação do DNA	Precipitação do DNA	Não aplicado
984	Liberção IFA ou encapsulamento	Cisplatina	Antineoplásico
1001	Liberção IFA ou encapsulamento	Insulina	Hormônio
1064	Liberção IFA ou encapsulamento	Albumina sérica bovina	Proteína

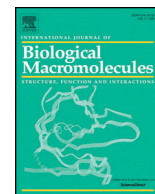
Probiótico	1			
Prebiótico	1			
Antimetemoglobinêmico	1			
Beta-caroteno	1			
	2	5,4		
	2	5,4		
	1	2,7		
	1	2,7		

1074	Liberção IFA ou encapsulamento	Probiótico	Probiótico
1102	Liberção IFA ou encapsulamento	Paclitaxel	Antineoplásico
1106	Liberção IFA ou encapsulamento	Curcumina	Curcumina
1111	Liberção IFA ou encapsulamento	Streptomycin	Antibiótico
1113	Liberção IFA ou encapsulamento	Streptomycin e penicilina	Antibiótico
1138	Liberção IFA ou encapsulamento	Teofilina	Metilxantinas
1172	Liberção IFA ou encapsulamento	Albumina sérica bovina	Proteína
1183	Liberção IFA ou encapsulamento	Galato de epigallocatequina	Flavonóide
1190	Liberção IFA ou encapsulamento	Glucolato de clorexidina	Antibiótico
1197	Liberção IFA ou encapsulamento	Galato de epigallocatequina	Flavonóide
1200	Liberção IFA ou encapsulamento	Paclitaxel	Antineoplásico
1216	Liberção IFA ou encapsulamento	Fármaco de ervas polio (formulação de Trifala)	Óleo ou mistura de óleos



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Biological Macromolecules

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijbiomac>

Review

Pharmaceutical applications of starch nanoparticles: A scoping review

Aline Caldonazo^{1,*}, Susana Leao Almeida¹, Aline F. Bonetti, Raul Edison Luna Lazo, Mariana Mengarda, Fabio Seigi Murakami

Postgraduate Program in Pharmaceutical Sciences, Department of Pharmacy, Federal University of Parana, Curitiba 80210-170, PR, Brazil



ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 January 2021

Received in revised form 10 March 2021

Accepted 11 March 2021

Available online 22 March 2021

Keywords:

Nanostarch

Drug delivery

Starch nanocrystals

ABSTRACT

Starch nanoparticles (SNPs) have been applied to different areas of material sciences, especially in pharmaceuticals due to their characteristics such as small particle size, high surface ratio-volume, and biological compatibility. However, in pharmaceutical sciences, there are no records of a scoping review that had extensively mapped all available information about SNPs. A scoping review was performed here by searching electronic databases (Pubmed and Science Direct) to identify studies published previous to June 2020. From 699 total records, 37 matched the criteria for inclusion. The findings showed that SNPs have been used, not only for the development of different active pharmaceutical ingredient delivery systems, but also as an enzyme inhibitor, adsorption, and DNA precipitation agent. In conclusion, by combining different starch sources and methods SNPs show a remarkable diversity in pharmaceutical applications. Future studies should explore SNPs safety and provide information about variables that may affect important properties for this kind of application.

© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	697
2. Methods	698
2.1. Literature selection	698
2.2. Data extraction and analysis	698
3. Results	698
4. Discussion.	699
4.1. SNPs obtaining methods	699
4.2. Characterization techniques	702
4.3. <i>In vitro</i> , <i>in vivo</i> and cytotoxicity studies	702
4.4. Pharmaceutical applications	702
4.5. Limitations of the study	703
5. Conclusion	703
CRediT authorship contribution statement.	703
Declaration of competing interest.	703
Acknowledgments	703
Declaration of competing interest.	703
References	703

1. Introduction

Starch is a natural, biodegradable, and renewable polymer [1]. It is biocompatible, non-toxic, easily structured and modified for a variety of uses [2,3]. The granules of starch have amorphous and crystalline regions [4]. For this reason, this polysaccharide is widely used in

* Corresponding author at: Federal University of Parana, Department of Pharmacy, Av. Prefeito Lothário Meissner, 632, 80210-170 Curitiba, PR, Brazil.

E-mail address: caldonazo.aline@gmail.com (A. Caldonazo).

¹ A. Caldonazo and S. Almeida contributed equally to this paper.

nanotechnology, both for synthesis, and as a stabilizing agent for nanoparticles of various types [2].

In material sciences, starch nanoparticles (SNPs) are remarkable due to their small particle size and high surface ratio-volume [2]. This noteworthy size contrast is in comparison with larger size materials [5]. In general, the term starch nanoparticle refers to many types of nanostructured starches: platelet-like, square, round, tubular, and even oval-like [1,6]. SNPs obtained through the processing of starch granules, possess different extent of crystalline/amorphous ratio [6]. To help facilitate the findings of this research, the term starch nanoparticles will refer to nanoparticles acquired through the starch process and will cover all starch structures of this size.

Starch nanoparticles can be obtained through numerous techniques, such as mechanical treatment, high-pressure homogenization, emulsification, nanoprecipitation, chemical or enzymatic hydrolysis, and physical fragmentation [2,5,7,8]. In the process of SNPs production, the crystalline and amorphous concentric layers are altered within the structure of the polysaccharide granules [1]. This results in the formation of structures with unique characteristics, such as small particle size, high surface ratio-volume and biological compatibility [9].

In recent years, SNPs have been studied in terms of their application and preparation methods [10]. This is due to their especially intrinsic rigidity, high crystallinity, and low permeability. The processes of obtaining SNPs are advantageous through cost-effectiveness [4]. Among many obtaining processes, the use of HCl and H₂SO₄ acids is particularly prominent [8]. Once these acids promote hydrolysis, which specifically eliminates the amorphous portions of the polysaccharide, the crystalline structure remains preserved [11].

Another process for obtaining SNPs is nanoprecipitation; this includes particle nucleation and the theory of growth. In this method, starch is gelatinized and then a non-solvent (ethanol, methanol, n-propanol, isopropanol, among others) is added dropwise to the gelatinized solution [12]. Additionally, the noted emulsification technique [6], involves the dispersion of an aqueous phase composed by materials such as starch and crosslinkers into an oily phase. In this case, SNPs size is determined by the variation of parameters, such as type of surfactant, aqueous, oily phases ratio, starch concentration, homogenization, and pressure cycles applied [13].

Nanoparticles are prominent due to their use as a sustained and controlled drug delivery system. They enhance drug stability and result in boosted therapeutic efficacy and lowered drug toxicity and degradation [14]. Therefore, considering that starch is abundantly available worldwide, and that nanoparticles of large surface area and biocompatibility can be produced from this polysaccharide using relatively simple and inexpensive methods, SNPs have promising pharmaceutical applications. This is mainly in drug targeting and modified release systems, but also as a stability enhancer to bioactive substances, as an enzyme inhibitor, and as a stabilizing agent for Pickering emulsions [15,16].

There is a relative abundance in experimental research on SNPs for pharmaceuticals; however, there are no records, with a scoping review, that have extensively mapped all available information about nanoparticles in this area. This study aims to make a scoping review about this topic. It will explore the available information about SNPs most common pharmaceutical applications, as well as the data related to its production methods and characterization techniques most widely employed.

2. Methods

2.1. Literature selection

A scoping review was conducted following the recommendations of the Joanna Briggs Institute, the PRISMA statement, and the Cochrane Collaboration [17–19]. All steps in the study selection and data extraction phases were performed by two authors independently and, in case of disagreement, a third reviewer was contacted.

We included studies published prior to June 2020, in any language with Roman characters. Systematic searches were performed in PubMed, which includes Medline and PubMed Central and Science Direct.

The search strategies used to collect the data for this scoping review in each database are described as follow: (1) Medline and PubMed Central: (((“nano starch” OR nanostarch” OR starch nanocrystals” OR starch nanoparticles” OR “starch nanocarriers” OR “nano starch films” OR “starch nano biocomposites” OR “bionanocomposites films starch”) AND (pharmac* OR drug OR Drug Carriers [MH] OR medicine OR medication))). (2) Science Direct ((“nano starch” OR “nanostarch” OR “starch nanocrystals” OR “starch nanoparticles” OR “starch nanocarriers” OR “nano starch films” OR “starch nano biocomposites” OR “bionanocomposites films starch”).

Titles and abstracts of the retrieved articles were screened for eligibility, followed by full-text reading and data extraction of relevant records. Any study describing the utility of SNPs for pharmaceutical purposes, regardless of sources employed or production method or applicability, were included in this scoping review. Review articles and abstracts published in conferences and books were excluded, as well as, some other purposes (e.g. food processing and environmental applications). Further exclusions involved any study of SNPs that were applied in some stages of research method, but did not use SNPs as their main objective in the study.

2.2. Data extraction and analysis

The baseline characteristics of the included studies were collected: year and place of publication. In addition, specific information regarding SNPs were also extracted: starch source, producing method, type of SNPs used, pharmaceutical application, drying method and characterization assays. All the collected data were registered on a worksheet with the aid of Microsoft® Excel, version 16.38.

3. Results

The scoping review process identified 647 records. After the removal of duplicates, 565 records were excluded based on their title and abstract. Of the 82 records read in full, 37 studies fulfilled the eligibility criteria (Fig. 1). The studies excluded, after full-text reading and justification, are reported in Appendix A online. In addition, the percentages referred to throughout the text and figures, in the current and following sections, were calculated with reference to the total number of articles included in this scoping review ($n = 37$).

The included articles were mostly performed in Asia, especially in China (48.6%), followed by India (16.2%) and were published from 2007 to 2020. Authors from other countries have also published regarding the usage of SNPs in pharmaceutical sciences, such as Colombia, Malaysia, USA, and Taiwan (5.4%). Countries with even fewer publications (2.7%) carried out in this area included Brazil, Canada, Iran, Thailand, and United Arab Emirates. Most of the revised papers were published between 2016 and 2020 (70.3%).

Sixteen different sources of starch were described, in the studies. The most recurring starch was corn, representing 24.3% of all publications. This was followed by potato (10.8%) and then by waxy corn (8.1%). Bound together with an industrial polysaccharide preparation called soluble starch, this waxy type of corn is composed of nearly 100% amylopectin.

In regard to the obtaining methods used; 10 different techniques were identified. From among these techniques, the most recurrent was precipitation (31.6%), then, acid hydrolysis (21.1%) and then, emulsification cross-linking (15.8%) in the analyzed studies. Fig. 2 depicts all relevant data regarding year and place of publication, as well as the starch sources and SNPs obtaining methods.

The reviewed articles reported different pharmaceutical applications for such nanoparticle. These were then grouped into 5 different

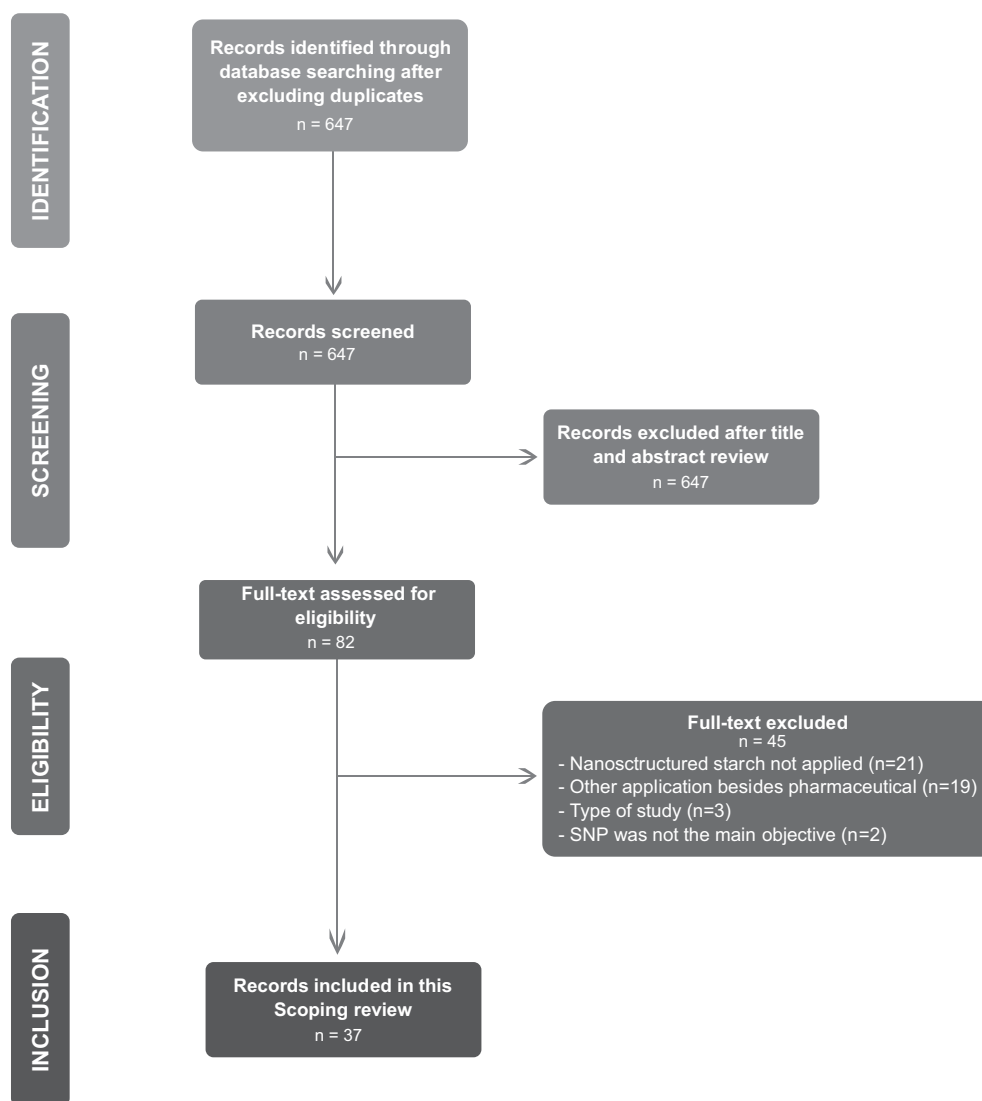


Fig. 1. Flowchart of this scoping review.

categories, according to the main objective, and reported in each study as follows: active pharmaceutical ingredient (API) delivery or encapsulation, enzymatic inhibition, Pickering emulsion and active encapsulation, adsorption and DNA precipitation.

Table 1 describes the results regarding the geographic and temporal distribution of the reviewed studies, as well as data on starch sources, processing methods, and pharmaceutical applications. More detailed information about all these aspects, and also about other characterization techniques, are explored by the revised research and are available in Appendix B.

The first category encompasses nanoparticles used to improve active's stability included substances such as probiotics, prebiotics, and oil blends and these were all classified as drug delivery. This corresponds to the 83.8% of the studies reviewed for SNPs as applied for developing delivery systems of API; this is regardless of the intended route of administration. The second category comprises SNPs being used as an enzyme inhibitor (5.4%). The third category included articles reporting the use of SNPs for emulsion stabilization, and later for use as a release system of active substances, were classified as Pickering emulsion and active encapsulation (5.4%). The remaining two categories of articles reported the use of SNPs as an agent for adsorption (2.7%) and DNA precipitation (2.7%). Fig. 3 shows the class of API used in the delivery or encapsulation systems developed with SNPs.

Turning to the findings that concern the characterization methods, a great variability was also observed. Techniques are chosen according to the proposed application to SNPs. In general, the reported methods sought to characterize the nanoparticles in relation to their structural and surface morphology, as well as, in some cases, to elucidate the types of interactions occurring between the SNPs and the coupled active substance.

4. Discussion

4.1. SNPs obtaining methods

The studies revised through this scoping review revealed a great variability, in some aspects, of considering the choice of starch source, the methods for obtaining, and the characterization techniques concerning the use of SNPs for pharmaceutical purposes.

Many plants store starch as an energy source, so this natural polymer can be obtained from different natural sources, such as grains, roots, tubers, vegetables and fruits [20]. It was identified that, among the plant sources used, cereals are the main source for obtaining SNPs. Furthermore, among these, corn is the most recurrent source (24.3%).

Native starch can be used in its natural form or undergo some physical, mechanical and/or chemical modifications [15,20]. A common

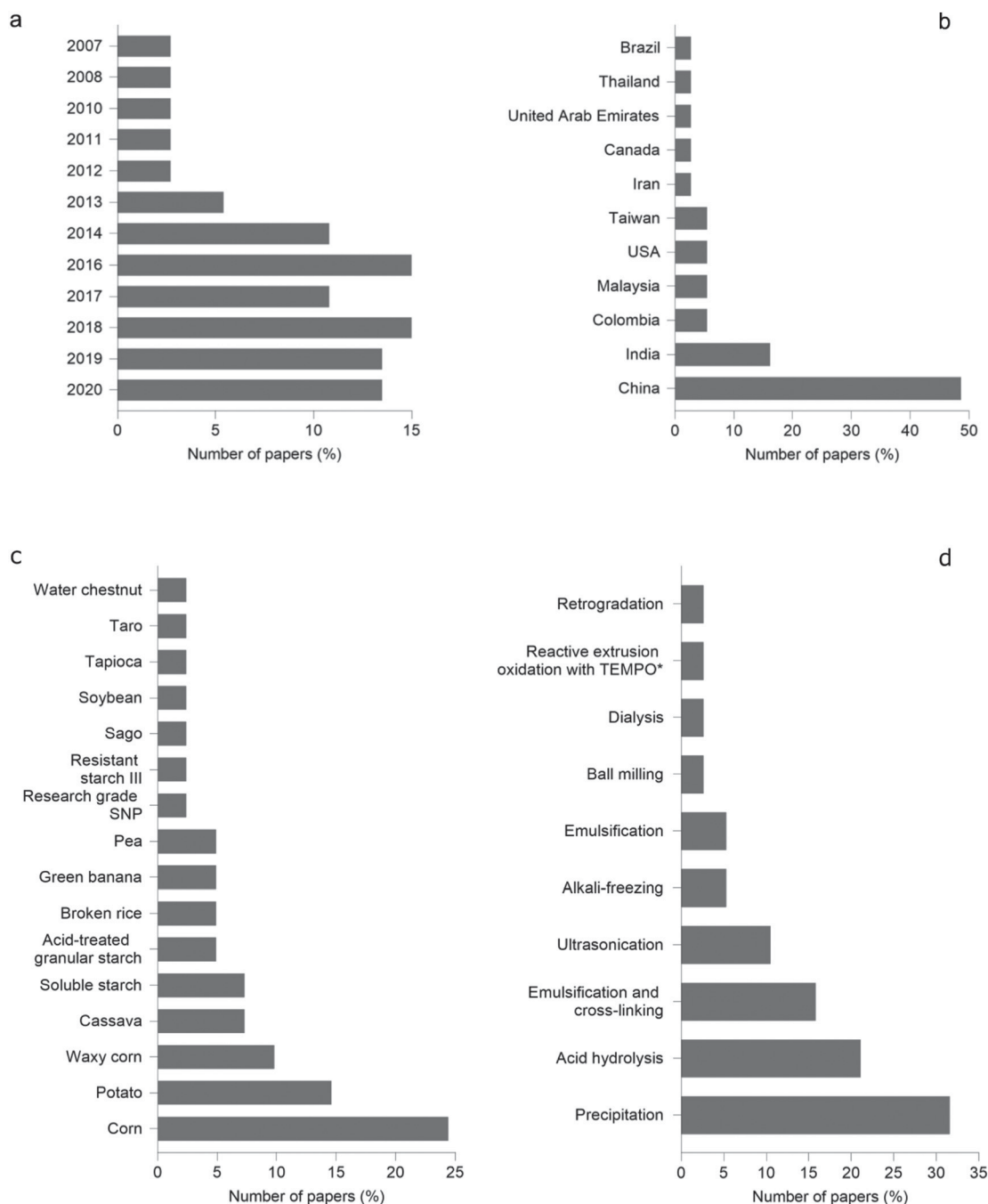


Fig. 2. Percentage of papers by year of publication (a), place of publication (b), starch source (c) and obtaining method (d). The percentages were calculated considering the number of papers included ($n = 37$). * (2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl.

structural starch modification is acetylation, in which the hydrophilic native starch is converted to hydrophobic starch acetate [3]. Among the revised articles, the reported structural changes include modification by acetylation (10.8%), and use of resistant starch (2.7%). Resistant starch differs from other types of starch due to its limitations in particle size and low surface-to-volume ratio. It does, however, have the advantage of being useful for colon-specific release because this type of starch is only degraded after reaching this portion of the gastrointestinal tract [9].

The variety of techniques for SNPs obtaining used in the reviewed studies is justified due to the diversification of sources and methods of preparation [11]. The use of physical or enzymatic methods associated with a hydrolysis step, for example, optimizes the process of SNPs

production, reducing reaction time [1] and increasing the yield of the nanometric material [8]. The diversification of SNPs obtaining methods is based on increasing production yields and minimizing the purification steps by adding a previous acid hydrolysis step [21]. The most used methods include precipitation, acid hydrolysis, emulsification and cross-linking, and ultrasonication [22].

Among the reviewed methods, precipitation comprised the largest number of publications, being applied to 31.6% of the reviewed studies. In this technique, a diluted polymer solution is added to a non-solvent or *vice versa*, thus, resulting in nanoscale polymer precipitation [23]. Another method, emulsification and cross-linking, was used to obtain SNPs in 15.8% of the studies. In this emulsification and cross-linking method (closely related to precipitation), a cross-linking agent is attached to

Table 1
Main characteristics of the included studies.

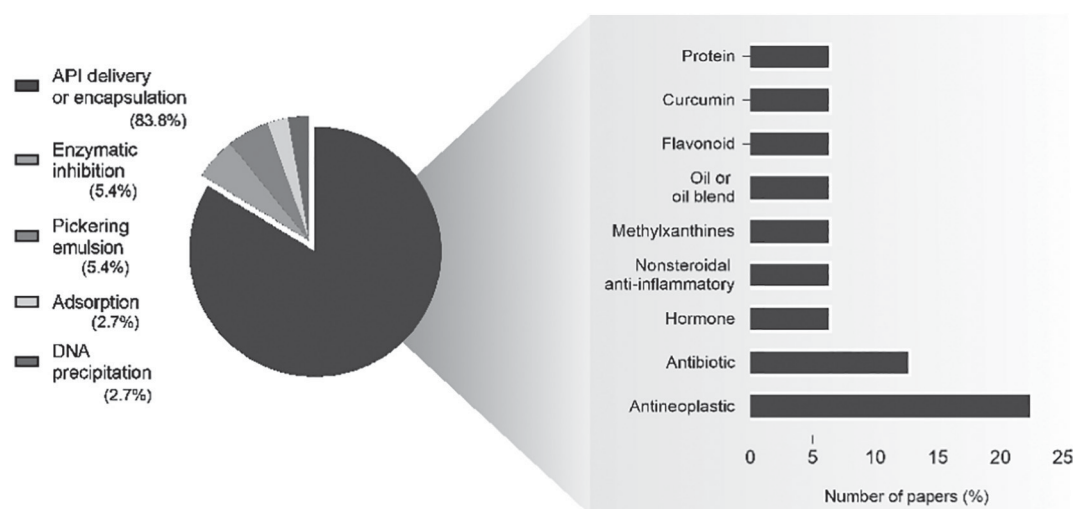
Author	Year	Country	Source	Method	Application
Liu	2020	China	Waxy corn	Precipitation	API delivery or encapsulation
Queiroz	2020	Brazil	Corn	Precipitation	API delivery or encapsulation
Qin	2020	China	Waxy corn	Ultrasonication	API delivery or encapsulation
Putro	2020	Taiwan	Potato	Acid hydrolysis and precipitation	API delivery or encapsulation
Nallasamy	2020	India	Corn	Precipitation	API delivery or encapsulation
Santoyo-Aleman	2019	Colombia	Green banana	Precipitation	API delivery or encapsulation
Sufi-Maragheh	2019	Iran	Corn	Alkali-freezing	Pickering emulsion and active encapsulation
Ahmad	2019	United Arab Emirates	Water chestnut	Ball milling	API delivery or encapsulation
Putro	2019	Taiwan	Potato	Acid hydrolysis and precipitation	API delivery or encapsulation
Xiao	2019	China	Broken rice	Acid hydrolysis	API delivery or encapsulation
Abidin	2018	Malaysia	Corn	Precipitation	Adsorption
Ding	2018	China	Resistant starch III	Emulsification and cross-linking	API delivery or encapsulation
Shao	2018	China	Taro	Emulsification	Pickering emulsion and active encapsulation
Acevedo-Guevara	2018	Colombia	Green banana	Precipitation	API delivery or encapsulation
Jiang	2018	China	Corn	Retrogradation and precipitation	Enzymatic inhibition
Charoenthai	2018	Thailand	Cassava	Acid hydrolysis	API delivery or encapsulation
Li	2017	China	Potato	Ultrasonication	API delivery or encapsulation
Liu	2017	China	Waxy corn	Ultrasonication	API delivery or encapsulation
Sadeghi	2017	USA	Corn	Precipitation	Improvement of curcumin stability
Ismail	2017	Malaysia	Corn	Precipitation	API delivery or encapsulation
Yang	2016	China	Waxy corn, tapioca and potato	Precipitation	Enzymatic inhibition
Bakrudeen	2016	India	Cassava, corn and potato	Acid hydrolysis	API delivery or encapsulation
Xiao	2016	China	Broken rice	Acid hydrolysis	API delivery or encapsulation
Shi	2016	China	Soluble starch	Emulsification and cross-linking	API delivery or encapsulation
Wang	2016	China	Acid-treated granular starch	Emulsification and cross-linking	API delivery or encapsulation
Hari	2016	India	Sago	Precipitation	API delivery or encapsulation
Zhou	2014	China	Acid-treated granular starch	Emulsification and cross-linking	API delivery or encapsulation
Sivapragasam	2014	USA	Soybean	Ultrasonication	API delivery or encapsulation
Yang	2014	China	Soluble starch	Emulsification	API delivery or encapsulation
Ip	2014	Canada	Research grade SNPs	Reactive extrusion oxidation with TEMPO ^a	DNA precipitation
Han	2013	China	Corn	Precipitation	API delivery or encapsulation
Zhang	2013	China	Corn	Alkali-freezing	API delivery or encapsulation
Likhitkar	2012	India	Soluble starch	Emulsification and cross-linking	API delivery or encapsulation
Lin	2011	China	Pea	Acid hydrolysis	API delivery or encapsulation
Zhang	2010	China	Pea	Acid hydrolysis	API delivery or encapsulation
Jain	2008	India	Potato	Emulsification and cross-linking	API delivery or encapsulation
Simi	2007	India	Cassava	Dialysis (DMSO)	API delivery or encapsulation

^a (2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl.

the nanoparticle, thus, enabling the improvement of surface properties and potentiating the adsorption of drugs or other active substances [24]. However, with the emulsification and cross-linking method, most of the obtained particles are relatively large, with size up to 1 µm [9].

In the chemical obtaining methods, starch structure is opened and dispersed through the addition of alkalis, acids or enzymes [15]. Acid

hydrolysis was used to synthesize SNPs in 21.1% of the reviewed articles, among which the most recurrent used acid was sulfuric acid (87.5% of articles reviewed). Such data can be justified since the preparation of SNPs by acid hydrolysis proves to be a simple and easy control method, although they are also related to some drawbacks, such as longer reaction time and lower yield [25].

**Fig. 3.** SNPs as carrier for different API. The percentages regarding all pharmaceutical application were calculated considering the number of papers included ($n = 37$).

Among the physical methods applied to obtain SNPs, ultrasonification represented 10.5% of all the techniques. In this case, changes in structure are attributed to a phenomenon called cavitation where the formation of microbubbles, which explode and propagate *via* sound waves in solution [26], produce enough energy to change the vibrational and molecular states of bulk materials [27]. Another recurring method, alkali-freezing (5.3%), uses low temperatures and a greater starch dissolution rate in alkaline solutions, allowing the intra- and intermolecular hydrogen bonds to be broken altering the carbohydrate structure [28].

4.2. Characterization techniques

The structural modifications applied to the starch particles alter their physical and chemical properties, thus, improving their applicability in pharmaceutical sciences [29]. Consequently, it is expected that the chosen characterization techniques are in accordance with the proposed objectives. This justifies the great variety of characterization methods found in this research.

In general, nanoparticles formulations require characterization in terms of size, surface load and size distribution [30]. One of these techniques, zeta-potential, applied in 48.6% of reviewed articles, evaluates the electrostatic distribution on the nanoparticles surface, measuring their stability, which is an especially relevant aspect in pharmaceutical products [31].

Since nanoparticles are defined as structures whose critical diameter is less than 100 nm [32], it is essential that they are characterized in terms of size, especially if used as drug delivery systems [20]. This is corroborated by the reviewed studies, since analysis performed in order to evaluate particle size or size distribution were performed in 81.1% of all revised articles.

Particle morphology and size were assessed by scanning electronic spectroscopy (SEM) in 54.1% of the studies and by transmission electronic spectroscopy (TEM) in 35.1%. SEM verification allows the characterization of material's surface morphology, mainly showing if there are any structural differences in the obtained nanoparticles [33].

To assess nanoparticle's the crystalline aspects, 56.8% of the studies carried out X-ray diffraction tests. In addition, the chemical interactions between the nanoparticles components and an eventual attached drug were verified using Fourier transformed infrared spectroscopy (FTIR) in 75.7% of studies. Chemical analysis such as FTIR and X-ray diffraction allows the identification of chemical modification in the glucose units due to the abundance of hydroxyl groups [20].

Other characterization tests, such as drug loading capacity and drug loading efficiency, respectively, express the proportion between drug and nanoparticles masses and the percentage of drug that is effectively associated with the particles. The drug loading assay indicates how the chemical and physical structure of the carrier is decisive for drug carrying. Conversely, drug loading efficiency is determined by the carrying process itself, the mass of drug added and other experimental variables. Thus, both parameters are of great importance in processes involving drug-carrying nanoparticles, so that 35.1% of the studies carried out loading capacity while drug loading efficiency assay of was performed in 43.2% of the studies [34].

4.3. *In vitro*, *in vivo* and cytotoxicity studies

The absorption of a drug from a pharmaceutical solid dosage form in oral administration firstly depends on the release, followed by the dissolution or solubilization of the API and finally on permeation [35]. For this reason, *in vitro* dissolution tests are of great relevance for evaluating the performance and quality of a pharmaceutical dosage forms. Among the analyzed studies in which the objective was to develop a drug delivery system or for encapsulation, all of them carried out dissolution tests *in vitro*. The pH conditions used in each test varied according to the type of drug release previously determined. As for the quantification of the released drug, most of them, 77.4%, performed UV-Vis spectroscopy.

In addition to the physico-chemical characterization and the dissolution profile, it is also indispensable to evaluate nanoparticles on their safety, especially regarding application in pharmaceutical field. Due to the small size, such particles have a large surface area, resulting in a greater reactivity when compared to larger elements. Therefore, nanoparticles have been subjected to *in vitro* and *in vivo* studies in order to investigate and characterize any possible toxicity mechanisms [30].

Although none of the analyzed articles performed cytotoxicity tests *in vivo*, 20% promoted *in vitro* tests. All of these did so by the 3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyl tetrazolium bromide (MTT) colorimetric test for cell viability and cytotoxicity, which reflects the integrity of the respiratory cell chain [36]. Among the human cell types used to evaluate *in vitro* cytotoxicity there were such as, HeLa cells, fibroblasts and Caco-2 cells. Different types of non-human fibroblast cell lines were also applied, namely mouse fibroblast L929, mouse embryonic fibroblast (MEF) and 7F2 mouse fibroblast [24,36–41].

4.4. Pharmaceutical applications

Among SNPs application for pharmaceutical purposes the use of these particles as API carriers (83.8%) represent the great majority of studies reviewed. Nanostructured drug delivery systems are able to minimize systemic adverse effects of medicines, directing and promoting a site-specific drug release [42]. Moreover, SNPs promote increased drug solubility, permeation in the gastrointestinal mucosa and the possibility of developing modified-release pharmaceutical dosage forms [43].

In the reviewed studies, antineoplastic drugs were most frequently used (22.6%) to develop drug delivery systems. One of the biggest drawbacks in terms of cancer treatment is still the lack of specificity of the available treatments to target tumor cells only, without injuring healthy tissues and cells. Nanoparticles have the potential to solve this issue, not only due to its high surface to volume-ratio but also because its electrical surface properties and number of shapes - enabling the attachment of a diversity of drugs and active substances [44]. In one of the reviewed studies, Likhitkar & Bajpai [45] explored the application of SNPs as magnetic nanocarriers for the delivery of cisplatin, a nephrotoxic drug used to treat solid epithelial tumors. Their findings showed that the use of cross-linked SNPs with magnetic material, combined with the application of a magnetic field, allowed specific delivery of cisplatin to the tumor, avoiding nephrotoxicity.

In two out of the thirty-seven reviewed studies (5.4%), the use of SNPs for the development of Pickering emulsions is addressed. These are emulsions in which the conventional use of surfactants is replaced by particulate emulsifiers of adequate dimensions and contact angle [46]. Pickering emulsion promotes great stability and prevents coalescence due to the stability it gives to emulsions but, unlike traditional surfactants, particulate emulsifiers are irreversibly adsorbed at the interface of the two immiscible liquids [31].

In addition to the effect of emulsion stabilization, Pickering emulsions also enable the development of emulsion-based drug delivery systems, which promote increased stability, dispersibility and bioavailability of the incorporated active ingredient [47]. This property was investigated by both studies that had access the development of Pickering emulsions, since they had demonstrated the use of Pickering emulsion on encapsulation and release of curcumin [31] and tea polyphenols [46].

Two reviewed papers (5.4%) explored the potential of SNPs as enzymatic inhibitors. The first study, by Jiang et al. [48], evaluated the effect of SNPs on α -amylase inhibition, which is one of the enzymes that metabolize starch into glucose, and, this enzyme is a therapeutic strategy to treat hyperglycemia caused by type 2 diabetes. In this study, it was demonstrated that spherical and polygonal SNPs could inhibit α -amylase. The authors further suggested that the inhibition, which was even more effective for polygonal SNPs, is due to substrate competition and also due to enzyme trapping in the structure of the SNPs [48].

The second study addressed the properties of enzyme inhibition on the enzyme tyrosinase. Tyrosinase is involved in the production of melanin and when overexpressed can cause skin disorders. Yang et al. [49] tested tyrosinase inhibiting activity of different types of SNPs including: hollow nanoparticles (HNPs), amylopectin nanoparticles (APNPs), corn starch nanoparticles (CSNPs) and tapioca starch nanoparticles (TSNPs). HNPs, CSNPs and TSNPs caused inhibition by a mixed mechanism, while APNPs promoted tyrosinase inhibition by a competitive mechanism.

Hence, it is noteworthy that SNPs have potential applications not only for the development of nanostructured systems, but also demonstrate to have themselves a therapeutic potential [49].

One reviewed study examined the effects of oxidized SNPs. Oxidized SNPs (oxy-SNPs) have the property of efficient urea removal due to their improved adsorption capacity, and this application was identified in 2.7% of the reviewed studies. Abidin et al. [50] used SNPs in a dialysate regeneration system, where it provides many active sites for urea fixation due to the greater surface area of this nanomaterial.

The final study in this scoping review (2.7%), examined SNPs that were used as a DNA precipitation agent, an unusual phenomenon that occurs between starch and DNA. Ip et al. [51] recovered DNA using SNPs by allowing the two to associate in aqueous phase followed by precipitation with ethanol (or comparable organic solvent) at room temperature.

4.5. Limitations of the study

As with any scoping review, our study has some limitations. Search strategies may not retrieve all the relevant literature in the field, since the search was performed on two online databases and no data was collected through manual research. However, these results robustly summarize the relevant applications of pharmaceutical purposes and identify the prominent obtaining methods and starch sources.

5. Conclusion

This scoping review revealed that the studies on the applications of SNPs in the pharmaceutical area present remarkable diversity of processes and pharmaceutical applications by combining natural sources of starch and simple methods. The modification of starch physical-chemical characteristics is an active area of research due to the benefits of the nanometric structures of this polysaccharide. The different characterization techniques applied demonstrate that tests can be carried out to determine the presence, efficiency and applicability of SNPs. Future studies should also assess SNPs safety through *in vivo* assays and more robustly designed studies, in order to provide accurate information about what variables may affect important SNPs properties for pharmaceutical applications.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.03.061>.

CRediT authorship contribution statement

Aline Caldonazo and Susana Leao Almeida: Conceptualization, Methodology, Validation, Formal analysis, Investigation, Writing – Original Draft, Visualization. **Aline F. Bonetti:** Methodology, Validation, Formal analysis, Writing – Original Draft, Visualization. **Raul Edison Luna Lazo:** Writing – Review & Editing, Visualization. **Mariana Mengarda:** Writing – Review & Editing, Visualization. **Fabio Seigi Murakami:** Conceptualization, Writing – Review & Editing, Visualization, Supervision.

Declaration of competing interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgments

This research was supported by the Brazilian Agency CAPES (Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel). Additionally, the authors gratefully acknowledge the Program of Postgraduate in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Parana, for allowing us to perform this study.

References

- [1] J.H. Kim, D.H. Park, J.Y. Kim, Effect of heat-moisture treatment under mildly acidic condition on fragmentation of waxy maize starch granules into nanoparticles, *Food Hydrocoll.* 63 (2017) 59–66, <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.08.018>.
- [2] C.M. Patel, M. Chakraborty, Z.V.P. Murthy, Fast and scalable preparation of starch nanoparticles by stirred media milling, *Adv. Powder Technol.* 27 (2016) 1287–1294, <https://doi.org/10.1016/j.apt.2016.04.021>.
- [3] L. Acevedo-Guevara, L. Nieto-Suaza, L.T. Sanchez, M.I. Pinzon, C.C. Villa, Development of native and modified banana starch nanoparticles as vehicles for curcumin, *Int. J. Biol. Macromol.* 111 (2018) 498–504, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.063>.
- [4] J. Zhou, J. Tong, X. Su, L. Ren, Hydrophobic starch nanocrystals preparations through crosslinking modification using citric acid, *Int. J. Biol. Macromol.* 91 (2016) 1186–1193, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.06.082>.
- [5] Y. Qin, C. Liu, S. Jiang, L. Xiong, Q. Sun, Characterization of starch nanoparticles prepared by nanoprecipitation: influence of amylose content and starch type, *Ind. Crop. Prod.* 87 (2016) 182–190, <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.04.038>.
- [6] H. Rostamabadi, S.R. Falsafi, S.M. Jafari, Starch-based nanocarriers as cutting-edge natural cargos for nutraceutical delivery, *Trends Food Sci. Technol.* 88 (2019) 397–415, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.04.004>.
- [7] A. Shi, D. Li, H. Liu, B. Adhikari, Q. Wang, Effect of drying and loading methods on the release behavior of ciprofloxacin from starch nanoparticles, *Int. J. Biol. Macromol.* 87 (2016) 55–61, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.02.038>.
- [8] S. Miskeen, E.Y. Park, J.Y. Kim, Controlled fragmentation of starch into nanoparticles using a dry heating treatment under mildly acidic conditions, *Int. J. Biol. Macromol.* 123 (2019) 810–816, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.072>.
- [9] Y. Ding, Q. Lin, J. Kan, Development and characteristics nanoscale retrograded starch as an encapsulating agent for colon-specific drug delivery, *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 171 (2018) 656–667, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.08.007>.
- [10] L. Ren, Q. Wang, X. Yan, J. Tong, J. Zhou, X. Su, Dual modification of starch nanocrystals via crosslinking and esterification for enhancing their hydrophobicity, *Food Res. Int.* 87 (2016) 180–188, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.07.007>.
- [11] L. Dai, C. Li, J. Zhang, F. Cheng, Preparation and characterization of starch nanocrystals combining ball milling with acid hydrolysis, *Carbohydr. Polym.* 180 (2018) 122–127, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.10.015>.
- [12] C. Qiu, Y. Hu, Z. Jin, D.J. McClements, Y. Qin, X. Xu, J. Wang, A review of green techniques for the synthesis of size-controlled starch-based nanoparticles and their applications as nanodelivery systems, *Trends Food Sci. Technol.* 92 (2019) 138–151, <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.08.007>.
- [13] H.Y. Kim, S.S. Park, S.T. Lim, Preparation, characterization and utilization of starch nanoparticles, *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 126 (2015) 607–620, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.11.011>.
- [14] S.H. Mahmoudi Najafi, M. Baghaie, A. Ashori, Preparation and characterization of acetylated starch nanoparticles as drug carrier: ciprofloxacin as a model, *Int. J. Biol. Macromol.* 87 (2016) 48–54, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.02.030>.
- [15] M.A. El-Sheikh, New technique in starch nanoparticles synthesis, *Carbohydr. Polym.* 176 (2017) 214–219, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.08.033>.
- [16] N. Ji, S. Ge, M. Li, Y. Wang, L. Xiong, L. Qiu, X. Bian, C. Sun, Q. Sun, Effect of annealing on the structural and physicochemical properties of waxy rice starch nanoparticles: effect of annealing on the properties of starch nanoparticles, *Food Chem.* 286 (2019) 17–21, <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.01.205>.
- [17] Joanna Briggs Institute, Reviewers' Manual, Methodology for JBI scoping reviews, Australia (2015) 2015.
- [18] D. Moher, D. Liberati, A. Tetzlaff, J. Altman, Preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analyses: the PRISMA statement (reprinted from *annals of internal medicine*), *Phys. Ther.* 89 (2009) 873–880.
- [19] J. Higgins, J.P.T. Thomas, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 6.0, 2019.
- [20] M. Odeniyi, O. Omotoso, A. Adepoju, K. Jaiyeoba, Starch nanoparticles in drug delivery: a review, *Polym. Med.* 48 (2019) 41–45, <https://doi.org/10.17219/pim/99993>.
- [21] S. Boufi, S. Bel Haaj, A. Magnin, F. Pignon, M. Impéror-Clerc, G. Mortha, Ultrasonic assisted production of starch nanoparticles: structural characterization and mechanism of disintegration, *Ultrason. Sonochem.* 41 (2018) 327–336, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2017.09.033>.
- [22] N.S. Ismail, S.C.B. Gopinath, Enhanced antibacterial effect by antibiotic loaded starch nanoparticle, *J. Assoc. Arab Univ. Basic Appl. Sci.* 24 (2017) 136–140, <https://doi.org/10.1016/j.jaubas.2016.10.005>.
- [23] Y. Farrag, W. Ide, B. Montero, M. Rico, S. Rodríguez-Llamazares, L. Barral, R. Bouza, Preparation of starch nanoparticles loaded with quercetin using nanoprecipitation technique, *Int. J. Biol. Macromol.* 114 (2018) 426–433, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.134>.
- [24] J. Yang, Y. Huang, C. Gao, M. Liu, X. Zhang, Fabrication and evaluation of the novel reduction-sensitive starch nanoparticles for controlled drug release, *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 115 (2014) 368–376, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.12.007>.

- [25] A. Mohammad Amini, S.M.A. Razavi, A fast and efficient approach to prepare starch nanocrystals from normal corn starch, *Food Hydrocoll.* 57 (2016) 132–138, <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.01.022>.
- [26] Y. Chang, X. Yan, Q. Wang, L. Ren, J. Tong, J. Zhou, Influence of ultrasonic treatment on formation of amylose nanoparticles prepared by nanoprecipitation, *Carbohydr. Polym.* 157 (2017) 1413–1418, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.11.019>.
- [27] S. Bera, D. Mondal, A role for ultrasound in the fabrication of carbohydrate-supported nanomaterials, *J. Ultrasound.* 22 (2019) 131–156, <https://doi.org/10.1007/s40477-019-00363-8>.
- [28] Z. Zhang, H. Shan, J. Sun, Y. Weng, X. Wang, J. Xiong, L. Chen, X. Chen, Facile preparation of corn starch nanoparticles by alkali-freezing treatment, *RSC Adv.* 3 (2013) 13406–13411, <https://doi.org/10.1039/c3ra41610k>.
- [29] C.E. McNamee, Y. Sato, B. Wieve, I. Furikado, A. Marefati, T. Nylander, M. Kappl, M. Rayner, Rice starch particle interactions at air/aqueous interfaces-effect of particle hydrophobicity and solution ionic strength, *Front. Chem.* 6 (2018) 1–15, <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00139>.
- [30] P.M. Carvalho, M.R. Felício, N.C. Santos, S. Gonçalves, M.M. Domingues, Application of light scattering techniques to nanoparticle characterization and development, *Front. Chem.* 6 (2018) 1–17, <https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00237>.
- [31] P. Sufi-Maragheh, N. Nikfarjam, Y. Deng, N. Taheri-Qazvini, Pickering emulsion stabilized by amphiphilic pH-sensitive starch nanoparticles as therapeutic containers, *Colloids Surf. B: Biointerfaces* 181 (2019) 244–251, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.05.046>.
- [32] B.S. Butola Shahid-ul-Islam, D. Verma, Facile synthesis of chitosan-silver nanoparticles onto linen for antibacterial activity and free-radical scavenging textiles, *Int. J. Biol. Macromol.* 133 (2019) 1134–1141, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.04.186>.
- [33] R. Chadha, S. Bhandari, Drug-excipient compatibility screening-role of thermoanalytical and spectroscopic techniques, *J. Pharm. Biomed. Anal.* 87 (2014) 82–97, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.06.016>.
- [34] D. Press, High Drug-Loading Nanomedicines : Progress , Current Status , and Prospects, 2017 4085–4109.
- [35] FDA, Dissolution Testing and Acceptance Criteria for Immediate-Release Solid Oral Dosage Form Drug Products Containing High Solubility Drug Substances Guidance for Industry, Fda, 2018 , August <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
- [36] J.N. Putro, S. Ismadji, C. Gunarto, F.E. Soetaredjo, Y.H. Ju, Effect of natural and synthetic surfactants on polysaccharide nanoparticles: hydrophobic drug loading, release, and cytotoxic studies, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 578 (2019) <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.123618>.
- [37] Q. Liu, W. Cai, T. Zhen, N. Ji, L. Dai, L. Xiong, Q. Sun, Preparation of debranched starch nanoparticles by ionic gelation for encapsulation of epigallocatechin gallate, *Int. J. Biol. Macromol.* 161 (2020) 481–491, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.06.070>.
- [38] Y. Qin, L. Xue, Y. Hu, C. Qiu, Z. Jin, X. Xu, J. Wang, Green fabrication and characterization of debranched starch nanoparticles via ultrasonication combined with recrystallization, *Ultrason. Sonochem.* 66 (2020), 105074, <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2020.105074>.
- [39] J.N. Putro, S. Ismadji, C. Gunarto, F.E. Soetaredjo, Y.H. Ju, A study of anionic, cationic, and nonionic surfactants modified starch nanoparticles for hydrophobic drug loading and release, *J. Mol. Liq.* 298 (2020), 112034, <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.112034>.
- [40] X. Zhang, J. Huang, P.R. Chang, J. Li, Y. Chen, D. Wang, J. Yu, J. Chen, Structure and properties of polysaccharide nanocrystal-doped supramolecular hydrogels based on Cyclodextrin inclusion, *Polymer (Guildf)* 51 (2010) 4398–4407, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2010.07.025>.
- [41] H. Xiao, T. Yang, Q. Lin, G.Q. Liu, L. Zhang, F. Yu, Y. Chen, Acetylated starch nanocrystals: preparation and antitumor drug delivery study, *Int. J. Biol. Macromol.* 89 (2016) 456–464, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.037>.
- [42] M.E. El-Naggar, M.H. El-Rafie, M.A. El-sheikh, G.S. El-Feky, A. Hebeish, Synthesis, characterization, release kinetics and toxicity profile of drug-loaded starch nanoparticles, *Int. J. Biol. Macromol.* 81 (2015) 718–729, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.09.005>.
- [43] Y. Liu, P. Wang, C. Sun, J. Zhao, Y. Du, F. Shi, N. Feng, Bioadhesion and enhanced bioavailability by wheat germ agglutinin-grafted lipid nanoparticles for oral delivery of poorly water-soluble drug bufalin, *Int. J. Pharm.* 419 (2011) 260–265, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2011.07.019>.
- [44] R. Singh, Nanotechnology based therapeutic application in cancer diagnosis and therapy, *Biotech.* 3 (9) (2019) 1–29, <https://doi.org/10.1007/s13205-019-1940-0>.
- [45] S. Likhitkar, A.K. Bajpai, Magnetically controlled release of cisplatin from superparamagnetic starch nanoparticles, *Carbohydr. Polym.* 87 (2012) 300–308, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.07.053>.
- [46] P. Shao, H. Zhang, B. Niu, W. Jin, Physical stabilities of taro starch nanoparticles stabilized Pickering emulsions and the potential application of encapsulated tea polyphenols, *Int. J. Biol. Macromol.* 118 (2018) 2032–2039, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.07.076>.
- [47] Q. Huang, H. Yu, Q. Ru, Bioavailability and delivery of nutraceuticals using nanotechnology, *J. Food Sci.* 75 (2010) 50–57, <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2009.01457.x>.
- [48] S. Jiang, M. Li, R. Chang, L. Xiong, Q. Sun, In vitro inhibition of pancreatic α -amylase by spherical and polygonal starch nanoparticles, *Food Funct.* 9 (2018) 355–363, <https://doi.org/10.1039/c7fo01381g>.
- [49] J. Yang, R. Chang, S. Ge, M. Zhao, C. Liang, L. Xiong, Q. Sun, The inhibition effect of starch nanoparticles on tyrosinase activity and its mechanism, *Food Funct.* 7 (2016) 4804–4815, <https://doi.org/10.1039/c6fo01228k>.
- [50] M.N.Z. Abidin, P.S. Goh, A.F. Ismail, N. Said, M.H.D. Othman, H. Hasbullah, M.S. Abdullah, B.C. Ng, S.H.S.A. Kadir, F. Kamal, Highly adsorptive oxidized starch nanoparticles for efficient urea removal, *Carbohydr. Polym.* 201 (2018) 257–263, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.08.069>.
- [51] A.C.F. Ip, T.H. Tsai, I. Khimji, P.J.J. Huang, J. Liu, Degradable starch nanoparticle assisted ethanol precipitation of DNA, *Carbohydr. Polym.* 110 (2014) 354–359, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.04.007>.