

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 30/06/2027.

Giovanna Capaldi Fortunato

**Avaliação do potencial de nanopartículas poliméricas
funcionalizadas com cetuximabe para a incorporação de
acetato de abiraterona no tratamento do câncer de próstata**

ARARAQUARA

2025

Giovanna Capaldi Fortunato

**Avaliação do potencial de nanopartículas poliméricas
funcionalizadas com cetuximabe para a incorporação de
acetato de abiraterona no tratamento do câncer de
próstata**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

ARARAQUARA

2025

-
- F745a** Fortunato, Giovanna Capaldi.
Avaliação do potencial de nanopartículas poliméricas funcionalizadas com cetuximabe para a incorporação de acetato de abiraterona no tratamento do câncer de próstata / Giovanna Capaldi Fortunato. – Araraquara, 2025.
128 f. : il.
- Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.
- Orientador: Marlus Chorilli.
Coorientadora: Marcela Tavares Luiz.
1. Acetato de abiraterona. 2. Funcionalização. 3. Nanopartícula polimérica. I. Chorilli, Marlus, orient. II. Luiz, Marcela Tavares, coorient. III. Título.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
Câmpus de Araraquara



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Avaliação do potencial de Nanopartículas poliméricas funcionalizadas com cetuximabe para a incorporação de acetato de abiraterona no tratamento do câncer de próstata

AUTORA: GIOVANNA CAPALDI FORTUNATO

ORIENTADOR: MARLUS CHORILLI

COORIENTADORA: MARCELA TAVARES LUIZ

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 Campus de Araraquara da Unesp

Prof. Dr. MARCOS LUCIANO BRUSCHI (Participação Virtual)

Departamento de Farmácia / Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Maringá

Profa. Dra. PRISCILA GAVA MAZZOLA (Participação Virtual)

Faculdade de Ciências Farmacêuticas / Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)

Profa. Dra. FABIANA TESTA MOURAVDE CARVALHO VICENTINI (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Farmacêuticas // Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da
Universidade de São Paulo (USP)

Profa. Dra. ANDRÉIA BAGLIOTTI MENEGUIN (Participação Presencial)
Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara - Unesp

Araraquara, 30 de Junho de 2025

Dedico este trabalho

Àqueles que sustentaram meus passos com silêncio, força e amor incondicional;

À minha família, pelo amparo discreto e constante;

Aos meus pais, por me ensinarem, com o exemplo, o valor da persistência e da integridade;

E a todos que, com presença, palavra ou gesto, contribuíram para que esta jornada se tornasse possível.

Agradecimentos

Este trabalho não teria sido possível sem o apoio e a colaboração de muitas pessoas ao longo do caminho. Ao meu orientador, pela orientação cuidadosa, incentivo constante e confiança depositada em mim. À minha coorientadora, pelo acompanhamento próximo, pelas valiosas contribuições científicas e por todo o apoio nos momentos decisivos desta pesquisa. Aos colegas de laboratório, pelas trocas diárias e pelo companheirismo. À minha família, por estarem sempre ao meu lado com apoio incondicional, e aos amigos, pela presença leve e encorajadora nos momentos mais difíceis. À Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), pelo ambiente acadêmico que tornou possível esta formação. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001. A todos, meu sincero reconhecimento por fazerem parte desta caminhada.

RESUMO

Nas últimas décadas, o tratamento do câncer de próstata avançou com o desenvolvimento de terapias como o acetato de abiraterona (ABT). No entanto, sua aplicação clínica ainda apresenta limitações importantes, como baixa biodisponibilidade, permeação restrita e efeitos adversos. Tais barreiras podem ser superadas com o uso de sistemas de liberação de fármacos nanoestruturados, como as nanopartículas poliméricas (NPs), que oferecem vantagens como maior acúmulo tumoral, biocompatibilidade e potencial de direcionamento ativo. Neste estudo, foram desenvolvidas NPs à base de ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), funcionalizadas com cetuximabe (CTX) e carreando ABT, visando ao tratamento do câncer de próstata. As nanopartículas foram obtidas por nanoprecipitação e apresentaram tamanhos compatíveis com o acúmulo passivo em tecido tumoral (<200 nm): NP branca - NPB ($153,9 \pm 5,8$ nm), NP com ABT - NPA ($167,3 \pm 7,5$ nm), NP com CTX - CTX-NPB ($171,2 \pm 4,4$ nm) e NP com ABT e CTX - CTX-NPA ($168,2 \pm 2,8$ nm). Os índices de polidispersão (PDI) variaram de 0,08 a 0,14, indicando populações monodispersas. As formulações não funcionalizadas apresentaram potenciais zeta inferiores a -49 mV, enquanto as funcionalizadas exibiram valores menos negativos ($-17,2$ e $-14,9$ mV), sugerindo sucesso na ancoragem do anticorpo. A eficiência de encapsulação da ABT foi elevada ($\sim 98\%$) e a microscopia eletrônica de transmissão confirmou morfologia esférica. A funcionalização com CTX foi confirmada por ensaio de ácido bicinconínico (BCA), com eficiência de 56,14% ($467,83 \mu\text{g/mL}$). A análise térmica por nanoDSC revelou pico de transição a $\sim 73,7^\circ\text{C}$ e entalpia de desnaturação de $-5522,3 \mu\text{J}$. Ensaios por SDS-PAGE e dicroísmo circular demonstraram que o CTX manteve sua estrutura após a conjugação. A espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) sugeriu a eficácia dos processos de encapsulação e funcionalização, além de indicar preservação da estrutura polimérica, reforçando a estabilidade química do sistema. Nos ensaios de citotoxicidade, a formulação CTX-NPA apresentou elevada atividade antitumoral, com IC_{50} de $1,87 \mu\text{g/mL}$ para LNCaP e $1,94 \mu\text{g/mL}$ para PC3. Também apresentou perfil seletivo promissor, mantendo a viabilidade acima de 85% em células não tumorais (PNT-2), mesmo na maior concentração testada. Nos ensaios de internalização celular por citometria de fluxo, a formulação CTX-NPB apresentou valores de Fluorescência Média de Intensidade (FMI) significativamente superiores às formulações não funcionalizadas nas células PC3 (~ 290.984 , $\sim 2.331.176$ e $\sim 2.464.078$ para 12, 18 e $21 \mu\text{g/mL}$, respectivamente) e também nas células LNCaP (~ 242.509 , ~ 221.318 e ~ 208.476 para 10, 13,2 e $15 \mu\text{g/mL}$), confirmando o papel da funcionalização no direcionamento celular mediado por receptor. Os resultados apontam potencial do sistema desenvolvido em linhagens tumorais de próstata.

Palavras-chave: Acetato de abiraterona; Funcionalização; Nanopartícula polimérica.

ABSTRACT

In recent decades, the treatment of prostate cancer has advanced with the development of therapies such as abiraterone acetate (ABT). However, its clinical application still faces significant limitations, including poor bioavailability, restricted tissue penetration, and adverse effects. These challenges can be addressed using nanostructured drug delivery systems, such as polymeric nanoparticles (NPs), which offer advantages like enhanced tumor accumulation, biocompatibility, and active targeting capabilities. In this study, poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA)-based NPs were developed, functionalized with cetuximab (CTX) and loaded with ABT, aiming for application in prostate cancer therapy. The nanoparticles were obtained via nanoprecipitation and exhibited sizes below 200 nm: NPB (153.9 ± 5.8 nm), NPA (167.3 ± 7.5 nm), CTX-NPB (171.2 ± 4.4 nm), and CTX-NPA (168.2 ± 2.8 nm). The polydispersity index (PDI) ranged from 0.08 to 0.14, indicating monodisperse populations. Non-functionalized formulations exhibited zeta potential values below -49 mV, while functionalized ones showed less negative values (-17.2 and -14.9 mV), suggesting successful antibody anchoring. The ABT encapsulation efficiency was high ($\sim 98\%$), and transmission electron microscopy confirmed spherical morphology. CTX conjugation was validated by BCA assay, with an efficiency of 56.14% (467.83 $\mu\text{g/mL}$). Thermal analysis by nanoDSC revealed a transition peak at ~ 73.7 $^{\circ}\text{C}$ and a denaturation enthalpy of -5522.3 μJ . SDS-PAGE and circular dichroism confirmed that CTX retained its structural integrity after conjugation. FTIR spectroscopy confirmed both the successful encapsulation and functionalization processes, and indicated preservation of the polymeric structure, reinforcing the chemical stability of the system. In cytotoxicity assays, the CTX-NPA formulation showed potent antitumor activity, with IC_{50} values of 1.87 $\mu\text{g/mL}$ in LNCaP and 1.94 $\mu\text{g/mL}$ in PC3 cells. A promising selectivity profile was observed, as cell viability in non-tumoral PNT-2 cells remained above 85% even at the highest concentration tested. Flow cytometry internalization assays showed superior uptake of CTX-NPB in PC3 cells (FMI of $\sim 290,984$, $\sim 2,331,176$, and $\sim 2,464,078$ at 12 , 18 , and 21 $\mu\text{g/mL}$, respectively) compared to NPB ($\sim 313,410$, $\sim 319,620$, and $\sim 889,701$). In LNCaP, values were $\sim 242,509$ (10 $\mu\text{g/mL}$), $\sim 221,318$ (13.2 $\mu\text{g/mL}$), and $\sim 208,476$ (15 $\mu\text{g/mL}$), indicating a receptor-mediated, dose-dependent uptake pattern.

Keywords: Abiraterone acetate; Functionalization; Polymeric nanoparticle.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação anatômica da próstata normal em relação à bexiga..	19
Figura 2. Anatomia zonal da próstata.....	20
Figura 3. Evolução do tumor.....	23
Figura 4. Representação da reação de hidrólise do acetato de abiraterona (ABT).....	26
Figura 5. Representação esquemática de diferentes sistemas nanoestruturados.	28
Figura 6. Estrutura química do poli(ácido lático-co-ácido glicólico).	31
Figura 7. Estrutura química do TPGS,	32
Figura 8. Estrutura esquemática de um anticorpo IgG1.....	36
Figura 9. Esquema representativo do preparo das nanopartículas poliméricas.....	39
Figura 10. Representação esquemática da reação de modificação do TPGS	40
Figura 11. Esquema da funcionalização das nanopartículas (NP-COOH) com CTX	42
Figura 12. Etapas da preparação das nanopartículas por nanoprecipitação.	53
Figura 13. Eficiência de funcionalização (EF%) do CTX.....	55
Figura 14. Gel SDS-PAGE mostrando as bandas da cadeia leve e pesada	56
Figura 15. Perfis termodinâmicos obtidos por nanoDSC	57
Figura 16. Espectro de dicroísmo circular.....	59
Figura 17. Perfis de distribuição de tamanho hidrodinâmico das NPs por NTA..	71
Figura 18. Imagens obtidas por MET das NPs (NPB, CTX-NPB, NPA e CTX-NPA .	73
Figura 19. Espectros de FTIR.....	76
Figura 20. Termogramas de DSC.....	80
Figura 21. Perfis de liberação cumulativa <i>in vitro</i> da ABT.....	82
Figura 22. Porcentagem de viabilidade celular.	86
Figura 23. Internalização celular.	90

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição dos constituintes das formulações NPB e NPA.....	38
Tabela 2 Análises de tamanho e PDI por DLS	61
Tabela 3. Análise do tamanho e concentração de NPB e CTX- NPA por NTA.....	68
Tabela 4. Estabilidade física das formulações após 24h e 30 dias.....	74
Tabela 5. Parâmetros de ajuste dos modelos matemáticos.....	85
Tabela 6. Valores de IC ₅₀ (µg/mL).....	89

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABT	Acetato de abiraterona
BCA	Ácido bicinconínico
CaP	Câncer de próstata
CPRC	Cancer de próstata resistente a castração
CTX	Cetuximabe
CTX-NPA	Nanopartícula polimérica funcionalizada contendo abiraterona
CTX-NPB	Nanopartícula polimérica branca funcionalizada
CYP17A	17 α -hidroxilase/C17,20-liase
DLS	Dynamic light scattering
EE	Eficiência de encapsulação
EFG	Fator de crescimento epidérmico
EFGR	Receptor de fator de crescimento epidérmico
EPR	Efeito de retenção
FDA	Food and Drug Administration
gpP	Glicoproteína P
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPD	Índice de polidispersividade
MDR	Resistência a múltiplas drogas
mRC	Câncer metastático colorretal
NPs	Nanopartícula polimérica
NPA	Nanopartícula polimérica contendo com abiraterona
NPB	Nanopartícula polimérica branca
PLGA	poli (ácido láctico-co-glicólico
PSA	Antígeno prostático específico
PTX	Paclitaxel
PZ	Potencial zeta
RA	Receptores de andrógenos
SBC	Sistema de classificação biofarmacêutica
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
TPA	Terapia de privação androgênica
TP	Tamanho da partícula
TPGS	succinato de D- α -Tocoferil polietilenoglicol

Sumário

1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1. A próstata.....	19
2.2 Câncer de próstata (CaP)	21
2.3 Câncer de próstata refratário ou resistente a castração (CPRC).....	24
2.4 Acetato de abiraterona	25
2.5 Sistema de liberação de fármacos.....	28
2.6. Nanopartículas Poliméricas: Funcionalização.....	30
2.7 Cetuximabe.....	34
3. OBJETIVOS	37
3.1. Objetivo geral	37
3.2. Objetivos específicos.....	37
4. MATERIAL E MÉTODOS	38
4.1. Preparação das nanopartículas contendo e não contendo ABT	38
4.2. Funcionalização das NPs com CTX	40
4.2.1 Modificação do TPGS para obtenção de TPGS-COOH.....	40
4.2.2 Funcionalização das NPs pelo método da carbodiimida	41
4.2.3 Quantificação da eficiência da funcionalização do cetuximabe por meio do ensaio de ácido bicinonínico (BCA).	42
4.2.4 Cross-link proteico - eletroforese em gel SDS-page	43
4.2.5. Análise da estabilidade térmica por NanoDSC	43
4.2.6. Dicroísmo circular	44
4.3. Caracterização físico-química das NPs	44
4.3.1 Tamanho de partícula, PDI e potencial zeta	44
4.3.2. Eficiência de encapsulação das NPs contendo abiraterona	45
4.3.3 Análise de rastreamento de nanopartículas (NTA).....	46

4.3.4. Análise de morfologia das NPs por microscopia eletrônica de transmissão (MET)	46
4.3.5. Avaliação da estabilidade física das nanopartículas poliméricas	47
4.3.6. Análise espectroscópica por FTIR	47
4.3.7. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	47
4.3.8. Avaliação do perfil de liberação <i>in vitro</i> da ABT	47
4.5 Ensaio celular <i>in vitro</i>	48
4. 5.1. Avaliação da viabilidade <i>in vitro</i> para células neoplásicas	48
4.5.2. Internalização celular por citometria de fluxo	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1. Preparo das amostras contendo e não contendo ABT	50
5.2. Funcionalização das NPs pelo método da carbodiimida	53
5.2.3. Quantificação da eficiência da funcionalização por m (BCA).	54
5.2.4. Cross-link proteico - eletroforese em gel SDS-page	56
5.2.5. Análise da estabilidade térmica por NanoDSC	57
5.2.6. Dicroísmo Circular	59
5.3. Caracterização físico-química das NPs	61
5.3.1 Análise do tamanho da partícula, PDI e potencial zeta	61
5.3.2. Eficiência de encapsulação das NPs contendo ABT	65
5.3.3. Análise de rastreamento de nanopartículas (NTA).	67
5.3.4. Análise morfológica das NPs por microscopia eletrônica de transmissão (MET).	72
5.3.5. Análise da estabilidade físicas das nanopartículas	74
5.3.6. Análise espectroscópica por FTIR	76
5.3.7. Calorimetria Diferencial de Varredura (DSC)	79
5.3.8. Avaliação do perfil de liberação <i>in vitro</i> da ABT	81
5.4. Viabilidade celular	86

5.4.1. Internalização celular por citometria de fluxo	90
6. CONCLUSÕES.....	94
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é uma neoplasia urogenital invasiva, diagnosticado em homens comumente no início da senilidade que raramente acomete indivíduos abaixo dos 40 anos de idade (Cheng et al., 2020). Globalmente, o CaP é classificado como o quarto mais comum entre todos os tipos de câncer, representando 7,3% do total de casos. Em 2020, estima-se que tenham ocorrido aproximadamente 1,4 milhão de novos casos, correspondendo a 15,2% de todos os casos de câncer em homens. Essa estimativa equivale a um risco calculado de cerca de 31,5 casos a cada 100 mil homens. As regiões com as maiores taxas de incidência de câncer de próstata incluem o Norte da Europa, Europa Ocidental, Caribe e Oceania (Ferlay et al., 2021; Sung, H. et al., 2021). De acordo com as recentes projeções de James e colaboradores (2024), há um aumento significativo no número de novos casos de câncer de próstata, prevendo um salto de 1,4 milhão em 2020 para 2,9 milhões em 2040 (James et al., 2024).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que a incidência de câncer de próstata para o triênio (2023-2025) seja de 71.730 mil novos casos diagnosticados, representando um risco estimado de 67,86 novos casos a cada 100 mil homens. É importante ressaltar que fatores como o aumento da expectativa de vida, estilo de vida sedentário, dieta e obesidade podem contribuir para o aumento desses números (Baade et al., 2015; Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva (INCA), 2022).

O aumento na incidência dessa doença gera grande preocupação, uma vez que as terapias clinicamente disponíveis são restritas e muitas delas demonstram pouca eficiência na regressão neoplásica (Lam; Nguyen; Corey, 2018; Li, Q.; Li; Zhao, 2020). Paralelamente a essa situação, cabe mencionar que, embora esforços substanciais voltados para a erradicação e contenção do CaP tenham conseguido avanços progressivos nas últimas décadas, a terapêutica ainda continua sendo um grande desafio (Shukla et al., 2020). Até

o momento, o tratamento utilizado na prática clínica, é constituído por quimioterápicos que geram diversos efeitos indesejáveis, os quais, podem ser atribuídos ao perfil tóxico inerente desses fármacos, bem como, seus baixos níveis de seletividade, o que reflete diretamente na diminuição da qualidade de vida do paciente (kalsi et al., 2014; Lin et al., 2007).

Ainda, no que concerne ao contexto, é importante enfatizar que a castração cirúrgica e a hormonioterapia baseada na terapia de privação androgênica tem sido a espinha dorsal para o tratamento do CaP nos últimos anos (Swami et al., 2020). A supressão da produção de hormônios por meio da terapia de privação androgênica (TPA) é quimio-dependente da sinalização de receptores de andrógeno (RA), sendo este, um integrante da superfamília de receptores de hormônio esteroide nuclear, considerado uma via essencial para o desenvolvimento e crescimento de células do CaP (Ferraldeschi et al., 2014; Ulm et al., 2019). É interessante salientar que a dependência androgênica do CaP foi observada pela primeira vez por Huggins e Hodges ao demonstrarem a atividade antitumoral da manipulação hormonal na terapia do CaP na década de 1940 (Nader et al., 2018). A partir de então, a TPA tem sido um alicerce para o tratamento do CaP e permanece até os dias atuais como uma das estratégias mais eficientes para o tratamento do CaP (Deek et al., 2020). No entanto, apesar da maioria dos pacientes responderem significativamente ao tratamento por TPA e exibir remissão clínica, eventualmente alguns indivíduos podem apresentar recidiva e desencadear um quadro denominado de “câncer de próstata refratário a hormônios” ou “câncer de próstata resistente a castração” (CPRC) (Gamat; Mcneel, 2017). Para lidar com a resistência à terapia de privação androgênica (TPA), o acetato de abiraterona tem sido amplamente utilizado como parte de regimes de tratamento para o câncer de próstata resistente à Castração (CPRC) (Buck et al., 2021). Embora o acetato

de abiraterona tenha demonstrado eficácia na redução dos níveis de testosterona e no aumento da sobrevida global em pacientes com CPRC, é importante reconhecer os potenciais efeitos adversos associados a esse tratamento (Litwin; Tan, 2017). A literatura tem relatado uma série de efeitos colaterais, incluindo fadiga, hipertensão, náuseas, hepatotoxicidade e distúrbios do trato gastrointestinal entre outros. (Scott, 2017).

Avanços importantes na área de nanotecnologia oferecem perspectivas promissoras para mitigar esses efeitos colaterais indesejáveis. O uso de nanopartículas na entrega de fármacos permite uma liberação controlada e direcionada do princípio ativo, aumentando sua eficácia terapêutica e reduzindo a necessidade de altas doses que podem causar toxicidade sistêmica. Além disso, as nanopartículas podem ser funcionalizadas para direcionar especificamente as células cancerígenas, minimizando os danos às células saudáveis e, consequentemente, diminuindo os efeitos adversos para o paciente. Assim, enquanto o acetato de abiraterona é uma opção valiosa no tratamento do CPRC, o desenvolvimento de formulações de nanopartículas oferece uma abordagem inovadora para aumentar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais. Neste sentido, o objetivo desde estudo foi desenvolver nanopartículas poliméricas (NP) de ácido poli(lático-co-glicólico) funcionalizadas com cetuximabe (CTX), e carregadas com acetato de abiraterona (ABT), objetivando o potencial de aplicação no tratamento do câncer de próstata.

6. CONCLUSÕES

Neste estudo, foram desenvolvidas nanopartículas de PLGA funcionalizadas com cetuximabe (CTX) e carregadas com abiraterona (ABT) por nanoprecipitação, visando o tratamento do câncer de próstata. As formulações obtidas apresentaram características físico-químicas adequadas à aplicação antitumoral, com diâmetros hidrodinâmicos inferiores a 200 nm, baixos índices de polidispersão ($< 0,2$) e elevadas eficiências de encapsulação do fármaco ($> 95\%$). A ancoragem do CTX foi confirmada por métodos bioquímicos e espectroscópicos, indicando preservação parcial da estrutura proteica.

Os dados biológicos demonstraram que a funcionalização com CTX potencializou a eficácia citotóxica contra a linhagem LNCaP, que expressa EGFR de forma funcional, sendo a formulação CTX-NPA a mais promissora, com viabilidade celular inferior a 1% na maior dose testada. Na linhagem PC3, refratária à terapia hormonal, a combinação do anticorpo com a nanopartícula também resultou em significativa redução da viabilidade, evidenciando a atuação sinérgica da nanoestrutura mesmo em modelos agressivos. Em contraste, nas células não tumorais (PNT-2), todas as formulações apresentaram baixa toxicidade, com viabilidade superior a 85%, destacando a seletividade terapêutica do sistema.

Complementarmente, os ensaios de internalização celular mostraram maior captação da CTX-NPA em concentrações moderadas (10 $\mu\text{g/mL}$), sugerindo que a internalização via EGFR é saturável e concentrada, o que reforça a importância do controle da dose para otimizar a entrega intracelular.

Em conjunto, os dados obtidos indicam que a formulação CTX-NPA alia liberação sustentada, direcionamento ativo e perfil de segurança favorável, configurando-se como uma abordagem promissora para o tratamento personalizado do câncer de próstata.

Estudos futuros poderão aprofundar a investigação dos mecanismos de internalização e validar o desempenho *in vivo* do sistema desenvolvido.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADITYA GANJU; *et al.* Nanoways to Overcome Docetaxel Resistance in Prostate Cancer. **Drug Resist Upda**, v. 17, p. 13–23, 2014.

AHMED JUVALE, I. I. *et al.* P-glycoprotein: new insights into structure, physiological function, regulation and alterations in disease. **Heliyon**, v. 8, n. 6, p. e09777, 2022.

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

ALAM, M. A. U. L.; KASSAMA, L. S. Comparative study of lycopene encapsulation efficiency in polycaprolactone vs poly lactic co-glycolic acid. **2019 ASABE Annual International Meeting**, 2019.

ALI, S.; HUANG, J. Delivery of Antibody Drug Conjugates via Lipid Nanoparticles. **American Pharmaceutical Review**, v. 27, n. 4, p. 70–71, 2024.

ALKHOLIEF, M. *et al.* Employing a PLGA-TPGS based nanoparticle to improve the ocular delivery of Acyclovir. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 2, p. 293–302, 2019.

ALLEN, T.; M. Ligand-targeted therapeutics in anticancer therapy. **Nat. Rev. Cancer**, v. 2, p. 750–763, 2002.

ALY, A. E. E. *et al.* Intranasal delivery of hGDNF plasmid DNA nanoparticles results in long-term and widespread transfection of perivascular cells in rat brain. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, v. 16, p. 20–33, 2019.

ANDREWS, J.; BLAISTEN-BAROJAS, E. Workflow for Investigating Thermodynamic, Structural, and Energy Properties of Condensed. **Polymer Systems**. p. 1023–1029, 2021.

ATTARD, G. *et al.* Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 28, p. 4563–4571, 2008.

BAADE, P. D. *et al.* Geographic disparities in prostate cancer outcomes - Review of international patterns. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 3, p. 1259–1275, 2015.

BAKER, A. *et al.* Survivin-targeted nanomedicine for increased potency of abiraterone and enzalutamide against prostate cancer. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 192, n. October, p. 88–111, 2023.

BAKER, S. D. *et al.* Pharmacogenetic Pathway Analysis of Docetaxel Elimination. **Clin Pharmacol Ther**, v. 85, n. 2, p. 155–163, 2009.

BALLY, F. *et al.* Improved size-tunable preparation of polymeric nanoparticles by microfluidic nanoprecipitation. **Polymer**, v. 53, n. 22, p. 5045–5051, 2012.

BARBATO, M. G. *et al.* A permeable on-chip microvasculature for assessing the transport of macromolecules and polymeric nanoconstructs. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 594, p. 409–423, 2021.

BARUA, S.; MITRAGOTRI, S. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: A review of current status and future prospects. **Nano Today**, v. 9, n. 2, p. 223–243, 2014.

BASELGA, J. The EGFR as a target for anticancer therapy - Focus on cetuximab. **European Journal of Cancer**, v. 37, n. SUPPL. 4, p. 16–22, 2001.

BAYSAL, H. *et al.* The Right Partner in Crime: Unlocking the Potential of the Anti-EGFR Antibody Cetuximab via Combination With Natural Killer Cell Chartering Immunotherapeutic Strategies. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. September, p. 1–24, 2021.

BEACH, M. A. *et al.* Polymeric Nanoparticles for Drug Delivery. **Chemical Reviews**, p. 1–112, 2024.

BEG, S. *et al.* Systematic Development of Solid Lipid Nanoparticles of Abiraterone Acetate with Improved Oral Bioavailability and Anticancer Activity for Prostate Carcinoma Treatment. **ACS Omega**, 2021.

BENOIST, G. E. *et al.* Pharmacokinetic Aspects of the Two Novel Oral Drugs Used for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Abiraterone Acetate and Enzalutamide. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 55, n. 11, p. 1369–1380, 2016.

BERGENGREN, O. *et al.* 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors—A Systematic Review. **European Urology**, v. 84, n. 2, p. 191–206, 2023.

BHALANI, D. V. *et al.* Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics. **Biomedicines**, v. 10, n. 9, 2022.

BHATTACHARJEE, S. DLS and zeta potential - What they are and what they are not? **Journal of Controlled Release**, v. 235, p. 337–351, 2016.

BREGOLI, L. *et al.* Nanomedicine applied to translational oncology: A future perspective on cancer treatment. Nanomedicine. **Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 12, n. 1, p. 81–103, 2016.

BUCK, S. A. J. *et al.* Cross-resistance and drug sequence in prostate cancer. **Drug Resistance Updates**, v. 56, n. March, p. 100761, 2021.

BUKKAPATNAM, V.; MUKTHINUTHALAPATI, M. A.; ROUTHU, K. C. Study on Stress Degradation Behaviour of Abiraterone Acetate in Film Coated Tablets and Identification of Major Stress Degradation Product by Liquid Chromatography-Ultraviolet-

Electrospray Ionization-Mass Spectrometry. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 84, n. 2, p. 300–310, 2022.

BUKOWSKI, K.; KCIUK, M.; KONTEK, R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. Bukowski K, Kciuk M, Kontek R. Mechanisms of multidrug resistance in cancer chemotherapy. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 9, p. 3233, 2020.

CAROLINA CRUZ DE SOUSA, A. *et al.* Anti-EGFR immunoliposomes for cabazitaxel delivery: From formulation development to in vivo evaluation in prostate cancer xenograft model. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 661, n. July, 2024.

CARRIÓN-SALIP, D. *et al.* Androgen-independent prostate cancer cells circumvent EGFR inhibition by overexpression of alternative HER receptors and ligands. **International Journal of Oncology**, v. 41, n. 3, p. 1128–1138, 2012.

CHAMSEDDINE, I. M.; FRIEBOES, H. B.; KOKKOLARAS, M. Design Optimization of Tumor Vasculature-Bound Nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–15, 2018.

CHAUDHARY, R. *et al.* EGFR Inhibition by Cetuximab Modulates Hypoxia and IFN Response Genes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Cancer Research Communications**, v. 3, n. 5, p. 896–907, 2023.

CHEN, J. S. *et al.* Functionalized nanoparticles with targeted antibody to enhance imaging of breast cancer in vivo. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 18, n. 1, p. 1–9, 2020.

CHEN, T.; XU, J.; FU, W. EGFR/FOXO3A/LXR- α Axis Promotes Prostate Cancer Proliferation and Metastasis and Dual-Targeting LXR- α /EGFR Shows Synthetic Lethality. **Frontiers in Oncology**, v. 10, n. November, p. 1–12, 2020.

CHENG, L. *et al.* Can docetaxel combined prednisone effectively treat hormone refractory prostate cancer?: A protocol of systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 99, n. 22, p. e20367, 2020.

CHI, K. N. *et al.* Food effects on abiraterone pharmacokinetics in healthy subjects and patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 55, n. 12, p. 1406–1414, 2015.

CHOI, H. Y.; CHANG, J. E. Targeted Therapy for Cancers: From Ongoing Clinical Trials to FDA-Approved Drugs. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 17, 2023.

CHOUDHURY, H. *et al.* Recent advances in TPGS-based nanoparticles of docetaxel for improved chemotherapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 529, n. 1–2, p. 506–522, 2017.

COOKSON, M. S. *et al.* Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline. **Journal of Urology**, v. 190, n. 2, p. 429–438, 2013.

CROOK, J. The role of brachytherapy in the definitive management of prostate cancer. *Cancer/Radiotherapie*, v. 15, n. 3, p. 230–237, 2011.

DANAEI, M. *et al.* Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems *Pharmaceutics*. **MDPI**, 2018.

DANHIER, F. *et al.* PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 505–522, 2012.

DASARI, S. *et al.* Pharmacological Effects of Cisplatin Combination with Natural Products in Cancer Chemotherapy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1–25, 2022.

DASH, B. S. *et al.* Nanoparticles for Dual-Targeted Delivery of Irinotecan in. **Materials**, v. 16, p. 1–18, 2023.

DASH, T. K.; KONKIMALLA, V. B. Poly-ε-caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: A review. **Journal of Controlled Release**, v. 158, n. 1, p. 15–33, 2012.

DEEK, M. P. *et al.* Metastasis-directed Therapy Prolongs Efficacy of Systemic Therapy and Improves Clinical Outcomes in Oligoprogressive Castration-resistant Prostate Cancer. **European Urology Oncology**, v.30, p. 1–9, 2020.

DEREK J. JONKER, *et al.* Cetuximab for the Treatment of Colorectal Cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 2040–2048, 2007.

DEY, A. *et al.* Investigating behaviour of polymers in nanoparticles of Chitosan Oligosaccharides coated with Hyaluronic Acid. **Polymer**, v. 93, p. 44–52, 2016.

DHUPKAR, P. *et al.* Effects of anti-EGFR antibody cetuximab on androgen-independent prostate cancer cells. **Anticancer Research**, v. 30, n. 6, p. 1905–1910, 2010.

DIMITRIADIS, S. *et al.* Imaging Flow Cytometry: Development, Present Applications, and Future Challenges. **Methods and Protocols**, v. 7, n. 2, p. 1–14, 2024.

DIN, F. UD *et al.* Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, p. 7291–7309, 2017.

DU, J. *et al.* Parental transfer of perfluorooctane sulfonate and ZnO nanoparticles chronic co-exposure and inhibition of growth in F1 offspring. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 98, p. 41–49, 2018.

DUHEM, N.; DANHIER, F.; PRÉAT, V. Vitamin E-based nanomedicines for anti-cancer drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 182, n. 1, p. 33–44, 2014.

DUNCAN GRIFFITHS, P. C.-M. & M. W. Nanoparticle Tracking Analysis for Multi-parameter Characterization and Counting of Nanoparticle Suspensions. **Springer Protocols**, v. 2118, p. 289–303, 2020.

DUROWOJU, I. B. *et al.* Differential scanning calorimetry — A method for assessing the thermal stability and conformation of protein antigen. **Journal of Visualized Experiments**, v. 2017, n. 121, p. 1–8, 2017.

EGGENER, S. Prostate cancer. **TheScientificWorldJournal**, v. 11, p. 749–750, 2011.

EIBLMAIER, M. *et al.* Correlating EGFR expression with receptor-binding properties and internalization of ⁶⁴Cu-DOTA-cetuximab in 5 cervical cancer cell lines. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 49, n. 9, p. 1472–1479, 2008.

EL-HAMMADI, M. M.; ARIAS, J. L. Recent Advances in the Surface Functionalization of PLGA-Based Nanomedicines. **Nanomaterials**, v. 12, n. 3, p. 1–34, 2022.

ELHESAISY, N.; SWIDAN, S. Trazodone Loaded Lipid Core Poly (ε-caprolactone) Nanocapsules: Development, Characterization and in Vivo Antidepressant Effect Evaluation. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–10, 2020.

ETTER, E. L.; MEI, K. C.; NGUYEN, J. Delivering more for less: nanosized, minimal-carrier and pharmacoactive drug delivery systems. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 179, p. 113994, 2021.

EZRA, B.; JONATHAN, E. Prostate Cancer: Update on Grading and Reporting. **Surgical Pathology Clinics**, v. 15, n. 4, p. 579–589, [s.d.].

EZZAT, S. K. *et al.* Poly lactic-co-glycolic acid enhances the efficacy of the phyto-medicine chrysin against cisplatin induced toxicity in submandibular salivary glands. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 1–16, 2025.

FANG, F. *et al.* EGFR-Targeted and NIR-Triggered Lipid-Polymer Hybrid Nanoparticles for Chemo-Photothermal Colorectal Tumor Therapy. **International journal of nanomedicine**, v. 19, n. August, p. 9689–9705, 2024.

FARAHAVAR, G. *et al.* Nanomedicinas guiadas por anticorpos como novas ferramentas terapêuticas, diagnósticas e teranósticas. **Biomater. Sci.**, v. 7, p. 4000–4016, 2019.

FELDMAN, B. J. F. AND D. The development of androgen-independent prostate cancer Brian. **Nat. Rev. Câncer**, v. 1, p. 34–45, 2001.

FERLAY, J. *et al.* Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International Journal of Cancer**, v. 149, n. 4, p. 778–789, 2021.

FERRALDESCHI, R. *et al.* Targeting the androgen receptor pathway in castration-resistant prostate cancer: Progresses and prospects. **Oncogene**, v. 34, n. 14, p. 1745–1757, 2014.

FESSI, H. *et al.* Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 55, n. 1, p. 1–4, 1989.

FILIPE, V.; HAWE, A.; JISKOOT, W. Critical evaluation of nanoparticle tracking analysis (NTA) by NanoSight for the measurement of nanoparticles and protein aggregates. **Pharmaceutical Research**, v. 27, n. 5, p. 796–810, 2010.

FILIPPO, L. D. DI *et al.* A receptor-mediated landscape of druggable and targeted nanomaterials for gliomas. **Materials Today Bio**, v. 20, n. May, 2023.

FILIS KAZAZI-HYSENI; JOS H. BEIJNEN; JAN H. M. SCHELLENS. Bevacizumab. **The Oncologist**, v. 15, p. 819–825, 2010.

FIZAZI, K. *et al.* Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 4, p. 352–360, 2017.

FOREMAN-ORTIZ, I. U. *et al.* Nanoparticle tracking analysis and statistical mixture distribution analysis to quantify nanoparticle–vesicle binding. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 615, p. 50–58, 2022.

GAMAT, M.; MCNEEL, D. G. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v. 24, n. 12, p. T297–T310, 2017.

GARIDEL, P. *et al.* Thermal and Chemical Unfolding of a Monoclonal IgG1 Antibody: Application of the Multistate Zimm-Bragg Theory. **Biophysical Journal**, v. 118, n. 5, p. 1067–1075, 2020.

GAUMET, M. *et al.* Nanoparticles for drug delivery: The need for precision in reporting particle size parameters. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 69, n. 1, p. 1–9, maio 2007.

GELLER, D. H. *et al.* The genetic and functional basis of isolated 17,20-lyase deficiency. **Nature Genetics**, v. 3, n. 11, p. 201–205, 1997.

GHITMAN, J. *et al.* Review of hybrid PLGA nanoparticles: Future of smart drug delivery and theranostics medicine. **Materials and Design**, v. 193, 2020a.

Review of hybrid PLGA nanoparticles: Future of smart drug delivery and theranostics medicine. **Materials and Design**, v. 193, p. 108805, 2020b.

GIORGI, E. D. *et al.* Adsorption of immunomodulatory proteins over silica nanoparticles and the in vitro effect. **Materials Advances**, v. 5, n. 2, p. 777–787, 2023.

GOERLITZER, E. S. A. *et al.* Molecular-Induced Chirality Transfer to Plasmonic Lattice Modes. **ACS Photonics**, v. 10, n. 6, p. 1821–1831, 2023.

GORAIN, B. *et al.* Paclitaxel loaded vitamin E-TPGS nanoparticles for cancer therapy. **Materials Science and Engineering**, v. 91, n. May, p. 868–880, 2018.

GREENWOOD, R.; KENDALL, K. Selection of Suitable Dispersants for Aqueous Suspensions of Zirconia and Titania Powders using Acoustophoresis. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 19, n. 4, p. 479–488, 1999.

GURDAL, H. *et al.* Partial agonistic effect of cetuximab on epidermal growth factor receptor and Src kinase activation in triple-negative breast cancer cell lines. **International Journal of Oncology**, v. 54, n. 4, p. 1345–1356, 2019.

HALLAL, R. EL; LYU, N.; WANG, Y. Effect of cetuximab-conjugated gold nanoparticles on the cytotoxicity and phenotypic evolution of colorectal cancer cells. **Molecules**, v. 26, n. 3, 2021.

HANAOR, D. *et al.* The effects of carboxylic acids on the aqueous dispersion and electrophoretic deposition of ZrO₂. **Journal of the European Ceramic Society**, v. 32, n. 1, p. 235–244, 2012.

HÄRKÖNEN, V. J. *et al.* Enhancement of molecular circular dichroism with silver nanoparticles. **Physical Review B**, v. 110, n. 11, p. 1–8, 2024.

HARN, N.; ALLAN, C.; MIDDLEAUGH, C. R. Highly Concentrated Monoclonal Antibody Solutions: Direct Analysis of Physical Structure and Thermal Stability. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 96, n. 3, p. 532–546, 2007.

HEREDIA, N. S. *et al.* Comparative statistical analysis of the release kinetics models for nanoprecipitated drug delivery systems based on poly(lactic-co-glycolic acid). **PLoS ONE**, v. 17, n. 3 March, p. 1–28, 2022.

HOANG, B. *et al.* Cabazitaxel-conjugated nanoparticles for docetaxel-resistant and bone metastatic prostate cancer. **Cancer Letters**, v. 410, p. 169–179, 2017.

HOQUE, A. AL *et al.* ΔPSap4#5 surface-functionalized abiraterone-loaded nanoparticle successfully inhibits carcinogen-induced prostate cancer in mice: a mechanistic investigation. **Cancer Nanotechnology**, v. 14, n. 73, p. 1–34, 2023.

HU, R.; DENMEADE, S. R.; LUO, J. Molecular processes leading to aberrant androgen receptor signaling and castration resistance in prostate cancer. **Expert Review of Endocrinology and Metabolism**, v. 5, n. 5, p. 753–764, 2010.

HUBER, P. C.; MARUIAMA, C. H.; ALMEIDA, W. P. Glicoproteína-P, resistência a múltiplas drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2148–2154, 2010.

ICH. ICH Q2(R2) Validation of Analytical Procedures. **ICH Harmonised Tripartite Guideline**, v. 2, n. March, p. 1–34, 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. [s.l: s.n.].

JAMES, N. D. *et al.* The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in cases. **The Lancet**, 2024.

JIA, L.; WANG, R.; FAN, Y. Encapsulation and release of drug nanoparticles in functional polymeric vesicles. **Soft Matter**, v. 16, n. 12, p. 3088–3095, 2020.

JIANG, ZHUXUAN. *et al.* Peptide ligand-mediated targeted drug delivery of nanomedicines. **Biomater Sci**, v. 7, p. 461–471, 2019.

JOHANN S. DE BONO, *et al.* Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. **N Engl J Med**, v. 21, p. 1995–2005, 2012.

JOHNSON, J.; ROACH, M. Prostate cancer: Impact of national guidelines on brachytherapy monotherapy. **Nature Reviews Urology**, v. 11, n. 4, p. 195–196, 2014.

KALSI, T. *et al.* The impact of low-grade toxicity in older people with cancer undergoing chemotherapy. **British Journal of Cancer**, v. 111, n. 12, p. 2224–2228, 2014.

KAMBLE, R. *et al.* Characterization of outcomes of amino acid modifications using a combinatorial approach to reveal physical and structural perturbations: A case study using trastuzumab biosimilar. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, v. 1209, n. May, p. 123430, 2022.

KANNOLLI, A. *et al.* A pilot study: Changes of MDAMB-231 cancer cell line response to synthesized oleic acid – coated MgFe₂O₄ nano ferrite compound and its cytotoxic effects on L929 cell line. **Chemical Physics Impact**, v. 7, n. November, p. 100396, 2023.

KAPARE, H.; BHOSALE, M.; Bhole, R. Navigating the future: Advancements in monoclonal antibody nanoparticle therapy for cancer. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 104, p. 106495, 2025.

KAPLAN, M. *et al.* Effects of Particle Geometry for PLGA-Based Nanoparticles: Preparation and In Vitro/In Vivo Evaluation. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, 2023.

KARANAM, V. *et al.* Poly (ϵ -caprolactone) nanoparticles of carboplatin: Preparation, characterization and in vitro cytotoxicity evaluation in U-87 MG cell lines. *Colloids and Surfaces. Biointerfaces*, v. 130, p. 48–52, 2015.

KARIMI, M. *et al.* Smart mesoporous silica nanoparticles for controlled-release drug delivery. **Nanotechnology Reviews**, v. 5, n. 2, p. 195–207, 2016.

KASHKANOVA, A. D. *et al.* Measuring Concentration of Nanoparticles in Polydisperse Mixtures Using Interferometric Nanoparticle Tracking Analysis. **ACS Nano**, v. 18, n. 29, p. 19161–19168, 2024.

KASZUBA, M. *et al.* High-concentration zeta potential measurements using light-scattering techniques. *Philosophical Transactions of the Royal Society. Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, v. 368, n. 1927, p. 4439–4451, 2010.

- KELLY, K.; YIN, J. J. Prostate cancer and metastasis initiating stem cells. **Cell Research**, v. 18, n. 5, p. 528–537, 2008.
- KESTENS, V. *et al.* Validation of a particle tracking analysis method for the size determination of nano- and microparticles. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 19, n. 8, 2017.
- KHEDR, A.; DARWISH, I.; BAMANE, F. Analysis of abiraterone stress degradation behavior using liquid chromatography coupled to ultraviolet detection and electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 74, p. 77–82, 2013.
- KIM, A. *et al.* Validation of Size Estimation of Nanoparticle Tracking Analysis on Polydisperse Macromolecule Assembly. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1–14, 2019.
- KÖMÜR, M.; KIYAN, H. T.; ÖZTÜRK, A. A. Development of donepezil hydrochloride-loaded PLGA-based nanoparticles for Alzheimer's disease treatment. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 1–19, 2025.
- KOMURAA, K. *et al.* Current treatment strategies for advanced prostate cancer. **Int J Urol**, v. 25, n. 3, p. 220–231, 2018.
- KOPPEL, D. E. Analysis of macromolecular polydispersity in intensity correlation spectroscopy: The method of cumulants. **J. Chem. Phys**, v. 57, n. 11, p. 4814–4820, 1972.
- KUMAR, M. *et al.* Formulation and evaluation of cetuximab functionalized phospholipid modified nanocrystals of paclitaxel for non-small cell lung cancer therapy. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 1–18, 2024.
- KUMARI, M.; ACHARYA, A.; KRISHNAMURTHY, P. T. Antibody-conjugated nanoparticles for target-specific drug delivery of chemotherapeutics. **Beilstein Journal of Nanotechnology**, v. 14, p. 912–926, 2023.
- LAM, H.; NGUYEN, H. M.; COREY, E. Generation of Prostate Cancer Patient-Derived Xenografts to Investigate Mechanisms of Novel Treatments and Treatment Resistance. **Methods Mol Biol**, v. 1786, p. 1–27, 2018.
- LEE, W. H. *et al.* The achievement of ligand-functionalized organic/polymeric nanoparticles for treating multidrug resistant cancer. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 14, n. 8, p. 4–76, 2016.
- LEHMANN, T. P. *et al.* Quantification of the asymmetric migration of the lipophilic dyes, DiO and DiD, in homotypic co-cultures of chondrosarcoma SW-1353 cells. **Molecular Medicine Reports**, v. 14, n. 5, p. 4529–4536, 2016.
- LEI, L. *et al.* Current Understanding of Hydrogel for Drug Release and Tissue Engineering. **Gels**, v. 8, n. 5, 2022.

LEPELTIER, E.; BOURGAUX, C.; COUVREUR, P. Nanoprecipitation and the “Ouzo effect”: Application to drug delivery devices. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 71, p. 86–97, 2014.

LI, H. *et al.* Synthesis of TPGS/Curcumin Nanoparticles by Thin-Film Hydration and Evaluation of Their Anti-Colon Cancer Efficacy In Vitro and In Vivo. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. July, p. 1–12, 2019.

LI, Q.; LI, X.; ZHAO, C. Strategies to Obtain Encapsulation and Controlled Release of Small Hydrophilic Molecules. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, n. May, p. 1–6, 2020.

LIN, C. C. *et al.* Weekly paclitaxel and high-dose 5-fluorouracil plus leucovorin in hormone-refractory prostate cancer: In vitro combined effects and a Phase II trial. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, v. 25, n. 3, p. 207–213, 2007.

LINHARES, L. A.; RAMOS, C. H. I. Unlocking Insights into Folding, Structure, and Function of Proteins through Circular Dichroism Spectroscopy—A Short Review. **Applied Biosciences**, v. 2, n. 4, p. 639–655, 2023.

LITWIN, M. S.; TAN, H. J. The diagnosis and treatment of prostate cancer: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, v. 317, n. 24, p. 2532–2542, 2017.

LIU, G.; MCENNIS, K. Glass Transition Temperature of PLGA Particles and the Influence on Drug Delivery Applications. **Polymers**, v. 14, n. 5, 2022.

LIU, Y. *et al.* Development of High-Drug-Loading Nanoparticles. **Chem Plus Chem**, v. 85, p. 2143–2157, 2020.

LIU, Y. L. *et al.* A review of magnet systems for targeted drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 302, n. March, p. 90–104, 2019.

LU, Y. *et al.* Properties of Poly (Lactic-co-Glycolic Acid) and Progress of Poly (Lactic-co-Glycolic Acid)-Based Biodegradable Materials in Biomedical Research. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 3, 2023.

LUIZ, M. T. *et al.* Hybrid Magnetic Lipid-Based Nanoparticles for Cancer Therapy. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 3, 2023.

MAGENHEIM, B. BENITA, S. Nanoparticles characterization: a comprehensive physicochemical approach. **Pharma Sciences**, v. 1, n. 4, p. 221–241, 1991.

MAITLAND, N. J.; COLLINS, A. T. Prostate cancer stem cells: A new target for therapy. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 17, p. 2862–2870, 2008.

MALEKHOSSEINI, S. *et al.* Fabrication and characterization of hydrocortisone loaded Dextran-Poly Lactic-co-Glycolic acid micelle. **Heliyon**, v. 6, n. 5, p. e03975, 2020.

MARQUES, A. C. *et al.* Analytical Techniques for Characterizing Tumor-Targeted Antibody-Functionalized Nanoparticles. **Life**, v. 14, n. 4, 2024.

MCKINNON, K. M. Flow cytometry: an overview. **Curr Protoc Immunol**, v. 5, n. 20, p. 1–5, 2019.

MEI, L. *et al.* Pharmaceutical nanotechnology for oral delivery of anticancer drugs. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 6, p. 880–890, 2013.

MILOSEVIC, M. *et al.* Preparation and modeling of three-layered PCL/PLGA/PCL fibrous scaffolds for prolonged drug release. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 1–12, 2020.

MONTERO, A. *et al.* Docetaxel for treatment of solid tumours : a systematic. **Review Literature And Arts Of The Americas**, p. 229–239, 2005.

MORALES-CRUZ, M. *et al.* Smart targeting to improve cancer therapeutics. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 13, p. 3753–3772, 2019.

MOSTAGHEL, E. A. Abiraterone in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. **Cancer Management and Research**, v. 6, n. 1, p. 39–51, 2014.

MOSTAGHEL, E.A, *et al.* Contribution of Adrenal Glands to Intratumor Androgens and Growth of Castration-Resistant Prostate Cancer. **Clin Cancer Res**. 2019 Jan 1;25(1):426-439

NADER, R.; AMM, JOELLE. EL.; ARAGON-CHING, JEANNY. Role of chemotherapy in prostate cancer. **Asian Journal of Andrology**, v. 20, p. 221–229, 2018.

NAGA MALLIKARJUN RAO, G.; VAKKALAGADDA, M. R. K. A review on synthesis, characterization and applications of nanoparticles in polymer nanocomposites. **Materials Today: Proceedings**, 2023.

NÉMETH, Z. *et al.* Quality by Design-Driven Zeta Potential Optimisation Study of Liposomes with Charge Imparting Membrane Additives. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 9, 2022.

NONG, J.; GLASSMAN, P. M.; MUZYKANTOV, V. R. Targeting vascular inflammation through emerging methods and drug carriers. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 184, p. 114180, 2022.

OMABE, M.; EZEANI, M. Infection, inflammation and prostate carcinogenesis. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 11, n. 6, p. 1195–1198, 2011.

OMIDIAN, H.; WILSON, R. L.; CASTEJON, A. M. Recent Advances in Peptide-Loaded PLGA Nanocarriers for Drug Delivery and Regenerative Medicine. **Pharmaceutics**, v. 18, n. 1, 2025.

ÖZDAL, Z. D. *et al.* Development and characterization of polymeric nanoparticles containing ondansetron hydrochloride as a hydrophilic drug. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 74, 2022.

PANDITA, D.; KUMAR, S.; LATHER, V. Hybrid poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles: Design and delivery prospectives. **Drug Discovery Today**, v. 20, n. 1, p. 95–104, 2015.

PAN-ON, S.; DILOKTHORNSAKUL, P.; TIYABOONCHAI, W. Trends in advanced oral drug delivery system for curcumin: A systematic review. **Journal of Controlled Release**, v. 348, p. 335–345, 2022.

PASEBAN, N.; GHADAM, P.; POURHOSSEINI, P. S. The fluorescence behavior and stability of AgNPs synthesized by Juglans regia green husk aqueous extract. **International Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 15, n. 2, p. 117–126, 2019.

PATEL, N. R. *et al.* Nanopreparations to overcome multidrug resistance in cancer. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 13–14, p. 1748–1762, 2013.

PATRA, J. K. *et al.* Nano based drug delivery systems: Recent developments and future prospects. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 16, n. 1, p. 1–33, 2018.

PIACENTINI, E. Encapsulation Efficiency, 2016. **Nota técnica**.

POURTALEBI JAHROMI, L. *et al.* A comparison of models for the analysis of the kinetics of drug release from PLGA-based nanoparticles. **Heliyon**, v. 6, n. 2, 2020.

PUGAZHENDHI, A. *et al.* Synthesis and characterization of silver nanoparticles using Gelidium amansii and its antimicrobial property against various pathogenic bacteria. **Microbial Pathogenesis**, v. 114, p. 41–45, 2018.

RAAVÉ, R.; KUPPEVELT, T. H. VAN; DAAMEN, W. F. Chemotherapeutic drug delivery by tumoral extracellular matrix targeting. **Journal of Controlled Release**, v. 274, n. November 2017, p. 1–8, 2018.

RAMOS, P.; BENTIREN-ALJ, M. Mechanism-based cancer therapy: Resistance to therapy, therapy for resistance. **Oncogene**, v. 34, n. 28, p. 3617–3626, 2015.

RASPANTINI, G. L. *et al.* PCL-TPGS polymeric nanoparticles for docetaxel delivery to prostate cancer: Development, physicochemical and biological characterization. **Colloids and Surfaces**, v. 627, p. 127144, 2021.

RENNICK, J. J.; JOHNSTON, A. P. R.; PARTON, R. G. Key principles and methods for studying the endocytosis of biological and nanoparticle therapeutics. **Nature Nanotechnology**, v. 16, n. 3, p. 266–276, 2021.

RIBEIRO, L. N. DE M. *et al.* Use of nanoparticle concentration as a tool to understand the structural properties of colloids. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 982, dez. 2018.

RIBEIRO, L. N. M. *et al.* Nanostructured lipid carriers as robust systems for topical lidocaine-prilocaine release in dentistry. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 93, p. 192–202, 2016.

ROBINSON, J. P. *et al.* and an electronics and data acquisition system that is usually integrated within software for data analysis, as shown in Figure Revolution. **Cells**, v. 12, n. 14, 2023.

RUIZ-GATÓN, L. *et al.* Pegylated poly(anhydride) nanoparticles for oral delivery of docetaxel. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 118, n. March, p. 165–175, 2018.

SAFARZAEI, A. *et al.* Application of antisolvent precipitation method for encapsulation of date seed extracts of Rabbi variety in zein protein biopolymer. **Journal of Food Science and Technology**, v. 20, n. 145, p. 188–206, 2024.

SALAHSHOORI, I. *et al.* Simulation-Based Approaches for Drug Delivery Systems: Navigating Advancements, Opportunities, and Challenges. **Journal of Molecular Liquids**, v. 395, p. 123888, 2023.

SAMANTHA GOGOLA, MICHAEL REJZER, R. P. Prostate gland anatomy and hormonal factors contributing to cancer development. *Em*: BAHMAD, H. F. (Ed.). **Cancer Sensitizing Agents for Chemotherapy**. [s.l: s.n.]. p. 1–26.

SANTOS, J. DOS *et al.* Poly(ϵ -caprolactone) and Eudragit E blends modulate the drug release profiles from FDM printlets. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 647, n. September, p. 123533, 2023.

SAOUDI GONZÁLEZ, N. *et al.* Cetuximab as a Key Partner in Personalized Targeted Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. **Cancers**, v. 16, n. 2, p. 1–18, 2024.

SCHAFFAZICK, S. R. *et al.* Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726–737, 2003.

SCHULTZ, H. B. *et al.* Oral formulation strategies to improve the bioavailability and mitigate the food effect of abiraterone acetate. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 577, 2020.

SCOTT, L. J. Abiraterone Acetate : A Review in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **Drugs**, v. 77, n. 14, p. 1565–1576, 2017.

SEGOBIN, N. *et al.* Optimising the production of PLGA nanoparticles by combining design of experiment and machine learning. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 667, p. 1–8, 2024.

SERRANO-LOTINA, A. *et al.* Zeta potential as a tool for functional materials development. **Catalysis Today**, v. 423, 2023.

SHERWOOD, E. R. *et al.* Epidermal growth factor receptor activation in androgen-independent but not androgen-stimulated growth of human prostatic carcinoma cells. **British Journal of Cancer**, v. 77, n. 6, p. 855–861, 1998.

SHUKLA, K. K. *et al.* Recent scenario of long non-coding RNAs as a diagnostic and prognostic biomarkers of prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, v. 38, n. 12, p. 918–928, 2020.

SIHVER, W. *et al.* Radiolabeled cetuximab conjugates for EGFR targeted cancer diagnostics and therapy. **Pharmaceuticals**, v. 7, n. 3, p. 311–338, 2014.

SILVA, DE CARVALHO, L. *et al.* Nanopartículas de PLGA / TPGS para administração de docetaxel : efeito da peguilação nas propriedades físico- químicas das nanopartículas , assim como na captação e citotoxicidade em células de câncer de próstata. **Revista de Ciencias Farmaceuticas**, v. 114, n. 6, p. 1–5, 2025.

SINGH, G.; FARUK, A.; BEDI, P. M. S. Spectral Analysis of Drug Loaded Nanoparticles for Drug-Polymer Interactions. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 8, n. 6, p. 111–118, 2018.

SINHA, V. R. *et al.* Poly- ϵ -caprolactone microspheres and nanospheres: An overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 278, n. 1, p. 1–23, 2004.

SKOTLAND, T.; SANDVIG, K. Transport of nanoparticles across the endothelial cell layer. **Nano Today**, v. 36, p. 101029, 2021.

SOKOL, M. B. *et al.* Development of novel PLGA nanoparticles with co-encapsulation of docetaxel and abiraterone acetate for a highly efficient delivery into tumor cells. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 107, n. 4, p. 1150–1158, 2019.

SONALI *et al.* Transferrin receptor-targeted vitamin E TPGS micelles for brain cancer therapy: preparation, characterization and brain distribution in rats. **Drug Delivery**, v. 23, n. 5, p. 1788–1798, 2016.

SONG, G. *et al.* Prostate-specific antigen response rate of sequential chemotherapy in castration-resistant prostate cancer: the results of real life practice. **Prostate International**, v. 1, n. 3, p. 125–132, 2013.

SONG, R. *et al.* Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 12, p. 3117–3145, 2018.

SRINIVASARAO, M.; GALLIFORD, C. V.; LOW, P. S. Principles in the design of ligand-targeted cancer therapeutics and imaging agents. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 14, n. 3, p. 203–219, 2015.

STEFANICK, J. F. *et al.* Dual-receptor targeted strategy in nanoparticle design achieves tumor cell selectivity through cooperativity. *Nanoscale*, v. 11, p. 4414–4427, 2019.

SUN, L. *et al.* Smart nanoparticles for cancer therapy. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 8, n. 1, 2023.

SUNG, H. *et al.* 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, n. 3, p. 209–249, 2021.

SUNG, Y. *et al.* Predicting response to anti-EGFR antibody, cetuximab, therapy by monitoring receptor internalization and degradation. **Biomaterials**, v. 303, n. October, p. 122382, 2023.

SUR, S.; RATHORE, A.; DAVE, V.; RAGHAVA, K. Recent developments in functionalized polymer nanoparticles for efficient drug delivery system. **Nano-Structures & Nano-Objects**, v. 20, p. 1–21, 2019.

Recent developments in functionalized polymer nanoparticles for efficient drug delivery system. **Nano-Structures and Nano-Objects**, v. 20, p. 100397, 2019.

SWAMI, U. *et al.* Advanced Prostate Cancer: Treatment Advances and Future Directions. **Trends in Cancer**, v. 6, n. 8, p. 702–715, 2020.

TAKEUCHI, T. *et al.* Useful properties of siRNA-coated gold nanoparticles as a mini-nanocarrier platform for intraocular administration. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 47, n. May, p. 411–416, 2018.

TAMIZHMATHY, M. *et al.* Formulation of inclusion complex of Abiraterone acetate with 2-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin: physiochemical characterization, molecular docking and bioavailability evaluation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 82, p. 104321, 2023.

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

TEO, M. Y.; RATHKOPF, D. E.; KANTOFF, P. Treatment of advanced prostate cancer. **Annual Review of Medicine**, v. 70, p. 479–499, 2019.

THIAGARAJAN, G. *et al.* A comparison of biophysical characterization techniques in predicting monoclonal antibody stability. **mAbs**, v. 8, n. 6, p. 1088–1097, 2016.

TORCHILIN, V. P. Drug targeting. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 2, p. 81–91, 2000.

TORRES-GARCÍA, A. *et al.* Comprehensive Analysis of Cetuximab Critical Quality Attributes: Impact of Handling on Antigen-Antibody Binding. **Pharmaceutics**, v. 16, n. 9, 2024.

TSALIC, M. *et al.* Severe toxicity related to the 5-fluorouracil/leucovorin combination (the Mayo Clinic regimen): A prospective study in colorectal cancer patients. **American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials**, v. 26, n. 1, p. 103–106, 2003.

TSENG, S. H.; CHOU, M. Y.; CHU, I. M. Cetuximab-conjugated iron oxide nanoparticles for cancer imaging and therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 3663–3685, 2015.

ULM, M. *et al.* Therapeutic advances in hormone-dependent cancers: Focus on prostate, breast and ovarian cancers. **Endocrine Connections**, v. 8, n. 2, p. R10–R26, 2019.

UPADHYAY, K. K. *et al.* The intracellular drug delivery and anti tumor activity of doxorubicin loaded poly(γ -benzyl l-glutamate)-b-hyaluronan polymersomes. **Biomaterials**, v. 31, n. 10, p. 2882–2892, 2010.

VACH AGOCSOVA, S. *et al.* Resorbable Biomaterials Used for 3D Scaffolds in Tissue Engineering: A Review. **Materials**, v. 16, n. 12, 2023.

VENTURI, M. *et al.* Plasmon-enhanced circular dichroism spectroscopy of chiral drug solutions. Plasmon-enhanced circular dichroism spectroscopy of chiral drug solutions. **J. Chem. Phys.**, v. 3, p. 1–12, 2023.

VLACHOSTERGIOS, PANAGIOTIS. J.; PUCA, LOREDANA.; BELTRAN, HIMISHA. Emerging Variants of Castration-Resistant Prostate Cancer. **Curr Oncol Rep**, v. 19, n. 5, p. 1–17, 2017.

WADAJKAR, A. S. *et al.* Prostate cancer-specific thermo-responsive polymer-coated iron oxide nanoparticles. **Biomaterials**, v. 34, n. 14, p. 3618–3625, 2013.

WATSON, P. A.; ARORA, V. K.; SAWYERS, CHARLES, L. Emerging Mechanisms of Resistance to Androgen Receptor Inhibitors in Prostate Cancer. **Nat Rev Cancer**, v. 15, n. 12, p. 701–711, 2016.

WIESZCZYCKA, K. *et al.* Surface functionalization – The way for advanced applications of smart materials. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 436, 2021.

WRIGHT, M. Nanoparticle tracking analysis for the multiparameter characterization and counting of nanoparticle suspensions. **Methods in Molecular Biology**, v. 906, p. 511–524, 2012.

XU, J. *et al.* Applications and challenges of ultra-small particle size nanoparticles in tumor therapy. **Journal of Controlled Release**, v. 353, n. December 2022, p. 699–712, 2023.

YALING, T. U. *et al.* Mechanism of Yishen Tonglong Decoction inhibiting TLR4/p38 MAPK/NF- κ B signaling pathway against prostate cancer via upregulating miR. **Digital Chinese Medicine**, v. 6, n. 1, p. 86–96, 2023.

YANG, J. *et al.* Nanotechnology-Based Drug Delivery Systems for Honokiol: Enhancing Therapeutic Potential and Overcoming Limitations. **International Journal of Nanomedicine**, v. 18, p. 6639–6665, 2023.

YANG, X. *et al.* Cetuximab-modified human serum albumin nanoparticles co-loaded with doxorubicin and *mdr1* sirna for the treatment of drug-resistant breast tumors. **International Journal of Nanomedicine**, v. 16, p. 7051–7069, 2021.

YEH, C. *et al.* Peptide-conjugated nanoparticles for targeted imaging and therapy of prostate cancer. **Biomaterials**, v. 99, p. 1–15, 2016.

ZHANG, D. *et al.* Bisphenol A promote the cell proliferation and invasion ability of prostate cancer cells via regulating the androgen receptor. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 269, p. 115818, 2024.

ZHANG, K. X. *et al.* Lentiviruses with trastuzumab bound to their envelopes can target and kill prostate cancer cells. **Cancer Gene Therapy**, v. 16, n. 11, p. 820–831, 2009.

ZHANG, Y. Targeting Epidermal Growth Factor Receptor for Cancer Treatment: Abolishing Both Kinase-Dependent and Kinase-Independent Functions of the Receptor. **Pharmacological Reviews**, v. 75, n. 6, p. 1218–1232, 2023.

ZHENG, Y. *et al.* Surface modification of TPGS-b-(PCL-ran-PGA) nanoparticles with polyethyleneimine as a co-delivery system of TRAIL and endostatin for cervical cancer gene therapy. **Nanoscale Research Letters**, v. 8, n. 1, p. 1–12, 2013.

ZHOU, H.; XU, P.; SUN, Y. Pharmacokinetics of abiraterone acetate released from a tablet based on lipid matrix in beagle dogs. **Pharmazie**, v. 76, n. 7, p. 308–312, 2021.

ZHU, Z. *et al.* Formation of block copolymer-protected nanoparticles via reactive impingement mixing. **Langmuir**, v. 23, n. 21, p. 10499–10504, 2007.