



UNESP - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara



Avaliação do potencial de nanopartículas de sílica mesoporosas funcionalizadas com cetuximabe para veiculação de docetaxel no tratamento do câncer de próstata

Relatório final de pesquisa (Processo 2018/25377-3) apresentado à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP pelo pós-doutorando Rafael Miguel Sábio.

Aluno: Rafael Miguel Sábio

Supervisor: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Araraquara, 2024

RESUMO

O câncer de próstata (CP) é uma das doenças não contagiosas que mais atinge a população masculina no mundo. O tratamento com o quimioterápico docetaxel (DTX), embora apresente eficácia clínica, está associado ao desenvolvimento de resistência em estágios mais avançados da doença, além do fármaco apresentar baixa solubilidade aquosa e problemas relacionados à sua farmacocinética. Nanopartículas de sílica mesoporosas (NSMs) têm atraído grande interesse por apresentar alta estabilidade química, grande área superficial e poros de diâmetros e volumes ajustáveis, possibilitando a incorporação de grande quantidade de fármacos, protegendo-os de processos de desativação, degradação e liberação prematura atuando como um excelente nanocarreador. Além disso, a disponibilidade de hidroxilas em sua superfície permite a conjugação de moléculas como o anticorpo monoclonal cetuximabe (CTX) o qual se liga ao receptor EGFR (*Enhanced Growth Factor Receptor*) superexpresso em muitos tumores de próstata, representando uma estratégia em potencial para o tratamento do câncer de próstata em combinação ao DTX. Diante ao exposto, este projeto de pesquisa objetivou o desenvolvimento de nanoplateformas inteligentes baseadas em nanopartículas de sílica mesoporosas funcionalizadas com CTX para veiculação de DTX no tratamento do CP, visando contornar problemas como baixa internalização, ausência de controle da liberação do antineoplásico na região de interesse, diversos efeitos colaterais ao paciente e baixa eficácia dos tratamentos atuais. Para avaliação desses parâmetros, a caracterização dos materiais e validação das metodologias foram realizadas assim como os ensaios *in vitro* utilizando modelos de linhagens celulares PC3 e DU145, com o intuito de comprovar a eficácia dos novos nanocarreadores propostos. Os resultados evidenciaram a citotoxicidade dos nanossistemas NSM@DTX-CTX frente a linhagem DU145, com IC₅₀ igual a 69,99 nM. Além disso, os valores calculados de internalização obtidos por citometria de fluxo para as NSM-FITC e NSM-FITC-CTX foram de $0,5 \pm 0,1$ % e $44,2 \pm 5,2$ %, respectivamente. Os resultados obtidos corroboram parte das análises de citotoxicidade realizadas além de destacar a importância do anticorpo CTX para promover rápida internalização nas células DU145 considerando 6 h de incubação. Portanto, as NSM@DTX-CTX compreendem nanoplateformas promissoras para continuação e otimização dos estudos *in vitro* visando a avaliação *in vivo* e, consequentemente, o tratamento do câncer de próstata.

Palavras-chave: Nanopartículas de sílica mesoporosas; docetaxel; cetuximabe; nanoplateformas inteligentes; câncer de próstata

1. ATIVIDADES CIENTÍFICAS REALIZADAS NO PERÍODO A QUE SE REFERE O PRESENTE RELATÓRIO

- Desenvolvimento das atividades laboratoriais referentes à parte metodológica do presente trabalho;
- Coorientação de alunos de mestrado (3), doutorado (1) e iniciação científica (1);
- Produção técnica e científica;
- Estágio BEPE-FAPESP.

1.1. Artigos Publicados:

1.1.1. SÁBIO, R. M.; MENEGUIN, A. B.; RIBEIRO, T. C.; SILVA, R. R.; CHORILLI, M. New Insights Towards Mesoporous Silica Nanoparticles as a Technological Platform for Chemotherapeutic Drugs Delivery. INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, v. 564, p. 379-409, 2019. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.8).**

1.1.2. SÁBIO, R. M.; SANTAGNELI, S. H.; GRESSIER, M.; CAIUT, J. M. A.; PAZIN, W. M.; RIBEIRO, S. J. L.; MENU, M.-J. Near-infrared/visible-emitting nanosilica modified with silylated Ru(II) and Ln(III) complexes. NANOTECHNOLOGY, v. 31, p. 035602, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 3.5).**

1.1.3. SÁBIO, R. M.; SANTAGNELI, S. H.; GRESSIER, M.; CAIUT, J. M. A.; PAZIN, W. M.; LEITE, I. S.; INADA, N. M.; DA SILVA, R. R.; RIBEIRO, S. J. L.; MENU, M.-J. Luminescent nanohybrids based on silica and silylated Ru(II)-Yb(III) heterobinuclear complex: new tools for biological media analysis. NANOTECHNOLOGY, v. 31, p. 085709, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 3.5).**

1.1.4. SOUSA, R. B.; DAMETTO, A. C.; **SÁBIO, R. M.;** CARVALHO, R. A.; VIEIRA, E. G.; OLIVEIRA, A. F. A.; RIBEIRO, L. K.; BARUD, H. S.; SILVA-FILHO, E. C. Cerium-doped calcium phosphates precipitated on bacterial cellulose platform by mineralization. CERAMICS INTERNATIONAL, v. 46, p. 26985-26990, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.2).**

1.1.5. LARA-CERON, J. A.; JIMENEZ-PEREZ, V. M.; MOLINA-PAREDES, A. A.; OCHOA, M. E.; **SÁBIO, R. M.;** AMARAL, A. C.; SILVA, R. R.; RIBEIRO, S. J. L.; BARUD, H. S.; MUNOZ-FLORES, B. M. Ultrasound-assisted synthesis of organotin compounds and their application as luminescent dye in silk fibroin scaffolds. INORGANICA CHIMICA ACTA, p. 119490, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 2.8).**

1.1.6. CARVALHO, G. C.; **SÁBIO, R. M.**; CHORILLI, M. An Overview of Properties and Analytical Methods for Lycopene in Organic Nanocarriers. *CRITICAL REVIEWS IN ANALYTICAL CHEMISTRY*, v. 50, p. 1-13, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.0).**

1.1.7. SANTOS, A. M.; MENEGUIN, A. B.; FONSECA-SANTOS, B.; DE SOUZA, M. P. C.; FERREIRA, L. M. B.; **SÁBIO, R. M.**; CHORILLI, M.; GREMIÃO, M. P. D. The role of stabilizers and mechanical processes on physico-chemical and anti-inflammatory properties of methotrexate nanosuspensions. *JOURNAL OF DRUG DELIVERY SCIENCE AND TECHNOLOGY*, v. 57, p. 101638, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.0).**

1.1.8. SANTOS, K.; REIS, L. R.; RODERO, C. F.; **SÁBIO, R. M.**; TAVARES JUNIOR, A. G.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Bioproperties, Nanostructured System and Analytical and Bioanalytical Methods for Determination of Rapamycin: A Review. *CRITICAL REVIEWS IN ANALYTICAL CHEMISTRY*, p. 1-9, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.0).**

1.1.9. MENEGUIN, A. B.; BARUD, H. S.; **SÁBIO, R. M.**; DE SOUSA, P. Z.; MANIERI, K. F.; DE FREITAS, L. A. P.; PACHECO, G.; ALONSO, J. D.; CHORILLI, M. Spray-dried bacterial cellulose nanofibers: A new generation of pharmaceutical excipient intended for intestinal drug delivery. *CARBOHYDRATE POLYMERS*, v. 249, p. 116838, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 11.2).**

1.1.10. CARVALHO, G. C.; **SÁBIO, R. M.**; RIBEIRO, T. C.; MONTEIRO, A. S; PEREIRA, D. V.; RIBEIRO, S. J. L.; CHORILLI, M. Highlights in Mesoporous Silica Nanoparticles as a Multifunctional Controlled Drug Delivery Nanoplatfrom for Infectious Diseases Treatment. *PHARMACEUTICAL RESEARCH*, v. 37, p. 191, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 3.7).**

1.1.11. DE SOUZA, M. P. C.; **SÁBIO, R. M.**; RIBEIRO, T. C.; DOS SANTOS, A. M.; MENEGUIN, A. B.; CHORILLI, M. Highlighting the impact of chitosan on the development of gastroretentive drug delivery systems. *INTERNATIONAL JOURNAL OF BIOLOGICAL MACROMOLECULES*, v. 159, p. 804-822, 2020. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 8.2). Citações Segundo Scopus: 38**

1.1.12. MENEGUIN, A. B.; SILVESTRE, A. L. P.; SPOSITO, L.; DE SOUZA, M. P. C.; **SÁBIO, R. M.**; ARAÚJO, V. H. S.; CURY, B. S. F.; CHORILLI, M. The role of polysaccharides from natural resources to design oral insulin micro- and nanoparticles intended for the treatment of Diabetes mellitus: A review. *CARBOHYDRATE POLYMERS*, v. 256, p. 117504, 2021. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 11.2).**

1.1.13. SÁBIO, R. M.; MENEGUIN, A. B.; DOS SANTOS, A. M.; MONTEIRO, A. S.; CHORILLI, M. Exploiting mesoporous silica nanoparticles as versatile drug carriers for several routes of administration. *MICROPOROUS AND MESOPOROUS MATERIALS*, v. 311, p. 110774, 2021. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.2).**

1.1.14. FARACO, T. A.; YOSHIOKA, N. A.; **SÁBIO, R. M.;** BARUD, H.; MACIEL, I. O.; QUIRINO, W. G.; FRAGNEAUD, B.; AGUIAR, A. M.; RIBEIRO, S. J. L.; CREMONA, M.; LEGNANI, C. Monolayer of silica nanospheres assembled onto ITO-coated glass substrates by spin-coating. *NANOTECHNOLOGY*, v. 32, p. 205603, 2021. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 3.5).**

1.1.15. MENEGUIN, A. B.; **SÁBIO, R. M.;** CHAVES DE SOUZA, MAURÍCIO PALMEIRA; FERNANDES, R. P.; OLIVEIRA, A. G.; CHORILLI, M. Cellulose Nanofibers Improve the Performance of Retrograded Starch/Pectin Microparticles for Colon Specific Delivery of 5-ASA. *PHARMACEUTICS*, v. 13, p. 1515, 2021. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.4).**

1.1.16. DOS SANTOS, A. M.; CARVALHO, S. G.; MENEGUIN, A. B.; **SÁBIO, R. M.;** GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. Oral delivery of micro/nanoparticulate systems based on natural polysaccharides for intestinal diseases therapy: Challenges, advances and future perspectives. *JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE*, v. 334, p. 353-366, 2021. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 10.8).**

1.1.17. CARVALHO, G. C.; DE OLIVEIRA, R. A. P.; ARAUJO, V. H. S.; **SÁBIO, R. M.;** CARVALHO, L. R.; BAUAB, T. M.; CORRÊA, I.; CHORILLI, M. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in Brazil: A systematic review. *MEDICAL MYCOLOGY*, v. 59, p. 946-957, 2021. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 2.9).**

1.1.18. CARVALHO, G. C.; **SÁBIO, R. M.;** SPÓSITO, L.; PINTO, T. J. A.; CHORILLI, M. An overview of the use of central venous catheters impregnated with drugs or with inorganic nanoparticles as a strategy in preventing infections. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS*, v. 615, p. 121518, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.8).**

1.1.19. DI FILIPPO, L. D.; DUARTE, J. L.; AZAMBUJA, J. H.; MANCUSO, R. I.; LUIZ, M. T.; ARAÚJO, V. H. S.; FIGUEIREDO, I. D.; BARRETTO-DE-SOUZA, L.; **SÁBIO, R. M.;** SASSO-CERRI, E.; BAVIERA, A. M.; CRESTANI, C. C.; SAAD, S. T. O.; 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*, v. 618, p. 121682, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.8).**

1.1.20. LUIZ, M. T.; DUTRA, J. A. P.; RIBEIRO, T. C.; CARVALHO, G. C.; **SÁBIO, R. M.**; MARCHETTI, J. M.; CHORILLI, M. Folic acid-modified curcumin-loaded liposomes for breast cancer therapy. *COLLOIDS AND SURFACES A: PHYSICOCHEMICAL AND ENGINEERING ASPECTS*, v. 645, p. 128935, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.2).**

1.1.21. LIMA, L. R.; CONTE, G. V.; BRANDÃO, L. R.; **SÁBIO, R. M.**; DE MENEZES, A. S.; RESENDE, F. A.; CAIUT, J. M. A.; RIBEIRO, S. J. L.; OTONI, C. G.; ALCÂNTARA, A. C. S.; BARUD, H. S. Fabrication of Noncytotoxic Functional Siloxane-Coated Bacterial Cellulose Nanocrystals. *ACS APPLIED POLYMER MATERIALS*, v. 4, p. 2306-2313, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.0).**

1.1.22. RICCIO, B.; NASCIMENTO, A.; MENEGUIN, A. B.; RODERO, C. F.; SANTOS, K.; **SÁBIO, R. M.**; ANNUNZIO, S.; FONTANA, C. R.; BARUD, H. S.; FERRARI, P.; CHORILLI, M. Solid Dispersions Incorporated into PVP Films for the Controlled Release of Trans-Resveratrol: Development, Physico-chemical and in vitro Characterizations and in vivo Cutaneous Anti-Inflammatory Evaluation. *PHARMACEUTICS*, v. 14, p. 1149, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.4).**

1.1.23. RIBEIRO, T. C.; **SÁBIO, R. M.**; CARVALHO, G. C.; FONSECA-SANTOS, B.; CHORILLI, M. Exploiting Mesoporous Silica, Silver And Gold Nanoparticles For Neurodegenerative Diseases Treatment. *INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS*, v. 624, p. 121978, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.8).**

1.1.24. MARENA, G. D.; RAMOS, M. A. S.; CARVALHO, G. C.; LIMA, L. C.; NASCIMENTO, A. L. C. S.; **SÁBIO, R. M.**; RODERO, C. F.; SPÓSITO, L.; BAUAB, T. M.; CHORILLI, M. Development and characterization of an amphotericin B - loaded nanoemulsion applied to Candida auris biofilms control. *JOURNAL OF DRUG DELIVERY SCIENCE AND TECHNOLOGY*, v. 74, p. 103566, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.0).**

1.1.25. CARVALHO, G. C.; MARENA, G. D.; KARNOPP, J. C. F.; JORGE, J.; **SÁBIO, R. M.**; MARTINES, M. A. U.; BAUAB, T. M.; CHORILLI, M. Cetyltrimethylammonium bromide in the synthesis of mesoporous silica nanoparticles: General aspects and in vitro toxicity. *ADVANCES IN COLLOID AND INTERFACE SCIENCE*, v. 307, p. 102746, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 15.6).**

1.1.26. QUIJIA, C. R.; LUIZ, M. T.; FERNANDES, R. P.; **SÁBIO, R. M.**; FREM, R.; CHORILLI, M. In situ synthesis of piperine-loaded MIL-100 (Fe) in microwave for breast cancer treatment. JOURNAL OF DRUG DELIVERY SCIENCE AND TECHNOLOGY, v. 75, p. 103718, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.0).**

1.1.27. RIBEIRO, T. C.; **SÁBIO, R. M.**; LUIZ, M. T.; SOUZA, L. C.; FONSECA-SANTOS, B.; SILVA, L. C. C.; FANTINI, M. C. A.; PLANETA, C. S.; CHORILLI, M. Curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles dispersed in thermo-responsive hydrogel as potential Alzheimer disease therapy. PHARMACEUTICS, v. 14, p. 1976, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.4).**

1.1.28. CARVALHO, G. C.; MARENA, G. D.; LEONARDI, G. R.; **SÁBIO, R. M.**; CORRÊA, I.; CHORILLI, M.; BAUAB, T. M. Lycopene, Mesoporous Silica Nanoparticles and Their Association: A Possible Alternative against Vulvovaginal Candidiasis. MOLECULES, v. 27, p. 8558, 2022. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 4.6).**

1.1.29. QUIJIA, C. R.; NAVEGANTE, G.; **SÁBIO, R. M.**; VALENTE, V.; OCAÑA, A.; ALONSO-MORENO, C.; FREM, R. C. G.; CHORILLI, M. Macrophage Cell Membrane Coating on Piperine-Loaded MIL-100(Fe) Nanoparticles for Breast Cancer Treatment. JOURNAL OF FUNCTIONAL BIOMATERIALS, v. 14, p. 319, 2023. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 4.8).**

1.1.30. DOS REIS, L. R.; LUIZ, M. T.; **SÁBIO, R. M.**; MARENA, G. D.; DI FILIPPO, L. D.; DUARTE, J. L.; SOUZA FERNANDES, L. D.; ARAÚJO, V. H. S.; OLIVEIRA SILVA, V. A.; CHORILLI, M. Design of rapamycin and resveratrol coloaded liposomal formulation for breast cancer therapy. NANOMEDICINE, v. 01, p. 002, 2023. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.5).**

1.1.31. NICOLETI, L. R.; DI FILIPPO, L. D.; DUARTE, J. L.; LUIZ, M. T.; **SÁBIO, R. M.**; CHORILLI, M. Development, characterization and in vitro cytotoxicity of kaempferol-loaded nanostructured lipid carriers in glioblastoma multiforme cells. COLLOIDS AND SURFACES B-BIOINTERFACES, v. 226, p. 113309, 2023. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 5.8).**

1.1.32. MUNHOZ, L. L. S.; ALVES, M. T. O.; ALVES, B. C.; NASCIMENTO, M. G. F.; **SÁBIO, R. M.**; MANIERI, K. F.; BARUD, H. S.; ESQUISATTO, M. A. M.; ARO, A. A.; CASAGRANDE, L. R.; SILVEIRA, P. C. L.; SANTOS, G. M. T.; ANDRADE, T. A.; CAETANO, G. F. Bacterial cellulose membrane incorporated with silver nanoparticles for wound healing in animal model. BIOCHEMICAL

AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, v. 654, p. 47-54, 2023. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 3.1).**

1.1.33. OLIVEIRA, K. C. B. F.; FARIAS, E. A. D. O.; TEIXEIRA, P. R. S.; BRANDÃO, V. S.; **SÁBIO, R. M.**; DE ARAÚJO, A. R.; EATON, P.; BERTOLINO, L. C.; BEMQUERER, M. P.; BARUD, H. S.; LEITE, J. R. S. A; EIRAS, C. Development of a Nanostructured Film Containing Palygorskite and Dermaseptin 01 Peptide for Biotechnological Applications. CLAYS AND CLAY MINERALS, v. 71, p. 600-615, 2023. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 2.2).**

1.1.34. VITOR, L. C.; DI FILIPPO, L. D.; DUARTE, J. L.; BRITO, L. D.; LUIZ, M. T.; DUTRA, J. A. P.; **SÁBIO, R. M.**; HADDAD, F. F.; SCARIM, C. B.; COSTA, P. I.; CHORILLI, M. Characterization and in vitro cytotoxicity of piperine-loaded nanoemulsion in breast cancer cells. CHEMICAL PAPERS, 2023. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 2.2).**

1.1.35. **SÁBIO, R. M.**; CARVALHO, G. C.; LI, J.; CHORILLI, M.; SANTOS, H. A. Advanced porous materials for antimicrobial treatment. NANOSELECT, p. 1-20, 2023.

1.1.36. PRIMO, L. M. D. G.; ROQUE-BORDA, C. A.; CANALES, C. S. C.; CARUSO, I. P.; LOURENÇO, I. O.; COLTURATO, V. M. M.; **SÁBIO, R. M.**; DE MELO, F. A.; VICENTE, E. F.; CHORILLI, M.; BARUD, H. S.; BARBUGLI, P. A.; FRANZYK, H.; HANSEN, P. R.; PAVAN, F. R. Antimicrobial peptides grafted onto the surface of N-acetylcysteine-chitosan nanoparticles can revitalize drugs against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. CARBOHYDRATE POLYMERS, v. 323, p. 121449, 2024. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 11.2).**

1.1.37. DUARTE, J. L.; DI FILIPPO, L. D.; DE FARIA MOTA OLIVEIRA, A. E. M.; **SÁBIO, R. M.**; MARENA, G. D.; BAUAB, T. M.; DUQUE, C.; CORBEL, V.; CHORILLI, M. Development and characterization of potential larvicidal nanoemulsions against *Aedes aegypti*. BEILSTEIN JOURNAL OF NANOTECHNOLOGY, v. 15, p 104-114, 2024. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 3.1).**

1.1.38. CARVALHO, G. C.; MARENA, G. D.; NASCIMENTO, A. L. C. S.; CAMARGO, B. A. F.; **SÁBIO, R. M.**; LOURENCO, F. R.; SANTOS, H. A.; CHORILLI, M. Physicochemical characterization of a lycopene-loaded mesoporous silica nanoparticle formulation. NANOSELECT, v. 1, p. 1, 2024.

1.1.39. SPÓSITO, L.; FONSECA, D.; CARVALHO, S. G.; **SÁBIO, R. M.**; MARENA, G. D.; BAUAB, T. M.; MENEGUIN, A. B.; PARREIRA, P.; MARTINS, M. C. L.; CHORILLI, M. Engineering

resveratrol-loaded chitosan nanoparticles for potential use against *Helicobacter pylori* infection. EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, v. 199, p. 114280, 2024. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 4.9).**

1.1.40. OZELIN, S. D.; ESPERANDIM, T. R.; DIAS, F. G. G.; PEREIRA, L. F.; GARCIA, C. B.; DE SOUZA, T. O.; MAGALHÃES, L. F.; BARUD, H. S.; **SÁBIO, R. M.**; TAVARES, D. C. Nanocomposite based on bacterial cellulose and silver nanoparticles improve wound healing without exhibiting toxic effect. JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, 2024 **(Fator de Impacto, JCR 2022: 3.8).**

1.1.41. CANALES, C. S. C.; CAZORLA, J. I. M.; CAZORLA, R. M. M.; ROQUE-BORDA, C. A.; POLINÁRIO, G.; BANDA, R. A. F.; **SÁBIO, R. M.**; CHORILLI, M.; SANTOS, H. A.; PAVAN, F. R. Breaking barriers: The potential of nanosystems in antituberculosis therapy. BIOACTIVE MATERIALS, v. 39, p. 106-134, 2024. **(Fator de Impacto, JCR 2022: 18.9).**

1.2. PATENTES DEPOSITADAS

1.2.1. SEVEN INDÚSTRIA DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS LTDA. BARUD, H. S.; CARBINATTO, F. M.; MENEGUIN, A. B.; MARCONDES, G. A. S.; **SÁBIO, R. M.**; MANIERI, K. F.; et al. PROCESSO DE OBTENÇÃO DE HIDROGÉIS BASEADOS EM BIOCELULOSE E ALGINATO PARA TRATAMENTO DE FERIDAS CRÔNICAS E PRODUTOS OBTIDOS. 2019, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020190218487, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 17/10/2019.

1.2.2. SEVEN INDÚSTRIA DE PRODUTOS BIOTECNOLÓGICOS LTDA. BARUD, H. S.; **SÁBIO, R. M.**; MANIERI, K. F.; MENEGUIN, A. B.; MARCONDES, G. A. S.; CARBINATTO, F. M.; et al. CURATIVOS ANTIMICROBIANOS DE CELULOSE BACTERIANA CONTENDO NANOPARTÍCULAS DE PRATA PARA APLICAÇÃO NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS CRÔNICAS E QUEIMADURAS, PROCESSO DE OBTENÇÃO E PRODUTOS OBTIDOS. 2019, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020190275332, Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 21/12/2019.

1.3. PROJETOS DE PESQUISA EM ANDAMENTO

1.3.1. Tipo de Auxílio: Chamada CNPq/MCTI Nº 10/2023 - Faixa A - Grupos Emergentes – Universal 2023 (colaborador).

Título do Projeto: Entrega Direcionada ao Cólon de 5-ASA e Probióticos: Uma Abordagem

Inovadora para o Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal.

Agência Financiadora: CNPq

Número do Processo: 402105/2023-0

Vigência: 23/11/2023 a 22/11/2026

Total de Recursos: R\$ 82.500,00

1.4. RESUMOS APRESENTADOS EM EVENTOS CIENTÍFICOS

1.4.1. BAVELONI, F. G.; MENEGUIN, A. B.; **SÁBIO, R. M.**; BARUD, H. S.; CHORILLI, M. Synthesis of silver nanoparticles and incorporation in liquid crystals for complex wound treatment. 22nd International Symposium on Microencapsulation, 2019, Bahia.

1.4.2. CARVALHO, G. C.; DE OLIVEIRA, R. A. P.; ARAUJO, V. H. S.; **SÁBIO, R. M.**; DE CARVALHO, L. R.; BAUAB, T. M.; CORRÊA, I.; CHORILLI, M. Prevalence of vulvovaginal candidiasis in Brazil: a systematic review. 2021 XXI Congresso Farmacêutico de São Paulo, XIII Seminário Internacional de Ciências Farmacêuticas e Expofar.

1.4.3. MARENA, G.; RUIZ, A.; CORRÊA, G.; **SÁBIO, R.**; CHORILLI, M.; BAUAB, T. Co-encapsulation of Micafungin and Amphotericin B in nanoemulsion against *Candida auris* Infection. 33rd European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), Copenhagen, Denmark, 2023.

1.5. PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS, SIMPÓSIOS E OUTROS EVENTOS CIENTÍFICOS

1.5.1. NO BRASIL

1.5.1.1. Curso de Comunicação e Escrita Científica da American Chemical Society (ACS), 2021.

1.5.1.2. Curso teórico e demonstrativo de técnicas avançadas de caracterização de nanomateriais, 2021.

1.5.1.3. Apresentação de Poster / Paineis no XXI Congresso Farmacêutico de São Paulo, XIII Seminário Internacional de Ciências Farmacêuticas e Expofar 2021, 2021.

1.5.2. NO EXTERIOR

1.5.2.1. Health Technology Research and Innovation Cluster (HTRIC) Annual Event on June 26, 2023, from 9:00 to 17:00, held in Martiniplaza, Leonard Springerlaan 2, Groningen, The Netherlands, 2023.

1.5.2.2. Biomedical Engineering Winter Symposium 2023 on December 12, 2023, from 8:30 to 21:30, held in De Coendersborg, Coendershaag 1, Helpman, Groningen, The Netherlands, 2023.

1.6. COMISSÕES EXAMINADORAS E JULGADORAS

1.6.1. TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

1.6.1.1. SÁBIO, R. M.; MENEGUIN, A. B.; SANTOS, A. M. Participação em banca de Jéssica Ferraz. Avaliação de uma pectina de alto grau de esterificação na retrogradação do amido e Desenvolvimento de filmes para liberação cólon-específica, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia e Bioquímica) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

1.6.1.2. CHORILLI, M.; FILIPPO, L. D.; **SÁBIO, R. M.** Participação em banca de Daniela Pelizario Fiorelli. Avaliação do potencial de nanodispersões líquido-cristalinas mucoadesivas para a administração vaginal de curcumina no tratamento do câncer cervical, 2019. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho.

1.7. PARTICIPAÇÃO EM BANCA DE COMISSÕES JULGADORAS

1.7.1. XXXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp - FCF/Araraquara, 2021

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Áreas do conhecimento: Farmacotécnica e tecnologia farmacêutica

Participou na qualidade de Avaliador, do evento XXXIII Congresso de Iniciação Científica da Unesp - FCF/Araraquara, avaliando nas Modalidade(s) Ciências da Saúde, Ciências Exatas e da Terra e Engenharias e Área Temática Ciências da Saúde - Farmácia, no período de 03-11-2021.

1.7.2. XXXII Congresso de Iniciação Científica da Unesp - FCF/Araraquara, 2020

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho

Áreas do conhecimento: Farmacotécnica e tecnologia farmacêutica

Participou do XXXII Congresso de Iniciação Científica da Unesp, realizado nos dias 20, 21 e 22 de outubro e 24 e 25 de novembro de 2020, na qualidade de Avaliador dos trabalhos apresentados.

1.8. ATIVIDADES FORMADORAS E DE ORIENTAÇÃO DE ALUNOS

1.8.1. INICIAÇÃO CIENTÍFICA (IC)

1.8.1.1. Aluno: Larissa dos Santos Pessoa.

Projeto: Avaliação do potencial do trans-resveratrol incorporado em nanopartículas de sílica mesoporosas no tratamento de doenças inflamatórias cutâneas.

Ano de conclusão: 2021.

Bolsa: sem bolsa

1.8.2. CO-ORIENTAÇÃO DE MESTRADO

1.8.2.1. Aluno: Tais de Cassia Ribeiro.

Projeto: Avaliação do potencial de curcumina incorporada em nanopartículas de sílica mesoporosas dispersas em hidrogéis termo responsivos no tratamento da doença de Alzheimer.

Ano de conclusão: 2021.

Bolsa: FAPESP

1.8.2.2. Aluno: Christian Shleider Carnero Canales.

Projeto: Síntese de nanopartículas de sílica mesoporosas conjugadas com R8 e carregadas com peptídeos antimicrobianos análogos da plectasina e a avaliação de seu efeito intramacrofágico infectados com *Mycobacterium tuberculosis*.

Ano de conclusão: 2024.

Bolsa: CAPES

1.8.3. CO-ORIENTAÇÃO DE DOUTORADO

1.8.3.1. Aluno: Gabriela Corrêa Carvalho.

Projeto: Avaliação do potencial do licopeno incorporado em nanopartículas de sílica mesoporosas dispersas em hidrogéis termorresponsivos no tratamento da candidíase vulvovaginal.

Ano de conclusão: Em andamento.

Bolsa: FAPESP

1.9. ESTÁGIO BEPE-FAPESP

Estágio de pós-doutorado realizado junto a University Medical Center Groningen (UMCG)/University of Groningen - Department of Biomaterials & Biomedical Technology, Groningen, The Netherlands, no período de 2023 a 2024.

Título do Trabalho: Evaluation of cetuximab-modified porous silicon nanoparticles as docetaxel carrier to prostate cancer treatment.

Supervisor: Prof. Dr. Hélder Almeida Santos.

Agência Financiadora: Bolsa Estágio de Pesquisa no Exterior - Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (BEPE-FAPESP, processo: 2022/02661-3).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Visando o desenvolvimento de nanoplataformas inteligentes baseadas em sílica, contendo docetaxel (DTX) como fármaco para o tratamento do câncer de próstata, primeiramente foi realizada a validação do método analítico para a quantificação do docetaxel (DTX) via cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) de acordo com os parâmetros preconizados pelos órgãos regulatórios. O método demonstrou ser

linear, preciso, exato e seletivo, sendo capaz de detectar e quantificar baixas concentrações de DTX (LD e LQ = 0,502 e 1,675 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente). Posteriormente, nanopartículas de sílica mesoporosas com poros distribuídos aleatoriamente (NSM) e com poros organizados (NSM2) foram preparadas a fim de avaliar e otimizar propriedades de incorporação de fármaco. Os nanossistemas foram sintetizados com sucesso, apresentando morfologia esférica (NSM) e parcialmente esférica (NSM2), com diâmetro hidrodinâmico médio entre 100 e 300 nm e carga parcial em torno de -30 e -40 mV, resultados confirmados por medidas de NTA, DLS e PZ. Via análise de MET, valores de diâmetro médio na faixa de 50 e 100 nm foram detectados para as NSM e NSM2, respectivamente. Vale ressaltar que via análises de MET foi possível observar a distribuição aleatória dos poros das NSM assim como a distribuição de poros organizados das NSM2. A realização de medidas de FTIR e ATG/ATD confirmaram a ausência de matéria orgânica nos poros das matrizes, deixando-os livres para incorporação do fármaco assim como a presença de hidroxilas disponíveis para posterior funcionalização. Medidas de RMN para o núcleo de ^{29}Si confirmaram os resultados de ATG/ATD e FTIR através da quantificação de hidroxilas disponíveis, com valores de 30 e 44,5 %, para as NSM e NMS2, respectivamente. Esse resultado confirma uma maior disponibilidade de hidroxilas nas NMS2. Além disso, adsorção-dessorção de N_2 foi realizada para determinar área superficial (S_{BET}), volume (V_{PT}) e diâmetro (D_p) de poros dos nanossistemas. Valores de S_{BET} = 664 e 812 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$, grande V_{PT} = 1,14 e 1,89 $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ e D_p = 6,5 e 3,5 nm foram obtidos para as NSM e NSM2, respectivamente. Os resultados obtidos são interessantes visando a avaliação da incorporação e processos de liberação visto que as NSM e NSM2 apresentam áreas distintas assim como diâmetro e volume de poros, confirmando que as matrizes são nanossistemas mesoporosos (poros com diâmetro de 2 a 50 nm). A partir de medidas de SAXS, foi possível desenvolver metodologias para analisar o diâmetro e morfologia dos nanossistemas (primeira parte da curva) assim como o diâmetro e estrutura de mesoporosa (parte final da curva). Os dados obtidos via SAXS corroboram o diâmetro médio dos nanossistemas assim como sua morfologia.

Para visualização dos nanossistemas em etapas de análise de fluorescência, o acoplamento covalente entre o alcóxido APTES e o marcador FITC foi realizada com sucesso e confirmado por FTIR. O marcador sintetizado (FITC-APTES) foi modificado *in situ* na síntese das NSM, resultado confirmado via análises de MET e NTA, com valores de diâmetro hidrodinâmico de 161,5 nm, mantendo intacta a estrutura e morfologia da NSM. Posteriormente, foi realizado a funcionalização das NSM1 e NSM2 com o alcóxido mercaptopropiltrimetoxisilano (MPTMS), sendo a funcionalização confirmada por análise termogravimétrica (ATG) e EGA-acoplado ao FTIR (TG-DSC-FTIR), exibindo a presença de compostos de enxofre nos espectros de FTIR, de ambas os nanossistemas a base de sílica. As NSMs modificadas com MPTMS foram nomeadas como NSM1-S e NMS2-S. Na sequência, a incorporação de docetaxel (DTX) nos poros das NSMs e NSMs-S foi realizada com sucesso, em meio de acetonitrila e agitação por 24 h. A eficiência de encapsulação (EE) e capacidade de carga (CC) foi determinada via CLAE para ambos os

nanossistemas, modificados ou não com grupos MPTMS (NSM@DTX, NSM2@DTX, NSM-S@DTX e NSM2-S@DTX) considerando a razão massa:massa (1:1, DTX:NSM). Os valores de EE e CC obtidos foram relevantes, compreendendo de 95 a 97 % e 1,1 a 2,1 %, respectivamente.

Após a obtenção dos nanossistemas NSM-S@DTX e NSM2-S@DTX, foi proposta a modificação do anticorpo CTX via reagente de Traut, com o intuito de tiolar o CTX para posterior reação com os nanossistemas NSMs-S@DTX. O CTX foi modificado (chamado CTX-S), separado usando coluna PD-10, e quantificado com sucesso, de acordo com os dados obtidos via ensaios de BCA, com valores de concentração na faixa de 780 a 782,3 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Após obtenção e quantificação do CTX-S, a metodologia de acoplamento do CTX-S com as NSMs-S@DTX foi proposta em meio oxidante de H_2O_2 contendo catalizador NaI. O meio proposto favoreceu a formação de pontes dissulfeto a partir dos grupos SHs presentes no CTX e nas NSMs. Os nanossistemas desenvolvidos (NSM@DTX-CTX e NSM2@DTX-CTX) foram separados via sucessivas lavagens e centrifugação, posteriormente quantificados via ensaio de BCA. Para as NSM@DTX-CTX e NSM2@TX-CTX foram obtidas concentrações de anticorpo de 582,5-680,5 e acima de 780 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, correspondendo a uma eficiência de funcionalização (EF) acima de 74 % para NSM@DTX-CTX e em torno de 100 % para NSM2@TX-CTX. Além disso, os valores de EF para as NSM2 foram superiores aos das NSM, o que pode ser atribuído ao maior número de silanóis disponíveis para funcionalização, possuindo assim mais grupos tióis (SHs) disponíveis para funcionalização do CTX-S. Porém, o aumento da funcionalização das NSM2 ainda tem potencial para um aumento, o que possivelmente depende da concentração de CTX-S que pode ser obtida para posterior conjugação. Adicionalmente, a avaliação da disponibilidade de grupos SHs (tióis) presentes tanto no CTX-S como nas NSMs-S é crucial para a eficiência de conjugação do anticorpo. Assim, foi realizada o ensaio usando método de quantificação de Ellman, confirmando que o CTX-S em solução pode perder sua funcionalidade pois a reação espontânea dos grupos SHs dos anticorpos podem promover a formação de pontes dissulfeto em função do tempo. Por outro lado, as NSM-FITC-S, estocadas em estado sólido, quando avaliadas não apresentaram formação de pontes dissulfeto entre si, sendo possível quantificar 118 μg tiol mL^{-1} , confirmando a aptidão as nanopartículas modificadas para funcionalização do anticorpo.

A viabilidade dos nanossistemas frente às linhagens celulares de adenocarcinomas de próstata DU145 e PC3 foi avaliada em diversas concentrações pelo período de 48 h. Os resultados mostraram que no período proposto e concentrações avaliadas, foi possível detectar ação efetiva apenas do DTX em meio de DMSO (para ambas as linhagens) assim como do nanossistema NSM@DTX-CTX. Foi observado que os resultados obtidos para a formulação NSM@DTX, para ambas as linhagens, não foram representativos. De forma similar, o resultado para o tratamento da linhagem PC3 com NSM@DTX-CTX também se mostrou não significativo, tudo de acordo com os valores de IC_{50} reportados na Tabela 14. Apesar dos obstáculos observados, foi possível obter resultado promissor para as NSM@DTX-CTX frente a linhagem DU145 (que superexpressa o receptor EGF), o que comprova a eficácia e importância da funcionalização

dos nanossistemas com o anticorpo CTX. Isso é ainda mais bem evidenciado com a realização do estudo de internalização celular, via citometria de fluxo, dos nanossistemas marcados com FITC, ou seja, das formulações NSM-FITC e NSM-FITC-CTX. Após um período de incubação de 6 h, foi possível obter valores de internalização de $0,5 \pm 0,1 \%$ e $44,2 \pm 5,2 \%$, para as NSM-FITC e NSM-FITC-CTX, respectivamente. Estes resultados corroboram parte das análises de citotoxicidade. Ainda assim, é imprescindível destacar que a conjugação com o anticorpo CTX promoveu rápida internalização nas células DU145 que superexpressam o receptor EGF, consequentemente favorecendo a ação dos nanossistemas contendo DTX na morte celular.

Portanto, o desenvolvimento dos nanossistemas, em especial NSM@DTX-CTX compreende uma abordagem interessante e inovadora para continuação dos estudos *in vitro* focados em futuras avaliações *in vivo* para o tratamento do câncer de próstata.

10. REFERÊNCIAS

- [1] SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 71, p. 209-249, 2021.
- [2] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), France. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2022: All cancers - number of new cases and deaths in 2020, both sexes, all ages. Lyon: IARC, 2022.
- [3] INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC), France. World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2022: Brazil - number of new cases in 2020, both sexes, all ages and for male, all ages. Lyon: IARC, 2022.
- [4] INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER (INCA), Brasil. Ministério da Saúde. Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- [5] American Cancer Society – Prostate Cancer. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer.html>>. Acesso em: 18 fev. 2024.
- [6] HEIDENREICH, A.; AUS, G.; BOLLA, M.; JONIAU, S.; MATVEEV, V. B.; SCHMID, H. P.; et al. EAU guidelines on prostate cancer. **European Urology**, v. 53, n. 1, p. 68-80, 2008.
- [7] ELOY, F. O. **Lipossomas e imunolipossomas contendo fármacos antitumorais: desenvolvimento, caracterização e avaliação da eficácia contra o câncer de mama**. 2016. 110f. Tese (Doutorado em ciências). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.
- [8] ISCAIFE, A. **O uso de microRNA para tratamento do câncer de próstata: *in vitro* e *in vivo***. Tese (Doutorado em ciências). Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.
- [9] TANNOCK, I. F.; WIT, R.; BERRY, W. R.; HORTI, J.; PLUZANSKA, A.; CHI, K. N.; et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. v. 351, p. 1502-12, 2004.
- [10] COOPERBERG, M. R.; VICKERS, A. J.; BROERING, J. M.; CARROLL, P. R. Comparative risk-adjusted mortality outcomes after primary surgery, radiotherapy, or androgen-deprivation therapy for localized prostate cancer. **Cancer**, v. 116, n. 22, p. 5226-5234, 2010. doi:10.1002/cncr.25456

- [11] DENMEADE, S. R.; ISAACS, J. T. A history of prostate cancer treatment. **Nature Reviews Cancer**, v. 2, n. 5, 389-396, 2002.
- [12] GILSON, C.; MANICKAVASAGAR, T.; CHOWDHURY, S. Treatment of metastatic prostate cancer. **Trends in Urology & Men's Health**, v. 6, n. 4, p. 7-12, 2015.
- [13] LAM, J. S.; LEPPERT, J. T.; VEMULAPALLI, S. N.; SHVARTS, O.; BELLDEGRUN, A. S. Secondary hormonal therapy for advanced prostate cancer. **The Journal of Urology**, v. 175, n. 1, p. 27-34, 2006.
- [14] SUMANASURIYA, S.; DE BONO, J. Treatment of advanced prostate cancer-A review of current therapies and future promise. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 8, n. 6, p. a030635, 2017.
- [15] ZHOU, Y.; YANG, J.; ZHANG, R.; KOPECEK, J. Combination therapy of prostate cancer with HPMa copolymer conjugates containing PI3K/mTOR inhibitor and docetaxel. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 89, p.107-115, 2015.
- [16] ROLIM, N.; LOPES, F.; RODRIGUES, T.; SANTOS, J. C.; MOTA, R.; COVITA, A.; et al. Complicações da terapêutica de privação androgênica no cancro da próstata / uma revisão. **Acta Urológica Portuguesa**, v.31, p. 82-87, 2014.
- [17] CHOU, R.; DANA, T.; BOUGATSOS, C.; FU, R.; BLAZINA, I.; GLEITSMANN, K.; et al. Treatments for localized prostate cancer: systematic review to update the 2002 U.S. preventive services task force recommendation. **Agency for Healthcare Research and Quality (US)**, n. 91, 2011.
- [18] HURWITZ, M. Chemotherapy in prostate cancer. **Current Oncology Reports**, v. 17, n. 10, p. 2015.
- [19] GILLIGAN, T.; KANTOFF, P. W. Chemotherapy for prostate cancer. **Urology**, v. 60, n. 3, p. 94-100, 2002.
- [20] LIU, J.; KOPEČKOVÁ, P.; PAN, H.; SIMA, M.; BÜHLER, P.; WOLF, P.; et al. Prostate-cancer-targeted n-(2-hydroxypropyl)methacrylamide copolymer/docetaxel conjugates. **Macromolecular Bioscience**, v. 12, n. 3, p. 412-422, 2012.
- [21] DA SILVA, G. H.; FERNANDES, M. A.; TREVIZAN, L. N. F.; DE LIMA, F. T.; ELOY, J. O.; CHORILLI, M. A Critical review of properties and analytical methods for the determination of docetaxel in biological and pharmaceutical matrices. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 48, n. 6, p. 517-527, 2018.
- [22] BISSERY, M. C. Preclinical pharmacology of docetaxel. **European Journal of Cancer**, v. 31, p. S1-S6, 1995.
- [23] HERBST, R. S.; KHURI, F. R. Mode of action of docetaxel – a basis for combination with novel anticancer agents. **Cancer Treatment Reviews**, v. 29, n. 5, p. 407-415, 2003.
- [24] ENGELS, F. K.; MATHOT, R. A. A.; VERWEIJ, J. Alternative drug formulations of docetaxel: a review. **Anti-Cancer Drugs**, v. 18, n. 2, p. 95-103, 2007.
- [25] QIAN, H.; CHI, C.; TRICARD, T.; ZHU, Y.; DONG, L.; WANG, Y.; et al. A Prospective Randomized Trial of Neoadjuvant Chemohormonal Therapy vs Hormonal Therapy in Locally Advanced Prostate Cancer Treated by Radical Prostatectomy. **The Journal of Urology**, v. 211, p. 648-655, 2024.
- [26] FIZAZI, K.; FOULON, S.; CARLES, J.; ROUBAUD, G.; MCDERMOTT, R.; FLÉCHON, A.; et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. **Lancet**, v. 399, p. 1695-1707, 2022.
- [27] MANJAPPA, A. S.; GOEL, P. N.; VEKATARAJU, M. P.; RAJESH, K. S.; MAKWANA, K.; UKAWALA, M.; et al. Is an alternative drug delivery system needed for docetaxel? The role of controlling epimerization in formulations and beyond. **Pharmaceutical Research**, v. 30, n. 10, p. 2675-2693, 2013.

- [28] ZHANG, L.; YANG, X.; LV, Y.; XIN, X.; QIN, C.; HAN, X.; et al. Cytosolic co-delivery of miRNA-34a and docetaxel with core-shell nanocarriers via caveolae-mediated pathway for the treatment of metastatic breast cancer. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.
- [29] TAN, Q.; LIU, X.; FU, X.; LI, Q.; DOU, J.; ZHAI, G. Current development in nanoformulations of docetaxel. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 9, n. 8, p. 975-990, 2012.
- [30] 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**, v. 159, p. 454-467, 2017.
- [31] WANG, Q.; ALSHAKER, H.; BÖHLER, T.; SRIVATS, S.; CHAO, Y.; COOPER, C.; et al. Core shell lipid-polymer hybrid nanoparticles with combined docetaxel and molecular targeted therapy for the treatment of metastatic prostate cancer. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017.
- [32] HU, R.; LAN, J.; ZHANG, D.; SHEN, W. Nanotherapeutics for prostate cancer treatment: A comprehensive review. **Biomaterials**, v. 305, p. 122469, 2024.
- [33] COTÍ, K. K.; BELOWICH, M. E.; LIONG, M.; AMBROGIO, M. W.; LAU, Y. A.; KHATIB, H. A.; et al. Mechanised nanoparticles for drug delivery. **Nanoscale**, v. 1, n. 1, p. 16-39, 2009.
- [34] FADEEL, B.; GARCIA-BENNETT, A. E. Better safe than sorry: understanding the toxicological properties of inorganic nanoparticles manufactured for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 62, n. 3, p. 362-374, 2010.
- [35] QUIJIA, C. R.; NAVEGANTE, G.; SÁBIO, R. M.; VALENTE, V.; OCAÑA, A.; ALONSO-MORENO, C.; et al. Macrophage cell membrane coating on piperine-loaded MIL-100(Fe) nanoparticles for breast cancer treatment. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 14, p. 319, 2023.
- [36] DOS REIS, L. R.; LUIZ, M. T.; SÁBIO, R. M.; MARENA, G. D.; DI FILIPPO, L. D.; DUARTE, J. L.; et al. Design of rapamycin and resveratrol coloaded liposomal formulation for breast cancer therapy. **Nanomedicine**, v. 01, p. 002, 2023.
- [37] NICOLETI, L. R.; DI FILIPPO, L. D.; DUARTE, J. L.; LUIZ, M. T.; SÁBIO, R. M.; CHORILLI, M. Development, characterization and *in vitro* cytotoxicity of kaempferol-loaded nanostructured lipid carriers in glioblastoma multiforme cells. **Colloids and Surfaces B-Biointerfaces**, v. 226, p. 113309, 2023.
- [38] MUNHOZ, L. L. S.; ALVES, M. T. O.; ALVES, B. C.; NASCIMENTO, M. G. F.; SÁBIO, R. M.; MANIERI, K. F.; et al. Bacterial cellulose membrane incorporated with silver nanoparticles for wound healing in animal model. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 654, p. 47-54, 2023.
- [39] PRIMO, L. M. D. G.; ROQUE-BORDA, C. A.; CANALES, C. S. C.; CARUSO, I. P.; LOURENÇO, I. O.; COLTURATO, V. M. M.; SÁBIO, R. M.; et al. Antimicrobial peptides grafted onto the surface of N-acetylcysteine-chitosan nanoparticles can revitalize drugs against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. **Carbohydrate Polymers**, v. 323, p. 121449, 2024.
- [40] LI, Z.; BARNES, J. C.; BOSOI, A.; STODDART, J. F.; ZINK, J. I. Mesoporous silica nanoparticles in biomedical applications. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 7, p. 2590-2605, 2012.
- [41] PARK, W.; NA, K. Advances in the synthesis and application of nanoparticles for drug delivery. **Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 7, n. 4, p. 494-508, 2015.
- [42] LU, J.; LIONG, M.; LI, Z.; ZINK, J. I.; TAMANOI, F. Biocompatibility, biodistribution, and drug-delivery efficiency of mesoporous silica nanoparticles for cancer therapy in animals. **Small**, v. 6, n. 16, p. 1794-1805, 2010.
- [43] SÁBIO, R. M.; MENEGUIN, A. B.; DOS SANTOS, A. M.; MONTEIRO, A. S.; CHORILLI, M. Exploiting mesoporous silica nanoparticles as versatile drug carriers for several routes of administration. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 312, p. 110774, 2021.

- [44] RIBEIRO, T. C.; SÁBIO, R. M.; LUIZ, M. T.; SOUZA, L. C.; FONSECA-SANTOS, B.; SILVA, L. C. C.; et al. Curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles dispersed in thermo-responsive hydrogel as potential Alzheimer disease therapy. **Pharmaceutics**, v. 14, p. 1976, 2022.
- [45] CARVALHO, G. C.; MARENA, G. D.; LEONARDI, G. R.; SÁBIO, R. M.; CORRÊA, I.; CHORILLI, M.; et al. Lycopene, Mesoporous silica nanoparticles and their association: a possible alternative against Vulvovaginal candidiasis. **Molecules**, v. 27, p. 8558, 2022.
- [46] HOFFMANN, F.; CORNELIUS, M.; MORELL, J.; FRÖBA, M. Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. **Angewandte Chemie, International Edition**, v. 45, n. 20, p. 3216-3251, 2006.
- [47] SÁBIO, R. M.; CARVALHO, G. C.; LI, J.; CHORILLI, M.; SANTOS, H. A. Advanced porous materials for antimicrobial treatment. **Nanoselect**, p. 1-20, 2023.
- [48] CARVALHO, G. C.; MARENA, G. D.; KARNOPP, J. C. F.; JORGE, J.; SÁBIO, R. M.; MARTINES, M. A. U.; et al. Cetyltrimethylammonium bromide in the synthesis of mesoporous silica nanoparticles: General aspects and in vitro toxicity. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 307, p. 102746, 2022.
- [49] CARVALHO, G. C.; SÁBIO, R. M.; RIBEIRO, T. C.; MONTEIRO, A. S.; PEREIRA, D. V.; RIBEIRO, S. J. L.; et al. Highlights in mesoporous silica nanoparticles as a multifunctional controlled drug delivery nanoplatform for infectious diseases treatment. **Pharmaceutical Research**, v. 37, p. 191, 2020.
- [50] VALLET-REGÍ, M.; SCHÜTH, F.; LOZANO, D.; COLILLA, M.; MANZANO, M. Engineering mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: where are we after two decades? **Chemical Society Reviews**, 2022.
- [51] CROISSANT, J. G.; BUTLER, K. S.; ZINK, J. I.; BRINKER, C. J. Synthetic amorphous silica nanoparticles: toxicity, biomedical and environmental implications. **Nature Reviews Materials**, v. 5, p. 886-909, 2020.
- [52] CROISSANT, J. G.; FATIEIEV, Y.; KHASHAB, N. M. Degradability and clearance of silicon, organosilica, silsesquioxane, silica mixed oxide, and mesoporous silica nanoparticles. **Advanced Materials**, v. 29, p. 1604634, 2017.
- [53] LÉRIDA-VISO, A.; ESTEPA-FERNÁNDEZ, A.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, A.; MARTÍ-CENTELLES, V.; MARTÍNEZ-MÁÑEZ, R. Biosafety of mesoporous silica nanoparticles; towards clinical translation. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 201, p. 115049, 2023.
- [54] BUTTIGLIERO, C.; TUCCI, M.; VIGNANI, F.; DI STEFANO, R. F.; LEONE, G.; ZICHI, C.; et al. Chemotherapy-induced neutropenia and outcome in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first-line docetaxel. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 16, n. 4, p. 318-324, 2018.
- [55] BARKAT, A.; BEG, S.; PANDA, S. K.; ALHARBI, K. S.; RAHMAN, M.; AHMED, F. J. Functionalized mesoporous silica nanoparticles in anticancer therapeutics. **Seminars in Cancer Biology**, v. 69, p. 365-375, 2021.
- [56] LIU, Q.; ZHANG, J.; SUN, W.; XIE, Q. R.; XIA, W.; GU, H. Delivering hydrophilic and hydrophobic chemotherapeutics simultaneously by magnetic mesoporous silica nanoparticles to inhibit cancer cells. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 999-1013, 2012.
- [57] SÁBIO, R. M.; MENEGUIN, A. B.; RIBEIRO, T. C.; SILVA, R. R.; CHORILLI, M. New insights towards mesoporous silica nanoparticles as a technological platform for chemotherapeutic drugs delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 564, p. 379-409, 2019.
- [58] COLILLA, M.; VALLET-REGÍ, M. Organically modified mesoporous silica nanoparticles against bacterial resistance. **Chemistry of Materials**, v. 35, p. 8788-8805, 2023.
- [59] SAPRA, P.; SHOR, B. Monoclonal antibody-based therapies in cancer: Advances and challenges. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 138, n. 3, p. 452-469, 2013.

- [60] BASELGA, J. The EGFR as a target for anticancer therapy-focus on cetuximab. **European Journal of Cancer**, v. 37, p. 16-22, 2001.
- [61] MILENIC, D. E.; WONG, K. J.; BAIDOO, K. E.; RAY, G. L.; GARMESTANI, K.; WILLIAMS, M.; et al. Cetuximab: preclinical evaluation of a monoclonal antibody targeting EGFR for radioimmunodiagnostic and radioimmunotherapeutic applications. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, v. 23, n. 5, p. 619-632, 2008.
- [62] KHAMBATA-FORD, S.; GARRETT, C. R.; MEROPOL, N. J.; BASIK, M.; HARBISON, C. T.; WU, S.; et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. **Journal of Clinical Oncology**, v. 25, n. 22, p. 3230-3237, 2007.
- [63] PIRKER, R.; PEREIRA, J. R.; VON PAWEL, J.; KRZAKOWSKI, M.; RAMLAU, R.; PARK, K.; et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 1, p. 33-42, 2012.
- [64] CATHOMAS, R.; ROTHERMUNDT, C.; KLINGBIEL, D.; BUBENDORF, L.; JAGGI, R.; BETTICHER, D. C.; et al. Efficacy of cetuximab in metastatic castration-resistant prostate cancer might depend on EGFR and PTEN expression: results from a phase ii trial (SAKK 08/07). **Clinical Cancer Research**, v. 18, n. 21, p. 6049-6057, 2012.
- [65] CUNNINGHAM, D.; HUMBLET, Y.; SIENA, S.; KHAYAT, D.; BLEIBERG, H.; SANTORO, A.; et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 4, p. 337-345, 2004.
- [66] ROSS, J. S.; GRAY, K. E.; WEBB, I. J.; GRAY, G. S.; ROLFE, M.; SCHENKEIN, D. P.; et al. Antibody-based therapeutics: Focus on prostate cancer. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 24, n. 4, p. 521-537, 2005.
- [67] CHO, Y.-S.; YOON, T.-J.; JANG, E.-S.; SOO HONG, K.; YOUNG LEE, S.; RAN KIM, O.; et al. Cetuximab-conjugated magneto-fluorescent silica nanoparticles for in vivo colon cancer targeting and imaging. **Cancer Letters**, v. 299, n. 1, p. 63-71, 2010.
- [68] ER, Ö.; COLAK, S.; OCAKOGLU, K.; INCE, M.; BRESOLÍ-OBACH, R.; MORA, M.; et al. Selective photokilling of human pancreatic cancer cells using cetuximab-targeted mesoporous silica nanoparticles for delivery of zinc phthalocyanine. **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 2749-1-14, 2018.
- [69] WANG, Y.; HUANG, H.-Y.; YANG, L.; ZHANG, Z.; JI, H. Cetuximab-modified mesoporous silica nano-medicine specifically targets EGFR-mutant lung cancer and overcomes drug resistance. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, 2016.
- [70] LIANG, Z.; YANG, N.; JIANG, Y.; HOU, C.; ZHENG, J.; SHI, J.; et al. Targeting docetaxel-PLA nanoparticles simultaneously inhibit tumor growth and liver metastases of small cell lung cancer. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 494, n. 1, p. 337-345, 2015.
- [71] ICH - International Conference on Harmonisation of Technical Re-27. ICH-International Conference on Harmonisation of Technical Re-Harmonisation of Technical Re of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: text and methodology Q2 (R1), 2005.
- [72] NANDIYANTO, A. B. D.; KIM, S. G.; ISKANDAR, F.; OKUYAMA, K. Synthesis of spherical mesoporous silica nanoparticles with nanometer-size controllable pores and outer diameters. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 120, n. 3, p. 447-453, 2009.
- [73] MATURI, F. E.; SÁBIO, R. M.; SILVA, R. R.; LAHOUD, M. G.; MENEGUIN, A. B.; VALENTE, G. T.; et al. Luminescent mesoporous silica nanohybrid based on drug derivative terbium complex. **Materials**, v. 12, n. 6, p. 933, 2019.

- [74] SÁBIO, R. M.; SANTAGNELI, S. H.; GRESSIER, M.; CAIUT, J. M. A.; PAZIN, W. M.; RIBEIRO, S. J. L.; et al. Near-infrared/visible-emitting nanosilica modified with silylated Ru(II) and Ln(III) complexes. **Nanotechnology**, v. 31, n. 8, 035602, 2020.
- [75] SÁBIO, R. M.; SANTAGNELI, S. H.; GRESSIER, M.; CAIUT, J. M. A.; PAZIN, W. M.; LEITE, I. S.; et al. Luminescent nanohybrids based on silica and silylated Ru(II)-Yb(III) heterobinuclear complex: New tools for biological media analysis. **Nanotechnology**, v. 31, n. 8, 085709, 2020.
- [76] LUNGARE, S.; HALLAM, K.; BADHAN, R. K. S. Phytochemical-loaded mesoporous silica nanoparticles for nose-to-brain olfactory drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, [s. l.], v. 513, n. 1-2, p. 280-293, 2016.
- [77] CHENG, C. A.; CHEN, W.; ZHANG, L.; WU, H. H.; ZINK, J. I. A Responsive Mesoporous Silica Nanoparticle Platform for Magnetic Resonance Imaging-Guided High-Intensity Focused Ultrasound-Stimulated Cargo Delivery with Controllable Location, Time, and Dose. **Journal of the American Chemical Society**, v. 141, p. 17670-17684, 2019.
- [78] ZHOU, J.; LI, M.; LIM, W. Q.; LUO, Z.; PHUA, S. Z. F.; HUO, R.; et al. A transferrin-conjugated hollow nanoplateform for redox-controlled and targeted chemotherapy of tumor with reduced inflammatory reactions. **Theranostics**, v. 8, p. 518-532, 2018.
- [79] SANTOS, J. C.; MATOS, C. R. S.; PEREIRA, G. B. S.; SANTANA, T. B. S.; SOUZA, H. O.; COSTA, L. P.; et al. Stable CdTe nanocrystals grown in situ in thiol-modified MCM-41 mesoporous silica: Control synthesis and electrochemical detection of Cu²⁺. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 221, p. 48-57, 2016.
- [80] DI FILIPPO, L. D.; DUARTE, J. L.; AZAMBUJA, J. H.; MANCUSO, R. I.; LUIZ, M. T.; ARAÚJO, V. H. S.; et al. 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**, v. 618, p. 121682, 2022.
- [81] KIRIHARA, M.; ASAI, Y.; OGAWA, S.; NOGUCHI, T.; HATANO, A.; et al. A mild and environmentally benign oxidation of thiols to disulfides. **Synthesis**, v. 21, p. 3286-3289, 2007.
- [82] BRUNAUER, S.; EMMETT, P. H.; TELLER, E. in Multimolecular. **Journal of American Chemical Society**, v. 60, n. 2, p. 309-319, 1938.
- [83] BARRETT, E. P.; JOYNER, L. G.; HALENDA, P. P. The determination of pore volume and area distributions in porous substances. I. Computations from nitrogen isotherms. **Journal of American Chemical Society**, v. 73, p. 373-380, 1951.
- [84] JARONIEC, M.; SOLOVYOV, L. A. Improvement of the Kruk–Jaroniec–Sayari method for pore size analysis of ordered silicas with cylindrical mesopores. **Langmuir**, v. 22, p. 6757-6760, 2006.
- [85] LIU, D.; LI, J.; PAN, H.; HE, F.; LIU, Z.; WU, Q.; BAI, C.; YU, S.; YANG, X. Potential advantages of a novel chitosan-N-acetylcysteine surface modified nanostructured lipid carrier on the performance of ophthalmic delivery of curcumin. **Scientific Reports**, v. 6, p. 1-14, 2016.
- [86] RASPANTINI, G. L.; LUIZ, M. T.; ABRIATA, J. P.; ELOY, J. O.; VAIDERGORN, M. M.; EMERY, F. S.; et al. PCL-TPGS polymeric nanoparticles for docetaxel delivery to prostate cancer: Development, physicochemical and biological characterization. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 627, p. 127144, 2021.
- [87] BRASIL ANVISA. **Guia para validação de métodos analíticos**. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC Nº 166, 24/07/2017, 2017.
- [88] USP. **United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 34-NF 29)**. Chapter <711> 2011.
- [89] DE SIQUEIRA-MOURA, M. P.; BRITTO LIRA, M. C. B.; SANTOS-MAGALHÃES, N. S. Validação de método analítico espectrofotométrico UV para determinação de ácido úsnico em lipossomas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, p. 621-628, 2008.
- [90] ELBIALY, N. S. et al. Multifunctional curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles for cancer chemoprevention and therapy. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 291, n. June 2019, 2020.

- [91] SING, K. S. W. Reporting physisorption data for gas/solid systems with special reference to the determination of surface area and porosity (Recommendations 1984). *Pure & Applied Chemistry*, v. 57, n. 4, p. 603-619, 1985.
- [92] TAKAMORI, D. Y.; BIZETO, M. A.; FANTINI, M. C. A.; RUBINGER, C. P. L.; FAEZ, R.; MARTINS, T. S. Polyaniline inclusion into ordered mesoporous silica matrices: Synthesis, characterization and electrical transport mechanism. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 274, p. 212-219, 2019.
- [93] JESUS, R. A.; RABELO, A. S.; FIGUEIREDO, R. T.; CIDES DA SILVA, L. C.; CODENTINO, I. C.; FANTINI, M. C. A. Synthesis and application of the MCM-41 and SBA-15 as matrices for in vitro efavirenz release study. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 31, p. 153-159, 2016.
- [94] JAMBHRUNKAR, S.; KARMAKAR, S.; POPAT, A.; YU, M.; YU, C. Mesoporous silica nanoparticles enhance the cytotoxicity of curcumin. *RSC Advances*, v. 4, n. 2, p. 709-712, 2014.
- [95] SÁBIO, R. M.; GRESSIER, M.; CAIUT, J. M. A.; MENU, M.-J.; RIBEIRO, S. J. L. Luminescent multifunctional hybrids obtained by grafting of ruthenium complexes on mesoporous silica. **Materials Letters**, v. 174, p. 1-5, 2016.
- [96] PEDERSEN, J. S.; HANSEN, S.; BAUER, R. The aggregation behavior of zinc-free insulin studied by small-angle neutron-scattering. **European Biophysics Journal with Biophysics Letters**, v. 22, 1994.
- [97] PINSKY, M. A.; KARLIN, S. In *An Introduction to Stochastic Modeling (Fourth Edition)*, eds. PINSKY, M. A.; KARLIN, S., p. 1-45. Boston: Academic Press, 2011.
- [98] KISSELL, R.; POSERINA, J. Chapter 4 - Advanced Math and Statistics. In *Optimal Sports Math, Statistics, and Fantasy*, eds. KISSELL, R.; POSERINA, J., p. 103-135. Academic Press, 2017.
- [99] KINNING, D. J.; THOMAS, E. L. Hard-sphere interactions between spherical domains in diblock copolymers. **Macromolecules**, v. 17, p. 1712-1718, 1984.
- [100] KEERL, M.; PEDERSEN, J. S.; RICHTER, W. Temperature sensitive copolymer microgels with nanophase separated structure. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, p. 3093-3097, 2009.
- [101] BUZYKIN, O. G.; IVANOV, S. V.; IONIN, A. A.; KOTKOV, A. A.; KOZLOV, A. YU. Spectroscopic detection of sulfur oxides in the aircraft wake. **Journal of Russian Laser Research**, v. 26, p. 426, 2005.
- [102] SYAMCHAND, S. S.; APARNA, R. S.; GEORGE, S. Surface Engineered Ho^{3+} Incorporated Fluorescent Dye-Doped Bifunctional Silica Nanoparticles for Receptor Targeted Fluorescence Imaging and Potential Magnetic Resonance Imaging. **Journal of Fluorescence**, v. 27, p. 1897-1908, 2017.
- [103] CHEN, Z. -Z.; CAI, L.; CHEN, M. -Y.; et al. Indirect immunofluorescence detection of *E. coli* O157:H7 with fluorescent silica nanoparticles. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 66, p. 95-102, 2015.
- [104] SÁBIO, R. M.; SANTAGNELI, S. H.; GRESSIER, M.; CAIUT, J. M. A.; PAZIN, W. M.; SILVA, R. R.; et al. Near-infrared luminescence from visible-light-sensitized Ruthenium(II)-Neodymium(III) heterobimetallic bridged complexes containing alkoxy(silyl) functional groups. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 4, p. 694-702, 2020.
- [105] BACHURSKI, D.; SCHULDNER, M.; NGUYEN, P.-H.; MALZ, A.; REINERS, K. S.; GRENZI, P. C.; et al. Extracellular vesicle measurements with nanoparticle tracking analysis – An accuracy and repeatability comparison between NanoSight NS300 and ZetaView. **Journal of Extracellular Vesicles**, v. 8, p. 1596016, 2019.
- [106] KIM, A.; NG, W. B.; BERNT, W.; CHO, N. -J. Validation of Size Estimation of Nanoparticles Tracking Analysis on Polydisperse Macromolecule Assembly. *Scientific Reports*, v. 9, n. 2639, 2019.
- [107] WANG, D.; HUANG, J.; WANG, X.; YU, Y.; ZHANG, H.; CHEN, Y.; et al. The eradication of breast cancer cells and stem cells by 8-hydroxyquinoline-loaded hyaluronan modified mesoporous silica nanoparticle-supported lipid bilayers containing docetaxel. **Biomaterials**, v. 34, n. 31, p. 7662-7673, 2013.
- [108] KHOSRAVIYAN, P.; SHAFIEE ARDESTANI, M.; KHOABI, M.; OSTAD, S. N.; DORKOOSH, F. A.; AKBARI JAVAR, H.; et al. Mesoporous silica nanoparticles functionalized with folic acid/methionine for active targeted delivery of docetaxel. **OncoTargets and Therapy**, v. 9, p. 7315-7330, 2016.

- [109] PETRILLI, R.; ELOY, J. O.; LOPEZ, R. F. V.; LEE, R. J. Cetuximab Immunoliposomes Enhance Delivery of 5-FU to Skin Squamous Carcinoma Cells. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 17, p. 301-308, 2017.
- [110] MATSUMURA, M.; MATTHEWS, B. W. Control of Enzyme Activity by an Engineered Disulfide Bond. **Science**, v. 243, p. 792-794, 1989.
- [111] REHDER, D. S.; BORGES, C. R. Cysteine sulfenic Acid as an Intermediate in Disulfide Bond Formation and Nonenzymatic Protein Folding. **Biochemistry**, v. 49, p. 7748-7755, 2010.
- [112] ALVES, R.C.; SCHULTE, Z. M.; LUIZ, M. T.; BENTO DA SILVA, P.; FREM, R. C. G.; ROSI, N. L.; CHORILLI, M. Breast Cancer Targeting of a Drug Delivery System through Postsynthetic Modification of Curcumin@N₃-bio-MOF-100 via Click Chemistry. **Inorganic Chemistry**, v. 60, p. 11739–11744, 2021.
- [113] DHUPKAR, P.; DOWLING, M.; CENGEL, K.; CHEN, B. Effects of anti-EGFR antibody cetuximab on androgen-independent prostate cancer cells. **Anticancer Research**, v. 30, p. 1905–1910, 2010.
- [114] GAO, H.; CAO, S.; YANG, Z.; ZHANG, S.; ZHANG, Q.; JIANG, X. Preparation, characterization and anti-glioma effects of docetaxel-incorporated albumin-lipid nanoparticles. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 11, p. 2137–2147, 2015.
- [115] GU, P. F.; XU, H.; SUI, B. W.; GOU, J. X.; MENG, L. K.; SUN, F.; WANG, X. J.; QI, N.; ZHANG, Y.; HE, H. B.; TANG, X. Polymeric micelles based on poly(ethylene glycol) block poly(racemic amino acids) hybrid polypeptides: Conformation-facilitated drug-loading behavior and potential application as effective anticancer drug carriers. **International Journal of Nanomedicine**, v. 7, p. 109–122, 2012.
- [116] GUPTA, S.; WESTON, A.; BEARRS, J.; THODE, T.; NEISS, A.; SOLDI, R.; SHARMA, S. Reversible lysine-specific demethylase 1 antagonist HCI-2509 inhibits growth and decreases c-MYC in castration- and docetaxel-resistant prostate cancer cells. **Prostate Cancer Prostatic Diseases**, v. 19, p. 349–357, 2016.
- [117] ELOY, J. O.; RUIZ, A.; LIMA, F. T.; PETRILLI, R.; RASPANTINI, G.; NOGUEIRA, K. A. B.; SANTOS, E.; OLIVEIRA, C. S.; BORGES, J. C.; MARCHETTI, J. M.; AL-JAMAL, W. T.; CHORILLI, M. EGFR-targeted immunoliposomes efficiently deliver docetaxel to prostate cancer cells. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 194, p. 111185, 2020.
- [118] MOREIRA, T. D. S.; SILVA, A. D. O.; VASCONCELOS, B. R. F.; SANTOS, E. D. S.; DE SOUSA, A. C. C.; DE FREITAS, J. V. B.; DE OLIVEIRA, Y. S.; VIDAL, L. M. T.; RIBEIRO, F. D. O. S.; DE ARAÚJO, A. R.; NETO, J. B. V.; PESSOA, C. O.; PETRILLI, R.; ELOY, J. O. DOPE/CHEMS-Based EGFR-Targeted Immunoliposomes for Docetaxel Delivery: Formulation Development, Physicochemical Characterization and Biological Evaluation on Prostate Cancer Cells. **Pharmaceutics**, v. 15, p. 915, 2023.