

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 28/05/2027.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Leonardo Delello Di Filippo

**Avaliação do potencial de carreadores lipídicos
nanoestruturados funcionalizados com cetuximabe
dispersos em hidrogéis termo-responsivos mucoadesivos
para administração intranasal de temozolomida no
tratamento do glioblastoma multiforme**

Araraquara

2025



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas

Campus de Araraquara

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas



Leonardo Delello Di Filippo

**Avaliação do potencial de carreadores lipídicos
nanoestruturados funcionalizados com cetuximabe
dispersos em hidrogéis termo-responsivos mucoadesivos
para administração intranasal de temozolomida no
tratamento do glioblastoma multiforme**

Tese apresentada como exigência para obtenção do título de Doutor em Ciências, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” do Campus Araraquara

Area de concentração: Pesquisa e desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Araraquara

2025

-
- F483a** Filippo, Leonardo Delello Di.
Avaliação do potencial de carreadores lipídicos nanoestruturados funcionalizados com cetuximabe dispersos em hidrogéis termo-responsivos mucoadesivos para administração intranasal de temozolomida no tratamento do glioblastoma multiforme / Leonardo Delello Di Filippo. – Araraquara, 2025.
122 f. : il.
- Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de concentração: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.
- Orientador: Marius Chorilli.
1. Tumores. 2. Medicação intranasal. 3. Glioblastoma multiforme. 4. Câncer de cérebro. 5. Mucoadesão. I. Chorilli, Marius, orient. II. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Avaliação do potencial de carreadores lipídicos nanoestruturados funcionalizados com cetuximabe dispersos em hidrogéis termo-responsivos mucoadesivos para administração intranasal de temozolomida no tratamento do glioblastoma multiforme

AUTOR: LEONARDO DELELLO DI FILIPPO ORIENTADOR: MARLUS CHORILLI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Presencial)

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do Câmpus de Araraquara da Unesp

Profa. Dra. ELIANA MARTINS LIMA (Participação Virtual)

Laboratório de Tecnologia Farmacêutica do Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Goiás

Profa. Dra. SILVIA STANISÇUASKI GUTERRES (Participação Virtual)

Universidade Federal da Bahia

Profa. Dra. ADRIANA RAFFIN POHLMANN (Participação Virtual)

Departamento de Química Orgânica / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. LUCIANA BIAGINI LOPES (Participação Virtual)

Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Araraquara, 28 de maio de 2025

Este trabalho só foi possível pois eu tive uma base sólida que permitiu que eu chegasse até aqui. Ainda que não tenham tido a mesma oportunidade, meus pais, Maria e Jonas, não mediram esforços para que eu pudesse alcançar o futuro que eu escolhi para mim. Obrigado por terem feito essa caminhada inteira e sonhado os meus sonhos comigo

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Marlus Chorilli, por ter acreditado no meu trabalho e por todas as oportunidades nesses 6 anos em que trabalhamos juntos!

Ao laboratório de Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica e seus integrantes, discentes e docentes, por todo suporte técnico durante essa jornada!

Ao meu parceiro de vida, dentro e fora do lab, Jonatas, obrigado por todas as lições e pelo cuidado! Você é uma inspiração para mim e eu tenho muita sorte de ter você do meu lado pra absolutamente tudo!

À minha família Araraquarense, Carol e Lucas, obrigado por terem feito parte disso e sonhado os meus sonhos junto comigo! Obrigado por todo cuidado e pelas memórias incríveis juntos!

Aos colegas da NOVA Medical School, obrigado por toda paciência, pelo aprendizado e pelas memórias incríveis!

Ao meu supervisor na NOVA Medical School, João Conde, muito obrigado por todas as oportunidades e pela mentoria durante meu período em Lisboa. Foi uma oportunidade ímpar aprender com você e fazer parte da sua equipe!

À FAPESP, pelo apoio financeiro, concedido por meio do Processo nº 2020/12622-0 e 2022/06224-7, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa (processo 001).

Declaro ter desenvolvido e elaborado o presente trabalho em consonância com o Código de Ética da Unesp. Afirmando não ter incorrido em qualquer das variedades de fraude acadêmica, que aqui declaro conhecer, e que atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, assumindo, na íntegra, as responsabilidades de autoria.

“São as nossas escolhas, mais do que as nossas habilidades, que mostram quem realmente somos.”

Dumbledore (*Harry Potter e a Câmara Secreta*)

RESUMO

O glioblastoma multiforme (GBM) é a neoplasia do Sistema Nervoso Central (SNC) mais prevalente e mais agressiva. A temozolomida (TMZ), fármaco de primeira escolha para o tratamento do GBM, apresenta eficácia clínica limitada, associada ao desenvolvimento de resistência em estágios mais avançados da doença, além da TMZ possuir limitações físico-químicas que dificultam seu uso, como curta meia vida biológica e biodistribuição não seletiva, o que promove efeitos adversos decorrentes da toxicidade sistêmica. Visando superar estas limitações e otimizar a entrega para o SNC, uma abordagem promissora é a encapsulação da TMZ em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) funcionalizados com ligantes específicos de receptores de EGFR, como o cetuximabe (CTX), os quais estão superexpressos em células tumorais de GBM, com posterior dispersão em hidrogéis termo-responsivos mucoadesivos (HTRM) para administração intranasal, via que pode ser vantajosa devido à ausência do metabolismo de primeira passagem, evitando a passagem pela BHE e otimizando sua entrega no SNC. Assim, o objetivo deste trabalho é a avaliação do potencial de CLNs funcionalizados com CTX dispersos em HTRM para administração intranasal de TMZ em modelos de GBM. Foram desenvolvidos CLNs funcionalizados com CTX contendo TMZ (CLN-TMZ-CTX) pela técnica de fusão-emulsificação seguido de sonicação e caracterizados quanto à sua morfologia, tamanho, índice de polidispersão, potencial zeta e comportamento térmico. A eficiência de encapsulação da TMZ também foi determinada, bem como a eficiência de acoplamento do CTX aos CLN, além de sua integridade. Os sistemas obtidos foram incorporados em HTRM e realizados ensaios reológicos, estudos de liberação, retenção, permeação em modelo *ex vivo* e biocompatibilidade *in vitro*. O potencial biológico e atividade antitumoral dos CTX-CLN-TMZ incorporados em HTRM foram determinados utilizando modelos *in vitro* e *in vivo*. Os CTX-CLN-TMZ apresentaram tamanho em torno de 100 nm, com carga superficial negativa (- 33 mV) e distribuição de tamanho homogênea (IPD 0.24), desejável estabilidade coloidal ao longo de 90 dias, além de uma eficiência de encapsulação da TMZ (65%) e acoplamento do CTX (30%) coerentes com a aplicação pretendida. O hidrogel obtido a partir dos CTX-CLN-TMZ (CLN-HTRM) apresentou propriedades reológicas adequadas para administração intranasal, além de perfis de liberação sustentada ao longo do tempo. O CLN-HTRM apresentou permeação otimizada através da mucosa intranasal, citocompatibilidade em queratinócitos (HaCat) e biocompatibilidade em modelo HET-CAM. A encapsulação da TMZ em CLN funcionalizados com CTX potencializou seu efeito citotóxico em células de GBM (U251-MG), e um efeito mais pronunciado nestas células em detrimento de fibroblastos saudáveis (NIH/3T3). A funcionalização com CTX proporcionou uma internalização celular otimizada, além de apresentar propriedades anti-invasão e migração em células de GBM. A administração intranasal do CLN-HTRM evidenciou uma biodistribuição seletiva para o SNC com biodistribuição sistêmica mínima em modelo *in vivo*. Combinando duas abordagens inovadoras, os resultados sugerem a obtenção de uma tecnologia de entrega de fármacos que favorece o tratamento local do GBM, entregando o fármaco de modo seletivo às células cancerígenas, diminuindo a toxicidade sistêmica e aumentando a eficácia da TMZ.

Palavras-chave: câncer de cérebro; funcionalização; mucoadesão; intranasal; glioblastoma multiforme;

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most prevalent and aggressive neoplasm of the central nervous system (CNS). Temozolomide (TMZ), the first-line chemotherapeutic agent for GBM treatment, exhibits limited clinical efficacy due to the emergence of resistance in advanced stages of the disease. Additionally, TMZ presents physicochemical limitations such as a short biological half-life and non-selective biodistribution, which contribute to systemic toxicity and associated adverse effects. To overcome these challenges and enhance CNS delivery, a promising strategy involves the encapsulation of TMZ into nanostructured lipid carriers (NLCs) functionalized with ligands targeting epidermal growth factor receptors (EGFR), such as cetuximab (CTX), which are overexpressed on GBM tumor cells. These functionalized nanoparticles were subsequently dispersed into thermoresponsive mucoadhesive hydrogels (TRMHs) for intranasal administration—a route that bypasses first-pass metabolism and the blood-brain barrier (BBB), thereby enhancing drug delivery to the CNS. This work aims to evaluate the potential of CTX-functionalized NLCs (CTX-CLN-TMZ) dispersed in TRMHs for the intranasal delivery of TMZ in GBM models. CTX-CLN-TMZ were prepared using the fusion-emulsification technique followed by sonication and were characterized in terms of morphology, particle size, polydispersity index (PDI), zeta potential, and thermal behavior. TMZ encapsulation efficiency and CTX conjugation efficiency, as well as CTX structural integrity, were also assessed. The nanoparticles were incorporated into TRMHs, and rheological properties, in vitro drug release, ex vivo permeation and retention through porcine nasal mucosa, and in vitro biocompatibility were investigated. The biological activity and antitumor potential of CTX-CLN-TMZ embedded in TRMHs were evaluated using both in vitro and in vivo models. The CTX-CLN-TMZ formulations exhibited a particle size of approximately 100 nm, a negative surface charge (-33 mV), and a homogeneous size distribution (PDI 0.24), with desirable colloidal stability over 90 days. TMZ encapsulation efficiency was 65%, and CTX conjugation efficiency was 30%, aligning with the intended application. The resulting hydrogel (CTX-CLN-TMZ/TRMH) displayed suitable rheological properties for intranasal administration and sustained drug release profiles. This system also demonstrated enhanced mucosal permeation, cytocompatibility with HaCaT keratinocytes, and biocompatibility in the HET-CAM assay. Encapsulation of TMZ in CTX-functionalized NLCs potentiated its cytotoxic effect in GBM cells (U251-MG), with a more selective action compared to healthy fibroblasts (NIH/3T3). CTX functionalization improved cellular uptake and conferred anti-migratory and anti-invasive properties in GBM cells. In vivo intranasal administration of CTX-CLN-TMZ/TRMH resulted in selective CNS biodistribution with minimal systemic exposure. By combining two innovative approaches, this strategy offers a promising drug delivery platform for the local treatment of GBM, achieving selective targeting of cancer cells, reducing systemic toxicity, and enhancing the therapeutic efficacy of TMZ.

Keywords: brain cancer; functionalization; mucoadhesion; intranasal; glioblastoma multiforme.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mecanismo de ação da TMZ. Em pH fisiológico, a TMZ é espontaneamente convertida em seu metabólito ativo, o MTIC, que posteriormente dará origem a duas espécies químicas, uma inativa (AIC) que será majoritariamente excretada pelos rins, e outra altamente reativa, o cátion metildiazônio, responsável por alquilar o DNA. Fonte: Autor.....	23
Figura 2. -Esquema ilustrado de obtenção dos CLN carregados com TMZ. Fase aquosa (FA) vertida sobre fase oleosa (FO) em agitação magnética até formação de microemulsão (ME), que foi então sonicada para diminuição do tamanho de partícula que dará origem aos CLN.	45
Figura 3 - Aspecto macroscópico da suspensão contendo CLN (vazios) e CLN-TM.....	45
Figura 4 - Gráficos de Pareto originados pelo experimento de Box-Behnken, evidenciando a influência das variáveis estudadas nos parâmetros de potencial zeta e eficiência de encapsulação, quando $p < 0,005$. Figura 4A - influência das variáveis na EE%; Figura 4B – influência das variáveis no potencial zeta.	47
Figura 5 - Fotomicrografias obtidas por MET, sendo: 1 – CLN; 2 – CTX-CLN; 3 – CLN-TMZ e; 4 – CTX-CLN-TMZ. Exemplos de nanoestruturas estão destacados com setas em vermelho para facilitar a compreensão pelo leitor.	48
Figura 6 - Valores de DHM, IPD e PZ para as formulações desenvolvidas, registrados 1, 7, 15, 21, 30, 60 e 90 dias após a obtenção das formulações e armazenamento sob refrigeração (4 °C) e abrigo da luz. Diferenças estatisticamente significativas estão marcadas em asterisco (*), e diferenças não-significativas marcadas como <i>ns</i> , quando $p < 0,001$	50
Figura 7 - Curva analítica da TMZ, obtida em função da concentração de TMZ (eixo x) pela área do pico cromatográfico (eixo y).	52
Figura 8 - Esquema reacional ilustrando a formação da ligação tioéter a partir do anticorpo (CTX) tratado com reagente de Traut.	56
Figura 9 - Perfil eletroforético do CLN contendo TMZ funcionalizados com CTX (CTX-CLN), do anticorpo tiolado (CTX-SH) e do padrão comercial (CTX), Erbitux®.....	57
Figura 10 - Análise densitométrica para determinação semi-quantitativa dos níveis de CTX nas amostras de Erbitux®, CTX-SH e CTX-CLN.....	58
Figura 11 - Termogramas obtidos nas análises de DSC, referentes as amostras de CLN contendo ou não TMZ, funcionalizados ou não com CTX. Eixo y: fluxo de calor (W/g); Eixo x: temperatura (°C).....	58

Figura 12 - Aspecto macroscópicos das formulações HTRM (veículo) e CLN-HTRM, 24 horas após obtenção, sob refrigeração.	60
Figura 13 - Liberação cumulativa (%) da TMZ em solução, CLN contendo TMZ e CLN funcionalizados com CTX contendo TMZ, 37 °C, 150 rpm, durante 72 horas. Gráfico miniaturizado para TMZ solução, evidenciando a liberação em sua totalidade a partir de 30 minutos.	62
Figura 14 - Perfis de permeação <i>ex vivo</i> em membrana nasal suína para as formulações desenvolvidas, CTX-CLN-TMZ, CLN-HTRM e TMZ solução.	65
Figura 15 - Reogramas de variação do módulo elástico G' e módulo viscoso G'' em função da frequência a 34 °C.	67
Figura 16 - Reogramas de fluxo dos HTRM e CLN-HTMR à 34 °C. a temperatura de 18 °C (A) e 34 °C (B). Símbolos preenchidos representam a curva ascendente e símbolos vazios representam a curva descendente.	68
Figura 17 - Temperatura de transição sol-gel, módulos G' e G'', e viscosidade complexa das formulações HTRM e CLN-HTRM.	69
Figura 18 - Citocompatibilidade do hidrogel veículo (PF127 8% + QS 0.5%) em queratinócitos humanos imortalizados (HaCat), em concentrações crescentes.	72
Figura 19 - Imagens representativas da membrana corioalantóide (CAM) de ovos de galinha fertilizados no tempo 0 e após 300 segundos de exposição às diferentes formulações testadas no ensaio HET-CAM. (a) Solução de NaOH 0,1 M (controle positivo), (b) Solução de NaCl 0,9% (controle negativo), (c) HTRM contendo nanocarreadores (CLN-HTRM), (d) HTRM veículo e, (e) CTX-CLN-TMZ.	72
Figura 20 - Microscopia eletrônica de varredura (MEV) dos hidrogéis veículo e contendo nanopartículas. As análises de MEV demonstraram uma mudança na estrutura interna do hidrogel veículo após a adição das nanopartículas, sugerindo que estas foram incorporadas com sucesso na matriz tridimensional do hidrogel.	74
Figura 21 - Microscopia de fluorescência do hidrogel contendo QS-FITC e CTX-RodB-CLN. Utilizando duas marcações fluorescentes distintas, foi possível evidenciar a colocalização das nanopartículas na matriz do hidrogel contendo quitosana, sugerindo a incorporação bem-sucedida da quitosana bem como dos CTX-CLN-TMZ neste sistema.	75
Figura 22 - Citotoxicidade <i>in vitro</i> em cultura 2D das formulações desenvolvidas em linhagem de glioblastoma humano (U251-MG) e fibroblastos de camundongo saudáveis (NIH/3T3). Os dados de viabilidade celular sugerem um aumento da citotoxicidade da TMZ	

quando encapsulada em CLNs além de demonstrar um aumento seletivo da citotoxicidade após funcionalização com CTX na linhagem tumoral enquanto na saudável não. Diferenças estatísticas foram marcadas com * para CTX-CLN-TMZ versus TMZ livre e com # para CTX-CLN-TMZ versus CLN-TMZ, quando $p < 0.000001$ 77

Figura 23 - Ensaio de migração celular. A – Área média em micrômetros ao final de 72 horas de exposição a diferentes tratamentos. B – Registro visual do efeito de diferentes formulações na migração celular. Diferenças estatísticas foram marcadas com * quando $p < 0.000001$. . 79

Figura 24 - Ensaio de migração celular. A – Comparação da migração de células não tratadas, evidenciando a conhecida capacidade invasiva das células de GBM, em contraste com células tratadas com CTX-CLN-TMZ por 72 horas na concentração IC_{50} , que resultou em uma inibição significativa da invasão, reduzindo o número de células que migraram através da matriz extracelular em 38%. B – Número médio de células que migraram através da matriz extracelular; variações estatisticamente significativas estão marcadas com * quando $p < 0.0001$ 81

Figura 25 - Internalização celular em células de glioblastoma (U251-MG). CTX-RodB-CLN apresentaram maior taxa de internalização desde os tempos iniciais em comparação com as nanopartículas não funcionalizadas, atingindo um pico de internalização em 4 horas, enquanto as nanopartículas convencionais apenas em 48 horas. A partir de 24 horas há um decréscimo no sinal provavelmente ligado ao metabolismo e degradação da rodamina B internalizadas. Variâncias estatísticas significativas estão indicadas com * quando $p < 0,000001$ 82

Figura 26 - Biodistribuição de CTX-RodB-CLN administrados pela via intranasal utilizando um HTRM. A – Sinal de fluorescência da cavidade nasal de camundongos C57BL/6, ao longo de 7 dias, evidenciando um acúmulo do gel na cavidade nasal e o transporte das nanopartículas para o cérebro ao longo do tempo. B – Biodistribuição *ex vivo* em diferentes órgãos, após 7 dias de tratamento, evidenciando uma biodistribuição seletiva para o cérebro e a maior acumulação/liberação controlada das partículas ao longo do tempo. C – Heatmap de fluorescência média nos diferentes órgãos após 7 dias, evidenciando um uma biodistribuição seletiva para o cérebro e sinal sustentado de fluorescência mesmo 96 horas após a última administração. Diferenças estatisticamente significantes estão representadas por *** e **** quando $p = 0,0001$ e < 0.0001 , respectivamente. 84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Diferentes experimentos variando as proporções de matérias-primas utilizados para obtenção dos CLN-TMZ.	44
Tabela 2 - Dados de DHM, índice de polidispersão (IPD), potencial zeta (PZ), eficiência de encapsulação (EE%) e concentração de TMZ, dos experimentos gerados.	46
Tabela 3 - Resultados de DHM, IPD, PZ, tamanhos por MET e NTA, IS e concentrações de partículas 24h após a obtenção das formulações, expressos na forma de média $\pm$ desvio padrão.	49
Tabela 4 - Análise estatística da linearidade	53
Tabela 5 - Exatidão do método analítico para quantificação da TMZ.	53
Tabela 6 - Precisão inter-dia do método analítico para quantificação da TMZ.	53
Tabela 7 - Precisão intra-analista do método analítico para quantificação da TMZ.	54
Tabela 8 - Robustez para o fluxo de fase móvel	54
Tabela 9 - Robustez para a temperatura do forno	54
Tabela 10 - Quantidades de TMZ em $\mu\text{g/mL}$ e respectivas EE% encontradas para as formulações de CLN total (analisadas imediatamente após processo de obtenção) e CLN funcionalizados (purificados em ultracentrifugação).	55
Tabela 11 - Perfis de liberação de CLN-TMZ, CTX-CLN-TMZ e CLN-HTRM ajustados aos modelos matemáticos mais comumente utilizados para descrever o mecanismo de liberação <i>in vitro</i> da TMZ.	63
Tabela 12 - Efeito da interação com a mucina no potencial zeta dos nanocarreadores funcionalizados contendo TMZ (CTX-CLN-TMZ) e destes nanocarreadores incorporados no hidrogel (CLN-HTRM).	70
Tabela 13 - Classificação semiquantitativa do potencial irritante das formulações testadas no ensaio HET-CAM, com aplicação de 300 μL em membranas corioalantóides de ovos de galinha embrionados.	73

LISTA DE ABREVIATURAS

BHE	Barreira Hemato encefálica
ANOVA	Análise de Variância
BCA	Ensaio do ácido biconínico
BER	Reparo por excisão de base
CAM	Membrana corioalantóica de galinha
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DAPI	4,6-diamidino-2-fenilindol
DLS	Dispersão de luz dinâmica
DMEM	Dulbecco modification of Minimum Essential Medium
DMSO	Dimetilsulfóxido
DP	Desvio padrão
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
EE	Eficiência de encapsulação
EGF	Fator de crescimento epidérmico
IC	Inclinação da reta
IPD	índice de polidispersão
IR	Índice de irritação
IS	Índice span
LD	Limite de detecção
LQ	Limite de quantificação
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
MEV	Microscopia eletrônica de varredura
MGMT	O6-metilguanina-DNA metiltransferase
MMR	Reparo de mal emparelhamento
MTIC	5-(3-metiltriazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
NTA	Análise de Rastreamento de Nanopartículas
PBS	Tampão fosfato
PF127	Pluronic F127
QS	Quitosana
RodB	Rodamina B
SDS-PAGE	Eletroforese em condições desnaturantes
SFB	Soro fetal bovino
T Sol/gel	Temperatura de transição de fase sol-gel
TGF- α	Fator de crescimento transformante alfa

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	18
2.	REVISÃO DA LITERATURA	22
2.1.	Glioblastoma multiforme (GBM).....	22
2.2.	Temozolomida (TMZ) no tratamento do GBM.....	23
2.3.	Terapias-alvo no GBM: receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e cetuximabe (CTX)	25
2.4.	Nanotecnologia aplicada ao tratamento do câncer de cérebro	26
2.5.	Administração intranasal como estratégia para o GBM	27
3.	OBJETIVOS	30
3.1.	Objetivo geral	30
3.2.	Objetivos específicos.....	30
4.	MATERIAL E MÉTODOS.....	31
4.1.	Obtenção dos CLN contendo TMZ.....	31
4.2.	Funcionalização dos CLN com CTX	31
4.3.	Caracterização físico-química dos CLN.....	32
4.3.1.	Microscopia eletrônica de transmissão (MET)	32
4.3.2.	. Diâmetro hidrodinâmico médio, IPD e potencial zeta	32
4.3.3.	. Análise de Rastreamento de Nanopartículas (NTA)	32
4.4.	Quantificação da TMZ.....	33
4.4.1.	Validação de método analítico baseado em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para quantificação da TMZ	33
4.4.2.	Linearidade e limites de quantificação e detecção	33
4.4.3.	Limite de detecção (LD).....	33
4.4.4.	Limite de quantificação (LQ)	34
4.4.5.	Precisão	34
4.4.6.	Exatidão.....	34
4.4.7.	Robustez	34
4.4.8.	Seletividade	34
4.5.	Determinação da eficiência da encapsulação da TMZ.....	35
4.6.	Determinação da eficiência de funcionalização (EF%)	35
4.7.	Avaliação da integridade da proteína por eletroforese em condições desnaturantes (SDS-PAGE)	35
4.8.	Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	36
4.9.	Desenvolvimento dos HTRM contendo CTX-CLN-TMZ	36
4.10.	Determinação dos perfis de liberação <i>in vitro</i>	37
4.11.	Determinação dos perfis de permeação e retenção <i>ex vivo</i>	37
4.12.	Determinação das propriedades reológicas dos HTRM	38
4.12.1.	Reologia oscilatória	38
4.12.2.	Reologia de fluxo	38
4.12.3.	Determinação da temperatura de transição de fase sol-gel	38
4.13.	Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	38
4.14.	Microscopia de fluorescência	38
4.15.	Avaliação da capacidade de interação <i>in vitro</i> com a mucina	39
4.16.	Determinação da citocompatibilidade dos HTRM.....	39
4.17.	Avaliação da biocompatibilidade utilizando membrana corialantóica de galinha (CAM).....	40
4.18.	Viabilidade celular	41
4.19.	Migração celular.....	41

4.20. Invasão celular	41
4.21. Internalização celular	42
4.22. Biodistribuição	42
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
5.1. Desenvolvimento e otimização dos CLN contendo TMZ	44
5.2. Caracterização físico-química dos sistemas	47
5.2.1. Microscopia eletrônica de transmissão (MET)	47
5.2.2. Diâmetro hidrodinâmico médio, índice de polidispersão, potencial zeta e NTA	48
5.2.3. Validação de método analítico baseado em cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para quantificação da TMZ	52
5.4.3.1 Linearidade	52
5.4.3.2 Limite de detecção e quantificação (LD e LQ)	53
5.4.3.3 Exatidão	53
5.4.3.4 Precisão	53
5.4.3.5 Robustez	54
5.4.3.6 Seletividade	55
5.4.3.7 Determinação da eficiência de encapsulação (EE%) da TMZ	55
5.2.4. Avaliação da eficiência de funcionalização (EF%)	56
5.2.5. Avaliação da desnaturação do anticorpo por eletroforese em condições desnaturantes (SDS-PAGE)	57
5.2.6. Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	58
5.3. Desenvolvimento dos CLN-HTRM	60
5.3.1. Determinação do perfil de liberação in vitro da TMZ	60
5.3.2. Determinação dos perfis de permeação <i>ex vivo</i>	64
5.3.3. Determinação das propriedades reológicas dos HTRM	66
5.4.3.1 Reologia oscilatória	66
5.4.3.2 Reologia de fluxo	67
5.4.3.3 Temperatura de transição sol-gel	68
5.3.4. Interação in vitro com a mucina	70
5.3.5. Citocompatibilidade dos HTRM	71
5.3.6. Biocompatibilidade utilizando o modelo HET-CAM	72
5.3.7. Microscopia eletrônica de varredura (MEV)	73
5.3.8. Microscopia de fluorescência	74
5.4. Viabilidade celular	75
5.5. Atividade anti-migração celular	78
5.6. Atividade anti-invasão celular	79
5.7. Internalização celular	81
5.8. Biodistribuição	82
6. CONCLUSÕES	85
REFERÊNCIAS	87
ANEXO A - PUBLICAÇÕES RELACIONADAS NO PERÍODO DE EXECUÇÃO DO PROJETO	117

1. INTRODUÇÃO

O glioblastoma multiforme (GBM), um astrocitoma grau IV (Agnihotri *et al.*, 2013), é o tipo de câncer cerebral mais comum e o mais agressivo. As diretrizes terapêuticas atuais empregadas no tratamento do glioblastoma requerem uma abordagem multidisciplinar, que envolve a ressecção cirúrgica, em sua maior extensão possível, frequentemente associada à radio e quimioterapia adjuvante (Freitas, 2017; Rajesh *et al.*, 2017). O GBM apresenta rápida progressão, sendo uma das mais vascularizadas neoplasias humanas, que lhe confere capacidade migratória para tecidos adjacentes ou mesmo outros tecidos, através da circulação sanguínea e linfática. A remoção cirúrgica do GBM não possui caráter curativo, de modo que, invariavelmente, algumas células persistentes permanecerão no cérebro, podendo levar à progressão da doença ou recidiva (Wilson; Karajannis; Harter, 2014).

Os quimioterápicos atualmente disponíveis no mercado apresentam limitações farmacocinéticas e farmacodinâmicas, como biodistribuição não-seletiva e toxicidade sistêmica, devido às características físico-químicas dos fármacos utilizados na terapêutica do GBM. Há ainda evidências na literatura de que o GBM tem se tornado resistente aos medicamentos convencionalmente utilizados atualmente (Almeida, 2017; Carter; Medina-Flores; Lawler, 2018; Louis *et al.*, 2007; Michael *et al.*, 2018; Wen; Kesari, 2008). Em decorrência das múltiplas vias de progressão do GBM, sua característica invasiva e a resistência adquirida pelas células tumorais aos quimioterápicos, evidenciou-se na última década, que mesmo com a combinação das três modalidades terapêuticas, poucos êxitos foram obtidos em relação à taxa de sobrevida dos pacientes, que é de 14 meses em média (Almeida, 2017; Chistiakov; Chekhonin, 2012; Ignarro, 2016; Michael *et al.*, 2018) sendo que apenas 20% dos pacientes apresenta sobrevida maior que 1 ano (Marra; Preto; Paulo, 2016).

O fármaco de primeira escolha no tratamento do GBM é a temozolomida (TMZ), um pró-fármaco triazeno da classe dos agentes alquilantes (Spatti, 2016) que em pH fisiológico (pH 7,4) sofre ataques nucleofílicos por moléculas de água, resultando na perda de uma molécula de dióxido de carbono e formação de duas moléculas, uma inativa e outra altamente reativa, o cátion metildiazônio, o principal responsável pela alquilação do DNA, que exibe atividade antitumoral (Fan, C. H. *et al.*, 2013). A curta meia-vida da TMZ – cerca de 1,8 horas - e a inevitável predisposição das células tumorais a tornarem-se mais resistentes, torna necessário a administração de elevadas doses desse fármaco, resultando em elevada toxicidade. A administração da TMZ, quer seja pela via oral ou endovenosa, desencadeia diversos efeitos adversos decorrentes da toxicidade sistêmica, sendo os mais comumente

relatados a cefaleia, tontura, náusea e vômito, prisão de ventre, anemia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. Esse contexto destaca a gravidade do problema e a necessidade iminente pela busca de novas alternativas terapêuticas, como fármacos mais eficazes e menos tóxicos, que reduzam as sequelas neurológicas do GBM e os efeitos colaterais dos fármacos (Diez *et al.*, 2010).

Outro importante fator-chave para obter sucesso terapêutico no tratamento do GBM é o entendimento dos mecanismos moleculares envolvidos na agressiva progressão tumoral e resistência aos tratamentos convencionais. Um destes mecanismos que vem sendo extensivamente discutido pela comunidade científica na última década é a amplificação do receptor de fator de crescimento epidérmico (EGFR), pertencente à família HER de receptores (Eller *et al.*, 2005). Sua ligação com fator de crescimento epidérmico promove uma cascata de transdução de sinais intracelular, resultando na proliferação, na sobrevivência e na produção de fatores pró-angiogênicos. Neste sentido, a inibição da ativação dos EGFR apresenta-se como uma estratégia promissora na terapêutica anti-GMB (Loew *et al.*, 2012; Zalba *et al.*, 2016). O cetuximabe (CTX) é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado (MAb), que se liga com alta afinidade aos EGFR, impedindo a estimulação por fatores solúveis que resulta em inibição da proliferação celular, redução da angiogênese, invasividade e metástase (Harding; Burtneess, 2005). A ampliação do conhecimento e entendimento do comportamento molecular do GBM sugere que a utilização de um agente terapêutico capaz de interferir em apenas uma via de sinalização não é mais capaz de proporcionar avanços significativos na terapia desta neoplasia. Diante do comportamento agressivo e altamente adaptativo das células tumorais, está cada vez mais evidente a necessidade de abordar múltiplos alvos terapêuticos, que demonstrem proporcionar um melhor prognóstico no tratamento do GBM (E. Taylor; B. Furnari; K. Cavenee, 2012a; Veliz *et al.*, 2015).

Assim, a busca de novas estratégias capazes de promover concentrações adequadas destes agentes no seu tecido alvo, evitando procedimentos invasivos e de alto risco ao paciente, constitui uma linha de pesquisa bastante interessante que poderá melhorar a qualidade de vida do paciente bem como a qualidade do tratamento como um todo. A possibilidade de intervir em diferentes vias de sinalização simultaneamente, aumentando a eficácia do tratamento, constitui a base racional para a combinação de CTX com outro agente terapêutico, como a TMZ (Eller *et al.*, 2005; Kutty *et al.*, 2015a; Mamot *et al.*, 2012). Embora a literatura evidencie que seu uso sistêmico tenha demonstrado efeito em modelos

xenográficos de GBM (Eller *et al.*, 2002; Martens *et al.*, 2008), assim como os outros anticorpos monoclonais, CTX apresenta um alto peso molecular (152 kDa) e a dificuldade de transpor a BHE, o que torna seu uso limitado nesta terapia.

Do ponto de vista farmacêutico, diferentes abordagens podem ser adotadas para contornar as limitações clínicas referentes aos quimioterápicos atualmente disponíveis. Nesse sentido, os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), a segunda geração das partículas lipídicas sólidas, compostos por lipídeos sólidos, lipídeos líquidos e tensoativos, vêm demonstrando seu potencial na última década, com resultados promissores no tratamento de cânceres do SNC, como o GBM (Tapeinos; Battaglini; Ciofani, 2017; Zhang, Jicai *et al.*, 2018), através de formulações para administração intranasal (Bruinsmann *et al.*, 2019; Gadhav *et al.*, 2019; Sabir; Ismail; Csoka, ; Shinde; Devarajan, 2017), melhorando as propriedades biofarmacêuticas de fármacos com baixa solubilidade ou que não cruzam a BHE em extensão apreciável, como a TMZ. Os CLN são também capazes de diminuir os efeitos de toxicidade sistêmica além de promover biodistribuição mais restrita ao tecido tumoral, devido ao seu tamanho em escala nanométrica bem como de modificações em suas propriedades tecnológicas, como a funcionalização com anticorpos monoclonais em sua superfície, que os torna capazes de direcionar de forma mais eficiente a entrega de fármacos e aumentar sua internalização celular em determinadas células de GBM, nas quais determinados receptores encontram-se superexpressos (Chu *et al.*, 2018a; Lo, 2010; Mortensen *et al.*, 2013; Sousa *et al.*, 2019).

A administração de fármacos pela via intranasal representa uma alternativa promissora para contornar as limitações dos tratamentos convencionais administrados por via oral e/ou endovenosa, pois é uma via não invasiva e bastante eficiente, uma vez que a cavidade nasal apresenta uma mucosa altamente vascularizada, favorável à rápida absorção e permeabilidade de fármacos de baixo peso molecular e de produtos biofarmacêuticos (Amorim, 2014; Costantino *et al.*, 2007; Gänger; Schindowski, 2018). Além disso, a via nasal pode ainda permitir o acesso ao cérebro, através da região olfatória, evitando o metabolismo pré-sistêmico e a passagem pela barreira hematoencefálica (BHE) (Amorim, 2014; Heinemann, 2011; Tong-Un, 2010; Ugwoke *et al.*, 2005).

Embora esta via de administração seja promissora, existem alguns fatores capazes de limitar a absorção de fármacos como a depuração mucociliar, que pode remover a formulação da cavidade nasal, a atividade enzimática e a baixa permeabilidade deste epitélio, o que irá dificultar o transporte do fármaco para SNC (Costantino *et al.*, 2007). Como alternativa para

superar as principais limitações da via intranasal, destaca-se o uso de sistemas mucoadesivos de gelificação *in situ* para administração intranasal, como hidrogéis termo-responsivos mucoadesivos (HTRM). Sistemas de gelificação *in situ* podem ser facilmente obtidos através do uso de polímeros termo-responsivos, como os copolímeros tribloco (poloxameros), associados a um agente mucoadesivo, como a quitosana. O emprego de matérias-primas com características tecnológicas apropriadas, como o poloxamer e a quitosana, é imprescindível para atingir o efeito biológico desejado, uma vez que é necessário assegurar que a formulação seja capaz de permanecer em contato com a mucosa nasal por mais tempo, evitando a depuração mucociliar, além de uma administração rápida e fácil, pois se trata de uma formulação líquida capaz de gelificar em contato com a mucosa nasal. Em estudos recentes, HTRM vêm se destacando como excelentes plataformas para incorporação de fármacos encapsulados em CLNs, melhorando as propriedades biofarmacêuticas de agentes anti-GBM, como a TMZ, além da possibilidade de se utilizar agentes funcionalizantes em suas superfícies sem interferir negativamente em seu desempenho biológico (Basso *et al.*, 2018; Bhattacharya; Prajapati, 2016; Chu *et al.*, 2018a; Haider *et al.*, 2020a; Khan *et al.*, 2018; Sabir; Ismail; Csoka,).

A proposta desta tese é desenvolver um sistema terapêutico inovador para o tratamento do GBM, baseado na administração intranasal combinada de uma terapia anti-EGFR e de um agente quimioterápico. A hipótese é que a associação entre nanopartículas lipídicas funcionalizadas com CTX — para vetorização ativa ao receptor EGFR superexpresso em células de GBM — encapsulando TMZ e veiculadas utilizando um hidrogel termo-responsivo mucoadesivo permitirá não apenas a entrega localizada e seletiva ao cérebro, mas também a superação das barreiras anatômicas, como a BHE. Acredita-se que essa estratégia sinérgica de vetorização molecular e entrega do nariz para o cérebro proporcionará maior biodisponibilidade cerebral, penetração tumoral e eficácia antineoplásica com redução da toxicidade sistêmica como resultado de uma biodistribuição mais seletiva.

6. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos ao longo deste trabalho evidenciam o sucesso na concepção, desenvolvimento e caracterização de um sistema nanotecnológico promissor para a liberação direcionada de TMZ com foco no tratamento do GBM. A partir de matérias-primas previamente definidas, foi possível obter CLN contendo TMZ de forma eficiente, e, por meio de um protocolo de funcionalização inédito, estabelecer uma ligação tioéter entre o CTX e os CLN, como proposto inicialmente.

As análises físico-químicas demonstraram que o sistema obtido apresenta morfologia regular, tamanho de partícula e potencial zeta uniformes, além de estabilidade térmica adequada, características indispensáveis para sua viabilidade farmacotécnica. A eficiência de encapsulação da TMZ foi satisfatória, assim como a eficiência de funcionalização com CTX, validando a robustez do método empregado. Importante ressaltar que, conforme demonstrado por SDS-PAGE, a funcionalização não comprometeu a estrutura primária do CTX, sugerindo a manutenção de sua atividade biológica.

Os perfis de liberação sustentada observados para CLN-TMZ e CTX-CLN-TMZ confirmam a capacidade do sistema em prolongar a liberação da TMZ, com taxas significativamente menores em comparação à forma livre do fármaco. Notavelmente, a presença de CTX alterou o perfil de liberação, possivelmente em função de uma maior organização cristalina na matriz lipídica funcionalizada, conforme apontado pelas análises térmicas.

A associação dos CLN com um hidrogel termo-responsivo mucoadesivo resultou em formulações com comportamento reológico adequado, T_{sol-gel} compatível com a temperatura fisiológica e excelente citocompatibilidade para administração intranasal. O CLN-HTRM destacou-se por sua alta taxa de permeação e relevante interação com mucina, aspectos críticos para a eficácia da via nasal. Os estudos de toxicidade aguda em modelo HET-CAM, por sua vez, indicaram que as formulações desenvolvidas não apresentam toxicidade aguda, sugerindo desejável perfil de segurança.

Por fim, o achado mais promissor diz respeito à biodistribuição seletiva da formulação CLN-HTRM para o cérebro, com mínima distribuição para órgãos não-alvo, confirmando o potencial da abordagem intranasal como via alternativa não invasiva para o tratamento de GBM.

Em síntese, este trabalho representa um avanço significativo na busca por sistemas de liberação inovadores e menos invasivos para o tratamento de tumores cerebrais agressivos,

como o GBM. Apesar dos resultados encorajadores, novas etapas são necessárias, incluindo estudos mais aprofundados de eficácia terapêutica *in vivo*, avaliação imunológica e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, para que a formulação possa evoluir em direção à translacionalidade clínica. Assim, esta tese não apenas valida um conceito inovador, mas também abre caminho para investigações futuras com alto potencial terapêutico.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-HAQ, M.; KUMAR, A.; AIT MOHAND, F. E.; KRAVCHENKO-BALASHA, N.; ROTTENBERG, Y.; DOMB, A. J. Paclitaxel Delivery to the Brain for Glioblastoma Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 24, nº 14, 1 jul. 2023. DOI 10.3390/IJMS241411722. Disponível em: /pmc/articles/PMC10380674/. Acessado em: 18 ago. 2024.
- AGNIHOTRI, S.; BURRELL, K. E.; WOLF, A.; JALALI, S.; HAWKINS, C.; RUTKA, J. T.; ZADEH, G. Glioblastoma, a brief review of history, molecular genetics, animal models and novel therapeutic strategies. **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, vol. 61, nº 1, p. 25–41, 7 fev. 2013. <https://doi.org/10.1007/s00005-012-0203-0>.
- AHMADI, A.; SOKUNBI, M.; PATEL, T.; CHANG, M.-W.; AHMAD, Z.; SINGH, N. Influence of Critical Parameters on Cytotoxicity Induced by Mesoporous Silica Nanoparticles. **Nanomaterials**, vol. 12, nº 12, p. 2016, 11 jun. 2022. <https://doi.org/10.3390/nano12122016>.
- AKBARZADEH KHIAMI, M.; SAFARY, A.; BARAR, J.; AJOOLABADY, A.; SOMI, M. H.; OMIDI, Y. Multifunctional nanomedicines for targeting epidermal growth factor receptor in colorectal cancer. **Cellular and Molecular Life Sciences**, vol. 77, nº 6, p. 997–1019, 28 mar. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03305-z>.
- ALMEIDA, T. L. da C. **Expressão dos genes EGFR, PTEN, MGMT e IDH1/2 e dos microRNAs miR-181b, miR-145, miR-149 e miR128a em neuroesferas em linhagens de glioblastoma submetidos ao tratamento com radiação ionizante e temozolomida**. 2017. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2017. <https://doi.org/10.11606/T.17.2017.tde-04012017-165133>.
- AMORIM, C. de M. Desenvolvimento de sistemas de liberação nanoestruturados mucoadesivos contendo o ácido elágico visando o tratamento da doença de Alzheimer. 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/handle/123456789/129682>. Acessado em: 17 set. 2020.

AN, Z.; AKSOY, O.; ZHENG, T.; FAN, Q.-W.; WEISS, W. A. Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies.

Oncogene, vol. 37, nº 12, p. 1561–1575, 11 mar. 2018. DOI 10.1038/s41388-017-0045-7.

Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41388-017-0045-7>.

ANGOM, R. S.; NAKKA, N. M. R.; BHATTACHARYA, S. Advances in Glioblastoma Therapy: An Update on Current Approaches. **Brain Sciences**, vol. 13, nº 11, p. 1536, 31 out. 2023. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111536>.

ANTHONY, C.; MLADKOVA-SUCHY, N.; ADAMSON, D. C. The evolving role of antiangiogenic therapies in glioblastoma multiforme: current clinical significance and future potential. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, vol. 28, nº 9, p. 787–797, 2 set. 2019. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1650019>.

ANVISA. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Validação de métodos analíticos. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC Nº 166**, [S. l.: s. n.], 2017.

ARORA, A.; SOMASUNDARAM, K. Glioblastoma vs temozolomide: can the red queen race be won? **Cancer Biology and Therapy**, vol. 20, nº 8, p. 1083–1090, ago. 2019. <https://doi.org/10.1080/15384047.2019.1599662>.

BAISHYA, H. Application of Mathematical Models in Drug Release Kinetics of Carbidopa and Levodopa ER Tablets. **Journal of Developing Drugs**, vol. 06, nº 02, 2017. <https://doi.org/10.4172/2329-6631.1000171>.

BALOGU, E.; KARAVANA, S. Y.; SENYIGIT, Z. A.; GUNERI, T. Rheological and mechanical properties of poloxamer mixtures as a mucoadhesive gel base. **Pharmaceutical Development and Technology**, vol. 16, nº 6, p. 627–636, 17 dez. 2011. <https://doi.org/10.3109/10837450.2010.508074>.

BASSO, J.; MIRANDA, A.; NUNES, S.; COVA, T.; SOUSA, J.; VITORINO, C.; PAIS, A. Hydrogel-Based Drug Delivery Nanosystems for the Treatment of Brain Tumors. **Gels**, vol. 4, nº 3, p. 62, 19 jul. 2018. <https://doi.org/10.3390/gels4030062>.

BELYKH, E.; SHAFFER, K. V.; LIN, C.; BYVALTSEV, V. A.; PREUL, M. C.; CHEN, L. Blood-Brain Barrier, Blood-Brain Tumor Barrier, and Fluorescence-Guided Neurosurgical Oncology: Delivering Optical Labels to Brain Tumors. **Frontiers in Oncology**, vol. 10, nº June, p. 1–27, 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00739>.

BHATTACHARYA, S.; PRAJAPATI, B. G. Formulation Design and Development of Anti-EGFR-BSA-CYP-SLNs In Situ Gel for Nasal Administration. **Asian Journal of Pharmaceutics**, vol. 10, nº 4, p. 750, 29 dez. 2016. .

BORS, L. A.; ERDÖ, F. Overcoming the blood-brain barrier. Challenges and tricks for CNS drug delivery. **Scientia Pharmaceutica**, vol. 87, nº 1, p. 6, mar. 2019. <https://doi.org/10.3390/scipharm87010006>.

BRUINSMANN, F. A.; VAZ, G. R.; DE CRISTO SOARES ALVES, A.; AGUIRRE, T.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S.; SONVICO, F. Nasal drug delivery of anticancer drugs for the treatment of glioblastoma: Preclinical and clinical trials. **Molecules**, n. 24, 26 nov. 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24234312>.

CALLENS, C.; CEULEMANS, J.; LUDWIG, A.; FOREMAN, P.; REMON, J. P. Rheological study on mucoadhesivity of some nasal powder formulations. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 55, nº 3, p. 323–328, maio 2003. [https://doi.org/10.1016/S0939-6411\(03\)00024-9](https://doi.org/10.1016/S0939-6411(03)00024-9).

CARRILLO, C.; CAVIA, M. del M.; ALONSO-TORRE, S. R. Antitumor effect of oleic acid; mechanisms of action: a review. **Nutricion hospitalaria**, vol. 27, nº 6, p. 1860–1865, 2012. DOI 10.3305/NH.2012.27.6.6010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23588432/>. Acessado em: 12 ago. 2024.

CARTER, T. C.; MEDINA-FLORES, R.; LAWLER, B. E. Glioblastoma Treatment with Temozolomide and Bevacizumab and Overall Survival in a Rural Tertiary Healthcare Practice. **BioMed Research International**, vol. 2018, 2018.

<https://doi.org/10.1155/2018/6204676>.

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**, vol. 91, nº 4, p. 1117–1127, abr. 2002.

<https://doi.org/10.1002/jps.10106>.

CHEN, Z.; LAI, X.; SONG, S.; ZHU, X.; ZHU, J. Nanostructured lipid carriers based temozolomide and gene co-encapsulated nanomedicine for gliomatosis cerebri combination therapy. **Drug Delivery**, vol. 23, nº 4, p. 1369–1373, 3 maio 2016.

<https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1038857>.

CHISTIYAKOV, D. A.; CHEKHONIN, V. P. Contribution of microRNAs to radio- and chemoresistance of brain tumors and their therapeutic potential. **European Journal of Pharmacology**, vol. 684, nº 1–3, p. 8–18, 5 jun. 2012.

<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.03.031>.

CHU, L.; WANG, A.; NI, L.; YAN, X.; SONG, Y.; ZHAO, M.; SUN, K.; MU, H.; LIU, S.; WU, Z.; ZHANG, C. Nose-to-brain delivery of temozolomide-loaded plga nanoparticles functionalized with anti-epha3 for glioblastoma targeting. **Drug Delivery**, vol. 25, nº 1, p. 1634–1641, 1 jan. 2018a.

<https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1494226>.

CHU, L.; WANG, A.; NI, L.; YAN, X.; SONG, Y.; ZHAO, M.; SUN, K.; MU, H.; LIU, S.; WU, Z.; ZHANG, C. Nose-to-brain delivery of temozolomide-loaded plga nanoparticles functionalized with anti-epha3 for glioblastoma targeting. **Drug Delivery**, vol. 25, nº 1, p. 1634–1641, 1 jan. 2018b. Disponível em:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717544.2018.1494226>. Acessado em: 18 nov. 2020.

CLEMENTE, N.; FERRARA, B.; GIGLIOTTI, C. L.; BOGGIO, E.; CAPUCCHIO, M. T.; BIASIBETTI, E.; SCHIFFER, D.; MELLAI, M.; ANNOVAZZI, L.; CANGEMI, L.; MUNTONI, E.; MIGLIO, G.; DIANZANI, U.; BATTAGLIA, L.; DIANZANI, C. Solid Lipid Nanoparticles Carrying Temozolomide for Melanoma Treatment. Preliminary In Vitro and In Vivo Studies. **International Journal of Molecular Sciences** 2018, Vol. 19, Page 255, vol. 19, nº 2, p. 255, 24 jan. 2018. DOI 10.3390/IJMS19020255. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/19/2/255/htm>. Acessado em: 12 ago. 2024.

COLOMBO, M.; FIGUEIRÓ, F.; DE FRAGA DIAS, A.; TEIXEIRA, H. F.; BATTASTINI, A. M. O.; KOESTER, L. S. Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth in vitro. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 543, nº 1–2, p. 214–223, 30 maio 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.03.055>. Acessado em: 15 jan. 2021.

COSTA, A.; ANDRADE, F. Tissue-based in vitro and ex vivo models for pulmonary permeability studies. **Concepts and Models for Drug Permeability Studies**. [S. l.]: Elsevier, 2016. p. 255–272. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100094-6.00015-8>.

COSTANTINO, H. R.; ILLUM, L.; BRANDT, G.; JOHNSON, P. H.; QUAY, S. C. Intranasal delivery: Physicochemical and therapeutic aspects. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 337, nº 1–2, p. 1–24, 7 jun. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.03.025>.

DE SOUZA, A. L. R.; ANDREANI, T.; NUNES, F. M.; CASSIMIRO, D. L.; DE ALMEIDA, A. E.; RIBEIRO, C. A.; SARMENTO, V. H. V.; GREMIÃO, M. P. D.; SILVA, A. M.; SOUTO, E. B. Loading of praziquantel in the crystal lattice of solid lipid nanoparticles: Studies by DSC and SAXS. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, vol. 108, nº 1, p. 353–360, 2012. <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1871-4>.

DENG, B.; KONG, W.; SUO, H.; SHEN, X.; NEWTON, M. A.; BURKETT, W. C.; ZHAO, Z.; JOHN, C.; SUN, W.; ZHANG, X.; FAN, Y.; HAO, T.; ZHOU, C.; BAE-JUMP, V. L. Oleic Acid Exhibits Anti-Proliferative and Anti-Invasive Activities via the

PTEN/AKT/mTOR Pathway in Endometrial Cancer. **Cancers**, vol. 15, nº 22, p. 5407, 1 nov. 2023. DOI 10.3390/CANCERS15225407/S1. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/22/5407/htm>. Acessado em: 12 ago. 2024.

DI FILIPPO, L. D.; DE CARVALHO, S. G.; DUARTE, J. L.; LUIZ, M. T.; PAES DUTRA, J. A.; DE PAULA, G. A.; CHORILLI, M.; CONDE, J. A receptor-mediated landscape of druggable and targeted nanomaterials for gliomas. **Materials Today Bio**, vol. 20, p. 100671, jun. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100671>.

DI FILIPPO, L. D.; HOFSTÄTTER AZAMBUJA, J.; PAES DUTRA, J. A.; TAVARES LUIZ, M.; LOBATO DUARTE, J.; NICOLETI, L. R.; OLALLA SAAD, S. T.; CHORILLI, M. Improving temozolomide biopharmaceutical properties in glioblastoma multiforme (GBM) treatment using GBM-targeting nanocarriers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 168, p. 76–89, nov. 2021. DOI 10.1016/j.ejpb.2021.08.011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641121002150>.

DI FILIPPO, L. D.; LOBATO DUARTE, J.; HOFSTÄTTER AZAMBUJA, J.; ISLER MANCUSO, R.; TAVARES LUIZ, M.; HUGO SOUSA ARAÚJO, V.; DELBONE FIGUEIREDO, I.; BARRETTO-DE-SOUZA, L.; MIGUEL SÁBIO, R.; SASSO-CERRI, E.; MARTINS BAVIERA, A.; CRESTANI, C. C.; TERESINHA OLLALA SAAD, S.; CHORILLI, M. Glioblastoma multiforme targeted delivery of docetaxel using bevacizumab-modified nanostructured lipid carriers impair in vitro cell growth and in vivo tumor progression. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 618, p. 121682, abr. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121682>.

DIEDRICH, C.; CAMARGO ZITTLAU, I.; SCHNEIDER MACHADO, C.; TAISE FIN, M.; MAISSAR KHALIL, N.; BADEA, I.; MARA MAINARDES, R. Mucoadhesive nanoemulsion enhances brain bioavailability of luteolin after intranasal administration and induces apoptosis to SH-SY5Y neuroblastoma cells. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 626, p. 122142, out. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122142>.

DIEZ, B. D.; STATKEVICH, P.; ZHU, Y.; ABUTARIF, M. A.; XUAN, F.; KANTESARIA, B.; CUTLER, D.; CANTILLON, M.; SCHWARZ, M.; PALLOTTA, M. G.; OTTAVIANO, F. H. Evaluation of the exposure equivalence of oral versus intravenous temozolomide. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, vol. 65, nº 4, p. 727–734, mar. 2010. <https://doi.org/10.1007/s00280-009-1078-6>.

DO PRADO, A. H.; ARAÚJO, V. H. S.; ELOY, J. O.; FONSECA-SANTOS, B.; PEREIRA-DA-SILVA, M. A.; PECCININI, R. G.; CHORILLI, M. Synthesis and Characterization of Nanostructured Lipid Nanocarriers for Enhanced Sun Protection Factor of Octyl p-methoxycinnamate. **AAPS PharmSciTech**, vol. 21, nº 4, p. 125, 29 maio 2020. <https://doi.org/10.1208/s12249-019-1547-0>.

DOS SANTOS FILHO, E. X.; DA SILVA, A. C. G.; DE ÁVILA, R. I.; BATISTA, A. C.; MARRETO, R. N.; LIMA, E. M.; DE OLIVEIRA, C. M. A.; MENDONÇA, E. F.; VALADARES, M. C. Chemopreventive effects of FITOPROT against 5-fluorouracil-induced toxicity in HaCaT cells. **Life Sciences**, vol. 193, p. 300–308, jan. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.09.035>.

DUTRA, J. A. P.; LUIZ, M. T.; TAVARES JUNIOR, A. G.; DI FILIPPO, L. D.; CARVALHO, S. G.; CHORILLI, M. Temozolomide: An Overview of Biological Properties, Drug Delivery Nanosystems, and Analytical Methods. **Current Pharmaceutical Design**, vol. 28, nº 25, p. 2073–2088, jul. 2022. <https://doi.org/10.2174/1381612828666220603152918>.

DUWA, R.; BANSTOLA, A.; EMAMI, F.; JEONG, J. H.; LEE, S.; YOOK, S. Cetuximab conjugated temozolomide-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for targeted nanomedicine in EGFR overexpressing cancer cells. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, vol. 60, p. 101928, 1 dez. 2020a. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2020.101928>. Acessado em: 12 ago. 2024.

DUWA, R.; BANSTOLA, A.; EMAMI, F.; JEONG, J.-H. H.; LEE, S.; YOOK, S. Cetuximab conjugated temozolomide-loaded poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for targeted nanomedicine in EGFR overexpressing cancer cells. **Journal of Drug**

Delivery Science and Technology, vol. 60, nº July, p. 101928, 1 dez. 2020b. DOI 10.1016/j.jddst.2020.101928. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S177322472031217X>. Acessado em: 27 jun. 2021.

E. TAYLOR, T.; B. FURNARI, F.; K. CAVENEE, W. Targeting EGFR for Treatment of Glioblastoma: Molecular Basis to Overcome Resistance. **Current Cancer Drug Targets**, vol. 12, nº 3, p. 197–209, 16 abr. 2012a. <https://doi.org/10.2174/156800912799277557>.

E. TAYLOR, T.; B. FURNARI, F.; K. CAVENEE, W. Targeting EGFR for Treatment of Glioblastoma: Molecular Basis to Overcome Resistance. **Current Cancer Drug Targets**, vol. 12, nº 3, p. 197–209, 16 abr. 2012b. DOI 10.2174/156800912799277557. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22268382/>. Acessado em: 16 set. 2020.

EDAVETTAL, S.; CEJUDO-MARTIN, P.; DASGUPTA, B.; YANG, D.; BUSCHMAN, M. D.; DOMINGO, D.; VAN KOLEN, K.; JAIPRASAT, P.; GORDON, R.; SCHUTSKY, K.; GEIST, B.; TAYLOR, N.; SOUBRANE, C. H.; VAN DER HELM, E.; LACOMBE, A.; AINEKULU, Z.; LACY, E.; ALIGO, J.; HO, J.; HE, Y.; LEBOWITZ, P. F.; PATTERSON, J. T.; SCHEER, J. M.; SINGH, S. Enhanced delivery of antibodies across the blood-brain barrier via TEMs with inherent receptor-mediated phagocytosis. **Med**, vol. 3, nº 12, p. 860-882.e15, dez. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2022.09.007>.

EL HALLAL, R.; LYU, N.; WANG, Y. Effect of Cetuximab-Conjugated Gold Nanoparticles on the Cytotoxicity and Phenotypic Evolution of Colorectal Cancer Cells. **Molecules**, vol. 26, nº 3, p. 567, 22 jan. 2021a. <https://doi.org/10.3390/molecules26030567>.

EL HALLAL, R.; LYU, N.; WANG, Y. Effect of Cetuximab-Conjugated Gold Nanoparticles on the Cytotoxicity and Phenotypic Evolution of Colorectal Cancer Cells. **Molecules**, vol. 26, nº 3, p. 567, 22 jan. 2021b. <https://doi.org/10.3390/molecules26030567>.

ELLER, J. L.; LONGO, S. L.; HICKLIN, D. J.; CANUTE, G. W.; BUCHEGGER, F.; DUPERTUIS, Y. M.; DE TRIBOLET, N.; LESNIAK, M.; BREM, H.; PIEPMEIER, J. M.; RUTKA, J. T. Activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225 against glioblastoma multiforme. **Neurosurgery**, vol. 51, n° 4, p. 1005–1014, 1 out. 2002. <https://doi.org/10.1097/00006123-200210000-00028>.

ELLER, J. L.; LONGO, S. L.; KYLE, M. M.; BASSANO, D.; HICKLIN, D. J.; CANUTE, G. W. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab augments radiation effects in glioblastoma multiforme in vitro and in vivo. **Neurosurgery**, vol. 56, n° 1, p. 155–162, jan. 2005. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000145865.25689.55>.

ELOY, J. O.; PETRILLI, R.; CHESCA, D. L.; SAGGIORO, F. P.; LEE, R. J.; MARCHETTI, J. M. Anti-HER2 immunoliposomes for co-delivery of paclitaxel and rapamycin for breast cancer therapy. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 115, p. 159–167, 1 jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.020>.

ELOY, J. O.; PETRILLI, R.; TREVIZAN, L. N. F.; CHORILLI, M. Immunoliposomes: A review on functionalization strategies and targets for drug delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, vol. 159, p. 454–467, 1 nov. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.07.085>.

FAKHOURY, M. Drug delivery approaches for the treatment of glioblastoma multiforme. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, vol. 1, n° February, p. 1–9, 2015. <https://doi.org/10.3109/21691401.2015.1052467>.

FAN, C. H.; LIU, W. L.; CAO, H.; WEN, C.; CHEN, L.; JIANG, G. O6-methylguanine DNA methyltransferase as a promising target for the treatment of temozolomide-resistant gliomas. **Cell Death and Disease**, vol. 4, n° 10, out. 2013. <https://doi.org/10.1038/cddis.2013.388>.

FAN, Y.; SAHDEV, P.; OCHYL, L. J.; J. AKERBERG, J.; MOON, J. J. Cationic liposome-hyaluronic acid hybrid nanoparticles for intranasal vaccination with subunit antigens. **Journal of Controlled Release**, vol. 208, p. 121–129, 28 jun. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.04.010>.

FANG, C.; WANG, K.; STEPHEN, Z. R.; MU, Q.; KIEVIT, F. M.; CHIU, D. T.; PRESS, O. W.; ZHANG, M. Temozolomide nanoparticles for targeted glioblastoma therapy. **ACS Applied Materials and Interfaces**, vol. 7, nº 12, p. 6674–6682, 1 abr. 2015. DOI 10.1021/AM5092165/ASSET/IMAGES/LARGE/AM-2014-092165_0006.JPEG. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/am5092165>. Acessado em: 12 ago. 2024.

FARES, J.; FARES, M. Y.; KHACHFE, H. H.; SALHAB, H. A.; FARES, Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. **Signal Transduction and Targeted Therapy** 2020 5:1, vol. 5, nº 1, p. 1–17, 12 mar. 2020. DOI 10.1038/s41392-020-0134-x. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0134-x>. Acessado em: 14 ago. 2024.

FEKSA, L. R.; TROIAN, E. A.; MULLER, C. D.; VIEGAS, F.; MACHADO, A. B.; RECH, V. C. **Hydrogels for biomedical applications**. [S. l.: s. n.], 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813665-2.00011-9>.

FERREIRA, N. N.; GRANJA, S.; BONI, F. I.; FERREIRA, L. M. B.; REIS, R. M.; BALTAZAR, F.; GREMIÃO, M. P. D. A novel strategy for glioblastoma treatment combining alpha-cyano-4-hydroxycinnamic acid with cetuximab using nanotechnology-based delivery systems. **Drug Delivery and Translational Research**, vol. 10, nº 3, p. 594–609, 1 jun. 2020. DOI 10.1007/s13346-020-00713-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981140/>. Acessado em: 22 nov. 2020.

FREITAS, T. E. de. **Análise de processos celulares em linhagens de GBM tratadas com complexos de Rutênio associados a AINEs e seu impacto na via de eicosanoides**. 2017. Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017. <https://doi.org/10.11606/T.42.2017.tde-17112017-094057>.

GADHAVE, D.; GORAIN, B.; TAGALPALLEWAR, A.; KOKARE, C. Intranasal teriflunomide microemulsion: An improved chemotherapeutic approach in glioblastoma. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, vol. 51, n° January, p. 276–289, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.02.013>.

GÄNGER, S.; SCHINDOWSKI, K. Tailoring formulations for intranasal nose-to-brain delivery: A review on architecture, physico-chemical characteristics and mucociliary clearance of the nasal olfactory mucosa. **Pharmaceutics**, vol. 10, n° 3, 1 set. 2018. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030116>.

GAO, Y.; CHANG, M.-W.; AHMAD, Z.; LI, J.-S. Magnetic-responsive microparticles with customized porosity for drug delivery. **RSC Advances**, vol. 6, n° 91, p. 88157–88167, 2016. <https://doi.org/10.1039/C6RA17162A>.

GAO, Y.; ZUO, J.; BOU-CHACRA, N.; PINTO, T. de J. A.; CLAS, S.-D.; WALKER, R. B.; LÖBENBERG, R. In Vitro Release Kinetics of Antituberculosis Drugs from Nanoparticles Assessed Using a Modified Dissolution Apparatus. **BioMed Research International**, vol. 2013, p. 1–9, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/136590>.

GARCÍA-FONCILLAS, J.; SUNAKAWA, Y.; ADERKA, D.; WAINBERG, Z.; RONGA, P.; WITZLER, P.; STINTZING, S. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors. **Frontiers in Oncology**, vol. 9, 20 set. 2019. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00849>.

GHOLIZADEH, H.; CHENG, S.; POZZOLI, M.; MESSEROTTI, E.; TRAINI, D.; YOUNG, P.; KOURMATZIS, A.; ONG, H. X. Smart thermosensitive chitosan hydrogel for nasal delivery of ibuprofen to treat neurological disorders. **Expert Opinion on Drug Delivery**, vol. 16, n° 4, p. 453–466, 3 abr. 2019. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1597051>.

GIULIANO, E.; PAOLINO, D.; FRESTA, M.; COSCO, D. Mucosal Applications of Poloxamer 407-Based Hydrogels: An Overview. **Pharmaceutics**, vol. 10, n° 3, p. 159, 12

set. 2018. DOI 10.3390/pharmaceutics10030159. Disponível em:
<http://www.mdpi.com/1999-4923/10/3/159>.

GORDILLO-GALEANO, A.; MORA-HUERTAS, C. E. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: A review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, n. 133, p. 285–308, 1 dez. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.10.017>.

GRASSIN-DELYLE, S.; BUENESTADO, A.; NALINE, E.; FAISY, C.; BLOUQUIT-LAYE, S.; COUDERC, L. J.; LE GUEN, M.; FISCHLER, M.; DEVILLIER, P. Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration - Focus on opioids. **Pharmacology and Therapeutics**, vol. 134, nº 3, p. 366–379, 2012.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.03.003>.

GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M.; ROCHA, E. M.; SARMENTO, V. H.; DE FREITAS, O.; LOPEZ, R. F. V. A poloxamer/chitosan in situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 75, nº 2, p. 186–193, jun. 2010a. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20188828/>. Acessado em: 18 set. 2020.

GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M.; ROCHA, E. M.; SARMENTO, V. H.; DE FREITAS, O.; LOPEZ, R. F. V. A poloxamer/chitosan in situ forming gel with prolonged retention time for ocular delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 75, nº 2, p. 186–193, jun. 2010b.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2010.02.011>.

HAIDER, M.; ABDIN, S. M.; KAMAL, L.; ORIVE, G. Nanostructured Lipid Carriers for Delivery of Chemotherapeutics: A Review. **Pharmaceutics**, vol. 12, nº 3, p. 288, 23 mar. 2020a. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030288>.

HAIDER, M.; ABDIN, S. M.; KAMAL, L.; ORIVE, G. Nanostructured Lipid Carriers for Delivery of Chemotherapeutics: A Review. **Pharmaceutics**, vol. 12, nº 3, p. 288, 23

mar. 2020b. DOI 10.3390/pharmaceutics12030288. Disponível em:
<https://www.mdpi.com/1999-4923/12/3/288>. Acessado em: 15 set. 2020.

HANCK-SILVA, G.; FATORI TREVIZAN, L. N.; PETRILLI, R.; DE LIMA, F. T.; ELOY, J. O.; CHORILLI, M. A Critical Review of Properties and Analytical/Bioanalytical Methods for Characterization of Cetuximab. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, vol. 50, nº 2, p. 125–135, 3 mar. 2020. Disponível em:
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408347.2019.1581984>. Acessado em: 17 nov. 2020.

HARDING, J.; BURTNESS, B. Cetuximab: An epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody. **Drugs of Today**, vol. 41, nº 2, p. 107–127, fev. 2005. <https://doi.org/10.1358/dot.2005.41.2.882662>.

HEINEMANN, L. New ways of insulin delivery. **International journal of clinical practice**. Supplement, nº 170, p. 31–46, 2011. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02577.x>.

HSU, J. F.; CHU, S. M.; LIAO, C. C.; WANG, C. J.; WANG, Y. S.; LAI, M. Y.; WANG, H. C.; HUANG, H. R.; TSAI, M. H. Nanotechnology and nanocarrier-based drug delivery as the potential therapeutic strategy for glioblastoma multiforme: An update. **Cancers**, vol. 13, nº 2, p. 1–22, 2021. <https://doi.org/10.3390/cancers13020195>.

ICH. Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, Q2(R1). European Medicines Agency. 2005. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-q2r2-validation-analytical-procedures>. Acessado em: 18 abr. 2022.

IGNARRO, R. S. Sulfasalazine intensifies temozolomide cytotoxicity in human glioblastoma cells. **Mol Cell Biochem.**;418(1-2):167-78, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Câncer do sistema nervoso central. 2025. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>. .

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. Biological evaluation of medical devices”. Part 5: Tests for cytotoxicity: in vitro methods. nº 3, 2009.

JAIN, A.; SINGHAI, P.; GURNANY, E.; UPDHAYAY, S.; MODY, N. Transferrin-tailored solid lipid nanoparticles as vectors for site-specific delivery of temozolomide to brain. **Journal of Nanoparticle Research**, vol. 15, nº 3, p. 1–9, 1 mar. 2013. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11051-013-1518-4>. Acessado em: 12 ago. 2024.

JAMES, A. E.; DRISKELL, J. D. Monitoring gold nanoparticle conjugation and analysis of biomolecular binding with nanoparticle tracking analysis (NTA) and dynamic light scattering (DLS). **Analyst**, vol. 138, nº 4, p. 1212–1218, 21 fev. 2013. <https://doi.org/10.1039/c2an36467k>.

JANKOWSKA, S.; LEWANDOWSKA, M.; MASZTALEWICZ, M.; SAGAN, L.; NOWACKI, P.; URASIŃSKA, E. Molecular classification of glioblastoma based on immunohistochemical expression of EGFR, PDGFRA, NF1, IDH1, p53 and PTEN proteins. **Polish Journal of Pathology**, vol. 72, nº 1, p. 1–10, 2021. <https://doi.org/10.5114/pjp.2021.106439>.

JENA, L.; MCERLEAN, E.; MCCARTHY, H. Delivery across the blood-brain barrier: nanomedicine for glioblastoma multiforme. **Drug Delivery and Translational Research**, vol. 10, nº 2, p. 304–318, 2020. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00679-2>.

JEONG, S.-H.; JANG, J.-H.; LEE, Y.-B. Drug delivery to the brain via the nasal route of administration: exploration of key targets and major consideration factors. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, vol. 53, nº 1, p. 119–152, 24 jan. 2023. <https://doi.org/10.1007/s40005-022-00589-5>.

JIANG, L.; WANG, W.; HE, Q.; WU, Y.; LU, Z.; SUN, J.; LIU, Z.; SHAO, Y.; WANG, A. Oleic acid induces apoptosis and autophagy in the treatment of Tongue Squamous cell

carcinomas. **Scientific Reports** 2017 7:1, vol. 7, nº 1, p. 1–11, 12 set. 2017. DOI 10.1038/s41598-017-11842-5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-11842-5>. Acessado em: 12 ago. 2024.

JUSTUS, C. R.; MARIE, M. A.; SANDERLIN, E. J.; YANG, L. V. Transwell In Vitro Cell Migration and Invasion Assays. **Methods Mol Biol.** p. 349–359., 2017. https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3052-5_22.

KALUZOVA, M.; BOURAS, A.; MACHAIDZE, R.; HADJIPANAYIS, C. G. Targeted therapy of glioblastoma stem-like cells and tumor non-stem cells using cetuximab-conjugated iron-oxide nanoparticles. **Oncotarget**, vol. 6, nº 11, p. 8788–8806, 20 abr. 2015a. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3554>.

KALUZOVA, M.; BOURAS, A.; MACHAIDZE, R.; HADJIPANAYIS, C. G. Targeted therapy of glioblastoma stem-like cells and tumor non-stem cells using cetuximab-conjugated iron-oxide nanoparticles. **Oncotarget**, vol. 6, nº 11, p. 8788–8806, 20 abr. 2015b. Disponível em: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.3554>. Acessado em: 17 nov. 2020.

KECK, T.; LEIACKER, R.; RIECHELMANN, H.; RETTINGER, G. Temperature Profile in the Nasal Cavity. **The Laryngoscope**, vol. 110, nº 4, p. 651–654, abr. 2000. <https://doi.org/10.1097/00005537-200004000-00021>.

KELLER, S.; SCHMIDT, M. H. H. EGFR and EGFRvIII promote angiogenesis and cell invasion in glioblastoma: Combination therapies for an effective treatment. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 18, nº 6, p. 1–19, 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18061295>.

KHAN, A.; AQIL, M.; IMAM, S. S.; AHAD, A.; SULTANA, Y.; ALI, A.; KHAN, K. Temozolomide loaded nano lipid based chitosan hydrogel for nose to brain delivery: Characterization, nasal absorption, histopathology and cell line study. **International Journal of Biological Macromolecules**, vol. 116, p. 1260–1267, 1 set. 2018. .

KHAN, A.; IMAM, S. S.; AQIL, M.; AHAD, A.; SULTANA, Y.; ALI, A.; KHAN, K. Brain Targeting of Temozolomide via the Intranasal Route Using Lipid-Based Nanoparticles: Brain Pharmacokinetic and Scintigraphic Analyses. **Molecular pharmaceutics**, vol. 13, n° 11, p. 3773–3782, 7 nov. 2016. <https://doi.org/10.1021/ACS.MOLPHARMACEUT.6B00586>.

KHOSA, A.; KRISHNA, K. V.; DUBEY, S. K.; SAHA, R. N. Lipid Nanocarriers for Enhanced Delivery of Temozolomide to the Brain. **Methods in Molecular Biology**, vol. 2059, p. 285–298, 2020. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5_15.

KONG, B.; SEOG, J. H.; GRAHAM, L. M.; LEE, S. B. Experimental Considerations on The Cytotoxicity of Nanoparticles. **Nanomedicine**, vol. 6, n° 5, p. 929–941, 27 jul. 2011. <https://doi.org/10.2217/nnm.11.77>.

KOO, J.; SHIN, Y.; JEON, H.; CHEONG, J.; CHO, S.; PARK, C.; SONG, E. C.; RAMSEY, J. D.; LIM, C.; OH, K. T. Enhancing glioblastoma therapy via intranasal administration of highly potent cell-penetrating peptide decorated nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, vol. 378, p. 997–1012, fev. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.12.058>.

KORBELY, A.; KELEMEN, A.; KÁSA, P.; PINTYE-HÓDI, K. Effects of Processing on the Release Profiles of Matrix Systems Containing 5-Aminosalicylic Acid. **AAPS PharmSciTech**, vol. 13, n° 4, p. 1341–1347, 29 dez. 2012. <https://doi.org/10.1208/s12249-012-9861-9>.

KUMARI, L.; EHSAN, I.; MONDAL, A.; AL HOQUE, A.; MUKHERJEE, B.; CHOUDHURY, P.; SENGUPTA, A.; SEN, R.; GHOSH, P. Cetuximab-conjugated PLGA nanoparticles as a prospective targeting therapeutics for non-small cell lung cancer. **Journal of drug targeting**, vol. 31, n° 5, p. 521–536, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37010248/>. Acessado em: 12 ago. 2024.

KUTTY, R. V.; CHIA, S. L.; SETYAWATI, M. I.; MUTHU, M. S.; FENG, S. S.; LEONG, D. T. In vivo and ex vivo proofs of concept that cetuximab conjugated vitamin E TPGS micelles increases efficacy of delivered docetaxel against triple negative breast cancer. **Biomaterials**, vol. 63, p. 58–69, 1 set. 2015a. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.06.005>.

KUTTY, R. V.; CHIA, S. L.; SETYAWATI, M. I.; MUTHU, M. S.; FENG, S. S.; LEONG, D. T. In vivo and ex vivo proofs of concept that cetuximab conjugated vitamin E TPGS micelles increases efficacy of delivered docetaxel against triple negative breast cancer. **Biomaterials**, vol. 63, p. 58–69, 1 set. 2015b. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26081868/>. Acessado em: 16 set. 2020.

KUTTY, R. V.; FENG, S.-S. Cetuximab conjugated vitamin E TPGS micelles for targeted delivery of docetaxel for treatment of triple negative breast cancers. **Biomaterials**, vol. 34, n° 38, p. 10160–10171, dez. 2013. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0142961213011265>.

LEI, L.; BAI, Y.; QIN, X.; LIU, J.; HUANG, W.; LV, Q. Current Understanding of Hydrogel for Drug Release and Tissue Engineering. **Gels**, vol. 8, n° 5, p. 301, 15 maio 2022. <https://doi.org/10.3390/gels8050301>.

LI, Z. Q.; ZHANG, G. S.; LIU, R. Q.; SHUAI, S. Y.; HU, P. Y.; ZHENG, Q.; XIAO, S. H. Anti-Glioma Effects of Ligustilide or n-Butylphthalide on Their Own and the Synergistic Effects with Temozolomide via PI3K/Akt Signaling Pathway. **OncoTargets and Therapy**, vol. 16, p. 983–994, 22 nov. 2023. Disponível em: <https://www.dovepress.com/anti-glioma-effects-of-ligustilide-or-n-butylphthalide-on-their-own-an-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>. Acessado em: 14 ago. 2024.

LIN, S.; PEI, L.; ZHANG, W.; SHU, G.; LIN, J.; LI, H.; XU, F.; TANG, H.; PENG, G.; ZHAO, L.; YIN, L.; ZHANG, L.; HUANG, R.; CHEN, S.; YUAN, Z.; FU, H. Chitosan-poloxamer-based thermosensitive hydrogels containing zinc gluconate/recombinant human epidermal growth factor benefit for antibacterial and wound healing. **Materials**

Science and Engineering: C, vol. 130, p. 112450, nov. 2021.

<https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112450>.

LIU, D.; LIU, Z.; WANG, L.; ZHANG, C.; ZHANG, N. Nanostructured lipid carriers as novel carrier for parenteral delivery of docetaxel. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, vol. 85, n° 2, p. 262–269, 1 jul. 2011.

Biointerfaces, vol. 85, n° 2, p. 262–269, 1 jul. 2011.

<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2011.02.038>.

LIU, H.-J.; XU, P. Strategies to overcome/penetrate the BBB for systemic nanoparticle delivery to the brain/brain tumor. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 191, p. 114619, dez. 2022.

<https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114619>.

LO, H.-W. EGFR-Targeted Therapy in Malignant Glioma: Novel Aspects and Mechanisms of Drug Resistance. **Current Molecular Pharmacology**, vol. 3, n° 1, 2010. .

LOEW, S.; SCHMIDT, U.; UNTERBERG, A.; HALATSCH, M.-E. The Epidermal Growth Factor Receptor as a Therapeutic Target in Glioblastoma Multiforme and other Malignant Neoplasms. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, vol. 9, n° 6, p. 703–715, 15 ago. 2012.

<https://doi.org/10.2174/187152009788680019>.

LOUIS, D. N.; OHGAKI, H.; WIESTLER, O. D.; CAVENEE, W. K.; BURGER, P. C.; JOUVET, A.; SCHEITHAUER, B. W.; KLEIHUES, P. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. **Acta Neuropathologica**, vol. 114, n° 2, p. 97–109, ago. 2007.

<https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>.

LU, Q.; DAI, X.; ZHANG, P.; TAN, X.; ZHONG, Y.; YAO, C.; SONG, M.; SONG, G.; ZHANG, Z.; PENG, G.; GUO, Z.; GE, Y.; ZHANG, K.; LI, Y. Fe₃O₄@Au composite magnetic nanoparticles modified with cetuximab for targeted magneto-photothermal therapy of glioma cells. **International Journal of Nanomedicine**, vol. 13, p. 2491–2505, 2018.

<https://doi.org/10.2147/IJN.S157935>.

LUIZ, M. T.; ABRIATA, J. P.; RASPANTINI, G. L.; TOFANI, L. B.; FUMAGALLI, F.; DE MELO, S. M. G.; EMERY, F. da S.; SWIECH, K.; MARCATO, P. D.; LEE, R.;

MARCHETTI, J. M. In vitro evaluation of folate-modified PLGA nanoparticles containing paclitaxel for ovarian cancer therapy. **Materials Science and Engineering: C**, vol. 105, p. 110038, dez. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110038>.

LUNGARE, S.; BOWEN, J.; BADHAN, R. Development and Evaluation of a Novel Intranasal Spray for the Delivery of Amantadine. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 105, nº 3, p. 1209–1220, mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.12.016>.

MAKONI, P. A.; WA KASONGO, K.; WALKER, R. B. Short Term Stability Testing of Efavirenz-Loaded Solid Lipid Nanoparticle (SLN) and Nanostructured Lipid Carrier (NLC) Dispersions. **Pharmaceutics**, vol. 11, nº 8, p. 397, 8 ago. 2019. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080397>.

MALLI, S.; BORIES, C.; PRADINES, B.; LOISEAU, P. M.; PONCHEL, G.; BOUCHEMAL, K. In situ forming pluronic® F127/chitosan hydrogel limits metronidazole transmucosal absorption. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 112, p. 143–147, 1 mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27890510/>. Acessado em: 14 set. 2020.

MAMOT, C.; RITSCHARD, R.; WICKI, A.; STEHLE, G.; DIETERLE, T.; BUBENDORF, L.; HILKER, C.; DEUSTER, S.; HERRMANN, R.; ROCHLITZ, C. Tolerability, safety, pharmacokinetics, and efficacy of doxorubicin-loaded anti-EGFR immunoliposomes in advanced solid tumours: A phase 1 dose-escalation study. **The Lancet Oncology**, vol. 13, nº 12, p. 1234–1241, dez. 2012. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70476-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70476-X).

MARRA, J. S.; PRETO, R.; PAULO, S. **UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO Sobrevida após radioterapia para gliomas de alto grau**. [S. l.: s. n.], 2016.

MARROCCO, F.; FALVO, E.; MOSCA, L.; TISCI, G.; ARCOVITO, A.; RECCAGNI, A.; LIMATOLA, C.; BERNARDINI, R.; CECI, P.; D’ALESSANDRO, G.; COLOTTI,

G. Nose-to-brain selective drug delivery to glioma via ferritin-based nanovectors reduces tumor growth and improves survival rate. **Cell Death & Disease** **2024** **15:4**, vol. 15, nº 4, p. 1–10, 13 abr. 2024. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41419-024-06653-2>. Acessado em: 18 ago. 2024.

MARTENS, T.; LAABS, Y.; GÜNTHER, H. S.; KEMMING, D.; ZHU, Z.; WITTE, L.; HAGEL, C.; WESTPHAL, M.; LAMSZUS, K. Inhibition of glioblastoma growth in a highly invasive nude mouse model can be achieved by targeting epidermal growth factor receptor but not vascular endothelial growth factor receptor-2. **Clinical Cancer Research**, vol. 14, nº 17, p. 5447–5458, 1 set. 2008. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-0147>.

MATHUR, P.; SHARMA, S.; RAWAL, S.; PATEL, B.; PATEL, M. M. Fabrication, optimization, and in vitro evaluation of docetaxel-loaded nanostructured lipid carriers for improved anticancer activity. **Journal of Liposome Research**, 2019. <https://doi.org/10.1080/08982104.2019.1614055>.

MICHAEL, J. S.; LEE, B.-S.; ZHANG, M.; YU, J. S. Nanotechnology for treatment of glioblastoma multiforme. **Journal of Translational Internal Medicine**, vol. 6, nº 3, p. 128–133, 9 out. 2018. <https://doi.org/10.2478/jtim-2018-0025>.

MICHELS, L. R.; FACHEL, F. N. S.; AZAMBUJA, J. H.; GELSLEICHTER, N. E.; BRAGANHOL, E.; TEIXEIRA, H. F. HPLC–UV method for temozolomide determination in complex biological matrices: Application for in vitro, ex vivo and in vivo studies. **Biomedical Chromatography**, vol. 33, nº 10, p. e4615, 1 out. 2019. <https://doi.org/10.1002/BMC.4615>.

MINISTRY OF HEALTH. RESOLUTION OF COLLEGIATE BOARD – RDC # 166, OF JULY 24, 2017. [s. l.], 25 jul. 2017. .

MORALES, D. E.; MOUSA, S. Intranasal delivery in glioblastoma treatment: prospective molecular treatment modalities. **Heliyon**, vol. 8, nº 5, p. e09517, maio 2022. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e09517>.

MORTENSEN, J. H.; JEPPESEN, M.; PILGAARD, L.; AGGER, R.; DUROUX, M.; ZACHAR, V.; MOOS, T. Targeted Antiepidermal Growth Factor Receptor (Cetuximab) Immunoliposomes Enhance Cellular Uptake In Vitro and Exhibit Increased Accumulation in an Intracranial Model of Glioblastoma Multiforme . **Journal of Drug Delivery**, vol. 2013, p. 1–13, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/209205>.

NAGARAJA, S.; BASAVARAJAPPA, G. M.; KARNATI, R. K.; BAKIR, E. M.; PUND, S. Ion-Triggered In Situ Gelling Nanoemulgel as a Platform for Nose-to-Brain Delivery of Small Lipophilic Molecules. **Pharmaceutics**, vol. 13, nº 8, p. 1216, 6 ago. 2021. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13081216>.

NAM, L.; COLL, C.; ERTHAL, L.; DE LA TORRE, C.; SERRANO, D.; MARTÍNEZ-MÁÑEZ, R.; SANTOS-MARTÍNEZ, M.; RUIZ-HERNÁNDEZ, E. Drug Delivery Nanosystems for the Localized Treatment of Glioblastoma Multiforme. **Materials**, vol. 11, nº 5, p. 779, maio 2018. <https://doi.org/10.3390/ma11050779>.

NATIONAL BRAIN TUMOR SOCIETY. About Glioblastoma. 2025. <https://braintumor.org/events/glioblastoma-awareness-day/about-glioblastoma/>. .

NEYNS, B.; SADONES, J.; JOOSENS, E.; BOUTTENS, F.; VERBEKE, L.; BAURAIN, J.-F.; D'HONDT, L.; STRAUVEN, T.; CHASKIS, C.; IN'T VELD, P.; MICHOTTE, A.; DE GREVE, J. Stratified phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma. **Annals of Oncology**, vol. 20, nº 9, p. 1596–1603, set. 2009. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp032>.

OPRITA, A.; BALOI, S. C.; STAICU, G. A.; ALEXANDRU, O.; TACHE, D. E.; DANOIU, S.; MICU, E. S.; SEVASTRE, A. S. Updated Insights on EGFR Signaling Pathways in Glioma. **International Journal of Molecular Sciences**, vol. 22, nº 2, p. 1–21, 2 jan. 2021. DOI 10.3390/IJMS22020587. Disponível em: </pmc/articles/PMC7827907/>. Acessado em: 14 ago. 2024.

PEKMEZ, M.; KILCI, C. The effect of temozolomide on Hsp60 and Hsp70 expression in extracellular vesicles derived from U87MG glioma cells. **Turkish Journal of Biochemistry**, vol. 47, nº 1, p. 85–95, 1 fev. 2022. DOI 10.1515/TJB-2021-0111/MACHINEREADABLECITATION/RIS. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/tjb-2021-0111/html>. Acessado em: 14 ago. 2024.

PÉNZES, T.; CSÓKA, I.; ERŐS, I. Rheological analysis of the structural properties effecting the percutaneous absorption and stability in pharmaceutical organogels. **Rheologica Acta**, vol. 43, nº 5, p. 457–463, 18 nov. 2004. <https://doi.org/10.1007/s00397-004-0396-1>.

PETRILLI, R.; ELOY, J.; LOPEZ, R.; LEE, R. Cetuximab Immunoliposomes Enhance Delivery of 5-FU to Skin Squamous Carcinoma Cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, vol. 17, nº 2, p. 301–308, 12 jan. 2017. <https://doi.org/10.2174/1871520616666160526110913>.

PORRET, E.; KERESLIDZE, D.; DAUBA, A.; SCHWEITZER-CHAPUT, A.; JEGOT, B.; SELINGUE, E.; TOURNIER, N.; LARRAT, B.; NOVELL, A.; TRUILLET, C. Refining the delivery and therapeutic efficacy of cetuximab using focused ultrasound in a mouse model of glioblastoma: An ⁸⁹Zr-cetuximab immunoPET study. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, vol. 182, p. 141–151, jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.12.006>.

RAJESH, Y.; PAL, I.; BANIK, P.; CHAKRABORTY, S.; BORKAR, S. A.; DEY, G.; MUKHERJEE, A.; MANDAL, M. Insights into molecular therapy of glioma: Current challenges and next generation blueprint. **Acta Pharmacologica Sinica**, vol. 38, nº 5, p. 591–613, 1 maio 2017. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.167>.

RIBEIRO, L. N. D. M.; COUTO, V. M.; FRACETO, L. F.; DE PAULA, E. Use of nanoparticle concentration as a tool to understand the structural properties of colloids. **Scientific Reports**, vol. 8, nº 1, p. 1–8, 1 dez. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18573-7>.

RIBEIRO, L. N. de M.; FRANZ-MONTAN, M.; CRISTINA BREITKREITZ, M.; RODRIGUES DA SILVA, G. H.; RAMOS DE CASTRO, S.; APARECIDA GUILHERME, V.; DE ARAÚJO, D. R.; DE PAULA, E. Nanohybrid hydrogels designed for transbuccal anesthesia. **International Journal of Nanomedicine**, vol. Volume 13, p. 6453–6463, 15 out. 2018. DOI 10.2147/IJN.S180080. Disponível em: <https://www.dovepress.com/nanohybrid-hydrogels-designed-for-transbuccal-anesthesia-peer-reviewed-article-IJN>. Acessado em: 21 jun. 2020.

RIBEIRO, T. de C.; SÁBIO, R. M.; LUIZ, M. T.; DE SOUZA, L. C.; FONSECA-SANTOS, B.; CIDES DA SILVA, L. C.; FANTINI, M. C. de A.; PLANETA, C. da S.; CHORILLI, M. Curcumin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Dispersed in Thermo-Responsive Hydrogel as Potential Alzheimer Disease Therapy. **Pharmaceutics**, vol. 14, nº 9, p. 1976, 19 set. 2022a. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091976>.

RIBEIRO, T. de C.; SÁBIO, R. M.; LUIZ, M. T.; DE SOUZA, L. C.; FONSECA-SANTOS, B.; CIDES DA SILVA, L. C.; FANTINI, M. C. de A.; PLANETA, C. da S.; CHORILLI, M. Curcumin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Dispersed in Thermo-Responsive Hydrogel as Potential Alzheimer Disease Therapy. **Pharmaceutics**, vol. 14, nº 9, p. 1976, 19 set. 2022b. DOI 10.3390/pharmaceutics14091976. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/14/9/1976>.

SABIR, F.; ISMAIL, R.; CSOKA, I. Nose-to-brain delivery of anti-glioblastoma drugs embedded into lipid nanocarrier systems: status quo and outlook. **Drug Discovery Today**, p. 185–194, jan. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.10.005>.

SAFI, M.; BERRET, J.-F. The role of the coating and aggregation state in the interactions between iron oxide nanoparticles and 3T3 fibroblasts. **Physics Procedia**, vol. 9, p. 266–269, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.phpro.2010.11.059>.

SALATIN, S.; BARAR, J.; BARZEGAR-JALALI, M.; ADIBKIA, K.; MILANI, M. A.; JELVEHGARI, M. Hydrogel nanoparticles and nanocomposites for nasal drug/vaccine delivery. **Archives of Pharmacal Research**, vol. 39, nº 9, p. 1181–1192, 2016a. DOI 10.1007/s12272-016-0782-0. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0782-0>.

SALATIN, S.; BARAR, J.; BARZEGAR-JALALI, M.; ADIBKIA, K.; MILANI, M. A.; JELVEHGARI, M. Hydrogel nanoparticles and nanocomposites for nasal drug/vaccine delivery. **Archives of Pharmacal Research**, vol. 39, nº 9, p. 1181–1192, 28 set. 2016b. <https://doi.org/10.1007/s12272-016-0782-0>.

SANDBHOR, P.; GODA, J.; MOHANTY, B.; GERA, P.; YADAV, S.; CHEKURI, G.; CHAUDHARI, P.; DUTT, S.; BANERJEE, R. Targeted nano-delivery of chemotherapy via intranasal route suppresses in vivo glioblastoma growth and prolongs survival in the intracranial mouse model. **Drug Delivery and Translational Research**, vol. 13, nº 2, p. 608–626, 1 fev. 2023. DOI 10.1007/S13346-022-01220-8/FIGURES/6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-022-01220-8>. Acessado em: 18 ago. 2024.

SATO, M. R.; OSHIRO JUNIOR, J. A.; MACHADO, R. T. A.; DE SOUZA, P. C.; CAMPOS, D. L.; PAVAN, F. R.; DA SILVA, P. B.; CHORILLI, M. Nanostructured lipid carriers for incorporation of copper(II) complexes to be used against Mycobacterium tuberculosis. **Drug Design, Development and Therapy**, vol. 11, p. 909–921, 20 mar. 2017. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S127048>.

SHINDE, R. L.; DEVARAJAN, P. V. Docosahexaenoic acid-mediated, targeted and sustained brain delivery of curcumin microemulsion. **Drug Delivery**, vol. 24, nº 1, p. 152–161, 2017. <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1233593>.

SHUKR, M. H.; FARID, O. A. A. Brain targeting of agomelatine egg lecithin based chitosan coated nanoemulsion. **Pharmaceutical Development and Technology**, vol. 26, nº 4, p. 464–475, 21 abr. 2021. <https://doi.org/10.1080/10837450.2021.1888980>.

SOM CHAUDHURY, S.; SINHA, K.; DAS MUKHOPADHYAY, C. Intranasal route: The green corridor for Alzheimer's disease therapeutics. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, vol. 66, p. 102791, dez. 2021. DOI 10.1016/j.jddst.2021.102791. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224721004718>.

SONG, S.; MAO, G.; DU, J.; ZHU, X. Novel RGD containing, temozolomide-loading nanostructured lipid carriers for glioblastoma multiforme chemotherapy. <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1064186>, vol. 23, nº 4, p. 1404–1408, 3 maio 2015. <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1064186>.

SONG, S.; MAO, G.; DU, J.; ZHU, X. Novel RGD containing, temozolomide-loading nanostructured lipid carriers for glioblastoma multiforme chemotherapy. **Drug Delivery**, vol. 23, nº 4, p. 1404–1408, 3 maio 2016. DOI 10.3109/10717544.2015.1064186. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/10717544.2015.1064186>. Acessado em: 12 ago. 2024.

SOUSA, F.; DHALIWAL, H. K.; GATTACCECA, F.; SARMENTO, B.; AMIJI, M. M. Enhanced anti-angiogenic effects of bevacizumab in glioblastoma treatment upon intranasal administration in polymeric nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, vol. 309, p. 37–47, set. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.07.033>.

SPATTI, M. C. Effect nanoemulsion containing paclitaxel oleato in murine glioblastoma: in vivo and in vitro studies. 2016. **Dissertação de Mestrado**. Disponível em: https://teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9141/tde-04082016-092244/publico/Marina_Cecilia_Spatti_ME_corrigida.pdf. Acessado em: 16 set. 2020.

SUKHANOVA, A.; BOZROVA, S.; SOKOLOV, P.; BERESTOVOY, M.; KARAULOV, A.; NABIEV, I. Dependence of Nanoparticle Toxicity on Their Physical and Chemical Properties. **Nanoscale Research Letters**, vol. 13, nº 1, p. 44, 7 dez. 2018. <https://doi.org/10.1186/s11671-018-2457-x>.

TAN, Y.; LIU, Y.; LIU, Y.; MA, R.; LUO, J.; HONG, H.; CHEN, X.; WANG, S.; LIU, C.; ZHANG, Y.; CHEN, T. Rational Design of Thermosensitive Hydrogel to Deliver Nanocrystals with Intranasal Administration for Brain Targeting in Parkinson's Disease. **Research**, vol. 2021, 19 jan. 2021. <https://doi.org/10.34133/2021/9812523>.

TAPEINOS, C.; BATTAGLINI, M.; CIOFANI, G. Advances in the design of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for targeting brain diseases. **Journal of Controlled Release**, n. 264, p. 306–332, 28 out. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.08.033>.

TAYLOR, K. R.; MONJE, M. Invasive glioma cells: The malignant pioneers that follow the current. **Cell**, vol. 185, nº 16, p. 2846–2848, 4 ago. 2022. DOI 10.1016/j.cell.2022.06.033. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0092867422007851/fulltext>. Acessado em: 14 ago. 2024.

TONG-UN. Nasal Administration of Quercetin Liposomes Modulate Cognitive Impairment and Inhibit Acetylcholinesterase Activity in Hippocampus. **American Journal of Neuroscience**, vol. 1, nº 1, p. 21–27, 1 jan. 2010. <https://doi.org/10.3844/ajns.2010.21.27>.

TOPPILA-SALMI, S.; VAN DRUNEN, C. M.; FOKKENS, W. J.; GOLEBSKI, K.; MATTILA, P.; JOENVAARA, S.; RENKONEN, J.; RENKONEN, R. Molecular Mechanisms of Nasal Epithelium in Rhinitis and Rhinosinusitis. **Current Allergy and Asthma Reports**, vol. 15, nº 2, p. 495, 11 fev. 2015. <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0495-8>.

UGWOKE, M. I.; AGU, R. U.; VERBEKE, N.; KINGET, R. Nasal mucoadhesive drug delivery: Background, applications, trends and future perspectives. **Advanced Drug Delivery Reviews**, vol. 57, nº 11, p. 1640–1665, 3 nov. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2005.07.009>.

UPADHAYA, P. G.; PULAKKAT, S.; PATRAVALE, V. B. Nose-to-brain delivery: exploring newer domains for glioblastoma multiforme management. **Drug Delivery and**

Translational Research, vol. 10, nº 4, p. 1044–1056, 27 ago. 2020.
<https://doi.org/10.1007/s13346-020-00747-y>.

VARSHOSAZ, J.; DAVOUDI, M. A.; RASOUL-AMINI, S. Docetaxel-loaded nanostructured lipid carriers functionalized with trastuzumab (Herceptin) for HER2-positive breast cancer cells. **Journal of Liposome Research**, vol. 28, nº 4, p. 285–295, 2 out. 2018. <https://doi.org/10.1080/08982104.2017.1370471>.

VELASQUEZ, C.; GUTIERREZ, O.; CARCELEN, M.; FERNANDEZ-LUNA, J. L. The Invasion Factor ODZ1 Is Upregulated through an Epidermal Growth Factor Receptor-Induced Pathway in Primary Glioblastoma Cells. **Cells** **2024**, Vol. 13, Page 766, vol. 13, nº 9, p. 766, 30 abr. 2024. DOI 10.3390/CELLS13090766. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/9/766/htm>. Acessado em: 14 ago. 2024.

VELÁSQUEZ, C.; MANSOURI, S.; MORA, C.; NASSIRI, F.; SUPPIAH, S.; MARTINO, J.; ZADEH, G.; FERNÁNDEZ-LUNA, J. L. Molecular and Clinical Insights into the Invasive Capacity of Glioblastoma Cells. **Journal of Oncology**, vol. 2019, nº 1, p. 1740763, 1 jan. 2019. DOI 10.1155/2019/1740763. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2019/1740763>. Acessado em: 14 ago. 2024.

VELIZ, I.; LOO, Y.; CASTILLO, O.; KARACHALIOU, N.; NIGRO, O.; ROSELL, R. Advances and challenges in the molecular biology and treatment of glioblastoma-is there any hope for the future? **Annals of Translational Medicine**, vol. 3, nº 1, p. 7, 1 jan. 2015. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.10.06>.

VIEGAS, J. S. R.; PRAÇA, F. G.; CARON, A. L.; SUZUKI, I.; SILVESTRINI, A. V. P.; MEDINA, W. S. G.; DEL CIAMPO, J. O.; KRAVICZ, M.; BENTLEY, M. V. L. B. Nanostructured lipid carrier co-delivering tacrolimus and TNF- α siRNA as an innovative approach to psoriasis. **Drug Delivery and Translational Research**, vol. 10, nº 3, p. 646–660, 1 jun. 2020. <https://doi.org/10.1007/s13346-020-00723-6>.

WADAJKAR, A. S.; DANCY, J. G.; HERSH, D. S.; ANASTASIADIS, P.; TRAN, N. L.; WOODWORTH, G. F.; WINKLES, J. A.; KIM, A. J. Tumor-targeted nanotherapeutics: overcoming treatment barriers for glioblastoma. **WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology**, vol. 9, nº 4, 4 jul. 2017. <https://doi.org/10.1002/wnan.1439>.

WADELL, C.; BJÖRK, E.; CAMBER, O. Permeability of porcine nasal mucosa correlated with human nasal absorption. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, vol. 18, nº 1, p. 47–53, jan. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(02\)00240-3](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(02)00240-3).

WANG, D.; ZHOU, J.; FANG, W.; HUANG, C.; CHEN, Z.; FAN, M.; ZHANG, M.-R.; XIAO, Z.; HU, K.; LUO, L. A multifunctional nanotheranostic agent potentiates erlotinib to EGFR wild-type non-small cell lung cancer. **Bioactive Materials**, vol. 13, p. 312–323, jul. 2022. DOI 10.1016/j.bioactmat.2021.10.046. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452199X21005181>.

WANG, L.; TANG, S.; YU, Y.; LV, Y.; WANG, A.; YAN, X.; LI, N.; SHA, C.; SUN, K.; LI, Y. Intranasal Delivery of Temozolomide-Conjugated Gold Nanoparticles Functionalized with Anti-EphA3 for Glioblastoma Targeting. **Molecular Pharmaceutics**, vol. 18, nº 3, p. 915–927, 1 mar. 2021. DOI 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00911. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.0c00911>. Acessado em: 12 jul. 2021.

WANG, Q. S.; LI, K.; GAO, L. N.; ZHANG, Y.; LIN, K. M.; CUI, Y. L. Intranasal delivery of berberine: Via in situ thermoresponsive hydrogels with non-invasive therapy exhibits better antidepressant-like effects. **Biomaterials Science**, vol. 8, nº 10, p. 2853–2865, 2020. <https://doi.org/10.1039/c9bm02006c>.

WEN, P. Y.; KESARI, S. Malignant gliomas in adults. **New England Journal of Medicine**, vol. 359, nº 5, p. 492–507, 31 jul. 2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0708126>.

WILSON, T. A.; KARAJANNIS, M. A.; HARTER, D. H. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. **Surgical Neurology International**, vol. 5, nº Supplement, p. 64, 2014. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.132138>.

WU, M.; FAN, Y.; LV, S.; XIAO, B.; YE, M.; ZHU, X. Vincristine and temozolomide combined chemotherapy for the treatment of glioma: a comparison of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers for dual drugs delivery. **Drug Delivery**, vol. 23, nº 8, p. 2720–2725, 12 out. 2015. <https://doi.org/10.3109/10717544.2015.1058434>.

XU, D.; LU, Y. R.; KOU, N.; HU, M. J.; WANG, Q. S.; CUI, Y. L. Intranasal delivery of icariin via a nanogel-thermoresponsive hydrogel compound system to improve its antidepressant-like activity. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 586, nº January, p. 119550, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119550>.

YEINI, E.; OFEK, P.; ALBECK, N.; RODRIGUEZ AJAMIL, D.; NEUFELD, L.; ELDAR-BOOCK, A.; KLEINER, R.; VASKOVICH, D.; KOSHROVSKI-MICHAEL, S.; DANGOOR, S. I.; KRIVITSKY, A.; BURGOS LUNA, C.; SHENBACH-KOLTIN, G.; GOLDENFELD, M.; HADAD, O.; TIRAM, G.; SATCHI-FAINARO, R. Targeting Glioblastoma: Advances in Drug Delivery and Novel Therapeutic Approaches. **Advanced Therapeutics**, vol. 4, nº 1, p. 2000124, 2021. DOI 10.1002/adtp.202000124. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/adtp.202000124>. Acessado em: 17 nov. 2020.

ZALBA, S.; CONTRERAS, A. M.; MERINO, M.; NAVARRO, I.; DE ILARDUYA, C. T.; TROCÓNIZ, I. F.; KONING, G.; GARRIDO, M. J. EGF-liposomes promote efficient EGFR targeting in xenograft colocal carcinoma model. **Nanomedicine**, vol. 11, nº 5, p. 465–477, 1 mar. 2016. <https://doi.org/10.2217/nnm.15.208>.

ZHANG, J.; XIAO, X.; ZHU, J.; GAO, Z.; LAI, X.; ZHU, X.; MAO, G. Lactoferrin- and RGD-comodified, temozolomide and vincristine-loaded nanostructured lipid carriers for gliomatosis cerebri combination therapy. **International Journal of Nanomedicine**, vol. 13, p. 3039–3051, 2018. <https://doi.org/10.2147/IJN.S161163>.

ZHANG, Y.; GUO, J.; ZHANG, X.-L.; LI, D.-P.; ZHANG, T.-T.; GAO, F.-F.; LIU, N.-F.; SHENG, X.-G. Antibody fragment-armed mesoporous silica nanoparticles for the targeted delivery of bevacizumab in ovarian cancer cells. **International Journal of Pharmaceutics**, vol. 496, nº 2, p. 1026–1033, dez. 2015.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.10.080>.

ZHANG, Y.; SUN, C.; ZHANG, Q.; DENG, Y.; HU, X.; CHEN, P. Intranasal delivery of Paclitaxel encapsulated nanoparticles for brain injury due to Glioblastoma. **Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials**, vol. 18, 13 dez. 2020. DOI 10.1177/2280800020977170/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_2280800020977170-FIG8.JPEG. Disponível em:
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2280800020977170>. Acessado em: 18 ago. 2024.