

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta Dissertação será disponibilizado somente a partir de 25/05/2023



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara

Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

**Avaliação do potencial de curcumina incorporada
em nanopartículas de sílica mesoporosas
dispersas em hidrogel termorresponsivo no
tratamento da doença de Alzheimer**

TAIS DE CASSIA RIBEIRO

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Coorientador: Dr. Rafael Miguel Sábio

Araraquara

2022



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"**

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas



Avaliação do potencial de curcumina incorporada em nanopartículas de sílica mesoporosas dispersas em hidrogel termorresponsivo no tratamento da doença de Alzheimer

TAIS DE CASSIA RIBEIRO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos Medicamentos, para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Coorientador: Dr. Rafael Miguel Sábio

Araraquara

2022

R484a

Ribeiro, Tais de Cassia.

Avaliação do potencial de curcumina incorporada em nanopartículas de sílica mesoporosas dispersas em hidrogel termorresponsivo no tratamento da doença de Alzheimer / Tais de Cassia Ribeiro. – Araraquara: [S.n.], 2022.
140 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientador: Marlus Chorilli.

Coorientador: Rafael Miguel Sábio.

1. Alzheimer. 2. Curcumina. 3. Nanopartículas de sílica mesoporosas. 4. Hidrogel termorresponsivo. I. Chorilli, Marlus, orient. II. Sábio, Rafael Miguel, coorient. III. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP - Campus de Araraquara

CAPES: 33004030078P6

Esta ficha não pode ser modificada

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Avaliação do potencial de curcumina incorporada em nanopartículas de sílica mesoporosas dispersas em hidrogéis termorresponsivos no tratamento da doença de Alzheimer

AUTORA: TAIS DE CASSIA RIBEIRO

ORIENTADOR: MARLUS CHORILLI

COORDENADOR: RAFAEL MIGUEL SÁBIO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Virtual)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP Araraquara

Profa. Dra. LETICIA SCHERER KOESTER (Participação Virtual)
Faculdade de Farmácia / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. RICARDO NEVES MARRETO (Participação Virtual)
Faculdade de Farmácia / Universidade Federal de Goiás

Araraquara, 25 de novembro de 2021

DEDICATÓRIA

Com muita gratidão, dedico este trabalho à Deus, o maior orientador da minha vida.

*Bem sei eu que tudo podes, e que nenhum dos teus
propósitos pode ser impedido.*

Jó 42:2

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, à **Deus**, que me concedeu a oportunidade de realizar este sonho e esteve sempre ao meu lado durante esta caminhada, sem Ele eu não teria conseguido, gratidão.

À minha mãe **Antônia Alves dos Santos** e **Orival Francisco de Carvalho**, por não medirem esforços para realização dos meus sonhos.

Ao meu noivo e futuro esposo, **Geremias Amaro** por todo apoio nos momentos mais difíceis, pela paciência, carinho e companheirismo todos os dias.

À minha querida amiga biomédica **Gisele Fonseca**, por ser um grande exemplo para mim, obrigada pelo companheirismo e amizade nestes longos anos.

Agradeço muito ao meu orientador Prof. Dr. **Marlus Chorilli** pela confiança, paciência, dedicação e incentivo durante esses anos.

Agradeço a Profa. Dra. **Maria Palmira Daflon Gremião** por todo ensinamento e conselhos que levarei por toda vida.

Agradeço ao Dr. **Rafael Miguel Sábio**, meu coorientador, por toda contribuição no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço em especial a Profa. Dra. **Andreia Bagliotti Meneguim** que desde o início, durante a minha graduação foi minha maior inspiração e exemplo a ser seguido.

A todos os meus colegas de trabalho do laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica que de alguma forma contribuíram com o meu trabalho, em especial à **Gabriela Carvalho, Amanda Silvestre, Amélia Pereira, Bruna Furquim, Suzana Gonçalves, Bruno Fiod, Leonardo Di Filippo, Jonatas Lobato, Victor Hugo** e **Bruno Fonseca**.

Agradeço ao Prof. Dr. **Sidney Jose Lima Ribeiro** pela colaboração nas realizações de algumas caracterizações físico-química no Instituto de Química.

Agradeço ao Prof. Dr. **Carlos Cesar Crestani** pela colaboração com meu trabalho e disposição em ceder seu laboratório para realização dos ensaios *in vivo*.

Agradeço ao Prof. Dr. **Fernando Lucas Primo** pela autorização no uso do Laboratório de Bioprocessos e Biotecnologia bem como a realização de algumas análises.

À **Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara** e a todos os seus funcionários pela atenção e cuidado.

Ao **Instituto de Química da UNESP/Araraquara**, pela realização de algumas análises.

Ao **Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas** e a todos os professores do programa.

À **Seção Técnica de Pós-Graduação** que sempre foram muito atenciosas e prestativas, em especial Cláudia Molina, Aniele Vilella e Denise Hatanaka.

À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, código de financiamento 001.

À **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)** pela concessão da bolsa de mestrado (Processo 2019/19228-8)

EPÍGRAFE

“Descobri que há uma harmonia maravilhosa nas verdades complementares da fé e da ciência. O Deus da Bíblia é também o Deus do genoma. Deus pode ser encontrado na catedral e no laboratório. Investigando a criação incrível e majestosa de Deus, a ciência pode na verdade ser uma forma de louvor”

Francis Collins

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença altamente incidente na população mundial, acometendo cerca de 44 milhões de pessoas, levando ao comprometimento cognitivo e comportamental. Atualmente, pode-se empregar no tratamento fármacos que visam o controle dos sintomas, dentre eles os inibidores da enzima acetilcolinesterase, que apresentam efeitos adversos bem pronunciados, dentre eles náuseas, vômitos, diarreia e hepatotoxicidade. A curcumina (CUR) é um composto natural que tem apresentado ação farmacológica nas principais causas associadas a DA, diminuindo a neuroinflamação e formação de radicais livres no cérebro, além de inibir as placas beta-amilóides e hiperfosforilação da proteína tau. No entanto, seu uso é limitado devido à sua insolubilidade em meio aquoso, baixa biodisponibilidade e instabilidade em meio biológico. A fim de superar essas limitações, sua incorporação em nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs) demonstra ser uma opção muito interessante, visto que estes sistemas podem oferecer proteção contra a degradação, melhorando assim sua estabilidade, biodisponibilidade, potencializando sua ação e exercendo um controle de sua liberação. A via nasal é uma via alternativa que pode promover a rápida absorção do fármaco, além de direcioná-lo ao cérebro, pela via bulbo-olfativa, evitando assim a metabolização pre-sistêmica. Porém, essa via possui mecanismos de depuração mucociliar, os quais podem eliminar rapidamente a formulação da cavidade nasal. Tais inconvenientes podem ser contornados empregando hidrogéis termorresponsivos (HT), com propriedades mucoadesivas, que podem promover o contato prolongado entre o nanossistema e os sítios de absorção da cavidade nasal, retardando a depuração mucociliar. O objetivo deste trabalho foi a obtenção e caracterização das NSMs acrescidas de CUR (NSMs@CUR) para incorporação em HT baseados em poloxamer (P-407) e quitosana (QS) (HP-407/QS) objetivando a administração nasal, com potencial aplicação no tratamento da DA. A caracterização físico-química dos nanossistemas foi realizada pela determinação do índice de polidispersão, carga superficial, mobilidade eletroforética, microscopia eletrônica de transmissão (MET), espectroscopia vibracional de adsorção na região do infravermelho (FTIR), ressonância magnética nuclear de sólidos (RMN), adsorção-dessorção de nitrogênio e análise termogravimétrica. Os HT foram caracterizados por ensaios reológicos, análise do perfil de textura e mucoadesão *in vitro*. Os resultados evidenciaram que o método de síntese foi eficiente permitindo a obtenção de NSMs esféricas, uniformes, com distribuição de tamanho homogênea, apresentando um arranjo hexagonal de poros com 7,2 nm de diâmetro médio, área superficial em torno de 745 m² g⁻¹, grupos hidroxilas disponíveis na superfície e ausência de matéria orgânica nos poros. Foi possível incorporar quantidades significativas de CUR, com EE% que variou de 62 a 91%. A encapsulação da CUR foi confirmada através o espectro de FTIR e análise térmica. O HP-407/QS apresentaram boas propriedades mecânicas, elevada força mucoadesiva, foram considerados termorresponsivos e adequados para possibilitar administração nasal. O HP-407/QS+CUR, NSM@CUR e HP-407/QS+NSM@CUR apresentaram liberação de 79,94 ± 3,6, 20,39 ± 1,33 e 15,74 ± 5,07 respectivamente, atuando como um sistema de liberação prolongada. Além disso, a elevada permeação (17 a 56%) da CUR a partir dos sistemas desenvolvidos revelam seu potencial para administração na mucosa nasal. O ensaio *in vivo* mostrou que as NSM@CUR bem como o HP-407/QS+NSM@CUR foram capazes de reverter o déficit cognitivo em camundongos, apresentando potencial no tratamento da DA. A partir dos resultados obtidos pode-se concluir que as NSM@CUR bem como os HP-407/QS+NSM@CUR desenvolvidos demonstram ser uma abordagem muito promissora e inovadora para o tratamento da DA.

Palavras-chave: Alzheimer, curcumina, nanopartículas de sílica mesoporosas e hidrogel termorresponsivo

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a worldwide incident disease, affecting around 44 million people, leading to cognitive and behavioral impairments. Currently, it is possible to use drugs able to control symptoms, among of them there are the acetylcholinesterase enzyme inhibitors, which present significant collateral damages, including nausea, vomits, diarrhoea, and hepatotoxicity. Curcumin (CUR) is a natural compound that has been presenting pharmacological action over the mainly causes associated to AD, diminishing brain neuroinflammation and free radical formation, as well as inhibiting the amyloid plaques and the *tau* protein hyperphosphorylation. However, it has limited use due its low water solubility, low bioavailability and biological medium instability. In order to overcome these limitations, its incorporation in mesoporous silica nanoparticles (MSNs) shows itself as a very interesting option, since these systems can offer protection from the degradation, improving its release. The nasal route is an alternative route able to promote the fast drug absorption, besides directing it to the brain by the olfactory bulb route, avoiding the presystemic metabolization. Even so, this rout has mucociliary depuration mechanisms, which can quickly eliminate the formulation from the nasal cavity. These hindrances can be overcome employing termoresponsive hydrogels (TH) with mucoadhesive properties that can promote the prolonged contact between the nanosystem and the absorption sites, delaying the mucociliary depuration. The aim of this study was the obtainment and characterization of the CUR-loaded MSNs (MSNs@CUR) for the incorporation in Poloxamer (P-407) and chitosan-based (CH) THs aiming the nasal administration with potential application in the treatment of AD. The physicochemical characterization of the nanosystems was performed by the determination of polydispersive index, zeta potential, mean hydrodynamic diameter, transmission electron microscopy (TEM), Fourier-transform infrared vibrational spectroscopy (FT-IR), solid-state nuclear magnetic resonance (ssNMR), nitrogen adsorption-desorption isotherm and thermogravimetric assay. The THs were characterized by rheological assays, texture profile analysis, and *in vivo* mucoadhesion. The results evidenced that the synthesis method was efficient, allowing the obtainment of spherical uniform MSNs, having homogeneous size distribution, showing hexagonal arrangement of pores with 7.2 nm mean diameter, surface area around 745 m².g⁻¹, hydroxyl groups available in the surface and absence of organic material in the pores. It was possible to incorporate significant quantities of CUR, with encapsulation efficiency (EE %) varying from 62 to 91%. The CUR encapsulation was confirmed by the FT-IR spectra, thermal analysis and the mean hydrodynamic diameter measurement. The formulation HP-407/CH shown good mechanical properties, high mucoadhesive strength, being considered termoresponsive and adequate to enable the nasal administration. The formulations HP-407/CH+Cur, MSN@CUR and HP-407/CH+MSN@CUR showed release of 79.94±3.6%, 20.39±1.33%, and 15.74±5.07% of CUR, respectively, acting as prolonged release systems. Additionally, the high CUR permeation (17 to 56%) from the developed systems reveals their potential for the nasal mucosa administration. The *in vivo* assay showed that the MSN@CUR, as well as the HP-407/CH+MSN@CUR were able to revert the cognitive deficit in mice, presenting potential activity in AD treatment. According to the obtained results, it is able to conclude that the developed MSN@CUR, as well as HP-407/CH+MSN@CUR showed themselves as a very promising and innovative approach for the AD treatment.

Keywords: Alzheimer, curcumin, mesoporous silica nanoparticles, termoresponsive hydrogel.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Clivagem da proteína PPA pelas enzimas β -secretase e γ -secretase originando os peptídeos β A neurotóxico ocasionando o desenvolvimento de placas beta-amilóides contribuindo para morte neural. 28
- Figura 2. Desestabilização dos microtúbulos demonstrando a formação de emaranhados neurofibrilares que se depositam no interior dos neurônios contribuindo para morte neural..... 29
- Figura 3. Processo neuro-inflamatório causado pela ativação das células microgliais e astrócitos decorrente da deposição de peptídeos β A nas regiões do cérebro. 30
- Figura 4. Planta *curcuma longa* (*Zingiberaceae*) (A), Rizoma da curcuma (B), Curcumina (C). 32
- Figura 5. Estrutura química dos constituintes extraídos do rizoma da *curcuma longa* L. 32
- Figura 6. Tautomerismo ceto-enol e constantes de acidez (pKa) da CUR..... 33
- Figura 7. Representação esquemática de estruturas M41S mesoporosas: (a) MCM-41 (hexagonal 2D, grupo espacial p6mm), (b) MCM-48 (cúbico, grupo espacial Ia3d) e (c) MCM-50 (lamelar, grupo espacial p2). Adaptado de SÁBIO et al. (2019). 36
- Figura 8. Representação esquemática dos mecanismos: a) rota LCT e b) rota cooperativa. Adaptado de SÁBIO, (2012). 37
- Figura 9 . Representação esquemática do processo sol-gel..... 38
- Figura 10. Esquema representativo das reações fundamentais que ocorrem no processo Sol-Gel..... 40
- Figura 11. Número de publicações por ano na base de dados SCOPUS® (artigos científicos) com as principais palavras-chave nanopartículas de sílica mesoporosas e liberação de fármacos..... 40

Figura 12. Cavidade nasal e suas estruturas demonstrando as vias de transporte do fármaco do nariz para o cérebro.	46
Figura 13. Representação da estrutura química do poloxamer.....	47
Figura 14. Fórmula estrutural da QS.....	49
Figura 15. Representação esquemática da síntese das NSMs. Adaptado de NANDIYANTO et al (2009).....	58
Figura 16. Agitador magnético com controle de temperatura adaptado com excipiente contendo silicone em aquecimento para manter a temperatura ideal dentro do balão volumétrico acoplado a uma mangueira que permite a obtenção da atmosfera de nitrogênio.....	58
Figura 17. Funil de decantação com separação de fases demonstrando NSMs na fração azul (A) e NSMs recuperadas em tubos falcon após centrifugação (B).	59
Figura 18. Agitador magnético com controle de temperatura adaptado a um condensador ligado às mangueiras para circulação de água para que ocorra o refluxo e conseqüentemente remoção do material orgânico.....	60
Figura 19. Representação esquemática do processo realizado no texturômetro e as adaptações realizadas para o teste TPA. A1: resistência à compressão; A2: adesão; A3: segundo ciclo de compressão.....	67
Figura 20. Representação esquemática do ensaio de mucoadesão <i>ex vivo</i> ...	68
Figura 21. Representação esquemática do design experimental demonstrando o dia de indução, período de tratamento realizado, testes comportamentais realizados após o tratamento e eutonazia dos camundongos.	75
Figura 22. Curva analítica da CUR obtida por CLAE demonstrando uma relação linear em toda a faixa estabelecida para o método (0,5 – 75,0 µg mL ⁻¹).....	78

Figura 23. Cromatogramas da CUR, acetonitrila, água acidificada a 1 % em ácido acético e NSMs demonstrando que não foram observados picos cromatográficos coincidentes com o tempo de retenção específico da CUR.	82
Figura 24. Fotomicrografias das NSMs obtidas por MET demonstrando partículas mesoporosas, esféricas com poros não organizados.	83
Figura 25. Fotomicrografias das NSM@CUR obtidas por MET demonstrando partículas mesoporosas, esféricas com poros não organizados.	83
Figura 26. Espectro FTIR-ATR das NSMs (linha azul), CTAB (linha verde) e NSM-CTAB (linha vermelha) em modo ATR, demonstrando os grupos químicos característicos.	87
Figura 27. Espectro FTIR-ATR da CUR.	88
Figura 28. Espectro de FTIR-ATR da NSMs (linha preta) e NSM@CUR (linha vermelha).	89
Figura 29. Curvas ATG-ATD das NSMs demonstrando perda de massa referente a evaporação das moléculas de água na matriz e perdas de grupos OH.	90
Figura 30. Curvas ATG-ATD simultâneas da CUR.	91
Figura 31. Curvas ATG das NSMs (linha vermelha) e NSM@CUR (linha azul) 92	
Figura 32. Curvas DSC da CUR (linha preta) NSM (linha vermelha) e NSM@CUR (linha azul).	93
Figura 33. Isotermas de adsorção (preto) e dessorção (vermelho) das NSMs. 94	
Figura 34. Espectro de RMN para o núcleo de MAS ^{29}Si das NSMs.	95
Figura 35. Imagem ilustrativa de eppendorfs contendo NSMs e NSM@CUR.. 97	
Figura 36. Fotografia do HP-407/QS e HP-407/QS+NSM@CUR 98	
Figura 37. Reogramas de variação do módulo elástico G' e módulo viscoso G'' em função da frequência a 18°C do HP-407/QS.	99

Figura 38. Reogramas de variação do módulo elástico G' e módulo viscoso G'' em função da frequência a 34 ° C do HP-407/QS.....	101
Figura 39. Reogramas de variação do módulo elástico G' e módulo viscoso G'' em função da frequência à 18 °C (A) e 34 ° C (B) do HP-407/QS+NSM@CUR.	101
Figura 40. Temperatura de transição de fase sol-gel do HP-407/QS.....	102
Figura 41. Reogramas de fluxo do HP-407/QS a temperatura de 18 °C (A) e 34 °C (B). A curva vermelha representa a curva ascendente e a curva azul representa curva descendente.	103
Figura 42. Curva de calibração do CUR em meio de liberação.....	108
Figura 43. Perfis de liberação da CUR a partir das amostras HP-407/QS@CUR, NSM@CUR, e HP-407/QS+NSM@CUR e suspensão de CUR.	109
Figura 44. Perfis de permeação da CUR a partir das amostras HP-407/QS@CUR, NSM@CUR, HP-407/QS+NSM@CUR.....	112
Figura 45. Efeitos da administração das formulações no teste de campo aberto. Colunas amarelas correspondem ao número de cruzamento e colunas azuis correspondem ao número de exploração. Cada barra representa a média ± erro padrão médio. N = 6-12 camundongos. Os dados foram analisados pela análise de variância (ANOVA) complementados pelo teste <i>post hoc</i> de Newman-Keuls.	115
Figura 46. Efeitos da administração das formulações sobre a latência do tempo de descida no teste esquiva inibitória. Colunas amarelas representam as sessões de treino e as colunas azuis representam sessões de teste. Cada coluna representa a média ± erro padrão médio. N= 6–12 camundongos. O teste <i>U</i> de Mann-Whitney avaliou as diferenças entre a sessão de teste em relação ao controle (** $p < 0,001$, *** $p < 0,0001$).	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Revisão bibliográfica dos sistemas de liberação baseados em NSMs encapsuladas com CUR encontrados na literatura, ressaltando o tipo de nanossistema desenvolvido, a aplicação ou potencial estratégia do trabalho e os principais resultados atingidos.	41
Tabela 2. Condições cromatográficas para quantificação da CUR.	54
Tabela 3. Reagentes, quantidades utilizadas na síntese das NSMs.	57
Tabela 4. Graus de reatividade para teste de difusão em ágar.....	72
Tabela 5. Grupos experimentais e tratamentos realizados.	75
Tabela 6. Resultado do tratamento estatístico por ANOVA fator único para a regressão linear.....	79
Tabela 7 . Avaliação da exatidão para as concentrações de CUR.....	80
Tabela 8. Tabela dos testes de repetibilidade e precisão intermediária para determinação de CUR.....	80
Tabela 9. Dados de DHM, PDI e PZ das NSMs e NSM@CUR obtidos por DLS.	84
Tabela 10. Dados de DHM e PDI calculados pelo índice de SPAN das NSMs e NSM@CUR obtidos por NTA.	85
Tabela 11. Porcentagens dos sítios Q ² , Q ³ e Q ⁴ e grau de condensação para NSMs.	96
Tabela 12. Eficiência de encapsulação (EE%) e capacidade de carga (CC%) das NSMs contendo CUR preparadas a partir de diferentes concentrações de CUR.	96
Tabela 13. Força e trabalho de mucodeseção dos hidrogéis.....	105
Tabela 14. Propriedades mecânicas do HP-407/QS determinadas por TPA.	106

Tabela 15. Resultado do tratamento estatístico por ANOVA fator único para a regressão linear.....	108
Tabela 16. Percentual de CUR liberado a partir das formulações após 24 h de ensaio.....	110
Tabela 17. Valores do coeficiente de correlação (r^2) dos dados de liberação da CUR para diferentes modelos matemáticos.....	111
Tabela 18. Concentração de CUR permeada na mucosa nasal.	112
Tabela 19. Medidas de extensão das áreas descoradas (halo).	113

LISTA DE ABREVIATURAS

- PPA: proteína precursora amiloide
- A β : beta-amiloide
- BHE: barreira hematoencefálica
- CUR: curcumina
- DA: doença de Alzheimer
- EUA: Estados Unidos
- G': módulo de armazenamento
- G'': módulo de perda
- HT: hidrogel termorresponsivo
- DN: doença neurodegenerativa
- NMDA: receptor N-metil-D-aspartato
- NSMs: nanopartículas de sílica mesoporosas
- P-407: poloxamer
- PEO: poli oxido de etileno
- PPO: poli óxido de propileno
- P-tau: proteína tau
- QS: quitosana
- RT: rivastigmina
- SNC: sistema nervoso central

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	22
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	26
2.1. Doença de Alzheimer.....	26
2.2. Curcumina.....	31
2.3. Sistemas nanoestruturados de liberação de fármacos.....	34
2.3.1. Nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs).....	35
2.3.1.1. Histórico e características.....	35
2.4. Via de administração nasal.....	45
2.5. Poloxamer.....	46
2.6. Quitosana.....	48
3. OBJETIVOS.....	51
3.1. Objetivo Geral.....	51
3.2. Objetivos específicos.....	51
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	52
4.1. Materiais.....	52
4.1.1. Reagentes.....	52
4.1.2. Equipamentos.....	52
4.2. MÉTODOS.....	54
4.2.1. Cromatografia líquida de alta eficiência.....	54
4.2.2. Soluções padrão e de trabalho.....	55
4.2.3. Linearidade.....	55
4.2.4. Seletividade.....	55
4.2.5. Limite de detecção e quantificação.....	55
4.2.6. Precisão.....	56
4.2.7. Exatidão.....	56
4.3. Síntese de nanopartículas de sílica mesoporosas.....	57

4.4.	Caracterização físico-química dos nanossistemas desenvolvidos	60
4.4.1.	Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (MET)..	60
4.4.2.	Análise do diâmetro hidrodinâmico médio e índice de polidispersão por espalhamento dinâmico de luz	60
4.4.3.	Potencial zeta	61
4.4.4.	Análise do diâmetro hidrodinâmico médio por rastreamento de nanopartículas (NTA).....	62
4.4.5.	Espectroscopia vibracional de absorção na região do infravermelho (FTIR-ATR)	62
4.4.6.	Análise termogravimétrica e termogravimetria derivada (ATG-ATD)	62
4.4.7.	Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	63
4.4.8.	Adsorção-Dessorção de nitrogênio.....	63
4.4.9.	Ressonância Magnética Nuclear de Sólidos (RMNs)	63
4.5.	Obtenção das NSMs contendo CUR (NSM@CUR)	64
4.5.1.	Eficiência de encapsulação e capacidade de carga	64
4.6.	Desenvolvimento do hidrogel de poloxamer e quitosana	65
4.6.1.	Análises Reológicas	65
4.6.1.1.	Análise reológica oscilatória.....	65
4.6.1.2.	Determinação da temperatura de transição de fase sol-gel...	65
4.6.1.3.	Análise reológica contínua	66
4.6.2.	Análise de perfil de textura	66
4.6.3.	Mucoadesão <i>ex vivo</i>	67
4.7.	Liberção <i>in vitro</i>	69
4.7.1.	Quantificação da CUR no ensaio de liberação	69
4.7.2.	Solubilidade da CUR no meio de liberação	69
4.7.3.	Ensaio de liberação	69
4.8.	Ensaio de permeação <i>ex vivo</i>	70

4.9.	Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i>	71
4.10.	Estudos <i>in vivo</i>	73
4.10.1.	Animais.....	73
4.10.2.	Indução da DA.....	73
4.11.	Testes comportamentais	76
4.11.1.1.	Campo aberto	76
4.11.1.2.	Esquiva inibitória	76
4.12.	Análise estatística	77
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	78
5.1.	Validação da metodologia analítica por CLAE	78
5.1.1.	Linearidade	78
5.1.2.	Limite de detecção e quantificação.....	79
5.1.3.	Exatidão e precisão	79
5.1.4.	Especificidade.....	81
5.2.	Síntese de nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs).....	82
5.3.	Caracterizações físico-química dos nanossistemas.....	82
5.3.1.	MET	82
5.3.2.	DHM, PDI e PZ.....	83
5.3.3.	NTA	85
5.3.4.	FTIR-ATR	86
5.3.5.	ATG/ATD	89
5.3.6.	DSC	92
5.3.7.	Adsorção-Dessorção de nitrogênio.....	93
5.3.8.	RMN	94
5.3.9.	Eficiência de encapsulação e capacidade de carga	96
5.4.	Caracterização do hidrogel	97
5.4.1.	Análise macroscópica.....	97

5.4.2.	Reologia oscilatória	98
5.4.3.	Determinação da temperatura de transição de fase sol-gel	101
5.4.4.	Reologia de fluxo	103
5.4.5.	Mucoadesão <i>ex vivo</i>	104
5.4.6.	TPA.....	106
5.5.	Ensaio de liberação <i>in vitro</i>	107
5.5.1.	Linearidade	107
5.5.2.	Estudo de solubilidade do fármaco em meio receptor	108
5.5.3.	Perfil de Liberação <i>in vitro</i> da CUR.....	109
5.6.	Ensaio de permeação <i>ex vivo</i>	111
5.7.	Avaliação da citotoxicidade <i>in vitro</i>	113
5.9.	Estudos <i>in vivo</i>	115
5.9.1.	Testes comportamentais	115
5.9.1.1.	Campo aberto	115
5.9.1.2.	Esquiva inibitória	116
6.	CONCLUSÃO	118

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa (DN) progressiva, caracterizada pela degeneração dos neurônios colinérgicos que leva ao comprometimento cognitivo e comportamental, podendo evoluir a um estado de depressão e incapacidade de desenvolver atividades básicas. Atualmente, é considerada a causa mais comum de demência, responsável por cerca de 60 a 80% dos casos (ALZHEIMER ASSOCIATION, 2020). Existem diversas hipóteses que sugerem como ocorre o desenvolvimento da DA. A deposição de peptídeos β -amiloide (β A), que se acumulam e depositam na forma de placas amiloides nas regiões do cérebro, constitui a hipótese da cascata amilóide, sendo considerada a principal causa no processo neurodegenerativo (SELKOE et al., 2016, 2018). Além disso, a hiperfosforilação da proteína tau (P-tau), a neuroinflamação e o estresse oxidativo também estão presentes e contribuem para a progressão da doença (DU; WANG; GENG, 2018; LIU et al., 2019; RICCIARELLI; FEDELE, 2017).

Atualmente, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a utilização de quatro fármacos para o tratamento da DA, que são: donepezil, galantamina e rivastigmina (RV), inibidores da enzima acetilcolinesterase e memantina que é um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA). No entanto, o tratamento farmacológico contribui apenas para o controle dos sintomas e não previne a perda neuronal (ALZHEIMER'S ASSOCIATION; 2020). Além disso, os fármacos disponíveis estão associados à diversos efeitos colaterais, como náuseas, vômitos, diarreia, câibras musculares, indigestão por fadiga, perda de peso, confusão mental, dor de cabeça e hepatotoxicidade, que levam à interrupção do tratamento (FONSECA-SANTOS, 2015; KRSTI et al., 2013). Este ano, o FDA aprovou um novo medicamento para o tratamento da DA. O Aducanumab que é um anticorpo monoclonal que atua na redução das placas amilóides no cérebro. No entanto, é necessário analisar dados científicos sobre a eficácia desse novo tratamento e os possíveis efeitos adversos (NISTICÒ; BORG, 2021)

No entanto, a fim de minimizar os efeitos colaterais e propor o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas é necessária a busca por novas moléculas bioativas, dentre elas as de origem natural (DESHPANDE; GOGIA; SINGH, 2018). Dentre os possíveis compostos naturais explorados na literatura, a curcumina (CUR), composto natural polifenólico obtido do rizoma da *curcuma longa*, tem apresentado potencial terapêutico no tratamento da DA (AMALRAJ et al., 2016; GIACOMELI et al., 2019).

A CUR é descrita como um potente composto antioxidante que atua sobre os radicais livres, protegendo o cérebro da peroxidação lipídica e inibindo a hiperfosforilação da proteína tau (PARK et al., 2008; YANG et al., 2005). Além disso, reduz a formação das placas beta-amilóides (YANG et al., 2005) e exerce ação na neuroinflamação, reduzindo as citocinas pró-inflamatórias (BEGUM et al., 2008; RAY; LAHIRI, 2009). Entretanto, a aplicação da CUR é limitada, pois trata-se de um composto hidrofóbico, que possui baixa biodisponibilidade e pode sofrer rápida degradação quando exposta à luz e temperatura (ANAND et al., 2007). Com o objetivo de superar as limitações do uso da CUR, sua encapsulação em nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs) se apresenta como uma opção muito interessante para viabilizar o seu uso no tratamento da DA.

Sistemas baseados em sílica, em particular as NSMs, apresentam excelentes propriedades físico-químicas que favorecem o aumento da solubilidade e biodisponibilidade de fármacos em meios biológicos (MCCARTHY et al., 2016). A alta estabilidade físico-química, grande área superficial, estrutura de poros e diâmetro de partículas ajustáveis, além da presença de grupos silanóis disponíveis para funcionalização, conferem às NSMs a capacidade de encapsular grandes quantidades de CUR, protegendo-a de efeitos de degradação antes que alcance o seu local de ação, podendo melhorar sua estabilidade e veiculação, reduzindo possíveis efeitos colaterais e potencializando assim sua ação. Além disso, as NSMs exibem propriedades biológicas como biocompatibilidade, biodegradabilidade e baixa toxicidade (LOMBARDO; KISELEV; CACCAMO, 2019; MANZANO; VALLET-REGÍ, 2020; MATURI et al., 2019a; SÁBIO et al., 2019).

A escolha da via de administração vem de encontro com a problemática associada à liberação de fármacos no Sistema Nervoso Central (SNC), que é dificultada devido à natureza da barreira hematoencefálica (BHE) que é altamente seletiva e desempenha função na proteção e homeostase do SNC, restringindo a entrada dos fármacos no cérebro. Assim, quando o fármaco é administrado pela via oral, menos de 1% chega ao SNC, sendo necessárias doses sistêmicas maiores para atingir os níveis terapêuticos, o que leva a diversos efeitos colaterais bem pronunciados (ADAYA et al., 2016; BOURGANIS et al., 2018; RASSU et al., 2016a; RAVI et al., 2015; SILVA ADAYA et al., 2017).

Desta forma, a administração nasal compreende uma estratégia promissora para administração de fármacos, uma vez que o cérebro e a cavidade nasal estão conectados pelo sistema nervoso olfativo e nervo trigêmeo, que termina no neuroepitélio olfatório, os quais oferecem pontos acessíveis que podem ser explorados no transporte eficiente de fármacos direcionados ao cérebro, contornando a BHE (DUCRAY et al., 2017; FONSECA-SANTOS, 2015; RASSU et al., 2016b; SHARMA; LOHAN; MURTHY, 2014).

De forma a possibilitar a administração nasal do sistema proposto, é necessário o desenvolvimento de uma formulação adequada para tal aplicação. Pensando nisso, o desenvolvimento de hidrogéis se torna uma opção bastante viável. Hidrogéis são redes poliméricas constituídas por macromoléculas unidas por interações físicas ou ligações covalentes que são capazes de absorver elevadas quantidades de líquidos, apresentando elevado perfil de intumescimento (HOFFMAN, 2012; PEPPAS et al., 2000; THAKUR; WANCHOO; SINGH, 2011). São considerados veículos de liberação de fármacos promissores, pois são capazes de direcionar os fármacos para locais específicos e ainda controlar sua liberação. Além disso, podem ser desenvolvidos objetivando responder a estímulos específicos, como por exemplo, temperatura, sendo chamados hidrogéis termorresponsivos (HT) (NARAYANASWAMY; TORCHILIN, 2019).

Esses hidrogéis quando submetidos à temperatura ambiente ($18-23 \pm 2$ °C), se apresentam fluidos ou líquidos, o que é bastante interessante uma vez

que permitem uma fácil administração, e quando submetidos a temperatura próxima à corpórea (por exemplo a temperatura nasal, $32-34 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$) apresentam uma transição de solvente para gel pela mudança da sua viscosidade induzida pela temperatura do meio fisiológico, sendo esse processo conhecido como geleificação *in situ* (GIULIANO et al., 2018a; RAVI et al., 2015). Além disso, esses materiais são biocompatíveis, biodegradáveis e, dependendo da sua composição, exibem excelentes propriedades mucoadesivas, o que é muito interessante para administração nasal, visando a permanência da formulação naquela região de maneira que ocorra a liberação do fármaco no seu local de ação (CHANG et al., 2002; PELLA et al., 2018).

Dentre os polímeros sensíveis à temperatura destaca-se o poloxamer 407 (P-407), um copolímero tribloco constituído de poli óxido de etileno (PEO) e poli óxido de propileno (PPO), muito utilizado no desenvolvimento de HT. Além disso, de modo a associar as propriedades termorresponsivas do P-407 com propriedades mucoadesivas, é possível associá-lo com a quitosana (QS), um polissacarídeo obtido a partir da quitina, que possui propriedades mucoadesivas devido às cargas positivas em sua estrutura, que permite fortes interações com as cargas negativas da mucina, principal glicoproteína presente do muco. Ademais, a presença da QS favorece o aumento da resistência mecânica do hidrogel e também pode promover a abertura das junções entre as células epiteliais facilitando assim a passagem dos nanossistemas (ALI et al., 2019; GIULIANO et al., 2018a; RASSU et al., 2016a).

Neste contexto, a utilização de um sistema que alia as propriedades da NSMs, hidrogéis baseados em P-407 e QS (denominado – HP-407/QS) para administração nasal de CUR compreende uma estratégia com grande potencial no tratamento da DA.

6. CONCLUSÃO

Ao longo deste trabalho foi possível realizar a co-validação da metodologia analítica para quantificação da CUR, todos os parâmetros avaliados demonstraram estar dentro do que é preconizado pelos órgãos regulatórios. O método analítico permitiu conduzir estudos de solubilidade, sendo muito importante para quantificação da CUR nos estudos de liberação e permeação.

O processo de obtenção das NSMs através da técnica de microemulsão direta, permitiu a obtenção de partículas mesoporosas esféricas, uniformes, diâmetro na escala nanométrica e adequada homogeneidade de tamanho, além do potencial zeta negativo demonstrando que as partículas apresentam características e propriedades favoráveis a estabilidade do sistema. Os poros com diâmetro de 7,2 nm, com elevada área superficial $745 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ e volume de poros de $1,46 \text{ cm}^3 \text{ g}^{-1}$ provavelmente foram responsáveis pela elevada encapsulação da CUR. Além disso, as partículas apresentaram grupos silanois disponíveis na superfície/mesoporos, que provavelmente contribuiu para interação com a CUR.

A elevada eficiência de encapsulação ($62,63 \pm 0,08 \%$ a $91,32 \pm 0,02 \%$) e capacidade de carga (9-18 %) demonstram o potencial das NSMs para incorporação de fármacos pouco solúveis. As NSM@CUR foram caracterizadas e sua encapsulação foi comprovada pelas análises de FTIR-ATR, ATG/ATD, DSC, DLS e NTA.

Os hidrogéis baseados em P-407/QS apresentaram propriedades reológicas importantes. O ensaio de fluxo demonstrou que os hidrogéis fluem em temperatura de 18°C podendo ser facilmente administrados. A reologia oscilatória evidenciou que os hidrogéis são termorresponsivos, uma vez que a mudança na temperatura promove o aumento da viscosidade e conseqüentemente induz o processo de geleificação *in situ* na faixa de temperatura nasal, originando sistemas bem estruturados.

As excelentes propriedades mecânicas e mucoadesividade dos hidrogéis desenvolvidos neste trabalho são promissores para administração nasal, podendo superar os mecanismos de depuração mucociliar, bem como aumentar

o tempo de permanência da formulação na região nasal, além de melhorar a biodisponibilidade do fármaco.

O ensaio de liberação mostrou que as formulações desenvolvidas foram capazes de aumentar a solubilidade da CUR quando incorporada aos sistemas. Os ensaios de liberação demonstraram que HP-407/QS+CUR, NSM@CUR e HP-407/QS+NSM@CUR foram capazes de liberar $79,94\% \pm 3,6$, $20,39\% \pm 1,33$ e $15,74\% \pm 5,07$ de CUR, respectivamente, em um período de 24 horas. O modelo matemático que mais se ajustou ao perfil de liberação das formulações foi o modelo Higuchi evidenciando a liberação por processos de difusão.

No ensaio de permeação as formulações aumentaram significativamente a permeação da CUR pela mucosa. A CUR apresentou maior permeabilidade a partir da formulação final, o HP-407/QS+NSM@CUR com permeação $28,40 \pm 1,88$ ug/cm². Além disso, as NSM@CUR apresentaram permeação de $12,46 \pm 1,08$ ug/cm² de CUR na mucosa nasal.

As formulações desenvolvidas neste trabalho não apresentaram efeitos citotóxicos dentro da concentração utilizada (50 µg / mL) sendo considerados biocompatíveis.

Por fim, os estudos *in vivo* demonstraram que a CUR livre não foi capaz de reverter o déficit de memória causada pela indução da DA. No entanto, as NSM@CUR bem como o HP-407/QS+NSM@CUR demonstraram elevada ação farmacológica, revelando o potencial promissor destes sistemas administrados pela via nasal.

Devido a elevada capacidade da formulação final, HP-407/QS+NSM@CUR, em liberar o fármaco, aumentar sua permeação através da mucosa, suas propriedades mucoadesivas, termorresponsivas, não citotoxicidade e ação biológica *in vivo*, pode-se concluir que esses sistemas apresentaram uma estratégia muito promissora com elevado potencial no tratamento da DA.

REFERENCIAS

ABDEL-ATTY, M. E. A. E.-F.; KHALIL, W. F.; MOHAMED, S. M. Effect of Curcumin, Exelon and their Combination on Brain in Alzheimer's Disease-Induced Rats. **Journal of Advances in Medicine and Medical Research**, v. 33, n. 3, p. 65–78, 2021.

ADAYA, D. S, et al. Nanobiomaterials' applications in neurodegenerative diseases. **J Biomater Appl.** v. 31, n. 7, p. 953-984, 2017. doi: 10.1177/0885328216659032. Epub 2016 Nov 11. PMID: 28178902.

ADERIBIGBE, B. A. In situ-based gels for nose to brain delivery for the treatment of neurological diseases. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 2, 2018.

ADERIBIGBE, B. A.; NAKI, T. Chitosan-based nanocarriers for nose to brain delivery. **Applied Sciences (Switzerland)**, v. 9, n. 11, 2019.

AGRAWAL, M. et al. Stimuli-responsive In situ gelling system for nose-to-brain drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 327, p. 235–265, 2020.

AHMAD, N. et al. Poloxamer-chitosan-based Naringenin nanoformulation used in brain targeting for the treatment of cerebral ischemia. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 27, n. 1, p. 500–517, 2020.

AHN, Y. et al. Synaptic loss and amyloid beta alterations in the rodent hippocampus induced by streptozotocin injection into the cisterna magna. **Laboratory Animal Research**, v. 36, n. 1, p. 1–6, 2020.

AIRES FERNANDES, M. et al. Transferrin-functionalized liposomes for docetaxel delivery to prostate cancer cells. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 611, n. August 2020, 2021.

ALAGAWANY, M. et al. Curcumin and its different forms: A review on fish nutrition. **Aquaculture**, v. 532, n. August 2020, p. 736030, 2021.

ALAMRO, A. A. et al. Therapeutic Potential of Vitamin D and Curcumin in an In Vitro Model of Alzheimer Disease . **Journal of Central Nervous System Disease**, v. 12, p. 117957352092431, 2020.

ALI, A. et al. Dual-responsive (pH/temperature) Pluronic F-127 hydrogel drug delivery system for textile-based transdermal therapy. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 129, n. 1, p. 104430, 2019.

ALMUTAIRI, F. M. et al. Augmented anticancer activity of curcumin loaded fungal chitosan nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 155, p. 861–867, 2020.

ALVES, R. C. et al. Critical Reviews in Analytical Chemistry A Critical Review of the Properties and Analytical Methods for the Determination of Curcumin in Biological and Pharmaceutical Matrices A Critical Review of the Properties and Analytical Methods for the. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 49, n. 2, p.138-149.2019. doi: 10.1080/10408347.2018.1489216. Epub 2018 Sep 25.

ALZHEIMER ASSOCIATION. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. **Alzheimer's and Dementia**, v. 16, n. 3, p. 391–460, 2020.

AMALRAJ, A. et al. Biological activities of curcuminoids , other biomolecules from turmeric and their derivatives e A review. **Journal of Traditional Chinese Medical Sciences**, 2016.

AMEYE, D. et al. Ex vivo bioadhesion and in vivo testosterone bioavailability study of different bioadhesive formulations based on starch-g-poly(acrylic acid) copolymers and starch/poly(acrylic acid) mixtures. **Journal of Controlled Release**, v. 79, n. 1–3, p. 173–182, 2002.

ANAND, P. et al. Bioavailability of Curcumin : Problems and Promises. v. 4, n. 6, p. 807–818, 2007.

ANDREWS, G. P.; LAVERTY, T. P.; JONES, D. S. Mucoadhesive polymeric platforms for controlled drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and**

Biopharmaceutics, v. 71, n. 3, p. 505–518, 2009.

ANTONINO, R. S. C. M. Q. et al. Thermoreversible mucoadhesive polymer-drug dispersion for sustained local delivery of budesonide to treat inflammatory disorders of the GI tract. **Journal of Controlled Release**, v. 303, n. April, p. 12–23, 2019.

ARAIZA-CALAHORRA, A.; AKHTAR, M.; SARKAR, A. SC. **Trends in Food Science & Technology**, 2017.

ARAIZA-CALAHORRA, A.; AKHTAR, M.; SARKAR, A. Recent advances in emulsion-based delivery approaches for curcumin: From encapsulation to bioaccessibility. **Trends in Food Science and Technology**, v. 71, p. 155–169, 2018.

ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: A review. **Animal Behaviour**, v. 21, n. 2, p. 205–235, 1973.

ARENDT, T.; STIELER, J. T.; HOLZER, M. Tau and tauopathies. **Brain Research Bulletin**, v. 126, p. 238–292, 2016.

ARYA, M. A. et al. Nanotechnology approaches for enhanced CNS delivery in treating Alzheimer's disease. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 51, n. January, p. 297–309, 2019.

AYTON, S.; LEI, P.; BUSH, A. I. Biometals and Their Therapeutic Implications in Alzheimer's Disease. **Neurotherapeutics**, v. 12, n. 1, p. 109–120, 2015.

BACHURSKI, D. et al. Extracellular vesicle measurements with nanoparticle tracking analysis—An accuracy and repeatability comparison between NanoSight NS300 and ZetaView. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 8, n. 1, 2019.

BAGHERI-KHOULENJANI, S.; TAGHIZADEH, S. M.; MIRZADEH, H. An investigation on the short-term biodegradability of chitosan with various molecular weights and degrees of deacetylation. **Carbohydrate Polymers**, v. 78, n. 4, p.

773–778, 2009.

BAKSHIAN NIK, A. et al. Smart drug delivery: Capping strategies for mesoporous silica nanoparticles. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 299, n. December 2019, p. 110115, 2020.

BALOGLU, E. et al. Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 16, n. 6, p. 627–636, 2011.

BARANOWSKA-WÓJCIK, E.; SZWAJGIER, D. Alzheimer's disease: review of current nanotechnological therapeutic strategies. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 20, n. 3, p. 271–279, 2020.

BECK, J. S. et al. A New Family of Mesoporous Molecular Sieves Prepared with Liquid Crystal Templates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 114, n. 27, p. 10834–10843, 1992.

BEGUM, A. N. et al. Curcumin Structure-Function , Bioavailability , and Efficacy in Models of Neuroinflammation and Alzheimer ' s Disease. v. 326, n. 1, p. 196–208, 2008.

BENTLEY, P.; DRIVER, J.; DOLAN, R. J. Modulation of fusiform cortex activity by cholinesterase inhibition predicts effects on subsequent memory. **Brain**, v. 132, n. 9, p. 2356–2371, 2009.

BEYENE, A. M. et al. Curcumin nanoformulations with metal oxide nanomaterials for biomedical applications. **Nanomaterials**, v. 11, n. 2, p. 1–25, 2021.

BOLLU, V. S. et al. Curcumin-loaded silica-based mesoporous materials: Synthesis, characterization and cytotoxic properties against cancer cells. **Materials Science and Engineering C**, v. 63, p. 393–410, 2016.

BOURGANIS, V. et al. Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals. **European Journal of Pharmaceutics and**

Biopharmaceutics, v. 128, n. February, p. 337–362, 2018.

BROECK, B. VAN; BROECKHOVEN, C. VAN. Current Insights into Molecular Mechanisms of Alzheimer Disease and Their Implications for. p. 349–365, 2007.

BRUNAUER, S.; EMMETT, P. H.; TELLER, E. in Multimolecular. **J. Am.Chem.Soc.**, v. 60, n. 2, p. 309–319, 1938.

CALLENS, C. et al. Rheological study on mucoadhesivity of some nasal powder formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 55, n. 3, p. 323–328, 2003.

CARVALHO, F. C.; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. Plataformas bio(muco) adesivas poliméricas baseadas em nanotecnologia para liberação controlada de fármacos - propriedades, metodologias e aplicações. **Polimeros**, v. 24, n. 2, p. 203–213, 2014.

CARVALHO, G. C. et al. Highlights in Mesoporous Silica Nanoparticles as a Multifunctional Controlled Drug Delivery Nanoplatform for Infectious Diseases Treatment. **Pharmaceutical Research**, v. 37, n. 10, p. 1–30, 2020.

CEULEMANS, J.; VINCKIER, I.; LUDWIG, A. The use of xanthan gum in an ophthalmic liquid dosage form: Rheological characterization of the interaction with mucin. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 91, n. 4, p. 1117–1127, 2002.

CHAINOGLOU, E.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Curcumin in health and diseases: Alzheimer's disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, 2020.

CHANG, J. Y. et al. Rheological evaluation of thermosensitive and mucoadhesive vaginal gels in physiological conditions. **International journal of pharmaceutics**, v. 241, n. 1, p. 155–163, 2002.

CHAUDHARY, A. R. et al. Tau directs intracellular trafficking by regulating the

forces exerted by kinesin and dynein teams. **Traffic**, v. 19, n. 2, p. 111–121, 2018.

CHEN, Y. et al. Nano encapsulated curcumin: And its potential for biomedical applications. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 3099–3120, 2020.

CHENG, C. A. et al. A Responsive Mesoporous Silica Nanoparticle Platform for Magnetic Resonance Imaging-Guided High-Intensity Focused Ultrasound-Stimulated Cargo Delivery with Controllable Location, Time, and Dose. **Journal of the American Chemical Society**, v. 141, n. 44, p. 17670–17684, 2019.

CUNHA, S. et al. Intranasal Lipid Nanoparticles for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. **Current Pharmaceutical Design**, v. 23, n. 43, p. 6553–6562, 2018.

DE LYRA, M. A. M. et al. Sistemas matriciais hidrofílicos e mucoadesivos para liberação controlada de fármacos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, n. 5, p. 784–793, 2007.

DEL PRADO-AUDELO, M. L. et al. Formulations of curcumin nanoparticles for brain diseases. **Biomolecules**, v. 9, n. 2, p. 1–28, 2019.

DESHPANDE, P.; GOGIA, N.; SINGH, A. Exploring the efficacy of natural products in alleviating Alzheimer ' s disease. 2018.

DHAS, N. L.; KUDARHA, R. R.; MEHTA, T. A. Intranasal delivery of nanotherapeutics/ nanobiotherapeutics for the treatment of Alzheimer's disease: A proficient approach. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v. 36, n. 5, p. 373–447, 2019.

DIAS, L. D. et al. Curcumin as a photosensitizer: From molecular structure to recent advances in antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 45, p. 100384, 2020.

DU, X.; WANG, X.; GENG, M. Alzheimer's disease hypothesis and related therapies. **Translational Neurodegeneration**, v. 7, n. 1, p. 1–7, 2018.

DUCRAY, A. D. et al. Uptake of silica nanoparticles in the brain and effects on neuronal differentiation using different in vitro models. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 13, n. 3, p. 1195–1204, 2017.

ELBIALY, N. S. et al. Multifunctional curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles for cancer chemoprevention and therapy. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 291, n. June 2019, 2020.

ELBIALY, N. S.; ELFATAH, E. A.; KHALIL, W. A. Cytotoxicity assessment of mesoporous silica nanoparticles-curcumin against breast and colon cancer cell lines: In vitro study. **Egyptian Journal of Chemistry**, v. 62, p. 125–135, 2019.

FENG, Y. et al. The application of mesoporous silica nanoparticle family in cancer theranostics. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 319, p. 86–109, 2016.

FERREIRA, T.; GRALLE, M. Structure and functions of the human amyloid precursor protein : The whole is more than the sum of its parts. v. 82, p. 11–32, 2007.

FONSECA-SANTOS. A simple reversed phase high-performance liquid chromatography (HPLC) method for determination of in situ gelling curcumin-loaded liquid crystals in in vitro performance tests. p. 1029–1037, 2016.

FONSECA-SANTOS, B. Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer ' s disease. 2015.

FONSECA-SANTOS, B. **Sistemas precursores de cristais líquidos mucoadesivos para administração intranasal de trans-resveratrol e avaliação biológica em modelo de Alzheimer induzido**. 2019. Tese (Doutorado)- Unesp, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2019.

FOROUZANFAR, F. et al. Neuroprotective effects of curcumin through

autophagy modulation. **IUBMB Life**, v. 72, n. 4, p. 652–664, 2020.

GAO, C. et al. Neuron tau-targeting biomimetic nanoparticles for curcumin delivery to delay progression of Alzheimer's disease. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 18, n. 1, p. 1–23, 2020.

GHOLIZADEH, H. et al. Smart thermosensitive chitosan hydrogel for nasal delivery of ibuprofen to treat neurological disorders. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 16, n. 4, p. 453–466, 2019.

GIACOMELI, R. et al. Neuroprotective effects of curcumin lipid-core nanocapsules in a model Alzheimer's disease induced by β -amyloid 1-42 peptide in aged female mice. **Brain Research**, v. 1721, p. 146325, 2019.

GIULIANO, E. et al. Mucosal applications of poloxamer 407-based hydrogels: An overview. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 1–26, 2018a.

GIULIANO, E. et al. Drug-Loaded Biocompatible Nanocarriers Embedded in Poloxamer 407 Hydrogels as Therapeutic Formulations. **Medicines**, v. 6, n. 1, p. 7, 2018b.

GRAEBER, M. B. The case described by Alois Alzheimer in 1911. p. 111–122, 1998.

GRATIERI, T. et al. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics A poloxamer / chitosan in situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 75, n. 2, p. 186–193, 2010.

GRIEB, P. Intracerebroventricular Streptozotocin Injections as a Model of Alzheimer's Disease: in Search of a Relevant Mechanism. **Molecular Neurobiology**, v. 53, n. 3, p. 1741–1752, 2016.

GRÜN, M.; LAUER, I.; UNGER, K. K. The synthesis of micrometer- and submicrometer-size spheres of ordered mesoporous oxide MCM-41. **Advanced**

Materials, v. 9, n. 3, p. 254–257, 1997.

GUPTA, S.; SINGH, G.; CHANDA, A. **Gupta 2020.Pdf**, 2020. Pode ser a referência do link abaixo: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048969720323779?via%3DiHub>.

HARTONO, S. B. et al. Amine functionalized cubic mesoporous silica nanoparticles as an oral delivery system for curcumin bioavailability enhancement. **Nanotechnology**, v. 27, n. 50, 2016.

HE, Y. et al. Redox and pH dual-responsive biodegradable mesoporous silica nanoparticle as a potential drug carrier for synergistic cancer therapy. **Ceramics International**, v. 47, n. 4, p. 4572–4578, 2021.

HOFFMAN, A. S. Hydrogels for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, n. SUPPL., p. 18–23, 2012.

HOFFMANN, F. et al. Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 45, n. 20, p. 3216–3251, 2006.

HOLSTEIN, M. Alzheimer's disease and senile dementia, 1885-1920: An interpretive history of disease negotiation. **Journal of Aging Studies**, v. 11, n. 1, p. 1–13, 1997.

HU, Q.; LUO, Y. Chitosan-based nanocarriers for encapsulation and delivery of curcumin: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 179, p. 125–135, 2021.

JAMBHRUNKAR, S. et al. Mesoporous silica nanoparticles enhance the cytotoxicity of curcumin. **RSC Advances**, v. 4, n. 2, p. 709–712, 2014.

JARONIEC, M.; SOLOVYOV, L. A. Improvement of the Kruk-Jaroniec-Sayari method for pore size analysis of ordered silicas with cylindrical mesopores.

Langmuir, v. 22, n. 16, p. 6757–6760, 2006.

JIA, F. et al. Detection and monitoring of the neuroprotective behavior of curcumin micelles based on an AIEgen probe. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 9, n. 3, p. 731–745, 2021.

JIANG, T.; LIAO, W.; CHARCOSSET, C. Recent advances in encapsulation of curcumin in nanoemulsions: A review of encapsulation technologies, bioaccessibility and applications. **Food Research International**, p. 109035, 2020.

KEAN, T.; THANOU, M. Biodegradation, biodistribution and toxicity of chitosan. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 1, p. 3–11, 2010.

KHARAT, M.; MCCLEMENTS, D. J. Recent advances in colloidal delivery systems for nutraceuticals: A case study – Delivery by Design of curcumin. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 557, p. 506–518, 2019.

KIANFAR, F. et al. Novel films for drug delivery via the buccal mucosa using model soluble and insoluble drugs. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 38, n. 10, p. 1207–1220, 2012.

KIM, A. et al. Validation of Size Estimation of Nanoparticle Tracking Analysis on Polydisperse Macromolecule Assembly. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–14, 2019.

KOTCHERLAKOTA, R. et al. Curcumin loaded mesoporous silica: An effective drug delivery system for cancer treatment. **Biomaterials Science**, v. 4, n. 3, p. 448–459, 2016.

KRSTI, D. Z. et al. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. p. 315–335, 2013.

KUMAR, A. et al. Enhanced solubilization of curcumin in mixed surfactant vesicles. **Food Chemistry**, v. 199, p. 660–666, 2016.

KUMAR, R. et al. Advances in nanotechnology and nanomaterials based strategies for neural tissue engineering. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 57, p. 101617, 2020.

LI, N. et al. Curcumin-loaded redox-responsive mesoporous silica nanoparticles for targeted breast cancer therapy. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 46, n. sup2, p. 921–935, 2018.

LIN, L. et al. Synergic Effects of Berberine and Curcumin on Improving Cognitive Function in an Alzheimer's Disease Mouse Model. **Neurochemical Research**, v. 45, n. 5, p. 1130–1141, 2020.

LIU, P. P. et al. History and progress of hypotheses and clinical trials for alzheimer's disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 4, n. 1, 2019.

LO CASCIO, F. et al. Curcumin as scaffold for drug discovery against neurodegenerative diseases. **Biomedicines**, v. 9, n. 2, p. 1–25, 2021.

LOMBARDO, D.; KISELEV, M. A.; CACCAMO, M. T. Smart Nanoparticles for Drug Delivery Application: Development of Versatile Nanocarrier Platforms in Biotechnology and Nanomedicine. **Journal of Nanomaterials**, v. 2019, 2019.

LUNGARE, S.; BOWEN, J.; BADHAN, R. Development and Evaluation of a Novel Intranasal Spray for the Delivery of Amantadine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 105, n. 3, p. 1209–1220, 2016.

LUNGARE, S.; HALLAM, K.; BADHAN, R. K. S. Phytochemical-loaded mesoporous silica nanoparticles for nose-to-brain olfactory drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, 2016a.

LUNGARE, S.; HALLAM, K.; BADHAN, R. K. S. Phytochemical-loaded mesoporous silica nanoparticles for nose-to-brain olfactory drug delivery. v. 513, p. 280–293, 2016b.

MAITI, P.; DUNBAR, G. L. Use of curcumin, a natural polyphenol for targeting molecular pathways in treating age-related neurodegenerative diseases. **Int J Mol Sci**. v.19, n. 6, 1637, 2018. doi: 10.3390/ijms19061637.

MANDAL, M.; JAISWAL, P.; MISHRA, A. Role of curcumin and its nanoformulations in neurotherapeutics: A comprehensive review. **Journal of Biochemical and Molecular Toxicology**, v. 34, n. 6, p. 1–17, 2020a.

MANDAL, M.; JAISWAL, P.; MISHRA, A. Curcumin loaded nanoparticles reversed monocrotophos induced motor impairment and memory deficit: Role of oxidative stress and intracellular calcium level. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, n. February, p. 101559, 2020b.

MANZANO, M.; VALLET-REGÍ, M. Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery. **Advanced Functional Materials**, v. 30, n. 2, p. 3–5, 2020.

MARTINI, F. et al. A multifunctional compound ebselen reverses memory impairment, apoptosis and oxidative stress in a mouse model of sporadic Alzheimer's disease. **Journal of Psychiatric Research**, v. 109, n. October 2018, p. 107–117, 2019.

MASSOUD, F.; LÉGER, G. C. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. **Canadian Journal of Psychiatry**, v. 56, n. 10, p. 579–588, 2011.

MATURI, F. E. et al. Luminescent Mesoporous Silica Nanohybrid Based on Drug Derivative Terbium Complex. **Materials** (Basel). v.12, n. 6, 933, 2019b. doi: 10.3390/ma12060933.

MATURI, F. E. et al. Luminescent Mesoporous Silica Nanohybrid Based on Drug Derivative Terbium Complex. 2019b.

MCCARTHY, C. A. et al. Mesoporous silica formulation strategies for drug dissolution enhancement: A review. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 13, n. 1, p. 93–108, 2016.

MENEGUIN, A. B. et al. The role of polysaccharides from natural resources to

design oral insulin micro- and nanoparticles intended for the treatment of Diabetes mellitus: A review. **Carbohydrate Polymers**, v. 256, n. November 2020, 2021.

MICHELETTI, R. G. An update on the diagnosis and treatment of hidradenitis suppurativa. **Cutis**, v. 96, n. 6, p. 7–12, 2015.

MOHAMMED, M. A. et al. An overview of chitosan nanoparticles and its application in non-parenteral drug delivery. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, 2017.

NANDIYANTO, A. B. D. et al. Synthesis of spherical mesoporous silica nanoparticles with nanometer-size controllable pores and outer diameters. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 120, n. 3, p. 447–453, 2009.

NARAYAN, R. et al. Mesoporous silica nanoparticles: A comprehensive review on synthesis and recent advances. **Pharmaceutics**, v. 10, n. 3, p. 1–49, 2018.

NARAYANASWAMY, R.; TORCHILIN, V. P. Hydrogels and their applications in targeted drug delivery. **Molecules**, v. 24, n. 3, 2019.

NASAB, N. A. et al. Delivery of curcumin by a pH-responsive chitosan mesoporous silica nanoparticles for cancer treatment. **Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology**, v. 46, n. 1, p. 000, 2018.

NEVES, A. R. et al. Transferrin-functionalized lipid nanoparticles for curcumin brain delivery. **Journal of Biotechnology**, v. 331, n. January 2020, p. 108–117, 2021.

NISTICÒ, R.; BORG, J. J. Aducanumab for Alzheimer's disease: A regulatory perspective. **Pharmacological Research**, v. 171, n. June, p. 2–4, 2021.

NOGUCHI-SHINOHARA, M.; HAMAGUCHI, T.; YAMADA, M. **The potential role of curcumin in treatment and prevention for neurological disorders**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

PALUMBO, F. S. et al. Gellan gum-based delivery systems of therapeutic agents and cells. **Carbohydrate Polymers**, v. 229, n. June, p. 115430, 2020.

PARK, S. et al. Curcumin protected PC12 cells against beta-amyloid-induced toxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation. v. 46, p. 2881–2887, 2008.

PATRA, D. et al. Preparation of curcumin loaded mesoporous silica nanoparticles: Determining polarizability inside the mesopores. **Materials Research Bulletin**, v. 84, p. 267–272, 2016.

PELLA, M. C. G. et al. Chitosan-based hydrogels: From preparation to biomedical applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 196, p. 233–245, 2018.

PÉNZES, T.; CSÓKA, I.; EROS, I. Rheological analysis of the structural properties effecting the percutaneous absorption and stability in pharmaceutical organogels. **Rheologica Acta**, v. 43, n. 5, p. 457–463, 2004.

PEPPAS, N. A. et al. Hydrogels in pharmaceutical formulations. **Eur J Pharm Biopharm**. v. 50, n.1, p. 27-46, 2000. doi: 10.1016/s0939-6411(00)00090-4.

PIRONI, A. M. **Dispersões sólidas de ácido ursólico veiculadas em hidrogéis para administração cutânea: desenvolvimento, caracterização e avaliação biológica in vitro e in vivo**. 2019. Dissertação (Mestrado)- Unesp, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, 2019.

PONCE-LOPEZ, T. et al. Role of GSK3 β and PP2A on Regulation of Tau Phosphorylation in Hippocampus and Memory Impairment in ICV-STZ Animal Model of Alzheimer's Disease. **Advances in Alzheimer's Disease**, v. 06, n. 01, p. 13–31, 2017.

PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia : A systematic review and metaanalysis. **Alzheimer's & Dementia**, v. 9, n. 1, p. 63- 75.e2, 2013.

QUAN, G. et al. Lactosaminated mesoporous silica nanoparticles for asialoglycoprotein receptor targeted anticancer drug delivery. **Journal of**

Nanobiotechnology, v. 13, n. 1, p. 1–12, 2015.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's Disease. p. 329–344, 2010.

QURESHI, M.; AL-SUHAIMI, E.; SHEHZAD, A. **Curcumin impact on multiple sclerosis**. [s.l.] Elsevier Inc., 2019.

RASSU, G. et al. Particulate formulations based on chitosan for nose-to-brain delivery of drugs. A review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 32, p. 77–87, 2016a.

RASSU, G. et al. Journal of Drug Delivery Science and Technology Particulate formulations based on chitosan for nose-to-brain delivery of drugs . A review. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 32, p. 77–87, 2016b.

RAVI, P. R. et al. Nasal in-situ gels for delivery of rasagiline mesylate: Improvement in bioavailability and brain localization. **Drug Delivery**, v. 22, n. 7, p. 903–910, 2015.

RAY, B.; LAHIRI, D. K. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: different molecular targets and potential therapeutic agents including curcumin. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 9, n. 4, p. 434–444, 2009.

REHMAN, S. et al. Intranasal delivery of mucoadhesive nanocarriers: a viable option for Parkinson's disease treatment? **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 16, n. 12, p. 1355–1366, 2019.

RICCIARELLI, R.; FEDELE, E. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. **Current Neuropharmacology**, v. 15, n. 6, p. 926–935, 2017.

SÁBIO, R. M. “ Júlio de Mesquita Filho ” Rafael Miguel Sábio Ancoragem de complexos de rutênio com ligantes sililados em sílica mesoporosa obtida via pirólise de spray. 2012.

SÁBIO, R. M. et al. Luminescent multifunctional hybrids obtained by grafting of ruthenium complexes on mesoporous silica. **Materials Letters**, v. 174, p. 1–5, 2016.

SÁBIO, R. M. et al. New insights towards mesoporous silica nanoparticles as a technological platform for chemotherapeutic drugs delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 564, 2019.

SÁBIO, R. M. et al. Luminescent nanohybrids based on silica and silylated Ru(II) - Yb(III) heterobinuclear complex: New tools for biological media analysis. **Nanotechnology**, v. 31, n. 8, 2020.

SÁBIO, R. M. et al. Exploiting mesoporous silica nanoparticles as versatile drug carriers for several routes of administration. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 312, n. November 2020, 2021.

SANTOS, G. A. A. DOS et al. Atenção Farmacêutica Em Pacientes Com Doença De Alzheimer. **Expansão do Conhecimento e Inovação Tecnológica no Campo das Ciências Farmacêuticas**, n. February 2021, p. 69–83, 2020.

SARVAIYA, J.; AGRAWAL, Y. K. Chitosan as a suitable nanocarrier material for anti-Alzheimer drug delivery. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 72, p. 454–465, 2015.

SCHMOLKA, I. R. Artificial skin I. Preparation and properties of pluronic F-127 gels for treatment of burns. **Journal of Biomedical Materials Research**, v. 6, n. 6, p. 571–582, 1972.

SELKOE, D. J. et al. The amyloid hypothesis of Alzheimer ' s diseaseThe amyloid hypothesis of Alzheimer ' s disease at 25 yeae at 25 years. v. 8, n. 6, p. 595–608, 2016.

SELKOE, D. J. et al. The Amyloid Cascade Hypothesis in Alzheimer's Disease: It's Time to Change Our Mind. **Nature**, v. 559, n. 6, p. S4–S7, 2018.

SENTHIL KUMAR, P.; GRACE PAVITHRA, K.; NAUSHAD, M. Characterization techniques for nanomaterials. **Nanomaterials for Solar Cell Applications**, p. 97–124, 2019.

SHARMA, S.; LOHAN, S.; MURTHY, R. S. R. Formulation and characterization of intranasal mucoadhesive nanoparticulates and thermo-reversible gel of levodopa for brain delivery. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 40, n. 7, p. 869–878, 2014.

SHIBAYAMA, M. **Soft Condensed Matter**. 1. ed. [s.l.] Elsevier Inc., 2017. v. 49

SILVA ADAYA, D. et al. Nanobiomaterials' applications in neurodegenerative diseases. **Journal of Biomaterials Applications**, v. 31, n. 7, p. 953–984, 2017.

SILVESTRE, A. L. P. et al. Current applications of drug delivery nanosystems associated with antimicrobial photodynamic therapy for oral infections. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 592, n. November 2020, 2021.

SIMEONOVA, R. et al. A Novel Galantamine-Curcumin Hybrid as a Potential Multi-Target Agent against Neurodegenerative Disorders. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 7, p. 1–16, 2021.

SMART, J. D. The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 57, n. 11, p. 1556–1568, 2005.

SOLDAN, A.; GAZES, Y.; STERN, Y. Alzheimer's disease. **The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology**, n. August 2016, p. 108–115, 2016.

SOLER-ILLIA, G. J. D. A. A. et al. Chemical strategies to design textured materials: From microporous and mesoporous oxides to nanonetworks and hierarchical structures. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 11, p. 4093–4138, 2002.

SOLIMAN, K. A. et al. Poloxamer-based in situ gelling thermoresponsive systems for ocular drug delivery applications. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 8, p. 1575–

1586, 2019.

SORIA LOPEZ, J. A.; GONZÁLEZ, H. M.; LÉGER, G. C. Alzheimer's disease. **Handbook of Clinical Neurology**, v. 167, p. 231–255, 2019.

STAVRAKOV, G. et al. Galantamine-curcumin hybrids as dual-site binding acetylcholinesterase inhibitors. **Molecules**, v. 25, n. 15, 2020.

STOBER, W. E. R. N. E. R. Controlled Growth of Monodisperse Silica Spheres in the Micron Size Range 1. v. 69, p. 62–69, 1968.

SU, G.; YANG, C.; ZHU, J. J. Fabrication of gold nanorods with tunable longitudinal surface plasmon resonance peaks by reductive dopamine. **Langmuir**, v. 31, n. 2, p. 817–823, 2015.

SUN, X. et al. Folic acid and pei modified mesoporous silica for targeted delivery of curcumin. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 9, 2019.

SURESH, K.; NANGIA, A. Curcumin: Pharmaceutical solids as a platform to improve solubility and bioavailability. **CrystEngComm**, v. 20, n. 24, p. 3277–3296, 2018.

SZEGEDI, Á. et al. Modified mesoporous silica nanoparticles coated by polymer complex as novel curcumin delivery carriers. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, n. December 2018, p. 700–712, 2019.

TAVARES LUIZ, M. et al. The use of TPGS in drug delivery systems to overcome biological barriers. **European Polymer Journal**, v. 142, n. November 2020, p. 110129, 2021.

TETER, B. et al. Curcumin restores innate immune Alzheimer's disease risk gene expression to ameliorate Alzheimer pathogenesis. **Neurobiology of Disease**, v. 127, n. January, p. 432–448, 2019.

THAKUR, A.; WANCHOO, R. K.; SINGH, P. Structural parameters and swelling

behavior of pH-sensitive poly(acrylamide-co-acrylic acid) hydrogels. **Chemical and Biochemical Engineering Quarterly**, v. 25, n. 2, p. 181–194, 2011.

TOLARDO, R. et al. Evaluation of behavioral and pharmacological effects of *Hedyosmum brasiliense* and isolated sesquiterpene lactones in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 128, n. 1, p. 63–70, 2010.

TUĞCU-DEMİRÖZ, F.; ACARTÜRK, F.; ERDOĞAN, D. Development of long-acting bioadhesive vaginal gels of oxybutynin: Formulation, in vitro and in vivo evaluations. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 457, n. 1, p. 25–39, 2013.

TURNER, P. R. et al. **Roles of amyloid precursor protein and its fragments in regulating neural activity, plasticity and memory**. [s.l.: s.n.]. v. 70

VAISERMAN, A. et al. Curcumin: A therapeutic potential in ageing-related disorders. **PharmaNutrition**, v. 14, p. 100226, 2020.

WALSH, R. N.; CUMMINS, R. A. The open-field test: A critical review. **Psychological Bulletin**, v. 83, n. 3, p. 482–504, 1976.

WAN, Y.; ZHAO, D. On the controllable soft-templating approach to mesoporous silicates. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 7, p. 2821–2860, 2007.

WAN, Z. et al. Comparative study on the interactions of cationic gemini and single-chain surfactant micelles with curcumin. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 414, p. 267–273, 2012.

WATKINS, P. B. Hepatotoxic effects of tacrine administration in patients with Alzheimer's disease. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 271, n. 13, p. 992–998, 1994.

WELLER, J.; BUDSON, A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. **F1000Research**, v. 7, n. 0, p. 1–9, 2018.

WISE, E. A. et al. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer ' s Coordinating Centers volunteers. **Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring**, v. 11, p. 333–339, 2019.

YANG, F. et al. Curcumin Inhibits Formation of Amyloid \square Oligomers and Fibrils , Binds Plaques , and Reduces Amyloid in Vivo *. v. 280, n. 7, p. 5892–5901, 2005.

YAVARPOUR-BALI, H.; PIRZADEH, M.; GHASEMI-KASMAN, M. Curcumin-loaded nanoparticles: A novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 4449–4460, 2019a.

YAVARPOUR-BALI, H.; PIRZADEH, M.; GHASEMI-KASMAN, M. Curcumin-loaded nanoparticles: A novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 4449–4460, 2019b.

YOUNES, I.; RINAUDO, M. Chitin and chitosan preparation from marine sources. Structure, properties and applications. **Marine Drugs**, v. 13, n. 3, p. 1133–1174, 2015.

YU, F. et al. Temperature-sensitive copolymer-coated fluorescent mesoporous silica nanoparticles as a reactive oxygen species activated drug delivery system. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 536, n. 1, p. 11–20, 2018.

ZARGAR, V.; ASGHARI, M.; DASHTI, A. A Review on Chitin and Chitosan Polymers: Structure, Chemistry, Solubility, Derivatives, and Applications. **ChemBioEng Reviews**, v. 2, n. 3, p. 204–226, 2015.

ZHAO, DONGYING, et al. Biomedical Applications of Chitosan and Its Derivative Nanoparticles. **Polymers**, v. 10, n. 4, 462, 23 Apr. 2018, doi:10.3390/polym10040462