

## *Neocarya macrophylla* (Chrysobalanaceae): Review of taxonomy, ethnobotany, phytochemistry and biological activities

## *Neocarya macrophylla* (Chrysobalanaceae): Revisão sobre taxonomia, etnobotânica, fitoquímica e actividades biológicas

Amina Jega Yusuf<sup>1</sup> , Musa Ismail Abdullahi<sup>1</sup> , Abubakar Alhaji Muhammad<sup>2</sup> , Kasimu Ghandi Ibrahim<sup>3,4</sup> , Hajara Adamu Wasagu<sup>5</sup> , Florencia Z. Bräuning<sup>6</sup> , Gabrielle Bangay<sup>6,7</sup> , & Patrícia Rijo<sup>6,8</sup>

**Keywords:** *Neocarya macrophylla*, analgesic, anti-inflammatory, antimicrobial, antioxidant

**Palavras-chave:** *Neocarya macrophylla*, analgésico, anti-inflamatório, antimicrobiano, antioxidante

### To Cite:

Yusuf, A. J., et al. (2024) *Neocarya macrophylla* (Chrysobalanaceae): Review of taxonomy, ethnobotany, phytochemistry and biological activities. *Biomedical and Biopharmaceutical Research*, 21(1), 87-108.

[10.19277/bbr.21.1.331](https://doi.org/10.19277/bbr.21.1.331)

1 - Department of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Usmanu Danfodiyo University, Sokoto, Nigeria

2 - Department of Pharmaceutical and Medicinal Chemistry, Ahmadu Bello University, Zaria, Nigeria

3 - Department of Physiology, Faculty of Basic Medical Sciences, College of Health Sciences, Usmanu Danfodiyo University, Sokoto, Nigeria

4 - Department of Basic Medical and Dental Sciences, Faculty of Dentistry, Zarqa University, Jordan

5 - Department of Biology, Shehu Shagari College of Education, Sokoto, Nigeria

6 - CBIOS - Research Center for Biosciences & Health Technologies, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisbon, Portugal

7 - Universidad de Alcalá de Henares. Facultad de Farmacia, Departamento de Ciencias Biomédicas, Alcalá de Henares, Madrid, Spain

8 - Research Institute for Medicines (iMED, Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Correspondence to / Correspondência a:  
amina.yusuf@udusok.edu.ng;  
patricia.rijo@ulusofona.pt

Received / Recebido: 14/12/2023  
Accepted / Aceite: 29/03/2024

### Abstract

The *Neocarya macrophylla* plant is used traditionally for food, medicinal, spiritual and industrial purposes. It is also used as a soap, dye, glue, fodder, termite repellent, firewood and for structural materials. Few studies on the physicochemical, nutritional content, phytochemical and pharmacological activities have validated the benefits of *N. macrophylla* to humanity as a food, in cosmetics or pharmaceutical products. The major bioactive constituents identified in the plant so far are steroids and flavonoids, such as, stigmaterol, quercetin, catechin and its related glycosides, as well as glucosamines. Extracts of the plant have shown good antivenom, antimicrobial, analgesic, anti-inflammatory, antimycobacterial, anthelmintic and antioxidant activities. Acute toxicity studies have confirmed the plant to be toxic. More studies on the plant are required in order to exploit other biological activities as claimed by traditional healers and also to isolate more bioactive compounds. In addition, the safety and tolerability assessment of *N. macrophylla* should be undertaken due to its widespread usage.

### Resumo

*Neocarya macrophylla* é usada tradicionalmente para fins alimentares, medicinais, espirituais e industriais. Também é utilizada como sabão, corante, cola, forragem, repelente de térmitas, lenha e como material estrutural. Existem poucos estudos sobre o conteúdo físico-químico, nutricional, fitoquímico e atividades farmacológicas que validem os benefícios de *N. macrophylla* para a humanidade como alimento, em cosméticos e produtos farmacêuticos. Os principais constituintes bioativos identificados na planta até agora são esteróides e flavonóides (tais como estigmasterol, quercetina, catequina e os seus glicosídeos relacionados, assim como glucosaminas). Os extratos das plantas mostraram boas atividades antiveneno, antimicrobiana, analgésica, anti-inflamatória, antimicobacteriana, anti-helmíntica e antioxidante. Estudos de toxicidade aguda confirmaram que a planta é tóxica. São necessários mais estudos sobre a planta para explorar outras atividades biológicas, alegadas por curandeiros tradicionais, e também para isolar mais compostos bioativos. Além disto, a avaliação da segurança e da tolerabilidade de *N. macrophylla* deve ser efetuada devido à sua utilização generalizada.

## Introduction

Medicinal plants have been a major source of therapeutic agents since time immemorial (1). Ethnobotany is a discipline which studies the interrelationship between people and plants, historically and cross-culturally, particularly focusing on the role of plants in human culture and practices, how humans have used and modified plants and how they represent them in their systems of knowledge (2). Thus, the documentation of plant use related to health, mostly about medicinal plants, and for food, are predominant in ethnobotanical research (2).

*Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White (formerly *Parinari macrophylla* Sabine) is a West African species commonly known as gingerbread plum, which belongs to the Chrysobalanaceae family (3). The plant has found a variety of applications as a food, medicine, for spiritual and industrial uses, as well as a dye, glue, fodder, soap, termite repellent (in Gambia), firewood and for structural materials (4,5). An extensive literature search on *N. macrophylla* revealed that there was no critical review on the therapeutic applications of the plant; hence, in this article, we report herein, the ethnobotany, taxonomical, phytochemical and pharmacological activities of *N. macrophylla* as a food, cosmetic and pharmaceutical product.

## Materials and Methods

Scientific data bases, such as PubMed, Science Direct, Google Scholar, Sci-finder, ResearchGate, academia.edu were searched for relevant literature using the following keywords: "*Neocarya macrophylla*" OR "*Parinari macrophylla*" AND "research work done" OR "isolation of compounds" AND "pharmacological studies". Relevant articles were selected and ChemDraw version 12 was used to draw the chemical structures.

**Abbreviations:** *N. macrophylla* – *Neocarya macrophylla*; FT-IR – Fourier Transform Infrared; MIC – Minimum Inhibitory Concentration; MBC – Minimum Bactericidal Concentration; MFC – Minimum Fungicidal Concentration; PLA<sub>2</sub> - Phospholipase A<sub>2</sub>; *N. nigricollis* – *Naja nigricollis*; IC<sub>50</sub> - Half-maximal inhibitory concentration; LD<sub>50</sub> - Median lethal dose; MRSA - Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*; VRE - Vancomycin-Resistant *enterococci*

## Introdução

As plantas medicinais têm sido uma fonte importante de agentes terapêuticos desde os primórdios (1). A etnobotânica é uma disciplina que estuda a inter-relação entre as pessoas e estas plantas, histórica e transculturalmente, em particular, o papel das plantas na cultura e nas práticas humanas, a forma como os seres humanos utilizaram e modificaram as plantas e como as representam nos seus sistemas de conhecimento (2). Portanto, a documentação de usos de plantas relacionados com a saúde, principalmente das plantas medicinais e das que consumimos como alimento, são predominantes na investigação etnobotânica (2).

*Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White (anteriormente *Parinari macrophylla* Sabine) é uma espécie da África Ocidental vulgarmente conhecida como ameixa de gengibre que pertence à família Chrysobalanaceae (3). A planta é usada numa variedade de aplicações, tais como alimento, medicamento, com fins espirituais e industriais, assim como sabão, corante, cola, forragem, repelente de térmitas (na Gâmbia), lenha e materiais estruturais (4,5). Uma pesquisa bibliográfica extensa sobre a *N. macrophylla* revelou que não existe uma revisão crítica sobre as aplicações terapêuticas da planta; por isso, neste artigo, reportamos as atividades etnobotânicas, taxonómicas, fitoquímicas e farmacológicas de *N. macrophylla* como alimento, nos cosméticos e produtos farmacêuticos.

## Material e Métodos

Bases de dados científicas, como PubMed, Science Direct, Google Scholar, Sci-finder, ResearchGate, e academia.edu, foram utilizadas para as pesquisas de literatura relevante. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: "*Neocarya macrophylla*" OU "*Parinari macrophylla*" E "research work done" OU "isolation of compounds" E "pharmacological studies". Artigos relevantes foram selecionados e ChemDraw versão 12 foi utilizado para desenhar as estruturas químicas.

**Abreviaturas:** *N. macrophylla* – *Neocarya macrophylla*; FT-IR – Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier; MIC – Concentração Mínima Inibitória; MBC - Concentração Bactericida Mínima; MFC - Concentração Fungicida Mínima; PLA<sub>2</sub> - Fosfolipase A<sub>2</sub>; *N. nigricollis* – *Naja nigricollis*; IC<sub>50</sub> - Concentração Inibitória Média; LD<sub>50</sub> - Dose Letal Mediana; MRSA - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; VRE - *enterococci* resistente à vancomicina

## Results and Discussion

### Botanical description

*Neocarya* Prance ex F. White is a genus in the Chrysobalanaceae family, as described by Prance ex White in 1976 and contains the species *N. macrophylla* (Figure 1) native only to western and central Africa, from Senegal to Nigeria and South Sudan (6-7). The plant family is composed of 17 genera and about 525 species that are mainly woody plants, shrubs and trees, mostly found in tropical and subtropical regions (8). The wood has little advantage over other types of wood due to high silica content, while most of the species have edible fruits (9,10). Flowers are seen almost all year round, but most commonly in the second part of the dry season (4).

### Scientific classification

Kingdom: Plantae  
Phylum: Magnoliophyta  
Class: Angiospermae  
Category: Fabids  
Order: Malpighiales  
Family: Chrysobalanaceae  
Genus: *Neocarya*  
Species: *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White

### Common names

English: Gingerbread plum or Neou oil tree  
Hausa: Gawasa or Farar rura  
Fulfulde: Naawdi  
Nupe: Kobenci



## Resultados e Discussão

### Descrição botânica

*Neocarya* Prance ex F. White é um gênero da família Chrysobalanaceae, descrito por Prance ex White em 1976, e contém apenas a espécie *N. macrophylla* (Figura 1) nativa da África ocidental e central, do Senegal à Nigéria e ao Sudão do Sul (6-7). A família das plantas é composta por 17 gêneros e cerca de 525 espécies que são principalmente plantas lenhosas, arbustos e árvores que se encontram sobretudo em regiões tropicais e subtropicais (8). A sua madeira tem poucas vantagens em relação a outros tipos de madeira devido ao elevado teor de sílica, enquanto que a maioria das espécies tem frutos comestíveis (9,10). São observadas flores durante quase todo o ano, mas mais frequentemente na segunda parte da estação seca (4).

### Classificação científica

Reino: Plantae  
Filo: Magnoliophyta  
Classe: Angiospermae  
Categoria: Fabáceas  
Ordem: Malpighiales  
Família: Chrysobalanaceae  
Gênero: *Neocarya*  
Espécie: *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White

### Nomes comuns

Português: Ameixa de gengibre ou árvore de óleo de Neou  
Hausa: Gawasa ou Farar rura  
Fulfulde: Naawdi  
Nupe: Kobenci

**Figure 1** - *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F.White (Chrysobalanaceae)

Source: JIRCAS photo by Rellchi Miura

**Figura 1** - *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F.White (Chrysobalanaceae)

Fonte: Foto do JIRCAS por Rellchi Miura

### Morphology

*N. macrophylla* is a shrub or small tree that grows to 6 – 10 m high. It usually has a bole with short branches that are twisted with an open crown (4). The fruit (Figure 2) is an ellipsoid drupe, glabrous, yellowish-brown with grey warts on the surface. It is 4 – 5 cm long and 2.5 – 3.5 cm across, with a hard stone embedded in a thick pulp. The bark is fissured or rough and appears thick and brittle with blackish and red slash. The stems are densely pubescent russet-brown in colour. The plant has stipules which are linear in the leaf axils.

### Morfologia

*N. macrophylla* é um arbusto ou uma pequena árvore que cresce até 6 - 10 m de altura. Tem geralmente um tronco com ramos curtos e retorcidos com uma coroa aberta (4). O fruto (Figura 2) é uma drupa elipsoide, glabra, castanho-amarelada com verrugas cinzentas na superfície e tem 4 - 5 cm de comprimento e 2,5 - 3,5 cm de diâmetro com um caroço duro envolvido por uma polpa espessa. A casca é fissurada ou rugosa e tem um aspecto espesso e quebradiço, com barras pretas e vermelhas. Os caules são densamente pubescentes de cor castanho-avermelhada. A planta tem estípulas que são lineares nas axilas foliares.



**Figure 2** - Fruit (a) and seeds (b) of *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F.White (Chrysobalanaceae);  
Source: JIRCAS photo by Rellchi Miura

**Figura 2** - Fruto (a) e sementes (b) de *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F.White (Chrysobalanaceae);  
Fonte: Foto do JIRCAS por Rellchi Miura



**Figure 3** - Leaves of *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F.White (Chrysobalanaceae);  
Source: JIRCAS photo by Rellchi Miura

**Figura 3** - Folhas de *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F.White (Chrysobalanaceae);  
Fonte: Foto do JIRCAS por Rellchi Miura

The leaves (Figure 3) are alternate, ovate or elliptic and they are 10 – 25 cm long and 5 – 15 cm across, coriaceous and downy beneath. They have a blade with a rounded and sometimes acuminate apex and cordate or rounded base (11). *N. macrophylla* nerves are pinnate, midrib brown and downy on both surfaces, with 13 – 20 pairs of prominent lateral nerves fusing near the apex. The petiole is thick and 3 – 7 mm long, brown, tomentose with two small glands at the top up to 30 cm long. Flowers are tomentose except for the five white to pink petals that are 12 – 20 mm in diameter (4, 11).

#### *Habitat and Distribution*

*N. macrophylla* grows in fringing forests and forest edges in the Sudanese and Guinean lowlands on sandy soils. The trees also grow in arid and semiarid regions of the western part of Africa and Central America, particularly Panama (3). The plant is widely distributed along coastal savannahs from Senegal to Liberia, woody savannahs of southern Mali, Niger and northern Nigeria (3).

#### **Traditional uses of *N. macrophylla***

##### *Use as food*

The fruits and the kernels inside the seeds of *N. macrophylla* are eaten fresh or boiled with cereal. A tangy tasting gruel is made from the fruits by pounding it in water to form a colourful red liquid, which can be thickened with flour (either from maize or cassava). The gingerbread nuts are usually roasted and eaten like cashews or almonds. The nuts are also consumed as snacks or mixed into dishes and sometimes are pressed to obtain cooking oil (12, 13). The fruits are used to prepare fragrant syrups that are used to make strong fruit juices (3). In Sierra-Leone, Senegal and northern Nigeria, the fruits are a popular treat among the people, where they are sold in the local markets. The flesh of the fruits is soft and yellowish when fresh with distinct and peculiar flavour while the rind from the fresh fruits is used to impart a pleasant scent in ointments (5).

As folhas (Figura 3) são alternadas, ovadas ou elípticas, com 10 - 25 cm de comprimento e 5 - 15 cm de diâmetro, coriáceas e aveludadas por baixo. Existe uma lâmina com um ápice redondo e por vezes acuminado e uma base cordada ou arredondada (11). As nervuras da *N. macrophylla* são pinadas, a nervura central é castanha e aveludada em ambas as superfícies, com 13 a 20 pares de nervuras laterais proeminentes que se fundem perto do ápice. O pecíolo é espesso e tem 3 - 7 mm de comprimento, castanho, tomentoso com duas pequenas glândulas no topo até 30 cm de comprimento. As flores são tomentosas, exceto cinco pétalas brancas cor-de-rosa que têm 12 - 20 mm de diâmetro (4, 11).

#### *Habitat e distribuição*

*N. macrophylla* cresce em florestas marginais e periferia de florestas nas terras baixas do Sudão e da Guiné em solos arenosos. As árvores também crescem em regiões áridas e semiáridas da parte ocidental de África e da América Central, particularmente no Panamá (3). A planta é amplamente distribuída ao longo das savanas costeiras do Senegal à Libéria, savanas lenhosas do sul do Mali, Níger e norte da Nigéria (3).

#### **Usos tradicionais da *N. macrophylla***

##### *Uso como alimento*

Os frutos e o miolo das sementes de *N. macrophylla* são consumidos frescos ou cozidos com cereais. Com os frutos faz-se uma papa de sabor picante, esmagando-os em água para formar um líquido vermelho colorido que pode ser engrossado com farinha (de milho ou de mandioca). As ameixas de gengibre são geralmente torradas e comidas como castanhas de cajú ou amêndoas. Também são consumidas como petiscos ou misturadas em pratos e, por vezes, algumas são prensadas para obter óleo de cozinha (12, 13). Os frutos são utilizados para preparar xaropes perfumados que por sua vez são utilizados para fazer sumos de fruta fortes (3). Na Serra Leoa, no Senegal e no norte da Nigéria, os frutos são uma iguaria popular entre o povo, onde são vendidos nos mercados locais. A polpa dos frutos é macia e amarelada quando fresca, com um sabor distinto e peculiar, enquanto que a casca dos frutos frescos é utilizada para conferir um aroma agradável à pomadas (5).

### Use as medicine

*N. macrophylla* is used extensively in the Northern parts of Nigeria in ethno-medicine to treat numerous diseases such as asthma, skin infections, wounds, dysentery, inflammations, pulmonary troubles, ear and eye infections (5, 14). The stem bark is used to treat conjunctivitis, pain, tooth decay, breathing disorders (4), cancer and snake bites (13). The decoctions of the leaves and bark are used as mouth wash, for internal troubles and for inflamed eyes (15). The leaves are also chewed and applied topically for the relief of pain (3, 13). In Senegal, branches of gingerbread plum are burnt and the smoke is inhaled as a remedy for snakebite (16). The roots are used as antivenom, haemostatic agents and in the treatment of circumcision and wounds (4). In Nigerian traditional medicine, the fruit is used to treat diarrhoea while the seeds are used as purgative and antihelminthic agents (4, 17).

### Other uses

The fruits of *N. macrophylla* have numerous magico-religious uses (talismans, spells, sacerdotal ornaments) and the seeds are used as ointments (oils), soap and as vermifuge sometimes planted, left to grow or favoured in fields. *N. macrophylla* roots are also used for protection against curses and spirits. The hard brown timber from the plant is used for building construction, pirogues, firewood and charcoal (4). The villagers use the tree as dye, glue, fodder, soap, termite repellent (in Gambia), firewood, and structural materials (5). The seed oil of gingerbread plum can be used for the production of soap (18).

## Phytochemistry

### Physicochemical, nutritional and elemental contents

The physicochemical, nutritional and elemental contents of *N. macrophylla* from different locations have been adequately documented. Recent studies indicated that the refined gingerbread plum kernel oil from Niger and Guinea contained free fatty acid (0.18 and 0.20 %), acid value (0.35 and 0.39 mg KOH g<sup>-1</sup>), peroxide value (34.65 and 48.87 mg O<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>), iodine value (31.08 and 34.59 g I<sub>2</sub>.100 g<sup>-1</sup>) and saponification value (157.18 and 168.48 mg KOH g<sup>-1</sup>) (19); the oil contained α-tocopherol (88.39 and 54.29 %), β-tocopherol (3.17 and 34.49 %) and δ-tocopherol (8.44 and 11.22 %) (19). *N. macrophylla* seed cake has been reported to have moisture content (12.32 %), ash content (6.53 %), carbohydrate content (13.19 %),

### Uso como medicamento

*N. macrophylla* é usada extensivamente na parte norte da Nigéria na etnomedicina para tratar numerosas doenças como asma, infecções cutâneas, feridas, disenteria, inflamações, problemas pulmonares, infecções dos ouvidos e dos olhos (5, 14). A casca do caule é utilizada para tratar conjuntivite, dores, cáries dentárias, perturbações respiratórias (4), cancro e mordeduras de cobra (13). As decocções das folhas e da casca são utilizadas para lavar a boca, para tratar problemas internos e olhos inflamados (15). As folhas também são mastigadas e aplicadas topicamente para o alívio da dor (3, 13). No Senegal, os ramos da ameixa de gengibre são queimados e o fumo é inalado como remédio para a mordedura de cobra (16). As raízes são utilizadas como antiveneno, agentes hemostáticos e no tratamento da circuncisão e de feridas (4). Na medicina tradicional nigeriana, o fruto é utilizado para o tratamento de diarreia, enquanto que as sementes são utilizadas como agentes purgativos e anti-helmínticos (4, 17).

### Outros usos

Os frutos de *N. macrophylla* têm numerosas utilizações mágico-religiosas (talismãs, feitiços, ornamentos sacerdotais) e as sementes são utilizadas como pomadas (óleos), sabão e como vermífugo, por vezes plantadas, deixadas a crescer ou favorecidas nos campos. As raízes de *N. macrophylla* são também utilizadas para protecção contra maldições e espíritos. A madeira dura e castanha da planta é utilizada para a construção de edifícios, pirogas, como lenha e carvão (4). Os habitantes das aldeias utilizam a árvore como corante, cola, forragem, sabão, repelente de térmitas (na Gâmbia), lenha e materiais estruturais (5). O óleo de sementes de ameixa de gengibre pode ser utilizado para a produção de sabão (18).

## Fitoquímica

### Conteúdo físico-químico, nutricional e elementar

Os conteúdos físico-químicos, nutricionais e elementares da *N. macrophylla* de diferentes locais tem sido adequadamente documentados. Estudos recentes indicaram que o óleo de ameixa de gengibre refinado do Níger e da Guiné continha ácidos gordos livres (0,18 e 0,20 %), índice de acidez (0,35 e 0,39 mgKOH g<sup>-1</sup>), índice de peróxido (34,65 e 48,87 mg O<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>), índice de iodo (31. 08 e 34,59 g I<sub>2</sub>.100 g<sup>-1</sup>) e índice de saponificação (157,18 e 168,48 mg KOH g<sup>-1</sup>) (19); o óleo contém α-tocoferol (88,39 e 54,29

crude protein (56.04), crude fat (4.51 %), crude fibre (7.41 %), dry matter (87.68 %) and calorific energy value of 317.48 kcal/100 g (20).

The gingerbread plum seed flour and defatted gingerbread plum seed flour had moisture (10.57 and 10.00 %), ash (4.43 and 6.43 %), carbohydrates (8.64 and 12.10 %), crude proteins (20.27 and 61.71 %), fat (47.28 and 2.14 %) and crude fibre of 8.70 and 7.37 %, respectively. The flour also contained oleic (47.15 %), linoleic (19.10 %) and arachidonic (17.64 %) acids (3).

A study confirmed that unrefined gingerbread plum kernel from Niger and Guinea has oil content (56.15 and 60.60 %), iodine value (34.90 and 39.12 g I<sub>2</sub>.100 g<sup>-1</sup>), saponification value (153.34 and 162.69 mg KOH g<sup>-1</sup>), oleic acid (0.33 and 0.34 %) and peroxide value (41.28 and 54.06 mg O<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>), respectively (21).

Diaby et al. (22) reported that gingerbread plum kernels paste from Niger and Guinea contained protein (18.41 and 19.56 %), ash (2.41 and 2.41 %), fat (56.18 and 60.60 %), moisture (2.82 and 3.17 %) and carbohydrate contents of 20.18 and 14.16 %, respectively, while the flour from the two locations contained protein (47.14 and 53.71 %), ash (6.25 and 6.59 %), fat (10.54 and 11.36 %), moisture (11.94 and 10.44 %) and carbohydrates contents of 24.13 and 17.89 %, respectively.

Gingerbread plum seed kernel from Sokoto state in Nigeria had moisture (12.55 %), ash (5.52 %), crude protein (23.24 %), crude fibre (7.67 %), crude lipid (50.50 %), carbohydrate (6.04 %) and energy value of 571.62 kcal/100 g (23). Gingerbread plum kernel oil from Niger and Guinea contained saturated fatty acids (15.57 and 15.29 %), monounsaturated (51.41 and 49.47 %) and polyunsaturated fatty acids (33.06 and 35.29 %) (19). In another study, the kernels from Niger and Guinea contained saturated fatty acids (15.90 and 17.18 %), monounsaturated (48.31 and 42.51 %) and polyunsaturated fatty acids (35.08 and 40.40 %) while  $\alpha$ -tocopherol,  $\beta$ -tocopherol and  $\delta$ -tocopherol were also found in the kernels (21). A golden yellow gingerbread plum seed oil contained acid value (12.97 mg KOH/g), free fatty acid (15.10 % Oleic), iodine value (32.07 I<sub>2</sub>/100 g), saponification value (153.30) and peroxide value (meq H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) of 45.48 (24). The oil also contained oleic acid (40 %), eleostearic acid (31 %), linoleic acid (15 %), palmitic acid (12 %) and stearic acid (2 %) in addition to sterol A and B (25).

),  $\beta$ -tocoferol (3,17 e 34,49 %) e  $\delta$ -tocoferol (8,44 e 11,22 %) (19). Reportou-se que o bolo de sementes de *N. macrophylla* tem um teor de humidade (12,32 %), teor de cinzas (6,53 %), teor de hidratos de carbono (13,19 %), proteína bruta (56,04), gordura bruta (4,51 %), fibra bruta (7,41 %), matéria seca (87,68 %) e valor de energia calorífica de 317,48 kcal/100 g (20).

A farinha de semente de ameixa de gengibre e a farinha de semente de ameixa de gengibre desengordurada tinham humidade (10,57 e 10,00 %), cinzas (4,43 e 6,43 %), hidratos de carbono (8,64 e 12,10 %), proteínas brutas (20,27 e 61,71 %), gordura (47,28 e 2,14 %) e fibra bruta de 8,70 e 7,37 %, respectivamente. A farinha também continha ácidos oleico (47,15 %), linoleico (19,10 %) e araquidónico (17,64 %) (3).

Um estudo confirmou que a ameixa de gengibre não refinada, do Níger e da Guiné, tem teor de óleo (56,15 e 60,60 %), índice de iodo (34,90 e 39,12 g I<sub>2</sub>.100 g<sup>-1</sup>), índice de saponificação (153,34 e 162,69 mg KOH g<sup>-1</sup>), ácido oleico (0,33 e 0,34 %) e índice de peróxido (41,28 e 54,06 mg O<sub>2</sub>.kg<sup>-1</sup>), respectivamente (21).

Diaby et al. (22) reportaram que a pasta de miolo de ameixa de gengibre do Níger e da Guiné continha proteínas (18,41 e 19,56 %), cinzas (2,41 e 2,41 %), gordura (56,18 e 60,60 %), humidade (2,82 e 3,17 %) e teores de hidratos de carbono de 20,18 e 14,16 %, respectivamente, enquanto que a farinha dos dois locais continha proteínas (47,14 e 53,71 %), cinzas (6,25 e 6,59 %), gordura (10,54 e 11,36 %), humidade (11,94 e 10,44 %) e teores de hidratos de carbono de 24,13 e 17,89 %, respectivamente.

A semente de ameixa de gengibre do estado de Sokoto na Nigéria tinha humidade (12,55 %), cinzas (5,52 %), proteína bruta (23,24 %), fibra bruta (7,67 %), lípidos brutos (50,50 %), hidratos de carbono (6,04 %) e valor energético de 571,62 kcal/100 g (23).

O óleo do caroço da ameixa do Níger e da Guiné continha ácidos gordos saturados (15,57 e 15,29 %), monoinsaturados (51,41 e 49,47 %) e polinsaturados (33,06 e 35,29 %) (19). Noutro estudo, as ameixas de gengibre do Níger e da Guiné continham ácidos gordos saturados (15,90 e 17,18 %), monoinsaturados (48,31 e 42,51 %) e polinsaturados (35,08 e 40,40 %), enquanto que o  $\alpha$ -tocoferol, o  $\beta$ -tocoferol e o  $\delta$ -tocoferol também foram encontrados nas ameixas de gengibre (21). Um óleo de semente de ameixa de gengibre amarelo dourado continha índice de acidez (12,97 mg KOH/g), ácido gordo livre (15,10 % oleico), índice de iodo (32,07 I<sub>2</sub>/100 g), índice de saponificação (153,30) e índice de peróxido (meq H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) de 45,48 (24). O óleo também contém ácido

Essential amino acids (such as histidine, threonine, valine, methionine, phenylalanine, isoleucine, leucine and tryptophan) and nonessential amino acids (such as tyrosine, cysteine-s, aspartic acid, glutamic acid, serine, glycine, arginine, alanine and proline) were detected in the flour and paste of gingerbread plum from Niger and Guinea as well (22). Studies have shown that hydrolysis time has a positive effect on the nutritional and functional properties of protein hydrolysates from gingerbread plum seeds (26). Amino acids and protein contents alongside other biological parameters of the protein hydrolysates were significantly affected as the time of hydrolysis increased (27). The seeds also contained leucine, threonine, valine, isoleucine, methionine, cysteine, lysine, phenylalanine, tyrosine, glycine, alanine, serine, aspartic acid, glutamic acid, proline, arginine and histidine (28). Thiamine B1 (13.16 and 5.56 mg/100 g), riboflavin B2 (0.56 and 0.37 mg/100 g), pyridoxine B6 (1.15 and 0.83 mg/100 g) and biotin H (235.50 and 130.80 mg/100 g) were identified as the major vitamins from gingerbread plum kernel flours of Niger and Guinea, respectively (22).

In terms of mineral elements, the paste and flour of gingerbread plum were shown to predominantly contain calcium, phosphorus, magnesium, sodium, potassium, iron, copper, zinc and manganese, which varied between locations (22). The elemental composition of the gingerbread plum seed flour includes magnesium, potassium, calcium, copper, iron and manganese (3). The seed kernel from Sokoto state was shown to contain mineral elements such as sodium, potassium, calcium, phosphorus, manganese, iron, copper and zinc (23). In another study, the root bark of *N. macrophylla* contained copper, cadmium, lead, manganese, iron, magnesium, zinc, potassium, calcium and sodium (29).

Antinutritional contents including trypsin inhibitor (24.49 and 22.77 mg/g), phytic acid (3.19 and 4.51 g/100 g) and tannin (1.92 and 1.82 g/100 g) were identified in the flour of the plants from Niger and Guinea (22). Total oxalate (46.91 mg/100 gDW), tannin (112.78 mg/100 gDW), phytate (390.42 mg/100 gDW) and saponin (3.35 mg/100 gDW) were reported for the seed kernels collected from Sokoto state (23). Gingerbread plum kernel protein fractions contained glutelin (80.2 %), albumin (75.1 %), globulin (53.7 %) and prolamin (2.0 %). Total phenolic contents for the protein hydrolysates ranged from 14.6 – 40.7 µg/mL GAE (25).

oleico (40%), ácido eleostearico (31%), ácido linoleico (15%), ácido palmítico (12%) e ácido esteárico (2%), para além dos esteróis A e B (25).

Foram detectados aminoácidos essenciais (como histidina, treonina, valina, metionina, fenilalanina, isoleucina, leucina e triptofano) e aminoácidos não essenciais (como tirosina, cisteína-s, ácido aspártico, ácido glutâmico, serina, glicina, arginina, alanina e prolina) na farinha e na pasta de ameixa de gengibre do Níger e da Guiné também (22). Estudos mostraram que o tempo de hidrólise tem um efeito positivo nas propriedades nutricionais e funcionais dos hidrolisados proteicos das sementes de ameixa de gengibre (26). Os conteúdos de aminoácidos e proteínas, juntamente com outros parâmetros biológicos dos hidrolisados proteicos, foram significativamente afectados à medida que o tempo de hidrólise aumentava (27). As sementes também continham leucina, treonina, valina, isoleucina, metionina, cisteína, lisina, fenilalanina, tirosina, glicina, alanina, serina, ácido aspártico, ácido glutâmico, prolina, arginina e histidina (28). A tiamina B1 (13,16 e 5,56 mg/100 g), a riboflavina B2 (0,56 e 0,37 mg/100 g), a piridoxina B6 (1,15 e 0,83 mg/100 g) e a biotina H (235,50 e 130,80 mg/100 g) foram identificadas como as principais vitaminas das farinhas de ameixa de gengibre do Níger e da Guiné, respectivamente (22).

Em termos de elementos minerais, a pasta e a farinha de ameixa de gengibre mostraram conter predominantemente cálcio, fósforo, magnésio, sódio, potássio, ferro, cobre, zinco e manganésio, os quais variaram entre diferentes locais (22). A composição elementar da farinha de sementes de ameixa de gengibre incluiu magnésio, potássio, cálcio, cobre, ferro e manganésio (3). Demonstrou-se que o caroço da semente do estado de Sokoto contém elementos minerais como sódio, potássio, cálcio, fósforo, manganésio, ferro, cobre e zinco (23). Noutro estudo, a casca da raiz de *N. macrophylla* continha cobre, cádmio, chumbo, manganésio, ferro, magnésio, zinco, potássio, cálcio e sódio (29).

Conteúdos antinutricionais incluindo inibidor de tripsina (24.49 e 22.77 mg/g), ácido fítico (3.19 e 4.51 g/100 g) e tanino (1.92 e 1.82 g/100 g) foram identificados na farinha do Níger e Guiné (22). O oxalato total (46,91 mg/100 gDW), taninos (112,78 mg/100 gDW), fitatos (390,42 mg/100 gDW) e saponinas (3,35 mg/100 gDW) foram reportados para as sementes de ameixas de gengibre do estado de Sokoto (23). As fracções proteicas da ameixa de gengibre continham glutelina (80,2 %), albumina (75,1 %), globulina (53,7 %) e prolamina (2,0 %).



Amza et al. (30) studied how different extraction, isolation and drying techniques can affect the physicochemical and functional properties of gingerbread plum seed protein by defatting, vacuum drying and freeze drying the samples. The freeze dried and vacuum dried gingerbread plum seed protein isolate contained 90 % protein while the defatted gingerbread plum flour contained 56.72 %. Thus, the method of drying can significantly affect the physicochemical parameters and functional characteristics of the isolates.

Gingerbread plum seed had a good solubility profile with pH 4 – 10 and it contained protein efficiency ratio of 2.35 % and amino acid score of 65.53 %. The seed recorded a water holding capacity of 3.01 and 3.12 g/g and forming capacity and stability of 145 mL/100 mL and 110 mL/100 mL, respectively (31). In addition, the seed had emulsifying capacity (29 %) and bulk density (0.30 g/mL) (31). The pulp of *N. macrophylla* was shown to contain approximately 60 % water in addition to proteins, lipids, vitamin C and other mineral elements (31).

Biodiesel from the seed oil registered a density (0.60 g/cm<sup>3</sup>), water and sediment content (0.42 %), saponification (84.20 mg/KOH), acid (0.45 mg/KOH), iodine (75 mg I<sub>2</sub>/100 g), cetane (94.24 min) and heating (49 MJ/kg) value (21).

#### Bioactive compounds

The main bioactive constituents of *N. macrophylla* that contribute to its pharmacological or therapeutic actions are steroids, flavonoids and sugars (Figure 4).

There are slight variations in the constituents from the different parts of *N. macrophylla* which could possibly be due to genetic, environmental and harvest condition of the plant. The plant has been reported to contain sugars, proteins and steroids (15). *N. macrophylla* is composed mostly of polyphenolic compounds of the flavanol type in their simple or dimeric forms. Cook et al. (32) reported the presence of a flavonoid glycoside in the plant. Bis-(5, 7-diacetyl-catechin-4'- $\alpha$ -rhamnopyranoside) (13), epicatechin (33), (+)-catechin-3'-O-rhamnopyranoside (34) and catechin (35) were isolated from the ethyl acetate

O conteúdo fenólico total para os hidrolisados de proteína variou entre 14,6 - 40,7  $\mu$ g/mL GAE (25).

Amza et al. (30) estudaram como diferentes técnicas de extração, isolamento e secagem podem afectar as propriedades físico-químicas e funcionais da proteína da semente de ameixa de gengibre por desengorduramento, secagem a vácuo e liofilização das amostras. O isolado proteico de sementes de ameixa de gengibre liofilizado e secado a vácuo continha 90 % de proteínas, enquanto a farinha de ameixa de gengibre desengordurada continha 56,72 %. Assim, o método de secagem pode afectar significativamente os parâmetros físico-químicos e as características funcionais dos isolados.

A semente de ameixa de gengibre tinha um bom perfil de solubilidade com pH 4 - pH 10 e continha um rácio de eficiência proteica de 2,35 % e uma contagem de aminoácidos de 65,53 %. Repostou-se uma capacidade de retenção de água de 3,01 e 3,12 g/g e uma capacidade de formação e estabilidade de 145 mL/100 mL e 110 mL/100 mL, respectivamente (31). Apresentou capacidade emulsificante (29 %) e densidade aparente (0,30 g/mL) (31). Demonstrou-se que a polpa de *N. macrophylla* continha aproximadamente 60 % de água, para além de proteínas, lípidos, vitamina C e outros elementos minerais (31).

O biodiesel do óleo de semente tinha densidade (0,60 g/cm<sup>3</sup>), teor de água e sedimentos (0,42 %), índice de saponificação (84,20 mg/KOH), índice de acidez (0,45 mg/KOH), índice de iodo (75 mg I<sub>2</sub>/100 g), índice de cetano (94,24 min) e índice de aquecimento de 49 MJ/kg (21).

#### Compostos bioativos

Os principais constituintes bioativos de *N. macrophylla* que contribuem para as suas ações farmacológicas ou terapêuticas são esteroides, flavonoides e açúcares (Figura 4).

Existem ligeiras variações nos constituintes das diferentes partes de *N. macrophylla*, que se podem dever às características genéticas, assim como às condições ambientais e de colheita da planta. Reportou-se que a planta contém açúcares, proteínas e esteroides (15). *N. macrophylla* é composta maioritariamente por compostos polifenólicos do tipo flavanol nas suas formas simples ou diméricas. Cook et al. (32) reportou a presença de um glicosídeo flavonoide na planta. Bis-(5,7-diacetil-catequina-4'- $\alpha$ -ramnopiranosídeo) (13), epicatequina (33), (+)-catequina-3'-O-ramnopiranosídeo (34) e catequina (35) foram isolados da fração solúvel em

soluble fraction of the methanol stem bark extract of the plant while quercetin (36) was isolated from the leaves of *N. macrophylla*. Ribeiro et al. (37) reported the identification of twenty-seven phenolic compounds from the leaves of the plant (using LC-MS) including, quercetin, kaempferol, apigenin and chrysoeriol glycosides, and 5-O-caffeoylquinic acid were found in abundance. Glucosamines such as  $\beta$ -D-Glc<sub>p</sub>-(2→6)-[ $\alpha$ -D-Fru<sub>f</sub>-(4→6)] $\alpha$ -D-Glc<sub>p</sub>-(6→6)- $\beta$ -D-Fru<sub>f</sub> and  $\beta$ -D-Fru<sub>f</sub>-(1→2)- $\alpha$ -D-Glc<sub>p</sub>-(5→6)-[ $\beta$ -D-Fru<sub>f</sub>-(1→2)]- $\alpha$ -D-Fru<sub>f</sub>-(5→6)- $\beta$ -D-Glc<sub>p</sub> were also isolated from the fruits of the plant (38). Mann et al. (39) also reported that the crude methanol extract of *N. macrophylla* contains alkaloids, saponins, steroids, carbohydrates, and tannins.

The root bark of the plant has been reported to contain tannins, flavonoids, steroids, alkaloids, cardiac glycosides and anthraquinones (29). Alkaloids, flavonoids, saponins, steroids, phenols and tannins were found in the ethanol and methanol root bark extracts of *N. macrophylla*. These constituents were similarly found in the fractions (*n*-hexane, chloroform and ethyl acetate) which varied depending on the polarity of the solvent (40).

The ethanol leaf extract of *N. macrophylla* indicated the presence of flavonoids, steroids, palmitoleic acid, alpha tocopherol, beta tocopherol, tannins and glycosides (41). The fruits and stem of *N. macrophylla* contained glycosides, steroids and alkaloids (14). Gingerbread plum seed oil was shown to contain alkaloids, tannins, saponins, flavonoids, steroids and terpenoids as the major secondary metabolites (5). *N. macrophylla* seed cake contains tannins, flavonoids and alkaloids (21). Carbohydrates, alkaloids, flavonoids, anthraquinones tannins, saponins, glycosides, steroids and triterpenes were reported to be present in the methanol stem bark extract of *N. macrophylla* (42).

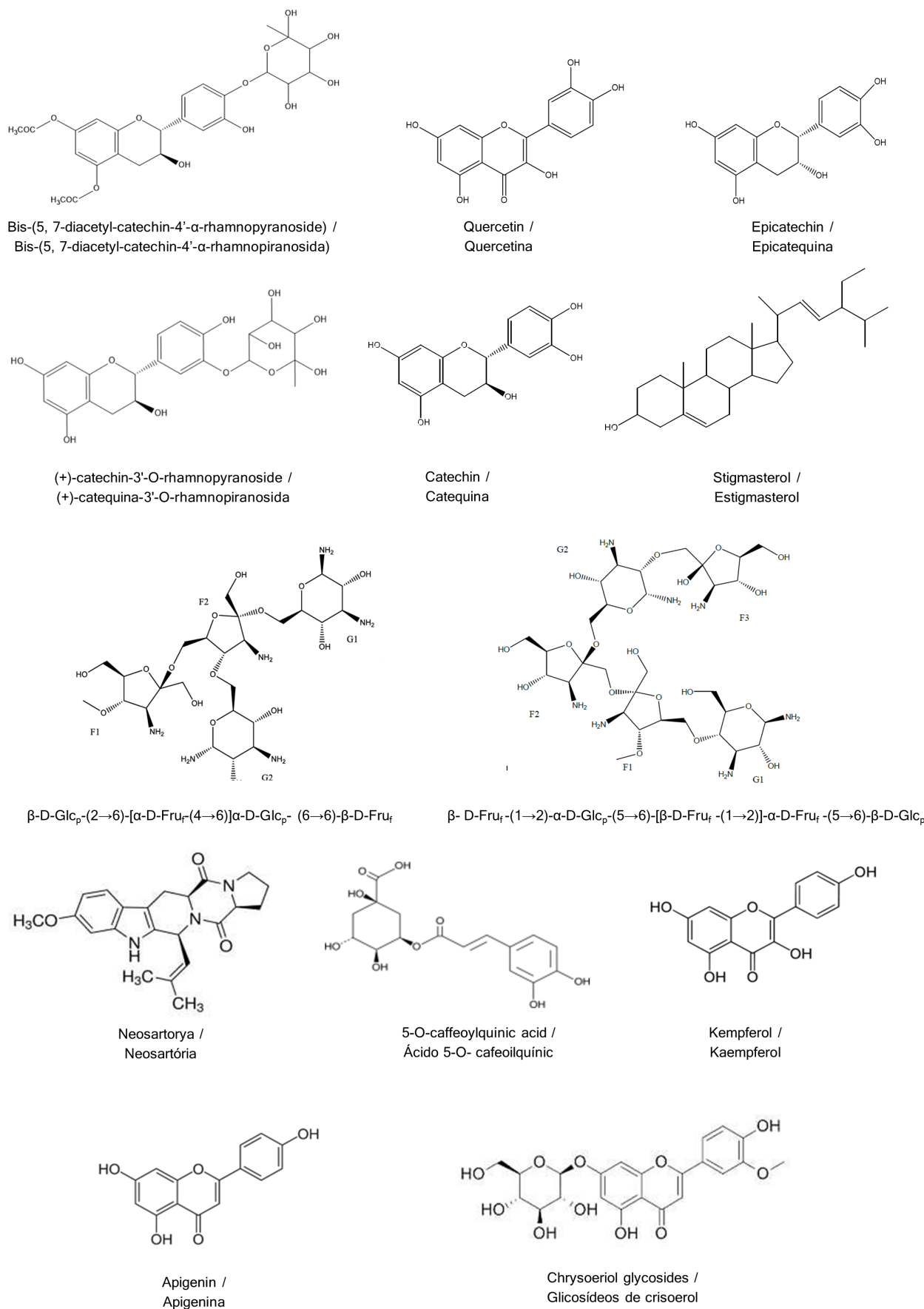
The phytochemical analysis of the aqueous stem bark extract of the plant also indicated the presence of alkaloids, saponins, tannins, cardiac glycosides, carbohydrates, steroids and triterpenes as the major secondary metabolites (43). Stigmasterol has been isolated from the *n*-hexane soluble fraction of the methanol stem bark extract of the plant (13). Gingerbread plum seed oil contained fatty acids such as myristic acid, palmitic acid, stearic acid, palmitoleic acid, elaidic acid, oleic acid, erucic acid, behenic acid, heneicosanoic, icosatetraenoate and eicosatrienoic acid (44). The FT-IR analysis of the oil showed an

acetato de etila do extrato metanólico da casca do caule da planta, enquanto a quercetina (36) foi isolada das folhas de *N. macrophylla*. Ribeiro et al. (37) reportou a identificação de vinte e sete compostos fenólicos das folhas da planta (através de LC-MS), incluindo glicosídeos de quercetina, caempferol, apigenina e crisoeirol, e ácido 5-O-cafeoilquínico foram encontrados em abundância. Glucosaminas como  $\beta$ -D-Glc<sub>p</sub>-(2→6)-[ $\alpha$ -D-Fru<sub>f</sub>-(4→6)] $\alpha$ -D-Glc<sub>p</sub>-(6→6)- $\beta$ -D-Fru<sub>f</sub> e  $\beta$ -D-Fru<sub>f</sub>-(1→2)- $\alpha$ -D-Glc<sub>p</sub>-(5→6)-[ $\beta$ -D-Fru<sub>f</sub>-(1→2)]- $\alpha$ -D-Fru<sub>f</sub>-(5→6)- $\beta$ -D-Glc<sub>p</sub> também foram isoladas dos frutos da planta (38). Mann et al. (39) também reportou que o extrato metanólico bruto de *N. macrophylla* contém alcaloides, saponinas, esteroides, carboidratos e taninos.

Reportou-se que a casca da raiz da planta contém taninos, flavonoides, esteroides, alcaloides, glicosídeos cardíacos e antraquinonas (29). Alcaloides, flavonoides, saponinas, esteroides, fenóis e taninos foram encontrados nos extratos de etanol e metanol da casca da raiz de *N. macrophylla*. Estes constituintes foram encontrados de forma semelhante nas frações (*n*-hexano, clorofórmio e acetato de etilo), que variaram dependendo da polaridade do solvente (40).

O extrato etanólico de folhas de *N. macrophylla* indicou a presença de flavonoides, esteroides, ácido palmítico, alfa-tocoferol, beta-tocoferol, taninos e glicosídeos (41). Os frutos e o caule de *N. macrophylla* contém glicosídeos, esteroides e alcaloides (14). Reportou-se que o óleo de semente de ameixa-gengibre contém alcaloides, taninos, saponinas, flavonoides, esteroides e terpenoides como os principais metabólitos secundários (5). O bolo de semente de *N. macrophylla* contém taninos, flavonoides e alcaloides (21). Carboidratos, alcaloides, flavonoides, antraquinonas, taninos, saponinas, glicosídeos, esteroides e triterpenos foram relatados como presentes no extrato metanólico da casca do caule de *N. macrophylla* (42).

A análise fitoquímica do extrato aquoso da casca do caule da planta também indicou a presença de alcaloides, saponinas, taninos, glicosídeos cardíacos, carboidratos, esteroides e triterpenos como os principais metabólitos secundários (43). O estigmasterol foi isolado a partir da fração solúvel em *n*-hexano do extrato metanólico da casca do caule da planta (13). O óleo de semente de ameixa-gengibre continha ácidos gordos como ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido eláidico, ácido oleico, ácido erúxico, ácido beénico, ácido heneicosanóico, ácido icosatetraenoico e ácido eicosatrienoico (44). A análise FT-IR do óleo



**Figure 4 - Chemical constituents of *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White (Chrysobalanaceae)**  
**Figura 4 - Constituintes químicos de *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White (Chrysobalanaceae)**

absorption band at  $3475.84\text{ cm}^{-1}$  which corresponds to O-H of carboxylic acid. Other functional groups identified by FT-IR include  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}$ , C-O (44). Biodiesel from *N. macrophylla* contained methyl-9-octadecanoate, methyl-12-octadecanoate, methyl-hexadecanoate esters, octadecanoic and oleic acids (31).

### Biological and pharmacological properties of *N. macrophylla*

An extensive review on the pharmacological actions of *N. macrophylla* and its constituents are presented in this section with additional information in Tables 1 and 2.

#### Antimycobacterial and antimicrobial activity

Antimycobacterial activity of *N. macrophylla* has previously been reported by Mann et al. (39). The *n*-hexane and methanol extracts of *N. macrophylla* did not show any significant effect against *Mycobacterium tuberculosis* (39). The antibacterial property of the ethanol root bark extract of *N. macrophylla* and its fractions (*n*-hexane, chloroform, ethyl acetate and methanol) against *Klebsiella pneumoniae* have been reported with mean zone of inhibition (MIC) ranging from 9 – 15 mm (29).

The methanol stem bark extract of *N. macrophylla* showed good antimicrobial effect against some clinical isolates, including *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*, *Candida albicans* and *Candida krusei* with MIC and MBC/MFC values ranging from 2.5 – 5.0 mg/mL and 5 – 20 mg/mL, respectively (42). Moreover, stigmasterol from the stem bark of *N. macrophylla* exhibited a broad-spectrum antimicrobial activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), Vancomycin-Resistant enterococci (VRE), *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *P. fluorescens*, *K. pneumoniae*, *C. albicans* and *C. krusei* with MIC and MBC/MFC values ranging from 6.25 – 25  $\mu\text{g/mL}$  and 12.5 – 50  $\mu\text{g/mL}$ , respectively (45). In an *in vitro* antimicrobial study of (+)-catechin-3'-O-rhamnopyranoside from *N. macrophylla* stem bark, a good broad spectrum of antimicrobial activity was recorded against *S. aureus*, VRE, *S. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. krusei* with MIC values ranging from 6.25 – 25.0  $\mu\text{g/mL}$  and MBC/MFC ranging from 12.5 – 50  $\mu\text{g/mL}$  (34).

demonstrou a presença de uma banda de absorção a  $3475,84\text{ cm}^{-1}$ , correspondente ao O-H do ácido carboxílico. Outros grupos funcionais identificados por FT-IR incluem  $-\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}$ , C-O (44). O biodiesel de *N. macrophylla* contém ésteres de metil-9-octadecanoato, metil-12-octadecanoato, metil-hexadecanoato, ácidos octadecanóico e oleico (31).

### Propriedades biológicas e farmacológicas da *N. macrophylla*

Uma revisão extensa das ações farmacológicas da *N. macrophylla* e dos seus constituintes é apresentada nesta secção com informação adicional nas Tabelas 1 e 2.

#### Actividades antimicobacterianas e antimicrobianas

A actividade antimicobacteriana da *N. macrophylla* foi previamente reportada por Mann et al. (39). Os extractos em *n*-hexano e metanol de *N. macrophylla* não mostraram qualquer efeito significativo contra *Mycobacterium tuberculosis* (39). A propriedade antibacteriana do extracto etanólico da casca do caule de *N. macrophylla* e das suas fracções (*n*-hexano, clorofórmio, acetato de etilo e metanol) contra *Klebsiella pneumoniae* foi reportada com uma concentração inibitória mínima (MIC) no intervalo de 9 - 15 mm (29).

O extracto metanólico da casca do caule de *N. macrophylla* mostrou um bom efeito antimicrobiano contra alguns isolados clínicos, incluindo *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*, *Candida albicans* e *Candida krusei* com valores de MIC e MBC/MFC que variaram entre 2,5 - 5,0 mg/mL e 5 - 20 mg/mL, respectivamente (42). Além disto, o estigmasterol da casca do caule de *N. macrophylla* apresentou uma actividade antimicrobiana de amplo espectro contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), enterococci resistente à vancomicina (VRE), *S. aureus*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *P. fluorescens*, *K. pneumoniae*, *C. albicans* e *C. krusei* com valores de MIC e MBC/MFC que variaram entre 6,25 - 25  $\mu\text{g/mL}$  e 12,5 - 50  $\mu\text{g/mL}$ , respectivamente (45). Num estudo antimicrobiano *in vitro* da (+)-catequina-3'-O-rhamnopyranoside da casca do caule de *N. macrophylla*, demonstrou-se que este possui um bom e amplo espectro de actividade antimicrobiana contra *S. aureus*, VRE, *S. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei* com valores MIC que variaram entre 6,25 - 25,0  $\mu\text{g/mL}$  e MBC/MFC no intervalo de 12,5 - 50  $\mu\text{g/mL}$

The ethanol leaf extract of *N. macrophylla* also recorded good antibacterial effect against some selected microorganisms (*E. coli*, *K. pneumoniae* and *S. aureus*) in a concentration dependent manner with MIC values ranging from 2.5 -5.0 mg/mL (41). The methanolic leaf extract and the ethyl acetate and *n*-butanol fractions of *N. macrophylla* exhibited good antimicrobial activity against *P. aeruginosa* and *S. aureus* with MIC and MBC values ranging from 3.125 – 37.5 mg/mL and 6.25 – 75 mg/mL, respectively. The ethyl acetate and *n*-butanol fractions also demonstrated very good biofilm inhibition activities against *S. aureus* (92 %) and *P. aeruginosa* (80.33 %), respectively (46).

#### *Analgesic and anti-inflammatory activity*

Based on the ethnomedicinal claim of the use of *N. macrophylla* to relieve pain, the analgesic property of the methanol stem bark extract of the plant was studied *in vivo* in experimental animal models using mice. The extract showed analgesic effect by significantly reducing the number of abdominal constrictions induced by acetic acid (47). (+)-catechin-3'-*O*-rhamnopyranoside from *N. macrophylla* stem bark was also able to diminish the nociceptive response induced by formalin, which suggests that it possesses a central acting analgesic effect with shorter onset and duration of action (34). It was also able to decrease the inflammation induced by formalin and the mechanism of action was related to the inhibition of histamine, serotonin and related substances, as well as the inhibition of prostaglandin synthesis (34). Similar results were obtained for saponin-rich fractions from the stem bark and root of *N. macrophylla* where both fractions had significant ( $p < 0.05$ ) analgesic and anti-inflammatory activities in an animal model (Swiss albino rats) (48). Moreover, catechin from the stem bark of *N. macrophylla* significantly ( $p < 0.05$ ) reduced the nociceptive response induced by formalin in both phase 1 and 2 and there was remarkable inhibition of formalin-induced inflammation in rats at the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> hours, though the effect was not statistically significant compared to the control (35).

(34). O extracto etanólico da folha de *N. macrophylla* também registou um bom efeito antibacteriano contra alguns microrganismos seleccionados (*E. coli*, *K. pneumoniae* e *S. aureus*) de uma forma dependente da concentração com um valor de MIC que variou entre 2,5 -5,0 mg/mL (41). O extracto metanólico da folha e as fracções de etilacetato e *n*-butanol de *N. macrophylla* exibiram uma boa actividade antimicrobiana contra *P. aeruginosa* e *S. aureus* com valores de MIC e MBC que variaram entre 3,125 - 37,5 mg/mL e 6,25 - 75 mg/mL, respectivamente. As fracções de etilacetato e *n*-butanol também demonstraram actividades de inibição de biofilme muito boas contra *S. aureus* (92%) e *P. aeruginosa* (80,33%), respectivamente (46).

#### *Actividade analgésica e anti-inflamatória*

Com base na alegação etnomedicinal da utilização de *N. macrophylla* para aliviar a dor, a propriedade analgésica do extracto metílico da casca do caule da planta foi estudada *in vivo* num modelo experimental animal usando ratos. O extracto mostrou um efeito analgésico, reduzindo significativamente o número de constrições abdominais induzidas pelo ácido acético (47). A (+)-catequina-3'-*O*-ramnopiranosídeo da casca do caule da *N. macrophylla* também foi capaz de diminuir a resposta nociceptiva induzida pela formalina, o que sugere que possui um efeito analgésico de acção central com um início e duração de acção mais curtos (34). Também foi capaz de diminuir a inflamação induzida pela formalina e o mecanismo de acção esteve relacionado com a inibição da histamina, serotonina e substâncias relacionadas, assim como como a inibição da síntese de prostaglandinas (34). Resultados semelhantes foram obtidos para as fracções ricas em saponina da casca do caule e da raiz de *N. macrophylla*, nos quais ambas as fracções apresentaram actividades analgésicas e anti-inflamatórias significativas ( $p < 0,05$ ) em modelo animal (ratos albinos suíços) (48). Além disto, a catequina da casca do caule da *N. macrophylla* reduziu significativamente ( $p < 0,05$ ) a resposta nociceptiva induzida pela formalina em ratos nas fases 1 e 2, e houve uma inibição notável da inflamação induzida pela formalina na 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup> e 3<sup>a</sup> hora, embora o efeito não tenha sido estatisticamente significativo em comparação com o do controlo (35).

**Table 1** - Overview of the pharmacological actions of *N. macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White (Chrysobalanaceae)

Plant part	Extract/Compound	Activity	References
Stem bark	<i>n</i> -Hexane, Methanol	Antimycobacterial	Mann et al., (39)
	Methanol	Antimicrobial	Yusuf et al., (42)
		Toxicity, Analgesic	Yusuf et al., (47)
		Antivenom	Yusuf et al., (49)
	Saponin-rich fraction	Toxicity, Analgesic, Anti-inflammatory	Yusuf et al., (48)
	Ethyl acetate, <i>n</i> -Butanol	Antivenom, Phospholipase A2 assay, Nociceptive, Anti-inflammatory	Yusuf et al., (35)
	Aqueous	Antidiabetic, toxicity	Ibrahim et al., (43)
Root bark	Ethanol	Antimicrobial	Halilu et al., (29)
	Saponin-rich fraction	Toxicity, Analgesic, Anti-inflammatory	Yusuf et al., (48)
	Ethanol, <i>n</i> -hexane, Chloroform, Ethyl acetate, Methanol	Antimicrobial	Datti et al., (40)
Leaves	Ethanol	Anthelmintic	Barnabas et al., (50)
		Antibacterial	Isaka et al., (41)
	Methanol	Antibacterial, Antibiofilm	Olowo-okere et al.,(46)
		Antivenom, Phospholipase A2 assay, toxicity	Yusuf et al., (36)
	Ethyl acetate	Antibacterial, Antibiofilm	Olowo-okere et al.,(46)
		Antivenom, Phospholipase A2 assay, toxicity	Yusuf et al., (36)
	<i>n</i> -Butanol	Antibacterial, Antibiofilm	Olowo-okere et al.,(46)
		Antivenom, Phospholipase A2 assay, toxicity	Yusuf et al., (36)
	Methanol	Anticancer	Ribero et al., (37)
Fruits	<i>n</i> -Hexane, Ethyl acetate, Methanol	Cytotoxic, Antimicrobial	Audu et al., (14)
		Antioxidant	Cook et al., (32)
Seeds	Oil	Toxicity	Ajayi et al., (51)
	Cake	Toxicity	Emmanuel et al., (20), Ajayi et al., (52)
Kernels	Oil	Antioxidant	Amza (26)
		Antioxidant	Diaby et al., (21)

**Table 2** - Pharmacological actions of bioactive compounds from *N. macrophylla*

Compound	Plant part	Activity	Dose/ Concentration	Reference
Stigmasterol	Stem bark	Antimicrobial	100 – 3.13 µg/mL	Yusuf et al. (45)
Catechin	Stem bark	Antivenom	2.5 – 10 mg/kg	Yusuf et al. (35)
		Phospholipase A2 assay	0.5 mg/mL	
		Analgesic	2.5 – 10 mg/kg	
		Anti-inflammatory	2.5 – 10 mg/kg	
(+)catechin-3'-O-rhamnopyranoside	Stem bark	Antivenom	1 – 10 mg/kg	Yusuf et al. (34)
		Phospholipase A2 assay	0.5 mg/mL	
		Analgesic	2.5 – 10 mg/kg	
		Anti-inflammatory	2.5 – 10 mg/kg	
		Antimicrobial	1 – 10 mg/kg	
β-D-Glc <sub>p</sub> -(2→6)-[α-D-Fru <sub>f</sub> -(4→6)]α-D-Glc <sub>p</sub> -(6→6)-β-D-Fru <sub>f</sub> (Microphylllose A)	Fruits	Antivenom	1 – 5 mg/kg	Yusuf et al. (38)
		Phospholipase A2 assay	0.5 mg/mL	
β-D-Fru <sub>f</sub> -(1→2)-α-D-Glc <sub>p</sub> -(5→6)-[β-D-Fru <sub>f</sub> -(1→2)]-α-D-Fru <sub>f</sub> -(5→6)-β-D-Glc <sub>p</sub> (Microphylllose B)	Fruits	Antivenom	1 – 5 mg/kg	Yusuf et al. (38)
		Phospholipase A2 assay	0.5 mg/mL	

**Table 1** - Resumo das acções farmacológicas de *N. macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White (Chrysobalanaceae)

Parte de planta	Extracto/Composto	Actividade	Referência
Casca do caule	<i>n</i> -Hexano, Metanol	Antimicobacteriano	Mann et al., (39)
	Metanol	Antimicrobiana	Yusuf et al., (42)
		Toxicidade, Analgésico	Yusuf et al., (47)
		Antiveneno	Yusuf et al., (49)
	Fracção rica em saponina	Toxicidade, Analgésico, Anti-inflamatório	Yusuf et al., (48)
	Etilacetato, <i>n</i> -Butanol	Antiveneno, Ensaio da Fosfolipase A2 Nociceptivo, Anti-inflamatório	Yusuf et al., (35)
	Aquoso	Antidiabético, toxicidade	Ibrahim et al., (43)
Casca da raiz	Etanol	Antimicrobiano	Halilu et al., (29)
	Fracção rica em saponina	Toxicidade, Analgésico, Anti-inflamatório	Yusuf et al., (48)
	Etanol, <i>n</i> -hexano, clorofórmio, acetato de etilo, metanol	Antimicrobiano	Datti et al., (40)
Folhas	Etanol	Anti-helmíntico	Barnabas et al., (50)
		Antibacteriano,	Isaka et al., (41)
	Metanol	Antibacteriano, Antibiofilme	Olowo-okere et al.,(46)
		Antiveneno, Ensaio da fosfolipase A2, toxicidade	Yusuf et al., (36)
	Acetato de etilo	Antibacteriano, Antibiofilme	Olowo-okere et al.,(46)
		Antivenom, Phospholipase A2 assay, toxicity	Yusuf et al., (36)
	<i>n</i> -Butanol	Antibacteriano, Antibiofilme	Olowo-okere et al.,(46)
		Antiveneno, Ensaio da fosfolipase A2, toxicidade	Yusuf et al., (36)
Frutos	Metanol	Anticancerígeno	Ribero et al., (37)
	<i>n</i> -Hexano, acetato de etilo, metanol	Citotóxico, antimicrobiano	Audu et al., (14)
		Antioxidante	Cook et al., (32)
Sementes	Óleo	Toxicidade	Ajayi et al., (51)
	Bolo	Toxicidade	Emmanuel et al., (20), Ajayi et al., (52)
Caroços	Óleo	Antioxidante	Amza (26)
		Antioxidante	Diaby et al., (21)

**Tabela 2** - Acções farmacológicas dos compostos bioactivos da *N. macrophylla*

Composto	Parte da planta	Actividade	Dose / Concentração	Referência
Estigmasterol	Casca do caule	Antimicrobiana	100 – 3.13 µg/mL	Yusuf et al. (45)
Catequina	Casca do caule	Antiveneno	2.5 – 10 mg/kg	Yusuf et al. (35)
		Ensaio da fosfolipase A2	0.5 mg/mL	
		Analgésico	2.5 – 10 mg/kg	
		Anti-inflamatório	2.5 – 10 mg/kg	
(+)catequina-3'-O- ramnopiranosídeo	Casca do caule	Antiveneno	1 – 10 mg/kg	Yusuf et al. (34)
		Ensaio da fosfolipase A2	0.5 mg/mL	
		Analgésico	2.5 – 10 mg/kg	
		Anti-inflamatório	2.5 – 10 mg/kg	
$\beta$ -D-Glc <sub>p</sub> -(2→6)-(α-D-Fru <sub>f</sub> -(4→6))α-D-Glc <sub>p</sub> -(6→6)-β-D-Fru <sub>f</sub> (Microfilose A)	Frutos	Antimicrobiana	1 – 10 mg/kg	
		Antiveneno	1 – 5 mg/kg	Yusuf et al. (38)
		Ensaio da fosfolipase A2	0.5 mg/mL	
$\beta$ -D-Fru <sub>f</sub> -(1→2)-α-D-Glc <sub>p</sub> -(5→6)-[β-D-Fru <sub>f</sub> -(1→2)]-α-D-Fru <sub>f</sub> -(5→6)-β-D-Glc <sub>p</sub> (Microfilose B)	Frutos	Antimicrobiana	1 – 10 mg/kg	
		Antiveneno	1 – 5 mg/kg	Yusuf et al. (38)
		Ensaio da fosfolipase A2	0.5 mg/mL	

### Antivenom activity and phospholipase A<sub>2</sub> assay

*N. macrophylla* stem bark has demonstrated significant antivenom activity against *Naja nigricollis* venom (49). In another study, (+)-catechin-3'-*O*-rhamnopyranoside from the stem bark of *N. macrophylla* showed an impressive antivenom activity against *N. nigricollis* venom in mice with maximum protection (100 %) against venom-induced lethality. *N. macrophylla* was also able to inhibit the action of *N. nigricollis* PLA<sub>2</sub> enzyme activity *in vitro* (34). Similar antivenom effect against *N. nigricollis* venom was observed for the ethyl acetate and *n*-butanol soluble fractions of the stem bark of *N. macrophylla* and catechin isolated from the ethyl acetate fraction (35).

A more recent *in vitro* study revealed that the methanol leaf extract of *N. macrophylla* and its ethyl acetate and *n*-butanol fraction significantly protected mice against venom-induced lethality with 100 % survival rate and a remarkable inhibition of the poisonous effects of PLA<sub>2</sub> enzyme by the extract and its fractions was also observed (36).

### Antioxidant and anthelmintic activity

Cook et al. (32) reported the *in vitro* antioxidant potential of the fruit/shell of *N. macrophylla* which was attributed to the presence of a flavonoid glycoside. In another study, the antioxidant activity of gingerbread plum kernel proteins was reported (26). Gingerbread plum kernel protein fractions hydrolysates (albumin, globulin and glutelin) had indicated a very good antioxidant effect (25). The fresh whole gingerbread plum kernels from Niger and Guinea exhibited good DPPH radical scavenging activity and reducing power in a dose-dependent manner (19). *N. macrophylla* leaf has also demonstrated moderate anthelmintic activity with slow recovery weight (50).

### Cytotoxicity

The *in vitro* cytotoxic effect of the *n*-hexane, ethyl acetate and methanol fruit and stem extracts of *N. macrophylla* have been reported with IC<sub>50</sub> values of 201, 242 and 500, µg/mL respectively (14). Further fractionation of the ethyl acetate extract yielded six major fractions, of which A, C and F had IC<sub>50</sub> values of 20, 125 and 300 µg/mL, respectively (14). Cytotoxic effect of the leaves of *N. macrophylla* against human gastric AGS carcinoma cells was recently documented

### Actividade antiveneno e ensaio de fosfolipase A<sub>2</sub>

A casca do caule de *N. macrophylla* demonstrou uma actividade antiveneno significativa contra o veneno de *Naja nigricollis* (49). Noutro estudo, a (+)-catequina-3'-*O*-rhamnopyranoside da casca do caule de *N. macrophylla* mostrou uma actividade antiveneno impressionante contra o veneno de *N. nigricollis* em ratos com protecção máxima (100%) contra a letalidade induzida pelo veneno. Também foi capaz de inibir a acção da actividade enzimática de PLA<sub>2</sub> de *N. nigricollis in vivo* (34). Observou-se um efeito antiveneno semelhante contra o veneno de *N. nigricollis* no caso das fracções solúveis em etilacetato e *n*-butanol da casca do caule de *N. macrophylla* e da catequina isolada da fracção de etilacetato (35).

Um estudo *in vitro* mais recente revelou que o extracto metanólico da folha de *N. macrophylla* e a fracção em etilacetato e *n*-butanol deste protegeram os ratos significativamente contra a letalidade induzida pelo veneno, com uma taxa de sobrevivência de 100%, tendo sido também observada uma inibição notável dos efeitos venenosos da enzima PLA<sub>2</sub> pelo extracto e suas fracções (36).

### Actividade anti-oxidante e anti-helmíntica

Cook et al. (32) reportaram o potencial antioxidante *in vitro* do fruto/casca de *N. macrophylla*, o qual foi atribuído à presença de um glicosídeo flavonóide na planta. Noutro estudo, reportou-se a actividade antioxidante das proteínas do caroço da ameixa de gengibre (26). Os hidrolisados das fracções proteicas do caroço da ameixa de gengibre (albumina, globulina e glutelina) indicaram um efeito antioxidante muito bom (25). Os miolos das ameixas de gengibre inteiras e frescas do Níger e da Guiné apresentaram uma boa actividade de sequestro do radical DPPH e poder redutor de uma forma dependente da dose (19). A folha de *N. macrophylla* também demonstrou uma actividade anti-helmíntica moderada com um peso de recuperação lento (50).

### Citotoxicidade

Reportou-se o efeito citotóxico *in vitro* dos extractos de *n*-hexano, acetato de etilo e metanol do fruto e caule de *N. macrophylla* com valores concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>) de 201, 242 e 500 µg/mL, respectivamente (14). O fraccionamento adicional do extracto de etilacetato produziu seis fracções principais, das quais A, C e F tinham valores IC<sub>50</sub> de 20, 125 e 300 µg/mL, respectivamente (14). O efeito citotóxico das folhas de *N. macrophylla* contra as células do carcinoma gástrico humano AGS foi recentemente



by Ribeiro et al. (37); the authors reported that the leaf of the plant caused apoptotic changes in gastric adenocarcinoma cells, relating apoptotic cell death to the activation of the mitochondrial pathway, since the loss of mitochondrial membrane potential and an increase in caspase-9 and -3 activities was detected.

#### Antidiabetic effect

*N. macrophylla* was reported to possess potent antidiabetic activity which validates the ethnomedicinal claim of the plant being used in the management of diabetes; the aqueous extract of the plant was able to regenerate the pancreatic islet cells at 2000 mg/kg (43).

#### Toxicity

Due to the widespread usage of *N. macrophylla* in traditional medicine, an acute toxicity study was conducted to determine the median lethal dose of the methanol stem bark extract of the plant. The intraperitoneal LD<sub>50</sub> of the extract in mice was found to be 283 mg/kg suggesting the extract to be toxic (47). There was no significant change in the haematological and biochemical parameters of the experimental animals that were fed with *N. macrophylla* seed cake (20).

Ajayi et al. (51) reported the acute and sub-chronic toxicological effect of *N. macrophylla* seed cake supplemented diets on albino rats. Ajayi et al. (52) reported the short-term toxicological effect of *N. macrophylla* seed oil and concluded that in moderate quantities, it is suitable for human consumption.

A moderate LD<sub>50</sub> value of 2154 and 1265 mg/kg was reported for the saponin-rich fractions of the stem bark and root of *N. macrophylla* (48). According to a study by Yusuf et al. (36) in mice models, the methanol leaf extract produced an LD<sub>50</sub> value of 288 mg/kg while 565 and 141 mg/kg were obtained for ethyl acetate and *n*-butanol fractions, indicating that the extract and its fractions are toxic. Ibrahim et al. (43) reported that the aqueous stem bark extract of the plant indicated no mortality after treatment suggesting an LD<sub>50</sub> value above 5000 mg/kg.

estudado por Ribeiro et al. (37); os autores reportaram que a folha da planta causou alterações apoptóticas nas células do adenocarcinoma gástrico, relacionando a morte celular apoptótica com a activação da via mitocondrial, uma vez que foi detectada a perda do potencial da membrana mitocondrial e também um aumento das actividades da caspase-9 e -3.

#### Efeito antidiabético

Reportou-se que a *N. macrophylla* possui uma actividade antidiabética potente que valida a alegação etnomedicinal do uso da planta na gestão da diabetes; o extracto aquoso da planta foi capaz de regenerar as células das ilhotas pancreáticas a 2000 mg/kg (43).

#### Toxicidade

Devido à utilização generalizada de *N. macrophylla* na medicina tradicional, realizou-se um estudo da toxicidade aguda para determinar a dose letal mediana (LD<sub>50</sub>) do extracto metanólico da casca do caule da planta. A LD<sub>50</sub> intraperitoneal do extracto em ratos foi de 283 mg/kg, sugerindo que o extracto é tóxico (47). Não se registaram alterações significativas nos parâmetros hematológicos e bioquímicos dos animais experimentais que foram alimentados com bolo de sementes de *N. macrophylla* (20).

Ajayi et al. (51) reportaram o efeito toxicológico agudo e subcrónico de dietas suplementadas com bolo de sementes de *N. macrophylla* em ratos albinos. Ajayi et al. (52) reportaram o efeito toxicológico a curto prazo do óleo de sementes de *N. macrophylla* e concluíram que, em quantidades moderadas, é adequado para consumo humano.

Foi determinado um valor de LD<sub>50</sub> moderado de 2154 e 1265 mg/kg para as fracções ricas em saponina da casca do caule e da raiz de *N. macrophylla* (48). Segundo um estudo realizado por Yusuf et al. (36) em modelos de ratos, o extracto da folha em metanol produziu um valor LD<sub>50</sub> de 288 mg/kg, enquanto que 565 e 141 mg/kg foram determinados para as fracções de etilacetato e *n*-butanol, indicando que o extracto e as suas fracções são tóxicos. Ibrahim et al. (43) reportaram que o extracto aquoso da casca do caule da planta não apresentou qualquer mortalidade após o tratamento, sugerindo um valor LD<sub>50</sub> superior a 5000 mg/kg.

### Others

The structure of *N. macrophylla*, a woody species used for food in the Dallol Bosso region of Niger, has been documented (55). The authors reported that the study provided a better picture of the status of this species, which points to the need to introduce sustainable management strategies (55).

### Critique and Suggestions for Future Work

This review focused on a literature search on the available scientific knowledge of *N. macrophylla*, ranging from its botanical description, uses, physicochemical, phytochemical, and pharmacological actions. Each domain contributes to a holistic understanding of the plant and its potential applications.

Ethnobotanical significance of *N. macrophylla* is central to its interaction with human societies. In this area, the research delved into the cultural, traditional, and medicinal uses of the plant across different communities. An examination of ethnobotanical data allowed the elucidation of the role of the plant in traditional medicine and identified potential gaps or contradictions in the existing knowledge. Despite the wide usage of the plant in traditional medicine and other uses, the findings revealed the paucity of research conducted in the aspect of phytochemical and pharmacological studies. Few studies addressed some aspects of the ethnomedicinal claim of the use of the plant in the treatment of snakebite, microbial infections, pain and inflammation among others as well as the phytochemical constituents.

The chemical composition of *N. macrophylla* is a key focus area, as it directly influences the plant's pharmacological properties. An in-depth review of phytochemical studies highlighted the identified compounds and their potential therapeutic applications. Different authors have concluded that, most of the pharmacological actions of the plant might be attributed to the presence of the secondary metabolites detected in the plant. However, isolation and characterization of these bioactive constituents from the plant will improve future studies. Flavonoids are the most isolated compounds from *N. macrophylla*; flavonoids are a group of plant polyphenols found in fruits and vegetables that have varying levels of bioavailability. Human consumption studies suggest that the absorption and bioavailability of specific flavonoids are higher than initially believed (56). Isoflavones are considered the most bioavailable

### Outros

A estrutura de *N. macrophylla*, uma espécie lenhosa utilizada para fins alimentares na região de Dallol Bosso do Níger, foi documentada (55). Os autores referiram que o estudo forneceu uma melhor ideia do estado desta espécie, o que aponta para a necessidade de introduzir estratégias de gestão sustentável (55).

### Crítica e sugestões para trabalhos futuros

Esta revisão teve como foco a pesquisa bibliográfica sobre o conhecimento científico disponível sobre a *N. macrophylla*, incluindo a sua descrição botânica, usos, acções físico-químicas, fitoquímicas e farmacológicas. Cada domínio contribui para uma compreensão holística da planta e das suas potenciais aplicações.

O significado etnobotânico de *N. macrophylla* é fundamental para a sua interação com as sociedades humanas. Neste aspeto, a investigação debruçou-se sobre as utilizações culturais, tradicionais e medicinais da planta em diferentes comunidades. O estudo dos dados etnobotânicos permitiu elucidar o papel da planta na medicina tradicional e identificar potenciais lacunas ou contradições no conhecimento existente. Apesar da ampla utilização da planta na medicina tradicional e noutras utilizações, os resultados revelaram uma escassez de investigação realizada nas áreas fitoquímicas e farmacológicas. Poucos estudos abordaram alguns aspectos da alegação etnomedicinal da utilização da planta no tratamento de mordeduras de cobra, infecções microbianas, dor e inflamação, entre outros, bem como os constituintes fitoquímicos.

A composição química da *N. macrophylla* é uma área de foco chave, uma vez que influencia diretamente as propriedades farmacológicas da planta. Uma revisão aprofundada dos estudos fitoquímicos destacou os compostos identificados e as suas potenciais aplicações terapêuticas. Diferentes autores concluíram que a maioria das acções farmacológicas da planta podem ser atribuídas à presença dos metabolitos secundários detectados na planta. No entanto, o isolamento e a caracterização destes constituintes bioactivos da planta irão melhorar os estudos futuros. Os flavonóides são os compostos mais isolados da *N. macrophylla*; os flavonóides são um grupo de polifenóis vegetais encontrados em frutos e legumes que têm níveis variáveis de biodisponibilidade. Estudos sobre o consumo humano destes sugerem que a absorção e a biodisponibilidade de flavonóides específicos são mais elevadas do que se pensava inicialmente (56). As isoflavonas são consideradas a subclasse de flavonóides mais biodisponível, enquanto que as antocianinas e as catequinas galoiladas são pouco

subclass of flavonoids, while anthocyanins and galloylated catechins are poorly absorbed (57,58). Thus, efforts to enhance the bioavailability of flavonoids are ongoing to maximize their health benefits (58-59). The fruits of *N. macrophylla* are widely consumed in the northern part of Nigeria and West Africa as a whole in its natural raw form but only two compounds were isolated from the plant part; though antioxidant and anti-snake venom effect using solvent extracts and compounds, have been conducted. It would be important to conduct research that are closer to reality and will have more impact on humans due to its widespread usage.

Acute toxicity studies conducted on the extracts of the different parts of *N. macrophylla* indicated that the plant extracts are toxic. Effect of administration of the plant orally is yet to be validated scientifically. *N. macrophylla* is renowned for its various uses as medicine, food and cosmetics, yet its consumption raises concerns due to its toxicity. Compounds, such as phytates, oxalates, tannins, and alkaloids, can hinder nutrient absorption and pose potential health risks. Phytates may bind minerals, thereby reducing their bioavailability, while oxalates can contribute to kidney stone formation. Similarly, tannins can interfere with protein digestion, and alkaloids may have adverse effects on the nervous system. Understanding the toxic compounds in the plant is crucial for assessing its overall nutritional impact. The dose-dependent nature of toxicity suggests that moderate consumption may not pose significant risks. However, it's vital to be aware of potential health implications, especially for vulnerable populations. Exploring safe consumption levels and effective preparation methods, such as soaking or cooking, can mitigate antinutritional effects. Additionally, considering regulatory guidelines provides insights into managing risks associated with the plant.

It is important to note that there are a number of ethnomedicinal uses of the different parts of *N. macrophylla* that are yet to be studied and validated. More studies on the isolation and characterization of bioactive compounds would also be more desirable. Understanding the taxonomic aspects of *N. macrophylla* is the foundation towards elucidating its systematic placement, morphological characteristics, and genetic diversity. In this review,

absorvidas (57,58). Assim, estão a ser envidados esforços para aumentar a biodisponibilidade dos flavonóides a fim de maximizar os seus benefícios para a saúde (58-59). Os frutos de *N. macrophylla* são amplamente consumidos na parte norte da Nigéria e na África Ocidental como um todo na sua forma natural em bruto, mas apenas dois compostos foram isolados da parte da planta; embora tenham sido realizados estudos sobre os efeitos antioxidante e anti-veneno de cobra utilizando extractos em solventes e compostos. Seria importante realizar uma investigação mais próxima da realidade e que tenha mais impacto nos seres humanos devido à sua utilização generalizada.

Os estudos de toxicidade aguda realizados com os extractos das diferentes partes da *N. macrophylla* indicaram que os extractos da planta são tóxicos. O efeito da administração da planta por via oral ainda não foi validado cientificamente. *N. macrophylla* é conhecida pelas suas várias utilizações como medicamento, alimento e cosmético, mas o seu consumo suscita preocupações devido à sua toxicidade. Os compostos, como os fitatos, oxalatos, taninos e alcalóides, podem dificultar a absorção de nutrientes e representar riscos potenciais para a saúde. Os fitatos podem ligar-se com minerais, reduzindo assim a biodisponibilidade destes, enquanto os oxalatos podem contribuir para a formação de cálculos renais. Do mesmo modo, os taninos podem interferir com a digestão das proteínas e os alcalóides podem ter efeitos adversos no sistema nervoso. Compreender os compostos tóxicos da planta é crucial para avaliar o seu impacto nutricional global. O facto da toxicidade depender da dose sugere que o consumo moderado poderia não representar riscos significativos. No entanto, é vital estar consciente das potenciais implicações para a saúde, especialmente no caso das populações vulneráveis. A exploração de níveis de consumo seguros e de métodos de preparação eficazes, como o demolhar ou a cozedura, pode atenuar os efeitos antinutricionais. Além disto, a consideração das directrizes regulamentares fornece informações sobre a gestão dos riscos associados à planta.

É importante mencionar que há uma série de utilizações etnomedicinais das diferentes partes da *N. macrophylla* que ainda não foram estudadas e validadas. Mais estudos sobre o isolamento e a caracterização de compostos bioactivos seriam também mais desejáveis. A compreensão dos aspectos taxonómicos de *N. macrophylla* é a base para a elucidação da sua classificação sistemática, características morfológicas e diversidade genética. Nesta revisão, foi apresentada uma análise crítica

a critical analysis of existing taxonomic studies was presented, highlighting discrepancies or unresolved issues within the classification. Furthermore, recent advancements in molecular techniques may offer insights into the evolutionary relationships of *N. macrophylla* with other taxa.

## Conclusion

Overall, the available data on *N. macrophylla* has shown that there are quite a number of medicinal properties that are yet to be studied and validated scientifically. Additionally, *N. macrophylla* could also be used as a constituent of diets, a source of nutrients, in biodiesel production, as a source of oil and in food supplementation.

## Authors Contributions Statement

YAJ conceived and designed the study, retrieved the relevant literature and drafted the manuscript. AMI provided helpful comments and revised the manuscript. MAA, HAW, IKG and PR assisted in retrieving literature and revised the manuscript. GB and FZB edited the final manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Funding

Gabrielle Bangay gratefully acknowledges Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal) for funding this project through DOI 10.54499/UIDP/04567/2020, DOI 10.54499/UIDB/04567/2020 and UI/BD/151422/2021. Florencia Z. Brauning acknowledges the support of Fundação Calouste Gulbenkian for this work N°. 275123.

## Conflict of Interests

A preprint of the above titled paper was published online on 1 November 2021.

dos estudos taxonómicos existentes, destacando discrepâncias ou questões não resolvidas no âmbito da classificação. Além disto, os recentes avanços nas técnicas moleculares podem oferecer informações sobre as relações evolutivas de *N. macrophylla* com outros taxa.

## Conclusão

No geral, os dados disponíveis sobre *N. macrophylla* mostraram que esta possui um grande número de propriedades medicinais que ainda não foram estudadas e validadas cientificamente. Para além disto, *N. macrophylla* poderia também ser utilizada como constituinte de dietas, fonte de nutrientes, na produção de biodiesel, como fonte de óleo e na suplementação alimentar.

## Declaração sobre as contribuições do autor

YAJ concebeu o estudo e o seu desenho, recuperou a literatura relevante e elaborou o manuscrito. AMI forneceu comentários úteis e revisou o manuscrito. MAA, HAW, IKG e PR ajudaram na recuperação da literatura e revisaram o manuscrito. GB e FZB editaram o manuscrito final. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

## Financiamento

A Gabrielle Bangay agradece à Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT, Portugal) pelo financiamento deste projeto através de DOI 10.54499/UIDP/04567/2020, DOI 10.54499/UIDB/04567/2020 e UI/BD/151422/2021. A Florencia Z. Brauning agradece o apoio da Fundação Calouste Gulbenkian neste trabalho N°. 275123.

## Conflito de Interesses

Uma pré-impressão do artigo com o título acima foi publicada online em 1 de novembro de 2021.

## References / Referências

1. Mamadaliyeva, N.Z., Akramov, D.K., Wessjohann, L.A., Hussain, H., Long, C., Tojibaev, K.S., Alshammari, E., Ashour, M.L., & Wink, M. (2021). The Genus *Lagochilus* (Lamiaceae): A Review of Its Diversity, Ethnobotany, Phytochemistry, and Pharmacology. *Plants*, 10, 132. <https://doi.org/10.3390/plants10010132>.
2. Gras, A., Hidalgo, O., D'Ambrosio, U., Parada, M., Garnatje, T. & Vallès, J. (2021). The Role of Botanical Families in Medicinal Ethnobotany: A Phylogenetic Perspective. *Plants*, 10, 163. <https://doi.org/10.3390/plants10010163>.
3. Amza, T., Amadou, I., Kamara, M.T., Zhu, K. & Zhou, H. (2010). Chemical and nutrient analysis of Gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*) seeds. *Advance J Food Sci Tech*, 2, 191-195.
4. Arbonnier, M. (2004). *Trees, Shrubs and Lianas of West African Dry Zones*, Margraf Publishers: Cidrad. pp. 250-251.
5. Warra, A.A., Umar, R.A., Sani, I., Gafar, M.K., Nasiru, A. & Ado, A. (2013). Preliminary phytochemical screening and physicochemical analysis of Ginger bread plum (*Parinari macrophylla*) seed oil. *J Pharmacogn Phytochem*, 1, 20-25.
6. White, F. (1976). *Bulletin du Jardin Botanique National de Belgique*, 46, 308.
7. Dressler, S., Schmidt, M. & Zizka, G. (2014). *Neocarya* African plants – a Photo Guide. Frankfurt/Main: Forschungsinstitut Senckenberg.
8. Yakandawala, D., Morton, C.M., & Prance, G.T. (2010). Phylogenetic relationships of the Chrysobalanaceae inferred from chloroplast, nuclear, and morphological data. *Annals Missouri Botanical Garden*, 97, 259-281.
9. Prance, G.T. (1988). *Flora do Estado de Goiás*. Goiânia: Ed. Da Universidade Federal de Goiás.
10. Evanilson, A.F., Haroudo, S.X. & Karina, P.R. (2012). Chrysobalanaceae: Traditional uses, Phytochemistry and Pharmacology. *Brazilian J Pharmacol*, 22, 1181-1186.
11. Burkill, H.M. (1985). *The Useful Plants of West Tropical Africa*. 2nd Edition, Royal Botanic Gardens Kew: England, pp. 636.
12. National Research Council. (2008). *Lost Crops of Africa*. Vol: 3, Fruits. National Academies Press, pp. 262-269.
13. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Haruna, A.K.; Idris, A.Y. & Musa, A.M. (2015a). Isolation and characterization of stigmasterol and Bis-(5,7-diacetyl-catechin-4'- $\alpha$ -rhamnopyranoside) from the stem bark of *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance (Chrysobalanaceae). *Nig J Basic Applied Sci*, 21, 15-22.
14. Audu, O.T., Oyewale, A.O. & Amupitan, J.O. (2005). The biological activities of secondary metabolites of *Parinari macrophylla* Sabine. *ChemClass Journal*, 2, 19-21.
15. Friedrick, R.I. (1961). *Woody plants Ghana*. Oxford University Press: London, pp. 868.
16. Mohagheghzadeh, A., Faridi, P., Shams-Ardakani, M. & Ghasemi, Y. (2006). Medicinal smokes. *J Ethnopharmacol*, 108, 161-184.
17. Tidjani, A., Issoufou, A., Mohamed, T.K., Kexue, Z. & Huiming, Z. (2010). Chemical and nutrient analysis of Gingerbread Plum (*Neocarya macrophylla*) seeds. *Advanced J Food Sci Technol*, 2, 191-195.
18. Warra, A.A. (2012). Extraction and Saponification of Gingerbread Plum (*Parinari macrophylla*) Seed oil. *J Scientific Theory Methods*, 168 – 188.
19. Diaby, M., Tidjani, A., Gbago, O., Khamis, A.O., Xiao, Q.Z. & Qing, Z.J. (2017). Physicochemical properties of refined and unrefined oils of gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*) kernels from Guinea and Niger. *International J Advance Agricultural Res*, 5, 29 – 39.
20. Emmanuel, N.I., Ibrionke, A.A. & Stacy, A.A. (2017). Assessment of acute and sub-chronic toxicological effects of *Neocarya macrophylla* seed cake on wistar rats. *Annals Food Sci Technol*, 18, 700 – 712.
21. Diaby, M., Amza, T., Onivogui, G., Zou, X.Q. & Jin, Q.Z. (2016a). Physicochemical and antioxidant characteristics of gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*) kernel oils. *Grasas Aceites*, 67, e117. <https://doi.org/10.3989/gya.0362151>.
22. Diaby, M., Amza, T., Onivogui, G., Zou, X.Q. & Jin, Q.Z. (2016b). Chemical composition, antinutritional evaluation and phenolic compounds in gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*) kernel. *European Acad Res*, 4, 4602 – 4626.
23. Muhammad, S., Umar, K.J. & Sani, N.A.; Muhammad, S. (2015). Evaluation of nutritional and anti-nutritional profiles of Ginger bread plum (*Neocarya macrophylla*) seed kernel from Sokoto State, Nigeria. *International J Sci Technol*, 4, 361-367.
24. Amza, T., Amadou, I., Zhu, K.X. & Zhou, H.M. (2011a). Effect of extraction and isolation on physicochemical and functional properties of an underutilized seed protein: Gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*). *Food Res International*, 44, 2843–2850.
25. Tidjani, A., Issoufou, A., Abdourahamane, B. & HuiMing, Z. (2015). Antioxidant capacity of hydrolyzed protein fractions obtained from an under-explored seed protein: Gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*). *J Food Sci Technol*, 52, 2770–2778.
26. Amza, T., Balla, A., Tounkara, F., Man, L. & Zhou, H.M. (2013). Effect of hydrolysis time on nutritional, functional and antioxidant properties of protein hydrolysates prepared from gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*) seeds. *International Food Res J*, 20, 2081-2090.
27. Warra, A.A. (2012). Extraction and Saponification of Gingerbread Plum (*Parinari macrophylla*) Seed oil. *J Scientific Theory Methods*, 168 – 188.
28. Muhammad, S. & Umar, K.J. (2015). Analyses of nutritional and antinutritional composition of the peels of gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*) fruits. *International J Sci Technol*, 4, 1 – 6.
29. Halilu, M.E., Abah, J.O., Almoustapha, N.L. & Achor, M. (2010). Phytochemical Screening and Mineral Element Analysis of the Root Bark of *Parinari macrophylla* Sabine (Chrysobalanaceae) and its effect on Microorganisms. *Continental J Biol Sci*, 3: 46-50.
30. Amza, T., Amadou, I., Kamara, M.T., Zhu, K.X. & Zhou, H.M. (2011b). Nutritional and functional characteristics of gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*): An underutilized oilseed. *Grasas y Aceites*, 62, 290–298.
31. Muktar, M. & Dabai, M.U. (2016). Production and fuel properties of biodiesel from Gingerbread plum (*Parinari macrophylla*) seed oil using MgO/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> catalyst. *American J Environ Protection*, 5, 128-133. <https://doi.org/10.11648/jajep.20160505.14>
32. Cook, J.A., Vanderjagt, D.J., Dasgupta, A., Mounkaila, G., Glew, R.S., Blackwell, W. & Glew, R.H. (1998). Use of the tolox assay to estimate the antioxidant content of seventeen edible wild plants of Niger. *Life Sci*, 63, 105-110.
33. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Musa, A.M., Haruna, A.K., Mzozoyana, V. & Sanusi, A. (2019b). Isolation of Epicatechin from the Stem Bark of *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance (Chrysobalanaceae). *Nig J Basic and Applied Sci*, 27, 101-107. <https://doi.org/10.4314/njbas.v27i2.14>
34. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Musa, A.M., Haruna, A.K., Mzozoyana, V. & Abubakar, H. (2019c). Bioactive (+)-Catechin-3 -O-rhamnopyranoside from *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance (Chrysobalanaceae). *Egyptian J Basic Appl Sci*, <https://doi.org/10.1080/2314808X.2019.1673549>

35. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Musa, A.M., Haruna, A.K., Mzozoyana, V., Biambo, A.A. & Abubakar, H. (2020). A bioactive flavan-3-ol from the stem bark of *Neocarya macrophylla*. *Scientific African*, 7, e00273. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00273>.
36. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Musa, A.M., Haruna, A.K., Mzozoyana, V. & Abubakar, H. (2019a). Antisnake venom activity and isolation of quercetin from the leaf of *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White (Malpighiales: Chrysobalanaceae). *Braz. J. Biol. Sci.*, 6, 381-389. <https://doi.org/10.21472/bjbs.061306>.
37. Ribeiro, V., Ferreres, F., Oliveira, A.P., Gomes, N.G.M., Gil-Izquierdo, Á., Araújo, L., Pereira, D.M., et al. (2022). HPLC-DAD-ESI/MS<sup>n</sup> and UHPLC-ESI/QTOF/MS<sup>n</sup> characterization of polyphenols in the leaves of *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance ex F. White and cytotoxicity to gastric carcinoma cells, *Food Res International*, Volume 155, 111082, ISSN 0963-9969, <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111082>.
38. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Musa, A.M., Haruna, A.K., Mzozoyana, V. & Adegboyega A.E. (2021). Biochemical evaluation and molecular docking assessment of glucosamines from *Neocarya macrophylla* fruits against *Naja nigricollis* venom, *Carbohydrate Res*, Volume 509, 108436, ISSN 0008-6215, <https://doi.org/10.1016/j.carres.2021.108436>.
39. Mann, A., Kolo, I., Adebayo, O.O., Joseph, O.A. & Joseph, I.O. (2009). Antimycobacterial activity of some medicinal plants in Niger state, Nigeria. *Afr. J. Infect. Dis*, 3, 44 -48.
40. Datti, Y., Musbahu, L., Shuaibu, M.M., Abubakar, S.A., Salihu, I., Isa, B.K., Usman, L.A., Nafisa, A.M., Dikko, M.A. & Ahmed, U.U. (2020). Determination of the phytochemical constituents and the antibacterial activity of the root bark extract of *Neocarya macrophylla* (Sabine) prance, against *Klebsiella pneumoniae*, an ear infection-causing pathogen. *FUDMA J Sci*, 4, 89 – 92.
41. Isaka, I., Gumel, A.M., Muhammad, H.Y. & Kemi, A.F. (2017). Phytochemical Analysis and Antimicrobial Activity of *Neocarya macrophylla* Leaves Extract. *LIFE: International J Health Life-Sci*, 3, 18 – 34.
42. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Haruna, A.K., Musa, A.M., Abdullahi, M.S., Ibrahim, Z.Y.Y., Halilu, M.E. & Odiba, O.J. (2015b). Phytochemical and antimicrobial evaluation of the methanol stem bark extract of *Neocarya macrophylla*. *J Chem Pharm Res*, 7, 477-481.
43. Ibrahim, A.A., Abdussalami, M.S., Appah, J. et al. (2017). Antidiabetic effect of aqueous stem bark extract of *Parinari macrophylla* in alloxan-induced diabetic Wistar rats. *Futur J Pharm Sci*, 7, 164. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00303-6>.
44. Warra, A.A., Hassan, L.G., Babatola, L.J., Omodolapo, A.A., Ukpanukpong, R.U., Berena & G.A. (2019). Characterization of *Neocarya macrophylla* seed oil using Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS) and Fourier Transform Infra-Red (FT-IR) Techniques. *Chem Sci International J*, 28, 1 – 7.
45. Yusuf, A.J.; Abdullahi, M.I.; Aleku, G.A.; Ibrahim, I.A.A.; Alebiosu, C.O.; Yahaya, M.; Adamu, H.W.; Sanusi, A.; Mailafiya, M.M.; Abubakar, H. Antimicrobial activity of stigmaterol from the stem bark of *Neocarya macrophylla*. *J Med Plants Economic Dev*, 2018, 2, 1-5. <https://doi.org/10.4102/jomped.v2i1.38>
46. Olowo-okere, A.; Yusuf, A.J.; Shuaibu, A.B.; Abdullahi, M.I.; Aleku, G.A.; Nuhu, T.; Ungokore, H.Y.; Ogunyinka, I.A. Antibacterial and anti-biofilm activities of *Neocarya macrophylla* against clinical bacterial isolates. *Nigerian Journal of Pharmaceutical Research*, 2018, 14, 111-119.
47. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Haruna, A.K., Musa, A.M., Ibrahim, Z.Y.Y. & Uba, A. (2015c). Acute toxicity studies and evaluation of analgesic property of the methanol stem bark extract of *Neocarya macrophylla*. *J Applied Pharm Sci*, 5, 061-064.
48. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Rufai, A.A., Bala, A.B., Abubakar, A., Abdulrahman, M., Alebiosu, C.O., Biambo, A.A. & Umaru, M.L. (2019d). Effect of saponin-rich fractions of *Neocarya macrophylla* on murine models of pain and inflammation. *Asian J Biol Sci*, 12, 349–355. <https://doi.10.3923/ajbs.2019.349.355>
49. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Haruna, A.K., Idris, A.Y. & Musa, A.M. (2015d). Preliminary phytochemical screening, toxicological and antivenin property of the stem bark of *Neocarya macrophylla* on *Naja nigricollis* venom. *African J Pharm Res Dev*, 7, 6-10.
50. Barnabas, B.B., Mann, A., Ogunrinola, T.S. & Anyanwu, P.E. (2010). Screening of anthelmintic activities from extracts of *Zanthoxylum zanthoxyloides*, *Neocarya macrophylla* and *Celosia laxa* against *Ascaris* Infection in Rabbits. *International J Applied Res Nat Products*, 3, 1 – 4.
51. Ajayi, I.A., Ifedi, E.N. & Anibuko, A.S. (2018). Acute and sub-chronic toxicological effect of Gingerbread plum (*Neocarya macrophylla*) seed cake supplemented diets on albino rats. *American Chem Society, Nig. International Chem Sci Chapter*, 12 – 13.
52. Ajayi, I.A., Ifedi, E.N. & Adebola, O.M. (2019). Short-term toxicological evaluation of *Neocarya macrophylla* seed oil-based diets in albino rats. *J. Chem Soc. Nigeria*, 44, 453 – 465.
53. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I. & Musa, A.M. (2020). Identification of novel compounds from *Neocarya macrophylla* against toxins from *Naja nigricollis* using computational approach. 6th International Electronic Conference on Medicinal Chemistry session Round Table on Natural Products 10.3390/ECMC2020-07697 (registering DOI) held between 1<sup>st</sup> – 30<sup>th</sup> November.
54. Yusuf, A.J., Abdullahi, M.I., Musa, A.M., Abubakar, H., Muhammad, A.A. & Nasir, A.H. (2021). Potential inhibitors of SARS CoV-2 from *Neocarya macrophylla*: Chemoinformatic and Molecular modeling studies against three key targets. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, DOI: 10.4274/tjps.galenos.2021.57527.
55. Aboubacar, K., Douma, S., Moussa, M.B. & Djermakoye, S.R.S. (2018). Structure of natural stands of *Neocarya macrophylla* (Sabine) Prance, a woody species used for food in the Dallol Bosso region of Niger. *Bois et Forêts des Tropiques*, 337, 67 – 78.
56. Ross, J. A., & Kasum, C. M. (2002). Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annual review of nutrition*, 22, 19–34. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.111401.144957>
57. Hollman, P. C. (2004). Absorption, bioavailability, and metabolism of flavonoids. *Pharmaceutical biology*, 42(sup1), 74-83. <https://doi.org/10.3109/13880200490893492>
58. Meena, N. L., Verma, P., Pande, R., Kumar, M., Watts, A., & Gupta, O. P. (2020). Bioavailability and Nutritional Analysis of Flavonoids. *Plant Phenolics in Sustainable Agriculture: Volume 1*, 135-156. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-4890-1\\_6](https://doi.org/10.1007/978-981-15-4890-1_6)
59. Hu, M. (2007). Commentary: bioavailability of flavonoids and polyphenols: call to arms. *Molecular pharmaceutics*, 4(6), 803-806. <https://doi.org/10.1021/mp7001363>