UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DE SISTEMAS TECNOLÓGICOS DE LIBERAÇÃO DE POLIFENOIS CARREADOS POR SÍLICA MESOPOROSA PARA DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

RENAN STEIN

PORTO ALEGRE, 2024

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DE SISTEMAS TECNOLÓGICOS DE LIBERAÇÃO DE POLIFENOIS CARREADOS POR SÍLICA MESOPOROSA PARA DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

Tese de Doutorado apresentada por Renan Stein como requisito para obtenção do título de Doutor pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck
Coorientadora: Profa. Dra. Monique Deon

PORTO ALEGRE, 2024

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Doutorado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e aprovada em 16/12/2024, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Aline Rigon Zimmer
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profa. Dra. Cristiane de Bona da Silva
Universidade Federal De Santa Maria

Dra. Andressa da Cruz Schneid
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A

CIP - Catalogação na Publicação

Stein, Renan
DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO PRÉ-CLÍNICA DE SISTEMAS TECNOLÓGICOS DE LIBERAÇÃO DE POLIFENOIS CARREADOS POR SÍLICA MESOPOROSA PARA DIFERENTES VIAS DE ADMINISTRAÇÃO / Renan Stein. -- 2024.
184 f.
Orientadora: Ruy Carlos Ruver Beck.

Coorientadora: Monique Deon.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Polifenóis. 2. Sílica mesoporosa. 3. Ensaios pré-clínicos in vivo. 4. Impressão 3D de medicamentos. 5. Microagulhas. I. Ruver Beck, Ruy Carlos, orient. II. Deon, Monique, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Tecnologias Farmacêuticas Avançadas e Farmacometria (LATFAF) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, na cidade de Porto Alegre, em parceria com o grupo DrugBiOp da Universidade de Valência, na cidade de Valência na Espanha, com financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e do Instituto Nacional de Ciências e Tecnologia em Impressão 3D e Materiais Avançados Aplicados à Saúde Humana e Animal (INCT_3D-Saúde).

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao Sistema Único de Saúde Brasileiro e seus profissionais, que me deram a chance de prolongar minha saúde em sua integralidade, por meio de um quase novo coração.

AGRADECIMENTOS

Toda trajetória, por mais tortuosa que seja, é repleta de histórias. Nestes quase 5 anos de estudo, aos quais me dediquei para a construção desta Tese, contei sempre com a orientação e assessoria de pessoas brilhantes ao meu redor.

A começar, agradeço profundamente ao meu orientador, Professor Ruy, que me aceitou de braços abertos, diante de um rompimento inesperado de relações acadêmicas. Sempre tive interesse na área técnica de medicamentos, mas seu aceite em me orientar, foi a base para construção de um novo e robusto pilar em minha carreira.

À minha coorientadora, Professora Monique, pela paciência dedicada nos ensinamentos e principalmente por sempre me trazer inspiração em suas palavras graciosas, validando um pouco o intelecto de um portador de baixa autoestima acadêmica.

Aos meus amigos e colegas do laboratório 405, pela troca massiva de experiências, conhecimentos e angústias sociais, permeadas por ansiedade, insegurança e incertezas. Em especial, agradeço aos colegas do grupo Nano3D, que sempre foram solícitos e passaram seus aprendizados com maestria.

Aos Professores Ana e Toni do grupo de pesquisa DrugBiOp da Espanha, e todos amigos que fiz nos seis meses que estive em sanduiche na Universidade Valência, meu muito obrigado por me incluírem de forma tão espontânea à suas rotinas. Esse fato mudou minha forma de pensar, me fazendo redescobrir o gosto pela profissão de pesquisador.

Meus amigos de vida, Boris e Bibiana, agradeço por estarem presentes em toda minha história como estudante de Doutorado, regando o caminho com muito entusiasmo, diversão, discussão e pensamento crítico. Aos demais amigos, sumariamente agradeço-os por qualquer momento que pudemos compartilhar juntos.

Agradeço também à J.K Rowling por me trazer distração nos momentos certos, permitindo com que eu viajasse sem precisar sair de casa ou gastar minhas limitadas economias.

Por fim, o que seria de mim sem o apoio incondicional familiar? Todo aporte, seja social ou financeiro de meus Pais, José e Teresinha, me mantiveram no prumo nestes anos de estudo. As minhas irmãs, Ana e Ângela, pelas inúmeras trocas, lembrando-se de quem sou e por quais motivos estive trilhando este caminho.

A todos vocês, minha eterna gratidão.

“Assim, como um rio vai construindo seu trajeto de forma sinuosa, a vida molda suas próprias curvas que beiram a sanidade e a loucura, mas sempre levam ao destino certo”.

Autoria própria

RESUMO

Produtos naturais têm despertado interesse devido à percepção na redução de efeitos adversos menos acentuados e maior sustentabilidade em comparação a compostos sintéticos. Entre esses, os polifenois, como resveratrol e curcumina, destacam-se por suas propriedades farmacológicas, no entanto sua baixa solubilidade aquosa limita a biodisponibilidade. Neste sentido, este estudo explorou o uso de partículas de sílica mesoporosa nanoestruturada como nanocarreadores para melhorar a solubilidade e eficácia desses compostos em modelos animais por diferentes vias de administração. Os nanocarreadores mostraram eficácia significativa na administração oral, especialmente no tratamento de colite ulcerativa, onde reduziram marcadores inflamatórios, ressaltando a atuação da curcumina encapsulada superior à sua forma livre. Em modelo animal de atividade anticonvulsivante as partículas não foram eficazes na prevenção de crises convulsivas em modelos animais, administradas pela via intraperitoneal. A pesquisa também investigou formas farmacêuticas inovadoras, como microagulhas para aplicação intradérmica e implantes por impressão 3D. As microagulhas foram testadas em modelo animal e demonstraram eficácia na redução de inflamações em dermatite atópica crônica. Os resultados indicam que as partículas de sílica mesoporosa são promissoras para otimizar o desempenho farmacológico de polifenois, especialmente para colite ulcerativa e dermatite atópica, mostrando versatilidade para diferentes vias de administração e confirmando a hipótese da tese.

Palavras-chave: Sílica mesoporosa, polifenois, ensaios pré-clínicos *in vivo*, impressão 3D e dispositivos de microagulhas.

ABSTRACT

Natural products have achieved a growing interest due to their perceived lower adverse effects incidence and greater sustainability compared to synthetic compounds. Among these, polyphenols such as resveratrol and curcumin stand out for their pharmacological properties. However, their low aqueous solubility limits bioavailability. In this context, this study explored the use of mesoporous silica nanoparticles as nanocarriers to enhance the solubility and efficacy of these compounds in animal models via different administration routes. The nanocarriers showed significant efficacy in oral administration, particularly in the treatment of ulcerative colitis, where they reduced inflammatory markers, highlighting the superior performance of encapsulated curcumin compared to its free form. In an animal model of anticonvulsant activity, the particles were not effective in preventing seizures when administered intraperitoneally. The research also investigated innovative pharmaceutical forms, such as microneedles for intradermal application and 3D-printed implants. Microneedles were tested in animal models and demonstrated efficacy in reducing inflammation in chronic atopic dermatitis. The results indicate that mesoporous silica particles hold promise for optimizing the pharmacological performance of polyphenols, especially for ulcerative colitis and atopic dermatitis, demonstrating versatility for different administration routes and confirming the hypothesis of this thesis.

Key words: Mesoporous silica, polyphenols, *in vivo* studies, 3D printing e microneedle arrays.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química da curcumina. 39
Figura 2. Estrutura química do trans resveratrol. 40
Figura 3. Diferentes estruturas de sílicas mesoporosas. 43
Figura 4. Esquema geral de síntese de partículas de MS, método sol-gel. 44
Figura 5. Design de processo impressão 3D: HME e FDM. 49
Figura 6. Tipos de microagulhas e formas de liberação. 51

CAPÍTULO I

Figure 1. Experimental design of ulcerative colitis. 60
Figure 2. Nitrogen adsorption-desorption isotherms and pore size distribution 61
Figure 3. XRPD diffractograms in the range of 2θ = 1-10° and TEM images 62
Figure 4. SEM and laser diffraction analysis. 62
Figure 5. TGA and DSC analysis. 63
Figure 6. XRDP analysis. 63
Figure 7. *In vitro* release profiles. 64
Figure 8. Disease Activity Index. 65
Figure 9. Colon length and colon weight-to-length ratio.. 66
Figure 10. Cytokine levels evaluation for CUR formulations. 66
Figure 11. Cytokine levels evaluation for RSV formulations. 67
Figure 12. Histological evaluation. 68
Figure S1. TEM analysis of loaded MS particles 74
Figure S2. Laser diffraction analysis of MS-CUR and MS-RSV 75
Figure S3. FTIR spectra 76

CAPÍTULO II

Figure 1. Filament extrusion by HME process. 91
Figure 2. 3D printed implants and CAD project dimensions 93
Figure 3. Thermal analysis of implants and excipients. 95
Figure 4. X-ray powder diffraction (XRPD) analysis.. 97
Figure 5. Polyphenol's release studies MS-encapsulated versus non-encapsulated. 99
Figure 6. Polyphenol's release studies infill percentage 100% versus 50%. 100
Figure 7. Polyphenol's release studies TH versus MA shape 101

Figure 8. Day-by-day release of 3D printed implants.. 103
Figure 9. CUR/RSV implants classified by release rate..... 100

CAPÍTULO III

Figure 1. *In vivo* atopic dermatitis induction chronic and acute experimental design. 127
Figure 2. MS-MN SEM images and perspective view. 129
Figure 3. Perforation studies of MS-MN. 131
Figure 4. Mechanical properties and DSC of MS-MN.....133
Figure 5. Representative images of bioluminescence and ROI counts 135
Figure 6. Cytokine levels evaluation for AcADI trial formulations. 136
Figure 7. Cytokine levels evaluation for CrADI trial formulations.....138
Figure 8. Animals fluff recovery state and CrADI TEWL results.. 140

CAPÍTULO IV

Figura 1. Delineamento experimental PTZ 156
Figura 2. Avaliação da latência de crises mioclônicas. 158
Figura 3. Avaliação da latência de crises tônico-clônicas CUR e MS-CUR.....159
Figura 4. Avaliação da latência de crises tônico-clônicas RSV e MS-RSV 160

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO I

Table 1. Animal experimental groups and treatments. 60

Table 2. Assessment of disease activity index 60

Table S1. Animal weight loss 76

CAPÍTULO II

Table 1. Composition of filaments and HME parameters. 88

Table 2. Mechanical properties of the filaments 92

Table 3. 3D printed implants measurements. 94

Table 4. All implant release comparison 98

CAPÍTULO III

Table 1. Composition of MS-MN arrays. 124

LISTA DE SIGLAS

Ac	Ensaio agudo
AcADI	Ensaio agudo de indução de Dermatite Atópica
AD	Dermatite Atópica
BCS	Sistema de Classificação Biofarmacêutica
BLI	Bioluminescência
Cr	Ensaio crônico
CrADI	Ensaio crônico de indução de Dermatite Atópica
CUR	Curcumina
DEXA	Dexametasona
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DSS	Sulfato de Sódio Dextrana
FDM	Modelagem por Deposição Fundida
FEN	Fenobarbital
HME	Extrusão a quente
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
HPC	Hidroxipropil Celulose
KIT	*Korea Advanced Institute of Science and Technology*
MA	Implante Maciço
MCM	*Mobil Composition Matter*
MN	Microagulhas
MS	Sílica Mesoporosa
MS-CUR	Curcumina carreada por Sílica Mesoporosa
MS-MN	Microagulha contendo Sílica Mesoporosa carregada com polifenois
MS-RSV	Resveratrol carreado por Sílica Mesoporosa
OXA	Oxazolina
PCL	Poli(ε-caprolactona)
PEG	Polietilenoglicol
PEO	Óxido de Polietileno
PLA	Ácido Polilático
PTZ	Pentilenotetrazol
PVA	Álcool Polivinílico
PVP	Polivinil Pirrolidona
RSV	Resveratrol
SBA	*Santa Barbara Amorphous*
SEM	Microscopia Eletrônica de Varredura
SLA	Estereolitografia
SSE	Extrusão Semissólida
SULFA	Sulfasalazina
TEC	Trietil Citrato
TEWL	Perda Transepidermal de Água
TEM	Microscopia Eletrônica de Transmissão
TEOS	Ortossilicato de Tetraetila
TH	Implante de Três Orifícios
TGA	Análise Termogravimétrica
UC	Colite Ulcerativa
XRD	Difração de Raios X

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 25
2. OBJETIVOS 31
2.1 Objetivo geral 33
2.2 Objetivos específicos 33
3. REFERENCIAL TEÓRICO 35
3.1 Produtos naturais: polifenois no âmbito farmacêutico 37
3.1.1 Curcumina e suas propriedades farmacológicas 38
3.1.2 Resveratrol e suas propriedades farmacológicas 39
3.1.3 Biodisponibilidade de polifenois 40
3.2 Sílicas mesoporosas nanoestruturadas como nanocarreadores 42
3.2.1 Impacto da solubilidade no carreamento de produtos naturais 45
3.3 Impressão 3D na produção de medicamentos personalizados 47
3.4 Microagulhas como dispositivos para aplicação de fármacos 50
4. CAPÍTULO I 53
4.1 Artigo 55
5. CAPÍTULO II 77
5.1 Apresentação 79
5.2 Manuscrito 81
6. CAPÍTULO III 115
6.1 Apresentação 117
6.2 Manuscrito 119
7. CAPÍTULO IV 149
7.1 Apresentação 151
7.2 Introdução 153
7.3 Materiais e métodos 154
7.4 Resultados e discussão 156
8. DISCUSSÃO GERAL 163
9. CONCLUSÕES 167
REFERÊNCIAS 169
ANEXOS 183

1. INTRODUÇÃO

A investigação das propriedades físico-químicas de fármacos e metabólitos de origem natural têm conduzido estudos nos mais distintos segmentos dentro da área farmacêutica. Propriedades como tamanho de partícula e polimorfismo contribuem diretamente nas relações de solubilidade e permeação de substâncias através de barreiras biológicas, considerando a disposição dos ativos dentro uma forma farmacêutica. Inúmeros são os exemplos de ativos que no Sistema de Classificação Biofarmacêutico (SCB) classificam-se em II (baixa solubilidade) e IV (baixas permeabilidade e solubilidade), apresentando eficiência reduzida quando administrados, ou necessitando de formas farmacêuticas com elevada concentração (Mitragotri et al, 2017; Hua et al, 2018).

A exemplos de metabólitos de classe II no SCB, o resveratrol (RSV), e de classe IV, a curcumina (CUR), ambos pertencem ao grupo dos polifenois, apresentam baixo coeficiente de solubilidade aquosa, no entanto diferem quanto ao à permeação. Ambos compostos são amplamente estudados pelos seus efeitos benéficos comprovados (Allegra et al, 2017; Gambini et al, 2015; Shrikanta et al, 2013; Liu & Chen, 2013). As ações farmacológicas atribuídas a estes ativos estão principalmente relacionadas com efeitos anti-inflamatórios (Gowd et al, 2022; Chiu, 2021; Goulart et al, 2021; Ohtsu et al, 2017) e neuroprotetores (Sharma et al, 2018; Mishra; Palanivelu, 2008), dentre outros.

Embora evidenciada a diversidade de efeitos benéficos de RSV e CUR, seu maior limitante tem sido sua baixa biodisponibilidade, em função da solubilidade ou permeabilidade (Kapetanovic et al, 2011; Yang et al, 2007). Outra barreira foi evidenciada no metabolismo hepático destas substâncias. Drion e colaboradores (2016) avaliaram a distribuição e disponibilidade de compostos fenólicos derivados de produtos naturais sobre a atividade antiepilética induzida em animais. Grande parte da concentração plasmática de CUR foi encontrada em quantidade insuficiente para atingir o tecido cerebral. Isto se deu em razão da alta taxa de glicuronidação e sulfatação provenientes do metabolismo hepático. Tanto a CUR como RSV são rapidamente metabolizados quando estão em circulação, reduzindo de maneira elevada sua biodisponibilidade (Dhir et al, 2020).

Em virtude destas condições, técnicas que empregam a utilização da nanotecnologia, objetivando modificar as propriedades físico-químicas intrínsecas do resveratrol e curcumina, têm sido cada vez mais visadas (Desai; Patravale, 2018; Coradini et al, 2015). Neste contexto, as partículas de sílica mesoporosa (MS) se apresentam como alternativa de um material nanoestruturado inovador, tendo maior enfoque experimental na área da saúde e medicina desde o início deste século (Vallet-Regí et al, 2018). Caracterizando-se como uma rede inorgânica de dióxido de silício (SiO_2), biocompatíveis ao organismo, as partículas à base de

sílicas mesoporosas amorfas podem melhorar a solubilidade de ativos, por meio da amorfização viabilizada por seus mesoporos de tamanho nanométrico (Blanco et al, 2015).

Além da utilização das partículas de MS, a aplicação de técnicas destinadas a amorfização de fármacos também tem sido visada nos últimos anos, principalmente quando esta pode ser aliada a impressão 3D de medicamentos (Buyukugoz et al, 2021). Neste sentido, a técnica de extrusão a quente, que envolve a fusão de fármacos em uma matriz polimérica, tem demonstrado ser uma boa alternativa na amorfização de ativos, resultando em uma melhora direta de sua solubilidade (Boniatti et al, 2021). Junto desta técnica, que produz materiais na forma de filamentos, está a impressão 3D, que se utiliza desses filamentos, para depositar o material fundido camada por camada, em formatos e tamanhos customizados (Goyanes et al, 2015). Nas ciências farmacêuticas, a impressão 3D de medicamentos vem ganhando espaço pela possibilidade de modular cor, dose, forma, perfil de liberação, além de permitir a incorporação de vários ativos em uma mesma matriz e viabilizar terapias individualizadas (Serrano et al, 2023; dos Santos et al, 2021).

Diversos exemplos de ativos farmacêuticos processados por meio da impressão 3D têm sido relatados, explorando diferentes técnicas oferecidas por essa tecnologia emergente (Ilyés et al, 2019). O emprego das técnicas permite customizar doses, além de atribuir propriedades importantes, como a amorfização de fármacos (Dos Santos et al, 2022). Dentre as formas sólidas de uso farmacêutico, os implantes subcutâneos têm se destacado como uma aplicação particularmente promissora da impressão 3D. Sua praticidade após a administração subcutânea é notável, uma vez que reduzem substancialmente a necessidade de administração diária de medicamentos. Além disso, implantes permitem a liberação sustentada de ativos, o que é de especial importância em terapias de longa duração para condições crônicas. A aceitação crescente por parte dos pacientes tem transformado os implantes em uma alternativa viável à administração de medicamentos por via oral (Chavda et al, 2022).

A amorfização de fármacos tem se destacado como uma estratégia abordada para melhorar suas propriedades, especialmente por aumentar a solubilidade dos compostos. Contudo, barreiras naturais, como o estrato córneo da pele, ainda representam desafios significativos, limitando a permeação de determinadas moléculas e restringindo sua eficácia na administração pela via cutânea (Gatmaitan; Lee, 2023). Além da impressão 3D como tecnologia emergente, o desenvolvimento de dispositivos de microagulhas também tem sido proposto como uma alternativa eficaz, embora menos recente, com alto potencial de penetração. Apesar de serem produzidos por métodos de estereolitografia 3D, a utilização de moldes ainda permite maior precisão na formação das pontas desses dispositivos (de Oliveira

et al, 2021). As microagulhas são aplicadas localmente, atravessando o estrato córneo da pele e, dependendo da profundidade, podem alcançar a derme, após atravessar a epiderme. De acordo com o objetivo terapêutico da molécula em questão, é possível combinar nanotecnologia com microagulhas, resultando em uma formulação de grande potencial (Guillot et al, 2024).

Desta forma, o trabalho desta tese buscou integrar a nanotecnologia, por meio da utilização de partículas de MS para incorporação dos polifenois CUR e RSV, com a tecnologia de impressão 3D para produção de implantes subcutâneos, bem como d a deposição de soluções poliméricas em moldes para a fabricação de microagulhas. O objetivo primordial foi produzir diferentes formas farmacêuticas contendo o material nanoestruturado, avaliando o desempenho *in vitro* e *in vivo* dos polifenois. Essa abordagem representa um estudo inédito e um passo significativo em direção ao desenvolvimento de formulações farmacêuticas mais eficazes e eficientes na entrega desses compostos bioativos a partir do emprego de técnicas modernas de produção.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho foi desenvolver partículas de sílica mesoporosa nanoestruturada carregadas com curcumina e/ou resveratrol, e explorar tais materiais para aplicação biológica e desenvolvimento de formas sólidas tecnológicas para a liberação de substâncias.

2.2 Objetivos específicos

- Sintetizar partículas de sílica mesoporosa MCM-41 carregadas com curcumina e resveratrol;
- Caracterizar os materiais quanto a comportamento térmico, estrutura porosa, cristalinidade, e interações químicas;
- Avaliar o perfil de liberação *in vitro* a partir das formulações desenvolvidas;
- Avaliar a atividade anticonvulsivante *in vivo* das partículas carregadas com curcumina e resveratrol em ratos *Wistar* com indução de crises epiléticas por pentilenotetrazol;
- Avaliar a atividade anti-inflamatória *in vivo* das partículas carregadas com curcumina e resveratrol em modelo *in vivo* de colite ulcerativa;
- Produzir filamentos poliméricos contendo os polifenois carregados na sílica mesoporosa e livres, através do método de extrusão a quente;
- Imprimir formas sólidas por deposição por modelagem fundida, utilizando os filamentos poliméricos produzidos;
- Caracterizar filamentos e formas sólidas 3D quanto ao seu comportamento térmico e cristalinidade;
- Avaliar o perfil de liberação *in vitro* a partir das formas 3D.
- Produzir dispositivos de microagulhas utilizando os polifenois carregados na sílica mesoporosa por meio de polímeros hidrossolúveis;
- Caracterizar as microagulhas produzidas, quanto a forma, concentração de polifenois e capacidade de perfuração;
- Aplicar microagulhas contendo polifenois carreados por sílica mesoporosa em modelo *in vivo* agudo e crônico de indução de dermatite atópica.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Produtos naturais: polifenois no âmbito farmacêutico

A busca por novos candidatos à fármacos para o tratamento de patologias não compreendidas por completo, tem sido um tópico de pesquisa relevante, não apenas nos dias atuais, mas ao longo da história da humanidade (Ekor, 2014; Shu, 1998). Dentre as várias substâncias investigadas, o interesse em medicamentos de origem totalmente sintética tem diminuído nos últimos anos, devido à observação de um baixo índice de desenvolvimento e produção de novos fármacos pela indústria farmoquímica (Atanasov et al, 2015). Um extenso estudo conduzido por Newman e Cragg (2016) catalogou dados a respeito da aprovação de laudos contendo novos fármacos no período de 1981 a 2014, no qual constatou-se que cerca de 50% dessas moléculas tiveram origem em produtos naturais.

Produtos naturais podem ser definidos como substâncias extraídas, isoladas ou não, de espécies vegetais, fungos, bactérias, animais ou de fontes minerais, aos quais são atribuídas propriedades medicinais, cosméticas ou terapêuticas. 80% das pessoas já se depararam ou futuramente irão se deparar com situações as quais tiveram contato com produto natural em sua vida (Ekor et al, 2014). Além de inspiração para a descoberta de novos fármacos, os produtos naturais têm sua atenção voltada para a era contemporânea devido ao seu uso étnico farmacológico e características químicas que podem favorecer maior versatilidade a nível químico, através de ligantes, como anéis aromáticos e maior presença de carbonos quirais (Davison; Brimble, 2019). Dentre as fontes de obtenção de produtos naturais, as plantas pertencem ao maior grupo produtor de metabólitos secundários bioativos descritos. Desde o período circundante à Segunda Guerra Mundial (1940) até hoje, as plantas, dentre animais, fungos e bactérias, originaram aproximadamente um terço (39,1%) dos produtos naturais utilizados como precursores de fármacos. No entanto, apenas 70.000 espécies com potencial terapêutico foram exploradas (Boy et al, 2018).

A exemplo de moléculas de origem vegetal com potencial farmacológico, os polifenois, pertencem a um grupo de compostos químicos encontrados em uma grande variedade de alimentos e espécies de plantas. Taxonomicamente podem ser classificados como flavonoides, lignanas, ligninas, estilbenos, fenilpropanóides, xantanas, xantinas, taninos e ácidos fenólicos (Rana et al, 2022). Estes metabólitos secundários são conhecidos pelo seu potencial benéfico à saúde devido às suas propriedades antioxidantes e outros efeitos farmacológicos abrangentes. São caracterizados pela presença de grupos fenólicos em sua estrutura química, que consiste em um anel aromático contendo a presença hidroxilas (–OH), principalmente responsáveis pelas propriedades antioxidantes. Essas estruturas podem variar

significativamente entre diferentes substâncias, dependentes do ambiente em que a fonte originária está inserida, e condições do meio (temperatura, altitude, composição da fauna/flora,) o que leva a uma ampla diversidade de polifenois encontrados na natureza (Santos-Buelga, 2021).

O grupo dos polifenois tem despertado o interesse de pesquisadores desde tempos remotos, inicialmente devido à abrangência de suas atividades farmacológicas descritas pela etnofarmacologia, baseada na tradicionalidade de uso por grupos indígenas, tribos e sociedades ao longo da história. Posteriormente, essas propriedades foram documentadas e investigadas em maior profundidade pela literatura científica e empírica (Atanasov et al, 2021). Embora apresentem uma rica diversidade química em suas estruturas, os polifenois enfrentam barreiras significativas que comprometem sua eficácia terapêutica. Entre essas limitações estão a instabilidade fisiológica e térmica, problemas de solubilidade e baixa permeação, fatores que impactam diretamente em sua biodisponibilidade. Essas restrições reduzem significativamente o potencial de aproveitamento clínico dos polifenois, restringindo o que poderia ser um tratamento altamente eficaz, deixando um ponto de interrogação sobre seu futuro na área terapêutica (Chopra; Dhingra, 2021).

3.1.1 Curcumina e suas propriedades farmacológicas

Dentre os metabólitos mais populares pertencentes aos polifenois, a curcumina (CUR) é um ativo isolado de cor amarela ouro, que despertou a procura por investigações a respeito de suas propriedades medicinais. Sua nomenclatura química 1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona, participa da classe dos polifenois pertencendo ao grupo taxonômico classificado como fenilpropanóides, diarileptanoides ou curcuminoides. Tem sua origem natural proveniente da raiz de espécies de *Curcuma* spp., plantas utilizadas como condimento alimentar e no tratamento de diversas enfermidades (Kunnumakkara et al, 2017). Sua estrutura química (Fig. 1) é composta por dois anéis fenólicos ligados a um grupo metoxila e interligados por uma cadeia insaturada de sete carbonos, com carbonilas nas posições 3 e 5.

A atividade biológica de CUR foi investigada em inúmeros estudos, que revelaram a presença de propriedades farmacológicas distintas, incluindo ação citotóxica e anti-metástase contra vários tipos de tumores, como pulmão, melanoma, esôfago, mama, entre outros (Bonafé et al, 2022; Nocito et al, 2021;Allegra et al, 2017; Liu & Chen, 2013). Além disso, ela exibe benefícios na redução da hiperlipidemia e esteatose hepática (Zhang et al, 2013), redução de efeitos depressivos (Al-Karawi; Mamoori; Tayar, 2016) e ansiolíticos (Esmaily et

al, 2015). CUR também demonstrou ter propriedades neuroprotetoras e tem sido estudada para possíveis aplicações em distúrbios do sistema nervoso central desde o início do século XXI (Mishra; Palanivelu, 2008). Sua propriedade mais citada é a atividade anti-inflamatória (Gowd et al, 2022; Chiu, 2021; Goulart et al, 2021; Ohtsu et al, 2017; Akyuz et al, 2016), que obteve resultados significativos, incluindo a elucidação de mecanismo de ação para tal, atribuído a redução de expressão de citocinas inflamatórias (Rana et al, 2014, Hoving et al, 2020). Outros estudos relatam também atividade anticolítica e utilização para tratamento de doença de *Crohn* (Banerjee et al, 2021; Hanai et al, 2006).

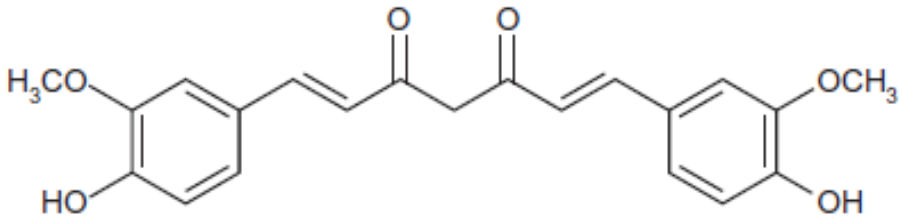


Figura 1. Estrutura química da curcumina.

No entanto, é importante destacar que apesar do amplo espectro de ações terapêuticas, CUR apresenta limitações físico-químicas que resultam em uma baixa permeabilidade e solubilidade aquosa pelo seu Log P ser de 4,1, estando classificada como uma substância praticamente insolúvel em água, um dos grandes motivos pelos quais sua biodisponibilidade é baixa (Lu et al, 2023; Cheng et al, 2019), além de interações com diversos fármacos cardiovasculares, anticoagulantes e antibióticos, devido à sua capacidade de inibir algumas enzimas do citocromo P450 (Bahramsoltani et al, 2017).

3.1.2 Resveratrol e suas propriedades farmacológicas

O resveratrol (RSV) (3,5,4-trans-trihidroxiestilbeno) também participa do grupo dos compostos fenólicos, taxonomicamente classificado como estilbenos, considerado um dos componentes mais populares da classe. Pertence ao grupo das fitoalefinas fenólicas, sendo abundante e amplamente reconhecido pelos seus efeitos benéficos (Shrikanta; Kumar & Govindaswamy, 2013). Pode ser encontrado na casca e semente de diversas espécies de uvas como um metabólito oriundo da defesa própria da planta, contra fungos, bactérias e radiação UV. Sua molécula possui dois anéis aromáticos ligados por uma cadeia insaturada de três carbonos (Fig. 2), variando entre *cis* e *trans* RSV, sendo a configuração *trans* majoritária e biologicamente ativa. As hidroxilas favorecem a interação com macromoléculas, conferindo

forte atividade antioxidante, uma de suas principais propriedades (Clemente-Suaréz et al, 2023; Zhou et al, 2021; Gambini et al, 2015).

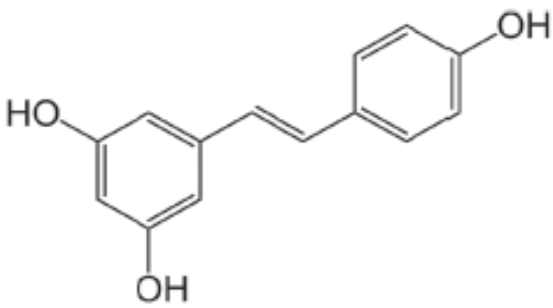


Figura 2. Estrutura química do trans resveratrol.

O *trans* RSV é considerado um produto natural promissor com uma ampla gama de atividades farmacológicas com mecanismos de ação bem elucidados, estando como as mais citadas: atividade antitumoral (Rauf et al, 2018), agente antiglicação (Galiniak et al, 2017), ação rejuvenescedora e anti-aging (Liguori et al, 2018), ação anti-inflamatória (Meng et al, 2021; Ohtsu et al, 2017), incluindo o tratamento de doença inflamatória intestinal (Gowd et al, 2022), gastroprotetora (Chiu et al, 2021), neuroprotetora, entre outras atividades no sistema nervoso central (SNC) (Wang et al, 2019; Sharma et al, 2018; Zhu et al, 2015; Wu et al, 2009).

Assim como a CUR, o RSV também enfrenta desafios relacionados à baixa solubilidade, devido à sua estrutura química e propriedades físico-químicas. Com um Log P de 3,4, RSV apresenta solubilidade em torno de apenas 3 mg por 100 mL de água (Lu et al, 2023). Além disso, sua biodisponibilidade é severamente limitada pelo metabolismo de primeira passagem, que reduz significativamente a concentração de metabólitos disponíveis para promover uma ação terapêutica (Wang; Sang, 2019).

3.1.3 Biodisponibilidade de polifenois

Apesar da vasta opção de atividades farmacológicas associada a uso de polifenois, suas estruturas apresentam instabilidades reacionais com o organismo ou com o meio aos quais são normalmente submetidos. Quando ingeridos por via oral, muitos polifenois não são totalmente absorvidos no trato gastrointestinal, podendo ser parcialmente metabolizados por enzimas intestinais ou pela microbiota intestinal antes de serem absorvidos. Mesmo os polifenois que são absorvidos podem ser rapidamente metabolizados no fígado, o que reduz

sua quantidade ativa na circulação sistêmica. Eles são frequentemente conjugados com grupos como glicuronídeos ou sulfatos, o que pode alterar sua atividade biológica (Chopra; Dhingra, 2021). Compostos presentes na dieta, como fibras, lipídios e proteínas, podem interferir na absorção de polifenois, também reduzindo sua biodisponibilidade (Wang; Sang, 2019; Dei Cas; Ghidoni, 2019). Outro problema relacionado com estes metabólitos é o tempo de permanência no organismo, pois os mesmos apresentam meia-vida biológica curta, sendo excretados rapidamente através da urina ou fezes, diminuindo seu tempo de ação (Parisi et al, 2014).

RSV e CUR apresentam grandes limitações, principalmente relacionados à sua baixa solubilidade e permeabilidade, conforme mencionado anteriormente. Esses compostos são classificados pelo sistema de classificação biofarmacêutica (BCS) como moléculas das classes II e IV, respectivamente (Kapetanovic et al, 2010; Yang et al, 2007). Em meio básico, a ionização de grupos -OH é uma característica associada a muitos compostos fenólicos, como CUR e RSV. O pH elevado pode promover a desprotonação dos grupos -OH, formando íons fenóxido, que podem alterar a solubilidade e a reatividade dos compostos. No caso de CUR, a ionização pode favorecer a formação de complexos com metais reduzindo sua estabilidade (Wang et al, 2021). Para RSV, a ionização também pode influenciar sua atividade biológica, já que essa molécula eu seu estado ionizado pode interagir de maneira diferente com enzimas ou outros componentes bioativos no organismo (Zupančič; Lavrič; Kristl, 2015).

Outro fator importante que está diretamente associado a inativação de CUR e RSV, se trata da fotossensibilidade. Quando expostos à luz, especialmente à luz ultravioleta (UV), ambos podem sofrer degradação por isomerização – para formas estruturalmente alteradas, como por exemplo a conversão de *trans* para *cis* RSV; fotodegradação, ou degradação oxidativa, resultando na produção de radicais livres que acarretam em auto-oxidação, levando à perda de suas propriedades bioativas (Detoni et al, 2012). O processo de fotodegradação também pode resultar na formação de produtos de degradação que não possuem as mesmas atividades biológicas (Appendino et al, 2022).

De maneira geral, tanto CUR, quanto RSV são altamente suscetíveis à degradação quando expostos à luz, meios enzimáticos ou condições básicas. A estabilidade desses compostos é comprometida por fatores ambientais que podem alterar seu equilíbrio de ionização ou desencadear reações de oxidação e desidratação. Esses aspectos devem ser cuidadosamente considerados ao projetar formulações para a administração dessas moléculas. Essas características estão intrinsecamente associadas à redução de sua biodisponibilidade, o que resulta em um subaproveitamento de seus potenciais benefícios terapêuticos (Metzler et

al, 2013; Neves et al, 2013). Para superar essas limitações, torna-se necessário o desenvolvimento de tecnologias e sistemas inovadores que possam prolongar sua meia-vida biológica ou os protejam de fatores externos, ações estas que sido propostas pelo emprego da nanotecnologia (Meena et al, 2020).

Um grande número de evidencias científicas relatam a associação de CUR e RSV com sistemas nanoestruturados, dentre orgânicos, como nanocápsulas poliméricas e lipídicas (de Oliveira et al, 2022b), micelas (Katekar et al, 2020), nanoemulsões (Mousavi et al, 2022; Elbaset et al, 2022), ou inorgânicos, como o uso de estruturas a base de sílica (Jermy et al, 2022; Lin et a, 2021; Hadisoewignyo et al, 2018), nanopartículas de ferro (Fatemi et al, 2020), prata (Bhubhanil et al, 2021), ouro (Coglitore et al, 2018), e outros (Meena et al, 2020). A incorporação por estes sistemas permite modificar o estado físico-químico, proteger as moléculas de efeitos fisiológicos do organismo, proteger contra a fotodegradação, facilitar a permeação de barreiras naturais, além de favorecer a liberação e vetorização das substâncias pela associação a ligantes que sejam ativados mediante condições patológicas, como acidez e estresse oxidativo (Liu et al, 2024; Chen et al, 2020, Chaudhary et al, 2019).

3.2 Sílicas mesoporosas nanoestruturadas como nanocarreadores

As demandas por nanotecnologia na criação de sistemas capazes de otimizar a entrega de fármacos, ampliar suas aplicações ou atribuir funções específicas têm ganhado destaque crescente nos campos de pesquisa e desenvolvimento. A possibilidade de incorporar ou acoplar substâncias, seja no interior de seus núcleos ou poros, ou na superfície das partículas, permite alterar suas propriedades físico-químicas. Isso pode reduzir significativamente as limitações naturais de determinadas substâncias, conferindo-lhes novas características e possibilitando a descoberta de aplicações inovadoras, antes inimaginadas (Yamada et al, 2013). Entre essas tecnologias, destacam-se as partículas de sílica, cada vez mais aplicadas ao campo farmacêutico. Essas partículas, na forma de micro ou nano sistemas, possuem a capacidade de encapsular fármacos em sua estrutura, contribuindo para a melhoria da biodisponibilidade ou para a direcionar sua distribuição em locais específicos do organismo, promovendo resultados com aumento de eficiência (Knežević; Durand, 2015).

Os sistemas à base de sílica diferem em sua morfologia, o que está diretamente associado a suas funções. As formas comumente utilizadas incluem partículas não-porosas, caracterizadas por um núcleo sólido; partículas mesoporosas, que apresentam poros de tamanho específico distribuídos por toda a estrutura; partículas mesoporosas ocas, com um

núcleo vazio; e sistemas híbridos, que combinam núcleos e superfícies com diferentes níveis de organização estrutural, variando seu tamanho (Trewyn et al, 2007). Com relação a classificação das partículas mesoporosas, de forma geral, podem ser definidas como nanorreservatórios inorgânicos, à base de dióxido de silício (SiO_2) no estado amorfo, biocompatíveis ao organismo, que oferecem controle do formato e tamanho do poro, além de inúmeras possibilidades de rearranjo estrutural, permitindo funcionalidades específicas (Rastegari et al, 2021).

As sílicas mesoporosas (MS) apresentam diferentes tipos de arranjos de seus canais, por exemplo, SBA-15 – *Santa Barbara Amorphous* – (hexagonal), MCM-50 – *Mobil Composition Matter* ou *Mobil Crystalline Material* – (lamelar), KIT-6 – *Korea Advanced Institute of Science and Technology* – (micelar) e MCM-41 (hexagonal), entre outros, conforme ilustrado pela Figura 3. Essas diferentes estruturas impactam no volume de poro, na área superficial, na estabilidade estrutural, na homogeneidade das partículas, na capacidade de funcionalização e, principalmente, na difusão das moléculas incorporadas para um meio (Asasian-Kolur et al, 2023). Outras características, como o tamanho de poro (de 2 a 50 nm), garantem uma grande área superficial (maior que 700 $m^2\ g^{-1}$) e elevado volume de poro (acima de 1 $cm^3\ g^{-1}$), ideais para o acondicionamento de fármacos ou alta capacidade de carreamento (*drug loading*). Também promovem o aumento da solubilidade de substâncias, devido à sua capacidade de amorfização, além de serem produzidas à baixo custo, permitirem boa compatibilidade com organismos biológicos, proteção térmica dos ativos internamente incorporados, e a possibilidade de modulação da liberação de substâncias ativas e direcionamento para um sítio específico de ação, por meio da funcionalização (Castillo; Colilla; Vallet-Regí, 2017).

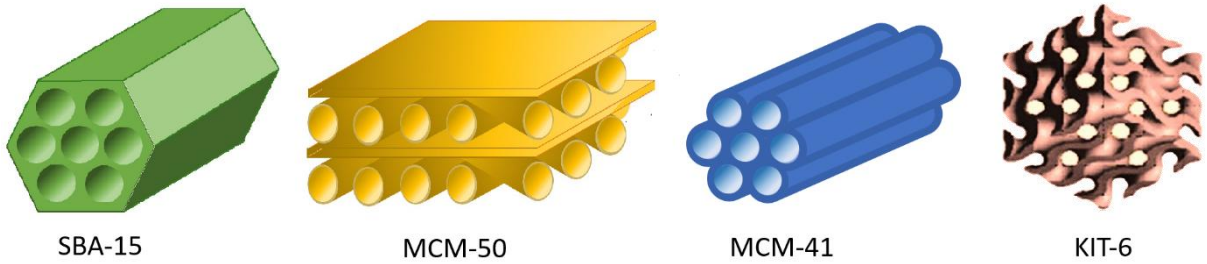


Figura 3. Diferentes estruturas de sílicas mesoporosas.

A síntese das MS ordenadas (Fig. 4) envolve a formação de uma rede inorgânica composta por tetraedros de silício ligados a quatro átomos de oxigênio, interconectados por

ligações de siloxanos (Si–O–Si). Além disso, a superfície dessas partículas apresenta grupos silanois (Si–OH) (Hoffman et al, 2006). A formação de partículas com um arranjo ordenado de poros ocorre a partir de precursores de sílica, como ortossilicato de tetraetila (TEOS), ortossilicato de tetrametila, tetrametoxivinilsilano, metassilicato de sódio ou ortossilicato de tetraquis(2-hidroxietil), em um meio com pH controlado. Essa síntese requer a presença de um agente direcionador de estrutura (geralmente um tensoativo aniônico ou catiônico), sendo conduzida sob temperatura controlada e finalizada com a remoção do tensoativo (Li et al, 2019).

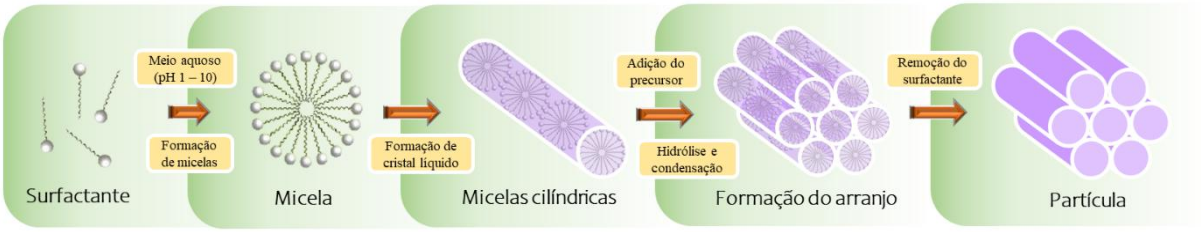


Figura 4. Esquema geral de síntese de partículas de MS ordenadas.

Um dos métodos de síntese amplamente utilizados é denominado método sol-gel (Fig. 4), que basicamente compreende duas etapas reacionais principais: **1.** hidrólise de um precursor de alcóxido de silício, resultando na geração de grupos silanois; e **2.** polimerização dos grupos silanois em ligações de siloxanos, promovendo a formação de aglomerados no estado de "sol". O gel é formado pelo espessamento do estado sol, decorrente da formação de uma rede tridimensional (Ciriminna et al, 2013).

Após a síntese dos carreadores, o próximo passo é determinar a forma de incorporação ou *drug loading* (DL) a ser utilizada. Diversos métodos são descritos na literatura, classificados em duas principais categorias: métodos que utilizam solventes e métodos a seco (Li et al, 2019). Nos métodos que empregam solventes, destacam-se: **1.** incorporação por adsorção: aplicável tanto a moléculas hidrofílicas quanto hidrofóbicas, consiste na adsorção dos fármacos por imersão das partículas em uma solução contendo o ativo, seguida de filtração e secagem do solvente (Shen et al, 2011); **2.** evaporação de solvente: similar ao método anterior, as partículas são adicionadas a uma solução contendo o fármaco, porém o solvente é rapidamente evaporado, promovendo a incorporação do ativo (Wang et al, 2015); **3.** fluido supercrítico: neste método, os ativos são solubilizados em um gás (geralmente CO_2), que devido à sua baixa tensão interfacial, permite que as moléculas difundam para os poros das MS (Ahean; Crean; Ryan, 2012); **4.** Umidade incipiente: envolve a adição controlada

(gota a gota) de uma solução do ativo sobre uma quantidade previamente conhecida de partículas. As moléculas são incorporadas por capilaridade, à medida que a solução penetra nos poros. Este método é simples, reduz o uso de solventes e apresenta boa eficiência, sendo considerado como um dos mais populares para incorporação de moléculas (Mallaerts et al, 2008).

Métodos que não utilizam solventes também podem ser empregados para a incorporação de ativos nas sílicas mesoporosas. No entanto, uma desvantagem significativa desses métodos é a utilização de temperatura, que pode acarretar na degradação de moléculas sensíveis. Entre os principais exemplos, destacam-se: **1.** incorporação pelo ponto de fusão: consiste no aquecimento do ativo até seu ponto de fusão, permitindo sua difusão para os poros das partículas (McCarthy et al, 2016); **2.** uso de radiação de micro-ondas: utiliza o aquecimento controlado por um sistema de *feedback*, que permite a difusão dos ativos para os poros de forma eficiente (Waters; Bedford, Parkes, 2011); **3.** co-moagem e mistura física: baseia-se em processos mecânicos de mistura, nos quais as moléculas são incorporadas aos poros ou aderem à superfície das partículas devido ao impacto e atrito gerados durante o processamento (Willart; Descamps, 2008; Hampsey et al, 2004). Além desses, outros métodos, como o enxerto químico ou a síntese conjugada, também têm se mostrado eficazes. O método de enxerto químico permite a incorporação dos ativos por meio de ligações covalentes às paredes das sílicas, utilizando grupos funcionais específicos. Já na síntese conjugada, os ativos são incorporados diretamente durante a formação das partículas, garantindo um carregamento eficiente e estável (Trzeciak et al, 2021).

A escolha do método de incorporação depende diretamente das características da molécula empregada. Produtos naturais, por exemplo, são conhecidos por sua alta instabilidade no organismo, o que exige um sistema capaz de protegê-los e melhorar suas propriedades físico-químicas (Atanasov et al, 2021). Nesse quesito, as partículas de MS demonstram grande eficiência em resguardar moléculas bioativas. Sua estrutura porosa oferece um ambiente protetivo para os compostos, além de possibilitar o uso de técnicas que criam barreiras contra agentes imunológicos. Essas barreiras podem ser obtidas por meio de estratégias como funcionalização, recobrimento superficial ou utilização de *pore gates*. Tais abordagens tornam as MS uma alternativa viável e promissora como carreadores em sistemas de entrega de substâncias bioativas (Catillo; Lozano; Vallet-Regí, 2020).

3.2.1 Impacto da solubilidade no carreamento de produtos naturais

Estima-se que cerca de 40% dos fármacos disponíveis no mercado enfrentam problemas relacionados à baixa solubilidade (Merisko-Liversidge; Liversidge, 2008). No caso dos produtos naturais, essa porcentagem é ainda maior, devido à sua instabilidade fisiológica frente ao organismo e, principalmente, à baixa solubilidade em água. Esses fatores são os principais responsáveis por limitar o uso desses compostos como alternativas clínicas viáveis no cenário atual. Essa realidade ressalta a importância do desenvolvimento e aplicação de tecnologias que melhorem as propriedades de moléculas farmacologicamente relevantes. A descoberta de novos alvos terapêuticos, por si só, não é suficiente para superar as limitações frequentemente associadas aos produtos naturais, reforçando a necessidade de estratégias que viabilizem seu uso clínico (Atanasov et al, 2021; Brough; Williams, 2013).

As moléculas tendem a se organizar em uma rede tridimensional altamente ordenada, mantida por fortes interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio e forças de *Van der Waals*, formando uma estrutura cristalina, resultante do processo denominando cristalinidade. Esse estado confere diversas vantagens, como maior estabilidade térmica e química, redução da capacidade higroscópica, melhor definição de propriedades físico-químicas, maior grau de pureza e menor ocorrência de interações indesejadas (Laitinen et al, 2013). Apesar dessas vantagens, para moléculas biologicamente ativas, o custo associado a este estado é a redução da solubilidade, prejudicando sua biodisponibilidade. Em contraste, formas amorfas, apresentam uma estrutura desordenada e maior energia livre em comparação à forma cristalina. Pelo motivo de interações intermoleculares menos intensas e regulares, as moléculas na forma amorfa se desprendem mais facilmente ao entrar em contato com um solvente (Jennotte et al, 2020). Assim, compostos amorfos, por possuírem maior energia livre, apresentam uma maior tendência a se dissolverem para alcançar um estado mais estável. Isso ocorre sem a necessidade de superar a energia da rede cristalina, facilitando o rompimento de sua estrutura e promovendo uma solubilidade superior (Koch et al, 2022).

Como descrito anteriormente, as partículas de MS possuem uma grande área superficial e um elevado volume de poros, características que favorecem a dispersão das moléculas incorporadas e dificultam sua organização em estruturas cristalinas (Castillo; Colilla; Vallet-Regí, 2017). Dessa forma, os poros tendem a acomodar as moléculas no estado amorfo, o que contribui significativamente para o aumento de sua solubilidade (Le et al, 2019). Esse fenômeno físico associado às partículas de sílica mesoporosa tem sido comprovado por estudos de caracterização. Técnicas como calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análises de difração de raios X, têm demonstrado de maneira consistente

o estado amorfo das substâncias incorporadas. Esse estado desordenado resulta em aumento da taxa de dissolução compostos avaliados (Lehto; Riikonen, 2014; Thomas et al, 2010).

3.3 Impressão 3D na produção de medicamentos personalizados

Formas farmacêuticas estão em constante evolução em decorrência do avanço nas técnicas empregadas na atualidade. A busca por melhorar propriedades físico-químicas de substâncias, em conjunto com a otimização de doses mais seguras na terapia medicamentosa, principalmente quando esta exige tratamento a longo prazo, estabeleceu o conceito de medicina personalizada. Reconhecer as características individuais de cada paciente demanda estratégias de adaptação de dose, forma farmacêutica, e/ou modificação de parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos de uma determinada substância (Trendfield et al, 2018). A idade e o peso são características individuais que afetam dados de excreção renal e metabolismo, por exemplo, em pacientes acima de 50 anos, onde a eliminação renal decai 25%, alterando a permanência de fármacos no organismo. Ainda, alterações genéticas podem ocasionar ausência de enzimas fundamentais para metabolização de ativos e a existência de comorbidades exige cuidados, principalmente em decorrência da possibilidade de interação medicamentosa (Goyanes et al, 2015).

Dentre as tecnologias exploradas na medicina personalizada, a impressão 3D se destaca pela a obtenção de formas farmacêuticas customizadas. Sua aplicação consiste em um processo de construção de formas tridimensionais, por meio de diferentes técnicas, a partir de um software e desenho digital, onde ocorre a deposição de várias camadas de um material (Pandey et al, 2020). A ideia do processo por impressão 3D surgiu em meados dos anos 70 como uma alternativa para criação de objetos a base de plásticos e metais, por um processo de deposição de camadas de pós (Liang et al, 2018). Nos anos 80 foram desenvolvidas técnicas, atualmente disponíveis comercialmente, como a estereolitografia (SLA), baseada na foto polimerização de resinas por luz ultravioleta; e a técnica de modelagem por deposição fundida (FDM), a base de polímeros termoplásticos. Apenas nos anos 90 foram patenteadas técnicas para construção de materiais pela combinação de materiais pulverizados, ligados entre si, em uma determinada geometria (Jamróz et al, 2018). Nos últimos anos, o aprimoramento das técnicas vem crescendo, permitindo aplicabilidade para diversas áreas, principalmente no campo da medicina com a produção de materiais implantáveis e na área farmacêutica pelo desenvolvimento de medicamentos personalizados (Goyanes et al, 2017).

Diversas formas farmacêuticas têm sido produzidas por impressão 3D, como comprimidos (*printlets* ou imprimidos), pastilhas orodispersíveis, filmes tópicos, dispositivos bucais, imprimidos de liberação imediata, imprimidos de liberação prolongada, entre outras (Katakam et al, 2015). Algumas das técnicas utilizadas envolvem FDM, estereolitografia (SLA), extrusão de semissólidos (SSE), impressão por jato de tinta térmico (TIJ) e sinterização seletiva a laser (SLS). As formas 3D obtidas podem permitir melhor deglutição em função da suavização de bordas ou pela forma geométrica feita sob medida, além de possibilitar a customização da cor, da concentração exata necessária a ser administrada, facilitando a adesão, principalmente de usuários em polifarmácia (Ilyés et al, 2019).

No ano de 2015 o órgão regulamentador americano, o FDA (Food and Drug Administration), aprovou o primeiro medicamento produzido por impressão 3D. O Spritam®, (Aprecia Pharmaceuticals), é um anticonvulsivante voltado para crises epiléticas parciais e generalizadas, impresso em leito de pós (drop on solid), podendo conter até 1 g de levetiracetam, facilitando a rápida desintegração do comprimido com quantidade mínima de saliva. Em paralelo, vários estudos científicos têm descrito o desenvolvimento de medicamentos por impressão 3D, como por exemplo, comprimidos contendo isoniazida e rifampicina em uma mesma forma (Genina et al, 2017), implantes subcutâneos de ibuprofeno (Stewart et al, 2020), imprimidos contendo dexametasona (Dos Santos et al, 2021; Dos Santos et al, 2023), filmes de triancinolona acetonida carreada por nanopartículas de MS (Schmidt et al, 2022), filmes contendo nanopartículas de sílica mesoporosa carreadas com clobetasol (de Oliveira et al, 2022), imprimidos contendo nanocápsulas de CUR e RSV (de Oliveira et al, 2022b) e imprimidos de deflazacorte (Beck et al, 2017), dentre outros.

Formas farmacêuticas 3D podem alcançar melhores propriedades mecânicas comparado as formulações convencionais, além de alta estabilidade devido a composição polimérica requerida em alguns processos, como por exemplo a impressão por FDM (Fig. 5). O emprego de polímeros hidrofóbicos, como PCL [poli(ε-caprolactona)] e PLA (ácido polilático); e polímeros hidrossolúveis, como HPC (hidroxipropil celulose), PEG (polietilenoglicol), PEO (óxido de polietileno) e PVA (álcool polivinílico), possibilitam modificar a liberação de fármacos associados com suas matrizes (Pandey et al, 2020). Além de polímeros, plastificantes (trietil citrato, sorbitol), lubrificantes (estearato de magnésio, talco) e formadores de canal (manitol), podem ser adicionados às formulações, objetivando otimizar o processo de impressão (Goyanes et al, 2016).

A técnica de impressão 3D por FDM se tornou popularmente conhecida por conta de seu baixo custo e praticidade nas modelagens, após a queda de sua patente em 2009. As

etapas da FDM, conforme demonstrado pela Figura 5, iniciam com a projeção da forma tridimensional feita em desenho mecânico computadorizado em CAD definindo a geometria da forma. A cabeça de impressão é abastecida por filamentos poliméricos, que são aquecidos a uma temperatura suficiente para sua fusão, ocorrendo a deposição do material em uma plataforma, através de um bico de impressão com diâmetro conhecido. A cabeça se movimenta nos eixos X e Y, caracterizando a largura e comprimento e a plataforma no eixo Z, determinando a altura da forma projetada (Cunha-Filho et al, 2017).

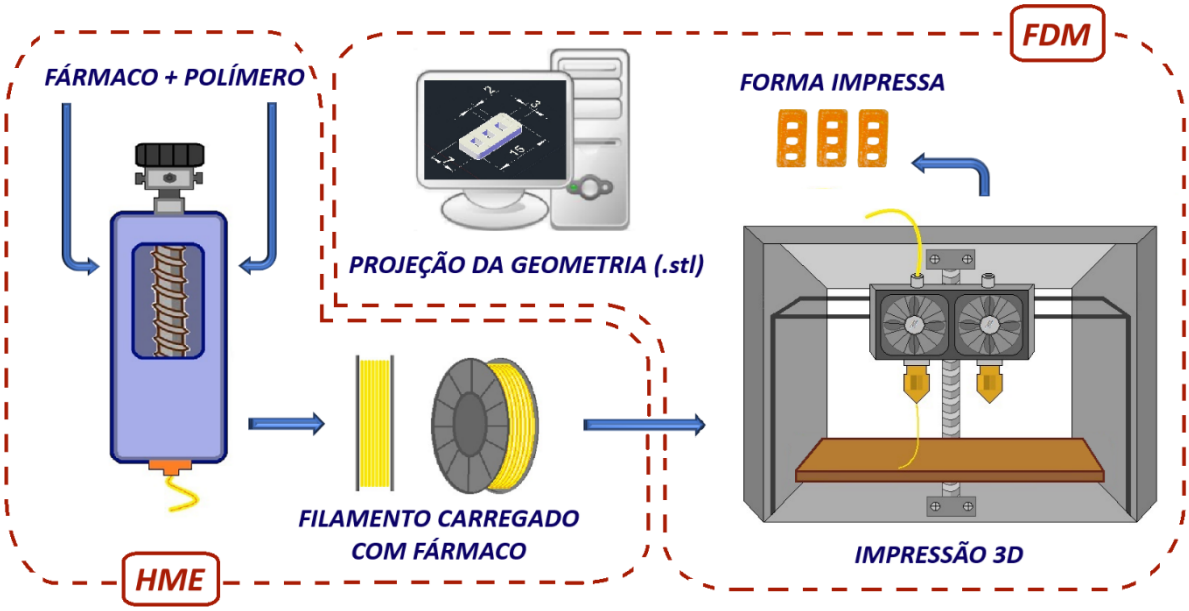


Figura 5. Design de processo impressão 3D: HME e FDM.

Uma problemática acerca do processo da FDM tem sido a escassez de filamentos apropriados para o uso farmacêutico, o que impulsionou pesquisas para o desenvolvimento de novos materiais com características biodegradáveis ou biocompatíveis, empregando a técnica de extrusão a quente ou *Hot-Melt Extrusion* (HME). Esta técnica consiste em realizar a fusão de diversos componentes, inclusive a adição de um fármaco na mistura, objetivando a produção de um filamento adequado e biocompatível, para utilização na impressão de formas sólidas, na sua grande maioria, comportando uma substância terapêutica (Genina et al, 2017).

O filamento obtido pelo processo de HME (Fig. 5) resulta do abastecimento de uma mistura de polímeros, plastificantes e lubrificantes, homogeneizados, selecionados quanto ao seu tamanho de partícula em suas proporções necessárias, que são totalmente ou parcialmente fundidos, em uma temperatura dependente da natureza dos componentes. A mistura passa por um parafuso condutor em um canal aquecido, onde é fundida, sendo pressionada até a saída

da extrusora contra um bico extrusor, originando o filamento, com diâmetro específico. Quando há carregamento de fármacos na forma, ele pode ocorrer de duas maneiras: junto a mistura de pós na fusão dos próprios filamentos, ou por impregnação dos filamentos imerso em uma solução contendo o fármaco solubilizado ou disperso (Goyanes et al, 2015).

3.4 Microagulhas como dispositivos para aplicação de fármacos

A ampla variedade de tecnologias disponíveis na área farmacêutica tem impulsionado o desenvolvimento de sistemas capazes de superar barreiras naturais do organismo, permitindo uma entrega eficiente de fármacos. Além da impressão 3D, a descoberta e produção de microagulhas (MN), representaram avanços significativos na área da saúde. Desde o início do século XXI, o desenvolvimento e a pesquisa em microagulhas têm alcançado progressos notáveis, possibilitando sua integração em terapias clínicas e seu uso no dia a dia das pessoas por meio de dispositivos acessíveis e eficazes que utilizam a via transdermal como alvo de entrega (Dragicevic; Maibach, 2018).

Ao abordar a via transdérmica, é fundamental destacar que a pele é o maior órgão do corpo humano, cobrindo aproximadamente 2 m² de área. Ela desempenha uma função primária de proteção, atuando como uma barreira essencial para a saúde do organismo (Liu; Pharr; Salvatore, 2017). Além de mitigar traumas e choques mecânicos, a pele regula a temperatura corporal, impede a entrada de xenobióticos e micro-organismos invasores, evita a perda excessiva de água e é responsável por transmitir sensações térmicas, como frio e calor, consolidando-se como uma das estruturas mais vitais do corpo humano. Entretanto, essa constante exposição a fatores externos também torna a pele suscetível a diversas afecções e distúrbios, que podem gerar problemas de saúde pública com consequências fisiológicas, psicológicas e sociais significativas (Qu et al, 2022). Essa realidade reforça a importância de investir em pesquisas voltadas ao desenvolvimento de dispositivos, fármacos e terapias inovadoras que visem melhorar as condições relacionadas às doenças de pele.

Nesse sentido, as microagulhas (MN) são classificadas como dispositivos indolores compostos por uma série de agulhas de dimensões micrométricas, com comprimentos variáveis, capazes de comportar e liberar substâncias terapêuticas. Uma de suas principais vantagens é a capacidade de atravessar o estrato córneo da pele – uma barreira protetora com espessura de aproximadamente 20 a 30 µm, que impede a passagem da maioria das moléculas disponíveis (van Smeden et al, 2014). As MN, além de atravessarem facilmente essa barreira, são capazes de alojar em suas pontas ativos de alto peso molecular, superando um dos

maiores desafios na permeação cutânea devido ao tamanho das moléculas. Outra característica notável desses dispositivos é a capacidade de controlar a exposição sistêmica, permitindo que o tratamento atue localmente, reduzindo potenciais efeitos colaterais associados à distribuição sistêmica (Aung et al, 2023).

MN são dispositivos sólidos formados por matrizes de diferentes materiais, definidos de acordo com a técnica empregada em sua confecção. Essa técnica determina características como geometria, formato, tamanho das pontas e o material da matriz, além de levar em consideração o ativo a ser incorporado. As MN podem ser subdivididas em categorias com base na composição da matriz e no método de produção. No que diz respeito à forma de liberação, são classificadas de quatro maneiras: *Poke and patch*, *Poke and release*, *Coat and poke* e *Poke and flow* (Guillot et al, 2020) (Fig. 6).

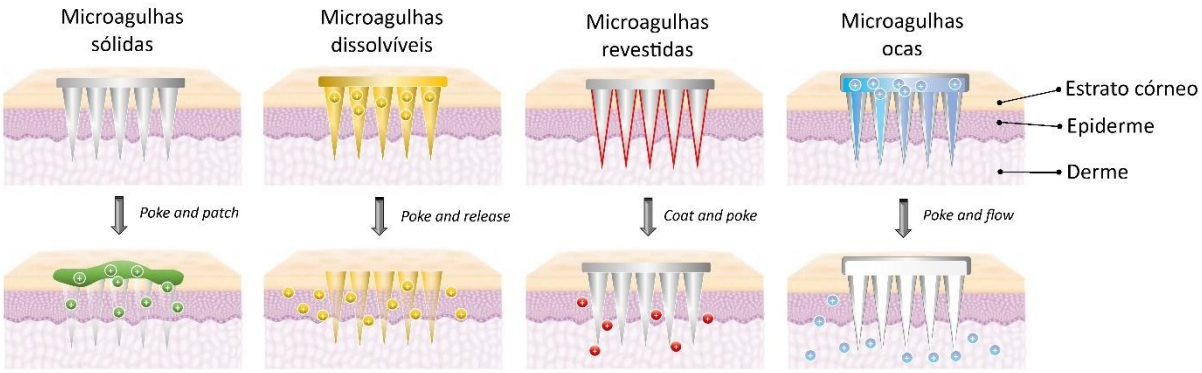


Figura 6. Tipos de microagulhas e formas de liberação.

MN sólidas utilizadas para o método de *Poke and patch* permitem a criação de microcanais na pele, onde um adesivo contendo o ativo é aplicado sobre a área tratada. Esta técnica geralmente conta com matrizes mais sólidas e pouco solúveis, devido ao dispositivo necessitar de elevada dureza e resistência para executar a perfuração (Gupta et al, 2011). MN dissolvíveis são bastante utilizadas, devido a rápida dissolução da matriz na pele. Esta forma utiliza o método de *Poke and release*, mantendo os ativos dissolvidos na epiderme e derme, facilitado pelas bases poliméricas altamente hidrossolúveis, como polivinil pirrolidona (PVP) e álcool poli vinílico (PVA) (Ito et al, 2006). MN revestidas são utilizadas para a entrega de agentes imunizantes através do revestimento das pontas com as substâncias ativas (*Coat and poke*). Geralmente são sólidas e necessitam permanecer em contato com a pele por determinado tempo para que o revestimento seja integralmente liberado. Uma das desvantagens gerais das MN está no baixo drug loading que estes dispositivos comportam, em razão da pequena área de superfície das matrizes. Para a forma *Coat and poke*, esta não é uma

desvantagem, devido a baixa concentração necessária de agentes imunizantes (Chen et al, 2017). Por fim, as MN ocas, consistem em dispositivos resistentes compostos por canais que permitem abrigar soluções ou hidrogéis de formulações com ativos. A forma de liberação neste método, denominada *Poke and flow*, garante que o fármaco atinja camadas mais profundas da pele até a liberação completa. No entanto, o dispositivo necessita estar em contato por longos períodos na pele, podendo gerar inflamações e irritações locais (Norman et al, 2013).

De maneira geral moléculas com baixo peso molecular, baixo índice de ionização e Log P > 5 ou < -1, tendem a apresentar limitações quanto a permeação pela pele, reduzindo drasticamente sua biodisponibilidade. Moléculas geralmente aprovadas pelo FDA para uso humano tópico ou transdérmico, exibem baixo peso molecular e lipofilicidade, além de uma potência relativamente alta, exigindo assim doses baixas (Sartawi et al, 2022). Por esta razão, MN são cada vez mais exploradas, pois oferecem a oportunidade de investigação de novos alvos, quebrando as limitações naturais de muitos compostos, permitindo que novas e melhores ações sejam exploradas para o tratamento de afecções da pele (Demartis et al, 2023).

4. CAPÍTULO I. Curcumin and resveratrol loaded in nanostructured mesoporous silica as a promising delivery system in Inflammatory Bowel Disease

4.1 Artigo

A utilização de partículas de sílica mesoporosa carreadas com compostos bioativos tem despertado crescente interesse na pesquisa científica, especialmente no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada para aplicação terapêutica.

Este capítulo apresenta a síntese e caracterização de partículas de sílica mesoporosa carregadas com resveratrol ou curcumina, dois polifenóis amplamente reconhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Compreende o conteúdo descrito entre as páginas 57 a 76, que foi publicado em periódico científico. O estudo explora a potencialidade dessas formulações como alternativa inovadora para o tratamento da colite ulcerativa, uma doença inflamatória intestinal crônica, utilizando um modelo animal experimental. A redação deste capítulo segue o formato de artigo científico para submissão em periódico especializado, refletindo a relevância e o rigor metodológico do trabalho realizado.

Este artigo está publicado no peródico científico *Journal of Drug Delivery Science and Technology* (Fator de impacto, 2025: 4,9).

Stein R, Martinez-Navarrete M, Leão AP, Melero A, Buchner S, Benvenutti EV, Deon M, Beck RCR, Guillot AJ. Curcumin and resveratrol loaded in nanostructured mesoporous silica as a promising delivery system in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**. 2025; 112. DOI: 10.1016/j.jddst.2025.107262.

Journal of Drug Delivery Science and Technology 112 (2025) 107262

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Drug Delivery Science and Technology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jddst

Curcumin and resveratrol loaded in nanostructured mesoporous silica as a promising delivery system in Inflammatory Bowel Disease

Renan Stein [a,b], Miquel Martínez-Navarrete [c], Ana Paula Leão [a,b], Ana Melero [c], Silvio Buchner [d], Edilson Valmir Benvenutti [e], Monique Deon [f], Antonio José Guillot [c,*], Ruy Carlos Ruver Beck [a,b,**]

[a] Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, Porto Alegre, 90610-100, RS, Brazil
[b] Laboratório de Nanocarreadores e Impressão 3D em Tecnologia Farmacêutica (Nano3D), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, 90610-100, RS, Brazil
[c] Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Parasitology, University of Valencia, Ave. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100, Burjassot, Valencia, Spain
[d] Instituto de Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 91501970, RS, Brazil
[e] Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 91501970, RS, Brazil
[f] Departamento de Farmacociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, 90050170, RS, Brazil

ARTICLE INFO

Keywords:
Mesoporous silica
Curcumin
Resveratrol and ulcerative colitis

ABSTRACT

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease that significantly impacts mortality and morbidity worldwide. Unfortunately, there is no current curative treatment for this condition. Consequently, it is important to explore alternative treatment approaches. Polyphenols like resveratrol (RSV) and curcumin (CUR) could be good treatment candidates, due their pharmacological properties, such as strong antioxidant and anti- inflammatory activities. Despite their benefits, these compounds suffer from low solubility and intestinal permeability, resulting in their limited use in current therapies. In order to overcome the physico-chemical issues surrounding RSV and CUR, this work aims to encapsulate them in mesoporous silica particles (MS) as a strategy to improve their performances in the colitis treatment, using a mouse induced colitis model. The particles were in-house synthesised using tetraethyl orthosilicate (TEOS). RSV and CUR were successfully encapsulated separately into MS particles (drug loading 19 %). Mice were induced to UC using 3 % dextran sodium sulphate (DSS) added to the animals' water. The animals were treated for 7 days with sulfasalazine (100 mg/kg), free polyphenols (40 mg/kg), MS-CUR and MS-RSV (200 mg/kg) and blank particles (200 mg/kg). At the end of the treatments the colons were measured and their homogenates submitted to cytokines evaluation and histological analysis. Encapsulation in MS showed partial amorphization of polyphenols, which contributed to an increase in their solubility. The encapsulated polyphenols maintained the colon length/weight ratio in the animals, unlike free polyphenols ($p < 0.05$). In the same way, they were able to reduce the interleukins IL-1β and IL-6 ($p < 0.05$). These findings indicate that MS particles loaded with RSV and CUR are suitable for treating UC by reducing local inflammation.

1. Introduction

Ulcerative colitis (UC) is a complex and persistent Inflammatory Bowel Disease that occurs mainly due to a disorder of the epithelial barrier and immune responses, affecting 5 million people around the world [1]. Categorised as a chronic colonic condition, it mostly affects the descending colon, causing local irritation and inflammation, leading to moderate-to-severe symptoms like haematochezia, diarrhoea and abdominal pain [2]. Most cases of UC originate in the rectum and can progress throughout the colon. However, in some cases of proctitis, and left-sided colitis, there may be also an inflamed region near the entrance to the colon known as the caecum [3].

UC is a multifactorial disease without a fully understood origin, in which several extrinsic and intrinsic factors interact, including genetic

* Corresponding author. Department of Pharmacology, University of Valencia, Ave. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100, Burjassot, Valencia, Spain.
** Corresponding author. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga 2752, Bairro Santana CEP, 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil.
E-mail addresses: antonio.guillot@uv.es (A.J. Guillot), ruy.beck@ufrgs.br (R.C.R. Beck).

https://doi.org/10.1016/j.jddst.2025.107262
Received 14 January 2025; Received in revised form 18 June 2025; Accepted 8 July 2025
Available online 9 July 2025
1773-2247/© 2025 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

5. CAPÍTULO II. 3D Printed Poly(E-caprolactone) Implants containing Polyphenols loaded in Nanostructured Mesoporous Silica: tailoring the prolonged *in vitro* release behavior

5.1 Apresentação

O Capítulo II foca na aplicação inovadora de polifenóis, como resveratrol e curcumina, incorporados a partículas nanoestruturadas de sílica mesoporosa, para o desenvolvimento de implantes personalizados por meio da tecnologia de impressão 3D. Este trabalho representa um avanço significativo na integração de materiais bioativos e métodos de fabricação de precisão, buscando ampliar as possibilidades terapêuticas em diversas áreas da medicina regenerativa. Este estudo se trata também de uma continuidade do artigo apresentado no Capítulo I, o qual descreve a metodologia detalhada de síntese e caracterização das partículas de sílica mesoporosa utilizadas como base para esta pesquisa.

Os resultados deste capíto estão apresentados na forma de manuscrito, disponibilizados na versão completa desta tese, que compeende o texto descrito entre o intervalo das páginas 81 a 113, suprimido nesta versão parcial, por se tratar de um material que será submetido a publicação em periódico científico.

5.2 Manuscrito

3D Printed Poly(E-caprolactone) Implants containing Polyphenols loaded in Nanostructured Mesoporous Silica: tailoring the prolonged *in vitro* release behavior

Renan Stein[1,4]; Monique Deon[2,4]; Silvio Buchner[3]; Ruy Carlos Ruver Beck[1,4,*]

[1] Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, Porto Alegre, 90610-100, RS, Brazil;

[2] Departamento de Farmacociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

[3] Programa de Pós-graduação em Ciências dos Materiais, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil;

[4] Laboratório de Nanocarreadores e Impressão 3D em Tecnologia Farmacêutica (Nano3D), faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

* Corresponding author: Prof. Dr. Ruy Carlos Ruver Beck

Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. Av. Ipiranga 2752, Bairro Santana CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brazil.

Phone: + 55 51 3308-2102 E-mail: ruy.beck@ufrgs.br

6. CAPÍTULO III. Development, Characterization, and Pre-clinical Studies of Dissolving Microneedles Loaded with Polyphenols Encapsulated in Nanostructured Mesoporous Silica

6.1 Apresentação

O Capítulo III traz uma abordagem promissora no campo da liberação transdérmica de fármacos, utilizando polifenóis como resveratrol e curcumina, incorporados em partículas nanoestruturadas de sílica mesoporosa, para a fabricação de microagulhas. O objetivo principal é avaliar a atividade anti-inflamatória dessas formulações em modelos *in vivo* de indução de dermatite atópica, explorando seu potencial terapêutico em condições inflamatórias. Este estudo busca consolidar avanços técnicos e científicos, ampliando as perspectivas de aplicação de polifenóis em dispositivos médicos inovadores.

Os resultados deste capíto estão apresentados na forma de manuscrito, disponibilizados na versão completa desta tese, que compeende o texto descrito entre o intervalo das páginas 119 a 148, suprimido nesta versão parcial, por se tratar de um material que será submetido a publicação em periódico científico.

6.2 Manuscrito

Development, Characterization, and Pre-clinical Studies of Dissolving Microneedles Loaded with Polyphenols Encapsulated in Nanostructured Mesoporous Silica

Renan Stein[1,4]; Miquel Martinez-Navarrete[2]; Monique Deon[3,4]; Ana Melero[2]; José Antonio Guillot[2*], Ruy Carlos Ruver Beck [1,4]

[1] Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Ipiranga, 2752, Porto Alegre, 90610-100, RS, Brazil;

[2] Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Parasitology, University of Valencia, Ave. Vicent Andrés Estellés s/n, 46100 Burjassot, Valencia, Spain;

[3] Departamento de Farmacociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil;

[4] Laboratório de Nanocarreadores e Impressão 3D em Tecnologia Farmacêutica (Nano3D), faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

***** Corresponding author: Prof. Dr. José Antonio Guillot.

Department of Pharmacology, University of Valencia, Ave. Vicent Andr´es Estell´es s/n, 46100 Burjassot, Valencia, Spain.

Phone: + 34 650 25 31 36, e-mail: antonio.guillot@uv.es.

7. CAPÍTULO IV

7.1 Apresentação

Este capítulo apresenta a investigação do potencial anticonvulsivante de partículas de sílica mesoporosa carregadas com resveratrol e curcumina, administradas por via intraperitoneal em ensaio biológico. O estudo explorou a capacidade dessas formulações em modular crises convulsivas, considerando as propriedades neuroprotetoras e antioxidantes dos polifenóis utilizados. Embora os resultados obtidos tenham sido parcialmente favoráveis, eles fornecem *insights* relevantes para ajustes metodológicos e otimizações futuras. A redação deste capítulo segue o formato de relatório científico, refletindo a necessidade de relatar com precisão os achados e apontar direções para estudos subsequentes.

7.2 Introdução

A epilepsia é um termo utilizado para definir uma condição patológica caracterizada pela ocorrência de despolarizações neuronais episódicas, de origem não totalmente compreendida. Seu impacto na sociedade atinge aproximadamente 1% da população mundial (78 milhões de pessoas), variando sua distribuição entre os diferentes continentes (WHO, 2019; Dharani et al, 2019).

Os episódios de convulsões levam o indivíduo a perder o controle do corpo, resultando em abalos violentos e periódicos. Esse fenômeno não apenas representa uma ameaça para a saúde do próprio portador, mas também pode representar um perigo para a segurança de outras pessoas, como, por exemplo, em situações de trânsito. Neste sentido, a tratamento e controle de crises epiléticas se torna importante, podendo ser realizado de forma cirúrgica, ou na maior parte dos casos, medicamentosa (Keppel Hesselink, 2018). Embora ainda não haja um modelo ideal de fármaco que previna completamente os processos convulsivos, ou que possua um baixo índice de efeitos adversos (gradualmente aumentados pela cronicidade da doença), novos protótipos estão sendo constantemente estudados e testados clínica e pré-clinicamente (Dhir et al, 2020).

Neste aspecto, a busca por novos fármacos candidatos ao tratamento de patologias como a epilepsia, tem sido um aspecto estudado na contemporaneidade. Dentre o rol de substâncias pesquisadas, o interesse por medicamentos de origem natural apresenta crescente procura por seu apelo não sintético e aceitação (Atanasov et al, 2015).

Curcumina e resveratrol são produtos naturais conhecidos com atividades farmacológicas fortemente estabelecidas pela literatura. Sendo moléculas de caráter lipofílico, podem permear a barreira hematoencefálica e exercer efeitos no SNC. Inúmeros são os estudos envolvendo a aplicação desses polifenois com ação farmacológica sobre a epilepsia (Wang et al, 2019; Zhu et al, 2015; Chaudhary et al, 2019; Wu et al, 2009). Outros estudos avaliaram a ação neuroprotetora destes ativos, reduzindo o número de mortes de células neuronais, além das próprias crises convulsivas onde o estresse oxidativo, causado por processos neurodegenerativos provenientes de sucessivas crises epiléticas, pode ser evitado por uso dessas moléculas, agindo assim, como promotores de saúde e bem-estar na prevenção de eventos convulsivos de maior grau (Meng et al, 2014; Matteucci et al, 2011).

No entanto, características como baixa solubilidade e permeação revelaram-se limitadores do potencial farmacológico destas substâncias, uma vez que resultam em redução de sua biodisponibilidade (Drion et al, 2018). Por este motivo, o emprego de técnicas que

busquem otimizar sistemas e melhorar propriedades físico-químicas de ativos são alvos científicos de diversos núcleos de pesquisa. A apropriação e utilização da nanotecnologia para estes fins, vem sendo cada vez mais integrada em trabalhos. Nesta perspectiva, as partículas de sílica mesoporosa nanoestruturada (MS) tem crescido na área farmacêutica com aplicabilidade voltada para agentes promotores de melhora na solubilidade, permeação e distribuição fisiológica de ativos (Rastegari et al, 2021).

As MS são consideradas nanorreservatórios à base de dióxido de silício, sendo biologicamente inertes e seguras para uso no corpo humano (Deng et al, 2021; Hagman et al, 2020). Suas características incluem tamanho de poro variando de 2 a 50 nm, o que oferece vantagens como aumento da solubilidade de medicamentos, grande área de superfície, alta capacidade de transporte de medicamentos, eficiência de custos, compatibilidade com sistemas biológicos, proteção térmica contra degradação e liberação controlada de medicamentos (Sivamahuthi et al, 2023). Dessa forma, o presente estudo buscou otimizar propriedades físico-químicas do resveratrol e da curcumina por meio da sua incorporação em partículas inorgânicas de MS. Essas formulações foram posteriormente caracterizadas e aplicadas em um modelo *in vivo* de crises convulsivas induzidas por pentilenotetrazol.

7.3 Materiais e métodos

7.3.1 Materiais

Curcumina (CUR), ortossilicato de tetraetila 98% (TEOS), brometo de hexadeciltrimetilamônio (CTAB), acetona, polissorbato 80 (Tween 80), etanol, pentilenotetrazol (PTZ), fenobarbital (FEN) e ácido trifluoroacético foram adquiridos da Sigma-Aldrich (São Paulo, Brasil). Resveratrol (RSV) foi adquirido da Purifarma (São Paulo, Brasil). A amônia em solução (28%) foi adquirida da Quimex (Uberaba, Brasil). Acetonitrila / metanol de grau HPLC foram adquiridos da Merck (Darmstadt, Alemanha). Todos os outros produtos químicos e solventes eram de qualidade analítica e foram utilizados conforme recebidos.

7.3.2 Incorporação de RSV e CUR às MS

A síntese das partículas de MS ocorreu de acordo com o método sol-gel (Grün et al, 1999). Após a síntese, a incorporação de RSV e CUR nas partículas de MS foi realizada pelo

método de impregnação por umidade incipiente (Li et al, 2019). Para isso, foram preparadas soluções mistas de etanol e acetona (50:50) contendo 40 mg/mL de cada composto, separadamente. Cada solução (600 µL) foi adicionada a partículas de MS previamente secas (100 mg), individualmente, para obter uma carga de fármaco de 19,35% (p/p). Os sólidos foram mantidos a 50 °C por 24 h para evaporação do solvente, armazenados em um dessecador para controle de umidade e denominados MS-CUR e MS-RSV.

7.3.3 Animais

Os animais escolhidos para o procedimento foram ratos Wistar, machos com 30 dias de vida, pesando entre 150 e 180 g. Os animais tiveram livre acesso a água e ração, permanecendo em caixas separadas acrescidas de enriquecimento ambiental (4 animais por caixa), contendo maravalha, com limpeza regular. Durante toda permanência no biotério, tiveram umidade e temperatura controladas, bem como ciclos claro e escuro a cada 12 h.

7.3.4 Atividade anticonvulsivante in vivo com indução por PTZ

Os experimentos realizados nesta sessão passaram por avaliação do Comitê de Ética e aprovados sob protocolo CEUA 3478171122. Os animais receberam tratamentos via intraperitoneal em duas doses diferentes por partícula (10 e 100 mg/kg, via i.p), em duas frequências, sendo uma administração dita como tratamento agudo (Ac) (1 h antes da indução da crise convulsiva) e três administrações ditas como tratamento crônico (Cr) (48, 24 e 1 h antes da indução da crise convulsiva) (Fig. 1). Os grupos foram distribuídos pelos tratamentos a seguir: **1**. SAL (0.9 % m/v) como controle negativo; **2**. RSV ou CUR não encapsulados (100 mg/kg, via i.p); **3**. MCM-41 (partículas MS brancas, 100 mg/kg, via i.p); **4**. FEN (fenobarbital 25 mg/kg, via i.p), como controle positivo; **5**. Ac-MS-RSV ou Ac-MS-CUR (10 mg/kg, via i.p); **6**. Ac-MS-RSV ou Ac-MS-CUR (100 mg/kg, via i.p); **7**. Cr-MS-RSV ou Cr-MS-CUR (10 mg/kg, via i.p) e **8**. Cr-MS-RSV ou Cr-MS-CUR (100 mg/kg, via i.p). Os tratamentos ocorreram de forma separada para cada uma das amostras. Após a indução com 60 mg/kg de PTZ (via i.p), os animais foram dispostos em câmaras para observação no período de 15 min e avaliados quanto a presença de espasmos musculares (crise mioclônica), seguido da crise convulsiva (tônico-clônica), sendo monitorados por vídeo. Ao final dos experimentos os animais foram anestesiados com tiopental (125 mg/kg, via i.p) e sacrificados por decapitação.

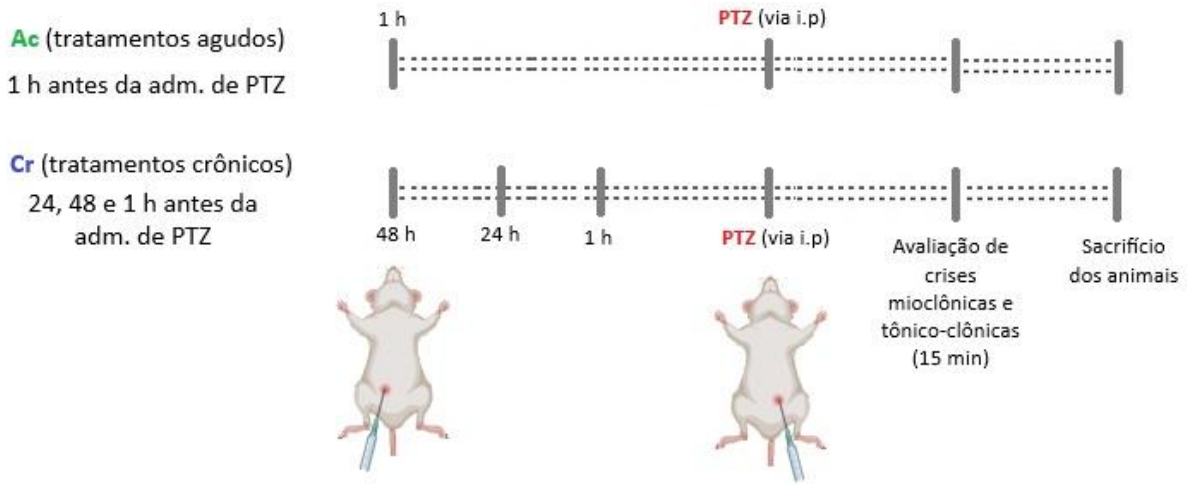


Figura 1. Delineamento experimental *in vivo* (*n = 10*), indução de crise convulsiva tônico-clônica por PTZ. Mimetização de modelos agudos (Ac) e crônicos (Cr)

7.3.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o teste t de Student ou ANOVA unidirecional seguido de teste post hoc de Tukey com nível de significância de 5% (software GraphPad Prism, versão 5.00.288, GraphPad Software, Inc., EUA).

7.4 Resultados e discussão

A necessidade em estudar patologias que não estão totalmente compreendidas pelo intelecto humano, como a epilepsia, desperta a relevância das pesquisas que envolvem a temática (Moraes et al, 2021). Neste estudo, investigou-se o potencial terapêutico das formulações a base de sílica carregadas com polifenóis em modelo *in vivo* de indução de crise convulsiva.

7.4.1 Caracterização das partículas de MS e MS-CUR/RSV

As partículas de MS apresentam tamanhos que podem variar de nanômetros a micrômetros, dependendo da técnica de síntese empregada. São classificadas como mesoporosas devido ao diâmetro de seus poros, que tipicamente varia entre 2 e 50 nm. As partículas de MS sintetizadas neste estudo foram identificadas como do tipo MCM-41, caracterizadas por uma estrutura hexagonal regular de poros, alta área superficial e elevado volume de poro – atributos essenciais para uma significativa capacidade de carregamento de fármacos (Rastegari et al, 2021).

A síntese foi realizada com sucesso pelo método sol-gel, enquanto o carregamento com CUR e RSV foi conduzido separadamente, resultando em eficiências de 17,4% e 18,4%, respectivamente. As análises de caracterização demonstraram uma amorfização acentuada dos compostos incorporados nas cavidades das partículas, o que contribuiu para um aumento significativo na solubilidade dos polifenóis, viabilizando sua aplicação em ensaios pré-clínicos. Os resultados detalhados dessas caracterizações foram descritos no Capítulo I desta tese.

7.4.2 Avaliação da atividade anticonvulsivante in vivo

Os ensaios de atividade anticonvulsivante foram conduzidos em ratos através da administração intraperitoneal dos tratamentos MS-CUR e MS-RSV, nas frequências crônica e aguda, bem como de grupos controle, partículas de MS não carregadas (MCM-41) sem polifenois e os polifenois não encapsulados. Durante os experimentos, duas categorias de crises foram avaliadas: mioclônica, caracterizada por espasmos musculares; e tônico-clônica, caracterizada por crises convulsivas generalizadas (grande mal) (Keppel Hesselink, 2018). O tempo decorrido até a ocorrência de cada uma dessas crises foi medido, com um limite de observação de 900 s.

A Figura 2 demonstra os gráficos relacionados às crises mioclônicas de cada uma das partículas e respectivos tratamento nas frequências aguda (Ac) e crônica (Cr). Para os grupos de RSV (Fig. 1-A), é possível observar diferenças significativas do controle positivo FEN com relação à SAL, RSV e MCM-41 ($p < 0.0001$), Ac-MS-RSV 10 e Cr-MS-RSV 100 ($p < 0.001$) e Cr-MS-RSV 10 e Ac-MS-RSV 100 ($p < 0.05$). Não houve diferença das partículas de MS-RSV para os controles SAL, MCM-41 e RSV não encapsulado. No entanto, é possível observar uma leve tendência de redução no tempo de latência dos espasmos nestes grupos. Nos tratamentos conduzidos com CUR (Fig. 2-B) não foi possível realizar análise estatística em razão do número experimental de indivíduos não ter sido completado. Pela tendência observada, optou-se por interromper os ensaios.

Para a avaliação dos resultados para as crises convulsivas do tipo tônico-clônica, subsequente à avaliação das crises mioclônicas, utilizando CUR e derivados (Fig. 3), também não foi possível realizar cálculo estatístico devido ao número experimental de indivíduos ter sido insuficiente. Da mesma forma, os ensaios foram interrompidos por não apresentarem tendências observacionais.

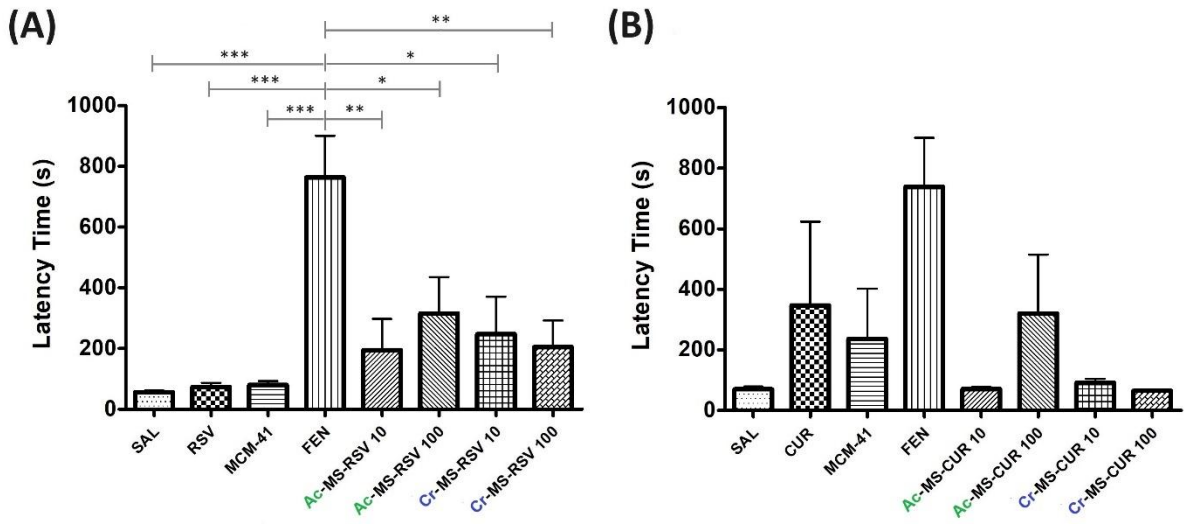


Figura 2. Avaliação da latência de crises mioclônicas. **A**) Tratamentos com RSV e controles; **B**) Tratamentos com CUR e controles. Tratamentos: SAL (salina, 0.9 % m/v) como controle negativo ou grupo saudável; RSV ou CUR não encapsulados (100 mg/kg, via i.p); MCM-41 (partículas MS brancas, 100 mg/kg, via i.p); FEN (fenobarbital 25 mg/kg, via i.p), como controle positivo; Ac-MS-RSV ou Ac-MS-CUR (10 mg/kg, via i.p); Ac-MS-RSV ou Ac-MS-CUR (100 mg/kg, via i.p); Cr-MS-RSV ou Cr-MS-CUR (10 mg/kg, via i.p) e Cr-MS-RSV ou Cr-MS-CUR (100 mg/kg, via i.p). (ANOVA de 1 via, seguido de Tukey (post hoc). Valores obtidos em comparação com grupo FEN: p* < 0.05; p** < 0.001; p*** < 0.0001).

Para a avaliação das crises tônico-clônicas com os tratamentos conduzidos com RSV e derivados (Fig. 4) é possível ressaltar diferença estatística apenas entre o controle positivo FEN e os grupos SAL e MCM-41 ($p < 0.001$) e RSV ($p < 0.05$). Apesar dos tratamentos envolvendo MS-RSV não terem demonstrado diferenças significativas para RSV, MCM-41 e SAL, o mesmo ocorre quando comparados ao controle positivo FEN, o que de forma positiva indica uma ação anticonvulsivante semelhante.

Estudos que utilizaram RSV e CUR como agentes anticonvulsivantes em modelos animais envolvendo ratos, camundongos e peixes (zebra-fish), demonstraram diferença estatística quando comparados aos controles experimentais (Almeida et al, 2021; Hashemian et al, 2017; Mehla et al, 2010). Saha e Chakrabarti (2014), avaliaram o efeito de RSV nas doses de 25, 50 e 75 mg/kg (via oral) e sua ação anticonvulsivante em ratos Wistar com indução por PTZ. Os resultados demonstraram redução das crises convulsivas por dose-dependente. Outro estudo envolvendo indução por PTZ em ratos Wistar, com administração i.p de resveratrol nas doses de 20, 40 e 80 mg/kg, demonstrou efeito anticonvulsivante com remissão parcial das crises convulsivas para as doses de 20 e 40 mg/kg (66 e 50%) e completa

para a dose de 80 mg/kg. Posteriormente a dose de 40 mg/kg foi utilizada como auxiliar nos tratamentos envolvendo subdoses de diazepam e valproato de sódio, reduzindo a porcentagem de crises (Gupta; Chaudhary; Srivastava, 2002). Ambos estudos relacionam o potencial antioxidante do RSV como o principal mecanismo de ação na atuação frente crises epiléticas.

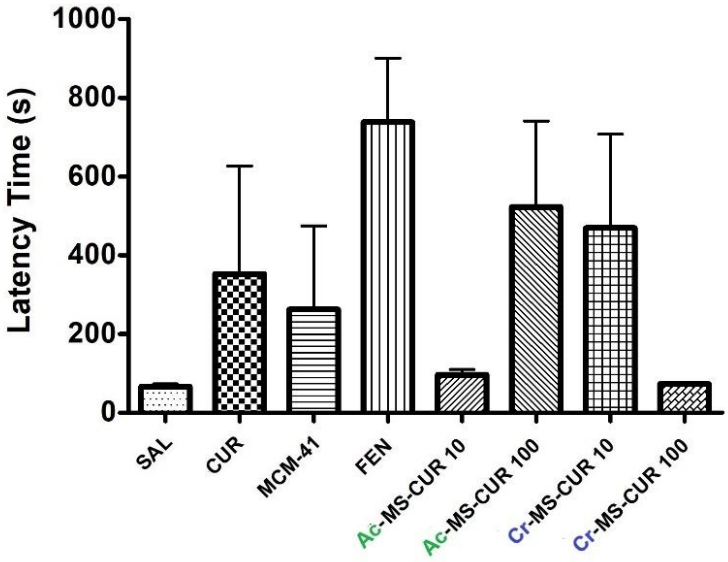


Figura 3. Avaliação da latência de crises tônico-clônicas de tratamentos com CUR e formulações. Tratamentos: SAL (salina, 0.9 % m/v) como controle negativo ou grupo saudável; CUR não encapsulada (100 mg/kg, via i.p); MCM-41 (partículas MS brancas, 100 mg/kg, via i.p); FEN (fenobarbital 25 mg/kg, via i.p), como controle positivo; Ac-MS-CUR (10 mg/kg, via i.p); Ac-MS-CUR (100 mg/kg, via i.p); Cr-MS-CUR (10 mg/kg, via i.p) e Cr-MS-CUR (100 mg/kg, via i.p). (ANOVA de 1 via, seguido de Tukey post hoc).

O método de indução de crises convulsivas utilizando o PTZ foi originalmente descrito por Mason e Cooper em 1972. Nesse método, o PTZ é administrado na dose de 20 mg/kg a cada 48 h, o que resulta na ocorrência de espasmos mioclônicos, seguidos eventualmente por convulsões tônico-clônicas generalizadas em ratos (Mason; Cooper, 1972). Dentre os modelos disponíveis de epilepsia em ratos, a utilização do PTZ destaca-se por ser um método robusto, reprodutível e economicamente viável para induzir crises epilépticas agudas (com uma única administração) e crônicas (com administrações repetidas – kindling). No entanto, algumas limitações podem estar relacionadas ao padrão de propagação das convulsões, bem como resistência dos animais (Singh; Mishra; Goel, 2021).

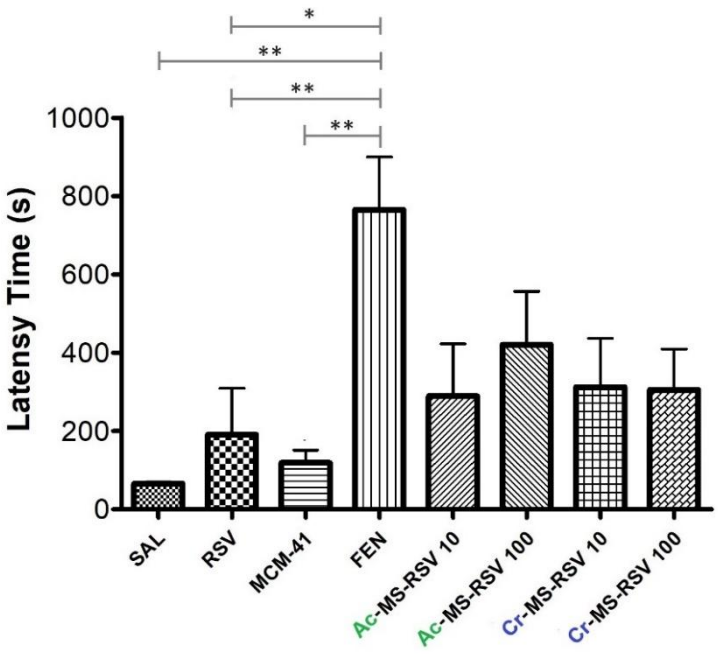


Figura 4. Avaliação da latência de crises tônico-clônicas de tratamentos com RSV e formulações. Tratamentos: SAL (salina, 0.9 % m/v) como controle negativo ou grupo saudável; RSV não encapsulado (100 mg/kg, via i.p); MCM-41 (partículas MS brancas, 100 mg/kg, via i.p); FEN (fenobarbital 25 mg/kg, via i.p), como controle positivo; Ac-MS-RSV (10 mg/kg, via i.p); Ac-MS-RSV (100 mg/kg, via i.p); Cr-MS-RSV (10 mg/kg, via i.p) e Cr-MS-RSV (100 mg/kg, via i.p). (ANOVA de 1 via, seguido de Tukey (post hoc). Resultados obtidos em comparação com grupo FEN: $p^* < 0.05$; $p^{**} < 0.001$).

O mecanismo de ação do pentilenotetrazol (PTZ) baseia-se na redução da função GABAérgica no sistema nervoso central, atuando como antagonista dos receptores GABAA e aumentando a excitabilidade neuronal. Outro mecanismo envolvido é a modificação da permeabilidade da membrana celular ao potássio por meio de um processo dependente de voltagem (Löscher; Brandt, 2010). É importante destacar que o método utilizado para induzir atividade anticonvulsivante nos experimentos desta seção apresenta variações na aplicação do PTZ em comparação com estudos previamente citados. Além disso, diferenças na sensibilidade dos animais às crises epiléticas foram observadas, possivelmente influenciadas pelo ambiente do biotério local e pela resistência prévia dos animais ao método. Essas variáveis podem suscitar questionamentos sobre a adequação do modelo experimental para avaliar a eficácia de determinadas substâncias (Tomaciello; Leclercq; Kaminski, 2016).

8. DISCUSSÃO GERAL

Polifenóis são compostos ricos e diversificados em propriedade farmacológicas, principalmente em atividades antioxidantes e anti-inflamatórias, responsáveis pela maior parte dos efeitos terapêuticos. Tanto curcumina, quanto resveratrol compartilham essas atividades, diferenciando-se principalmente pela disponibilidade de estudos que exploram seu envolvimento em diferentes contextos biológicos. Efeitos como proteção e regeneração intestinal, cicatrização da pele e neuroproteção têm sido associados à redução da gravidade e dos sintomas de patologias inflamatórias, como a colite ulcerativa (Gowd et al, 2022; Banerjee et al, 2021), dermatite atópica (Saini et al, 2022; Kang et al, 2019) e epilepsia (Almeida et al, 2020; Hashemian et al, 2017).

Apesar dos efeitos terapêuticos relatados na literatura, as metodologias empregadas geralmente estão associadas à utilização de solventes orgânicos como veículos de solubilização, sendo o etanol comumente empregado, ou à presença de sistemas farmacotécnicos que promovem alterações físico-químicas em sustâncias, facilitando sua solubilização e permeação. A exemplo destes, as partículas de MS, favorecem melhorias significativas na biodisponibilidade de diversas substâncias, principalmente por meio da amorfização dessas moléculas (Mousavi et al, 2022; Le et al, 2019). Neste trabalho, curcumina e resveratrol foram selecionados como metabólitos modelo para aplicação em ensaios biológicos distintos. Após serem incorporados às partículas de MS, esses compostos demonstraram otimização de suas propriedades terapêuticas para as condições inflamatórias investigadas, quando comparadas a sua forma não encapsulada.

A investigação com os polifenóis carreados por partículas de MS foi realizada considerando três diferentes vias de administração em modelos *in vivo*. Este estudo teve como objetivo avaliar não apenas a performance desses compostos após a constatação de sua amorfização, resultante da combinação com as partículas (Koch et al, 2022), mas também a influência da via de administração escolhida em sua ação terapêutica. É sabido que o organismo desempenha um papel fundamental como barreira primária contra xenobióticos, o que torna as vias de administração suscetíveis a diversos desafios, como o metabolismo de primeira passagem, inativações enzimáticas (Chopra; Dhingra, 2021) e limitações relacionadas à permeação e absorção (Wang; Sang, 2019; Dei Cas; Ghidoni, 2019). Desta forma, compreender como essas barreiras afetam a eficácia dos polifenóis carreados é essencial para desenvolver estratégias que maximizem sua biodisponibilidade e ação terapêutica.

A administração oral, apesar da facilidade e preferência de escolha, enfrenta desafios devido a barreiras naturais que reduzem a biodisponibilidade de compostos (Wang et al, 2021). Na colite ulcerativa, embora o ambiente inflamatório facilite a absorção de medicamentos, o objetivo é atingir o tecido intestinal localmente. As formulações de MS-CUR e MS-RSV demonstraram potencial para liberação controlada dos polifenois, devido à sua interação com o tecido intestinal (Tam et al, 2019). Este ensaio obteve a melhora sintomática dos efeitos causados pela colite, mostrando-se uma alternativa viável para tratamento adjuvante nas terapias correntes. Os resultados mostraram aumento da eficácia dos polifenóis encapsulados, destacando a importância da nanotecnologia. Apesar de limitações metodológicas, como o controle do consumo de DSS, a indução por DSS segue sendo uma abordagem eficiente e confiável. A encapsulação em MS melhorou significativamente a biodisponibilidade dos polifenóis, assegurando sua administração pela via oral.

A via transdérmica impossibilita a atuação de muitas substâncias, devido às barreiras naturais da pele, como o estrato córneo e o espaço reduzido fornecido pelas conexões intracelulares nas camadas (Liu; Pharr; Salvatore, 2017). Em patologias crônicas, como a dermatite atópica, estas limitações reduzem as opções de tratamento, prolongando o sofrimento de seus portadores. Desenvolver estratégias inovadoras para potencializar a eficácia terapêutica na via tópica, como é o caso das microagulhas, representa um avanço. O uso desses dispositivos permite a readaptação de moléculas biologicamente ativas, facilitando sua penetração pelas barreiras cutâneas e ampliando seu potencial no tratamento de condições dermatológicas, como a dermatite atópica (Guillot et al, 2020).

Nos ensaios de modelo crônico de dermatite (CrADI), que utiliza OXA para induzir condições crônicas em um período de 23 dias, as MS-MN dissolvíveis, demonstraram redução significativa de citocinas inflamatórias (IL-1β, IL-6, TNF-α), indicando alta eficácia anti-inflamatória em comparação aos controles. Além disso, o grupo MS-MN mostrou melhor retenção de água transepidermal, próximo aos níveis saudáveis, enquanto o grupo DEXA apresentou graves efeitos adversos relacionados à pele. Apesar de resultados promissores no modelo crônico, o modelo agudo mostrou limitações devido à liberação controlada dos ativos. Os resultados destacam o potencial das MS-MN para o tratamento de DA crônica, apontando para a necessidade de ajustes metodológicos para otimizar a eficácia terapêutica.

Diversos estudos exploraram a aplicação de curcumina e resveratrol em dispositivos de MN (Aung et a, 2023; Shi et al, 2023; Prabhu et al, 2022; Gadag et al, 2021). No entanto, a incorporação desses polifenóis em matrizes poliméricas geralmente é realizada por meio de sistemas nanoestruturados, evitando o uso dos compostos na forma livre. Essa abordagem é

necessária para evitar a combinação dos polifenóis com solventes orgânicos, pois estes apresentam incompatibilidade, podendo desestruturar as cadeias poliméricas, inviabilizando seu uso. Além disso, tanto curcumina quanto resveratrol, em sua forma de pó, apresentam baixa solubilidade, o que frequentemente leva à precipitação (Li et al, 2015). Essa limitação torna praticamente indispensável o emprego de sistemas farmacotécnicos para viabilizar sua inserção em microagulhas.

A respeito da via de administração intraperitoneal, esta compartilha algumas semelhanças com a via intravenosa, como por exemplo a absorção direta pelos vasos sanguíneos, ou pela veia porta hepática, sem precisar passar pela absorção intestinal (Bagchi et al, 2023). No caso da avaliação desta via, foi escolhido um modelo animal de epilepsia, onde as partículas carreadas pelos polifenóis foram administradas por via intraperitoneal em frequências crônica e aguda. Os resultados mostraram que, no caso de MS-RSV, não houve diferenças significativas em comparação ao controle positivo, assumindo-se que as partículas desempenham atividade semelhante. Estudos prévios confirmaram o potencial anticonvulsivante do resveratrol, com efeitos dependentes da dose, devido principalmente ao seu mecanismo antioxidante (Saha; Chakrabarti, 2014; Mehla et al, 2010). No entanto o modelo experimental indução de crises com PTZ utilizado pode apresentar limitações em termos de propagação das crises e resistência dos animais (Singh; Mishra; Goel, 2021).

Os efeitos observados com a administração de resveratrol e curcumina podem não refletir o pleno potencial terapêutico desses compostos, devido a limitações conhecidas (Kapetanovic et al, 2010; Yang et al, 2007). Esses fatores comprometem sua biodisponibilidade, restringindo sua eficácia clínica. Frente a essa problemática, destaca-se a importância do emprego de tecnologias farmacêuticas, como a nanotecnologia, a impressão 3D e a produção de dispositivos de microagulhas, desenvolvidos neste trabalho. Essas abordagens permitem modificar as propriedades físico-químicas desses compostos, superando as barreiras limitantes e viabilizando melhorias significativas em sua performance terapêutica (Demartis et al, 2023; Dos Santos et al, 2021).

A aplicação da nanotecnologia desempenhou um papel fundamental, no uso de partículas de MS nanoestruturadas como carreadores, para encapsular polifenóis, com o propósito de melhorar a taxa de dissolução. Como destacado no Capítulo I, a técnica de incorporação dos polifenóis nos poros da sílica promoveu a amorfização parcial de curcumina e resveratrol, conforme evidenciado por meio de diversas técnicas de caracterização, incluindo DSC e XRPD. Esse resultado é de relevância significativa, uma vez que o estado amorfo é conhecido por proporcionar uma taxa de dissolução mais elevada (Trendafilova et

al, 2022; Basile et al, 2021; Kececiler-Emir et al, 2021; Summerlin et al, 2016), um aspecto que foi corroborado pelos ensaios *in vitro* de dissolução/liberação.

Adicionalmente no Capítulo II deste trabalho, foi realizada a integração da nanotecnologia com o emprego da impressão 3D para a produção de implantes poliméricos contendo resveratrol e curcumina na mesma forma farmacêutica. Os implantes foram preparados com os ativos incorporados na sílica, bem como em sua forma não encapsulada, uma vez que o processo de HME e impressão 3D por FDM também é reconhecido por promover a amorfização dos ativos (Boniatti et al, 2021; Buyukugoz et al, 2021; Kong et al, 2019). Além disso, o perfil de liberação dos ativos a partir dos implantes é fortemente influenciado pelo nível de preenchimento e também pelo formato da forma sólida (Dos Santos et al, 2023).

De forma geral, uma análise abrangente das tecnologias empregadas neste trabalho pode ser feita, demonstrando que a encapsulação em sílica se mostra particularmente relevante para ativos hidrofóbicos, como curcumina e resveratrol evidenciando seu potencial em aumentar a solubilidade e liberação desses compostos, observado pela ação anti-inflamatória nos modelos *in vivo*. A aliança dos sistemas tecnológicos compostos por formas impressas por impressão 3D ou dispositivos de microagulhas, juntamente com as partículas de MS sintetizadas e carregadas com polifenóis, demonstra um avanço simbólico nas ciências farmacêuticas, ampliando o conhecimento acerca da farmacotécnica.

9. CONCLUSÕES

Esta tese teve como objetivo explorar tecnologias capazes de melhorar as propriedades físico-químicas dos polifenois curcumina e resveratrol por meio do emprego de partículas de sílica mesoporosa, como uma abordagem nanotecnológica promissora. A aplicação das formulações foi investigada em três vias de administração distintas: oral, intraperitoneal e transdérmica, utilizando ensaios *in vivo* realizados em diferentes modelos de indução.

Os resultados indicaram melhorias significativas, evidenciadas pela amorfização dos polifenois, comprovada através de ensaios de caracterização, e posteriormente pelo aumento de biodisponibilidade, refletido em uma atividade farmacológica superior dos ativos incorporados em comparação com os não incorporados.

Além disso, as formulações desenvolvidas foram integradas a técnicas avançadas, como a produção de implantes personalizados e dispositivos de microagulhas. Os resultados obtidos demonstraram a viabilidade e eficácia dessas abordagens, atingindo o objetivo de criar formas farmacêuticas inovadoras para a entrega de moléculas bioativas.

REFERÊNCIAS

Ahern RJ, Crean AM, Ryan KB. The influence of supercritical carbon dioxide (SC-CO2) processing conditions on drug loading and physicochemical properties. Int J Pharm. 2012 Dec 15;439(1-2):92-9. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.09.047.

Al-Karawi D, Al Mamoori DA, Tayyar Y. The Role of Curcumin Administration in Patients with Major Depressive Disorder: Mini Meta-Analysis of Clinical Trials. Phytother Res. 2016 Feb;30(2):175-83. DOI: 10.1002/ptr.5524.

Allegra A, Innao V, Russo S, Gerace D, Alonci A, Musolino C. Anticancer Activity of Curcumin and Its Analogues: Preclinical and Clinical Studies. Cancer Invest. 2017 Jan 2;35(1):1-22. DOI: 10.1080/07357907.2016.1247166.

Almeida ER, Lima-Rezende CA, Schneider SE, Garbinato C, Pedroso J, Decui L, Aguiar GPS, Müller LG, Oliveira JV, Siebel AM. Micronized Resveratrol Shows Anticonvulsant Properties in Pentylenetetrazole-Induced Seizure Model in Adult Zebrafish. Neurochem Res. 2021 Feb;46(2):241-251. DOI: 10.1007/s11064-020-03158-0.

Appendino G, Allegrini P, de Combarieu E, Novicelli F, Ramaschi G, Sardone N. Shedding light on curcumin stability. Fitoterapia. 2022 Jan;156:105084. DOI: 10.1016/j.fitote.2021.105084.

Asasian-Kolur N, Seyedmehdi Sharifian, Bahram Haddadi, Jordan C, Harasek M. Ordered porous carbon preparation by hard templating approach for hydrogen adsorption application. Biomass conversion and biorefinery. 2023 May 6. DOI: 10.1007/s13399-023-04282-x.

Atanasov, AG, Zotchev, SB, Dirsch, VM. et al. Natural products in drug discovery: advances and opportunities. Nat Rev Drug Discov 20, 200–216 (2021). DOI: 10.1038/s41573-020-00114-z

Atanasov AG, Waltenberger B, Pferschy-Wenzig EM, Linder T, Wawrosch C, Uhrin P, Temml V, Wang L, Schwaiger S, Heiss EH, Rollinger JM, Schuster D, Breuss JM, Bochkov V, Mihovilovic MD, Kopp B, Bauer R, Dirsch VM, Stuppner H. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review. Biotechnol Adv. 2015 Dec;33(8):1582-1614. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2015.08.001.

Aung NN, Pengnam S, Ngawhirunpat T, Rojanarata T, Patrojanasophon P, Opanasopit P, Pamornpathomkul B. Fabrication of polyvinyl pyrrolidone-K90/Eudragit RL100-based dissolving microneedle patches loaded with alpha-arbutin and resveratrol for skin depigmentation. Biomater Sci. 2023 Jun 27;11(13):4583-4601. DOI: 10.1039/d3bm00132f.

Bagchi S, Nozohouri E, Ahn Y, Patel D, Bickel U, Karamyan VT. Systemic and Brain Pharmacokinetics of Milnacipran in Mice: Comparison of Intraperitoneal and Intravenous Administration. Pharmaceutics. 2023 Dec 29;16(1):53. DOI: 10.3390/pharmaceutics16010053.

Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. J Ethnopharmacol. 2017 Sep 14; 209:1-12. DOI: 10.1016/j.jep.2017.07.022.

Beck RCR, Chaves PS, Goyanes A, Vukosavljevic B, Buanz A, Windbergs M, Basit AW, Gaisford S. 3D printed tablets loaded with polymeric nanocapsules: An innovative approach to produce customized drug delivery systems. Int J Pharm. 2017 Aug 7;528(1-2):268-279. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.05.074.

Bhubhanil S, Talodthaisong C, Khongkow M, Namdee K, Wongchitrat P, Yingmema W, Hutchison JA, Lapmanee S, Kulchat S. Enhanced wound healing properties of guar gum/curcumin-stabilized silver nanoparticle hydrogels. Sci Rep. 2021 Nov 8;11(1):21836. DOI: 10.1038/s41598-021-01262-x.

Blanco E, Shen H, Ferrari M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. Nat Biotechnol. 2015 Sep;33(9):941-51. DOI: 10.1038/nbt.3330.

Bonafé GA, Boschiero MN, Sodré AR, Ziegler JV, Rocha T, Ortega MM. Natural Plant Compounds: Does Caffeine, Dipotassium Glycyrrhizinate, Curcumin, and Euphol Play Roles as Antitumoral Compounds in Glioblastoma Cell Lines? Front Neurol. 2022 Feb 17;12:784330. DOI: 10.3389/fneur.2021.784330.

Boniatti J, Januskaite P, Fonseca LBD, Viçosa AL, Amendoeira FC, Tuleu C, Basit AW, Goyanes A, Ré MI. Direct Powder Extrusion 3D Printing of Praziquantel to Overcome Neglected Disease Formulation Challenges in Paediatric Populations. Pharmaceutics. 2021 Jul 21;13(8):1114. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081114.

Boy HIA, Rutilla AJH, Santos KA, Ty AMT, Yu AI, Mahboob T, et al. Recommended Medicinal Plants as Source of Natural Products: A Review. Digital Chinese Medicine. 2018 Jun;1(2):131–42. DOI: 10.1016/S2589-3777(19)30018-7.

Brough C, Williams RO. Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery. International Journal of Pharmaceutics. 2013 Aug;453(1):157–66. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.061.

Buyukgoz GG, Kossor CG, Davé RN. Enhanced Supersaturation via Fusion-Assisted Amorphization during FDM 3D Printing of Crystalline Poorly Soluble Drug Loaded Filaments. Pharmaceutics. 2021 Nov 4;13(11):1857. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111857.

Castillo RR, Lozano D, Vallet-Regí M. Mesoporous Silica Nanoparticles as Carriers for Therapeutic Biomolecules. Pharmaceutics. 2020 May 7;12(5):432. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050432.

Castillo RR, Colilla M, Vallet-Regí M. Advances in mesoporous silica-based nanocarriers for co-delivery and combination therapy against cancer. Expert Opin Drug Deliv. 2017 Feb;14(2):229-243. DOI: 10.1080/17425247.2016.1211637.

Chaudhary Z, Subramaniam S, Khan GM, Abeer MM, Qu Z, Janjua T, Kumeria T, Batra J, Popat A. Encapsulation and Controlled Release of Resveratrol Within Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles for Prostate Cancer Therapy. Front Bioeng Biotechnol. 2019 Sep 18; 7:225. DOI: 10.3389/fbioe.2019.00225.

Chavda VP, Jogi G, Paiva-Santos AC, Kaushik A. Biodegradable and removable implants for controlled drug delivery and release application. Expert Opin Drug Deliv. 2022 Oct;19(10):1177-1181. DOI: 10.1080/17425247.2022.2110065.

Chen Z, Xu L, Gao X, Wang C, Li R, Xu J, Zhang M, Panichayupakaranant P, Chen H. A multifunctional CeO2@SiO2-PEG nanoparticle carrier for delivery of food derived proanthocyanidin and curcumin as effective antioxidant, neuroprotective and anticancer agent. Food Res Int. 2020 Nov; 137:109674. DOI: 10.1016/j.foodres.2020.109674.

Chen Y, Chen BZ, Wang QL, Jin X, Guo XD. Fabrication of coated polymer microneedles for transdermal drug delivery. J Control Release. 2017 Nov 10;265:14-21. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.03.383.

Cheng D, Li W, Wang L, Lin T, Poiani G, Wassef A, Hudlikar R, Ondar P, Brunetti L, Kong AN. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and PKPD Modeling of Curcumin in Regulating Antioxidant and Epigenetic Gene Expression in Healthy Human Volunteers. Mol Pharm. 2019 May 6;16(5):1881-1889. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01246.

Chiu HF, Venkatakrishnan K, Golovinskaia O, Wang CK. Gastroprotective Effects of Polyphenols against Various Gastro-Intestinal Disorders: A Mini-Review with Special Focus on Clinical Evidence. Molecules. 2021 Apr 6;26(7):2090. DOI: 10.3390/molecules26072090.

Chopra B, Dhingra AK. Natural products: A lead for drug discovery and development. Phytother Res. 2021 Sep;35(9):4660-4702. DOI: 10.1002/ptr.7099.

Ciriminna R, Fidalgo A, Pandarus V, Béland F, Ilharco LM, Pagliaro M. The sol-gel route to advanced silica-based materials and recent applications. Chem Rev. 2013 Aug 14;113(8):6592-620. DOI: 10.1021/cr300399c.

Clemente-Suárez VJ, Bustamante-Sanchez Á, Mielgo-Ayuso J, Martínez-Guardado I, Martín-Rodríguez A, Tornero-Aguilera JF. Antioxidants and Sports Performance. Nutrients. 2023 May 18;15(10):2371. DOI: 10.3390/nu15102371.

Coglitore D, Giamblanco N, Kizalaité A, Coulon PE, Charlot B, Janot JM, Balme S. Unexpected Hard Protein Behavior of BSA on Gold Nanoparticle Caused by Resveratrol. Langmuir. 2018 Jul 31;34(30):8866-8874. DOI: 10.1021/acs.langmuir.8b01365.

Coradini K, Friedrich RB, Fonseca FN, Vencato MS, Andrade DF, Oliveira CM, Battistel AP, Guterres SS, da Rocha MI, Pohlmann AR, Beck RC. A novel approach to arthritis treatment based on resveratrol and curcumin co-encapsulated in lipid-core nanocapsules: In vivo studies. Eur J Pharm Sci. 2015 Oct 12; 78:163-70. DOI: 10.1016/j.ejps.2015.07.012.

Cunha-Filho M, Araújo MR, Gelfuso GM, Gratieri T. FDM 3D printing of modified drug-delivery systems using hot melt extrusion: a new approach for individualized therapy. Ther Deliv. 2017 Nov;8(11):957-966. DOI: 10.4155/tde-2017-0067.

Davison EK, Brimble MA. Natural product derived privileged scaffolds in drug discovery. Current Opinion in Chemical Biology. 2019 Oct; 52:1–8. DOI: 10.1016/j.cbpa.2018.12.007.

Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. Nutrients. 2019 Sep 8;11(9):2147. DOI: 10.3390/nu11092147.

de Oliveira RS, Funk NL, Dos Santos J, de Oliveira TV, de Oliveira EG, Petzhold CL, Costa TMH, Benvenutti EV, Deon M, Beck RCR. Bioadhesive 3D-Printed Skin Drug Delivery Polymeric Films: From the Drug Loading in Mesoporous Silica to the Manufacturing Process. Pharmaceutics. 2022 Dec 21;15(1):20. DOI: 10.3390/pharmaceutics15010020.

de Oliveirab TV, de Oliveira RS, Dos Santos J, Funk NL, Petzhold CL, Beck RCR. Redispersible 3D printed nanomedicines: An original application of the semisolid extrusion technique. Int J Pharm. 2022 Aug 25;624:122029. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.122029.

de Oliveira RS, Fantaus SS, Guillot AJ, Melero A, Beck RCR. 3D-Printed Products for Topical Skin Applications: From Personalized Dressings to Drug Delivery. Pharmaceutics. 2021 Nov 17;13(11):1946. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111946.

Demartis S, Rassu G, Mazzarello V, Larrañeta E, Hutton A, Donnelly RF, Dalpiaz A, Roldo M, Guillot AJ, Melero A, Giunchedi P, Gavini E. Delivering hydrosoluble compounds through the skin: what are the chances? Int J Pharm. 2023 Nov 5;646:123457. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123457.

Desai PP, Patravale VB. Curcumin Cocrystal Micelles-Multifunctional Nanocomposites for Management of Neurodegenerative Ailments. J Pharm Sci. 2018 Apr;107(4):1143-1156. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.11.014.

Detoni CB, Souto GD, da Silva AL, Pohlmann AR, Guterres SS. Photostability and skin penetration of different E-resveratrol-loaded supramolecular structures. Photochem Photobiol. 2012 Jul-Aug;88(4):913-21. DOI: 10.1111/j.1751-1097.2012.01147.x.

Dharani S, Barakh Ali SF, Afrooz H, Bhattacharya R, Khan MA, Rahman Z. Quality and In-Use Stability Comparison of Brand and Generics of Extended-Release Phenytoin Sodium Capsules. J Pharm Sci. 2019 May;108(5):1808-1817. DOI: 10.1016/j.xphs.2018.12.022.

Dhir A. Natural polyphenols in preclinical models of epilepsy. Phytother Res. 2020 Jun;34(6):1268-1281. DOI: 10.1002/ptr.6617.

Dos Santos J, Balbinot GS, Buchner S, Collares FM, Windbergs M, Deon M, Beck RCR. 3D printed matrix solid forms: Can the drug solubility and dose customisation affect their

controlled release behaviour? Int J Pharm X. 2022 Dec 23;5:100153. DOI: 10.1016/j.ijpx.2022.100153.

Dos Santos J, Deon M, da Silva GS, Beck RCR. Multiple variable effects in the customisation of fused deposition modelling 3D-printed medicines: A design of experiments (DoE) approach. Int J Pharm. 2021 Mar 15; 597:120331. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120331.

Dragicevic N, Maibach H. Combined use of nanocarriers and physical methods for percutaneous penetration enhancement. Adv Drug Deliv Rev. 2018 Mar 1;127:58-84. DOI: 10.1016/j.addr.2018.02.003.

Drion CM, Borm LE, Kooijman L, Aronica E, Wadman WJ, Hartog AF, van Vliet EA, Gorter JA. Effects of rapamycin and curcumin treatment on the development of epilepsy after electrically induced status epilepticus in rats. Epilepsia. 2016 May;57(5):688-97. DOI: 10.1111/epi.13345.

Ekor M. The growing use of herbal medicines: issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. Front Pharmacol. 2014 Jan 10;4:177. DOI: 10.3389/fphar.2013.00177.

Elbaset MA, Nasr M, Ibrahim BMM, Ahmed-Farid OAH, Bakeer RM, Hassan NS, Ahmed RF. Curcumin nanoemulsion counteracts hepatic and cardiac complications associated with high-fat/high-fructose diet in rats. J Food Biochem. 2022 Dec;46(12):e14442. DOI: 10.1111/jfbc.14442.

Esmaily H, Sahebkar A, Iranshahi M, Ganjali S, Mohammadi A, Ferns G, Ghayour-Mobarhan M. An investigation of the effects of curcumin on anxiety and depression in obese individuals: A randomized controlled trial. Chin J Integr Med. 2015 May;21(5):332-8. DOI: 10.1007/s11655-015-2160-z.

Fatemi Abhari SM, Khanbabaei R, Hayati Roodbari N, Parivar K, Yaghmaei P. Curcumin-loaded super-paramagnetic iron oxide nanoparticle affects on apoptotic factors expression and histological changes in a prepubertal mouse model of polycystic ovary syndrome-induced by dehydroepiandrosterone - A molecular and stereological study. Life Sci. 2020 May 15; 249:117515. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117515.

Gadag S, Narayan R, Nayak AS, Catalina Ardila D, Sant S, Nayak Y, Garg S, Nayak UY. Development and preclinical evaluation of microneedle-assisted resveratrol loaded nanostructured lipid carriers for localized delivery to breast cancer therapy. Int J Pharm. 2021 Sep 5;606:120877. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120877.

Gambini J, Inglés M, Olaso G, Lopez-Grueso R, Bonet-Costa V, Gimeno-Mallench L, Mas-Bargues C, Abdelaziz KM, Gomez-Cabrera MC, Vina J, Borras C. Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. Oxid Med Cell Longev. 2015; 2015:837042. DOI: 10.1155/2015/837042.

Gatmaitan JG, Lee JH. Challenges and Future Trends in Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2023 Jul 12;24(14):11380. DOI: 10.3390/ijms241411380.

Genina N, Boetker JP, Colombo S, Harmankaya N, Rantanen J, Bohr A. Anti-tuberculosis drug combination for controlled oral delivery using 3D printed compartmental dosage forms: From drug product design to in vivo testing. J Control Release. 2017 Dec 28;268:40-48. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.10.003.

Goulart RA, Barbalho SM, Lima VM, Souza GA, Matias JN, Araújo AC, Rubira CJ, Buchaim RL, Buchaim DV, Carvalho ACA, Guiguer ÉL. Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review. J Med Food. 2021 Jul;24(7):675-685. DOI: 10.1089/jmf.2020.0129.

Gowd V, Kanika, Jori C, Chaudhary AA, Rudayni HA, Rashid S, Khan R. Resveratrol and resveratrol nano-delivery systems in the treatment of inflammatory bowel disease. J Nutr Biochem. 2022 Nov; 109:109101. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2022.109101.

Goyanes A, Kobayashi M, Martínez-Pacheco R, Gaisford S, Basit AW. Fused-filament 3D printing of drug products: Microstructure analysis and drug release characteristics of PVA-based caplets. Int J Pharm. 2016 Nov 30;514(1):290-295. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2016.06.021.

Goyanes A, Chang H, Sedough D, Hatton GB, Wang J, Buanz A, Gaisford S, Basit AW. Fabrication of controlled-release budesonide tablets via desktop (FDM) 3D printing. Int J Pharm. 2015 Dec 30;496(2):414-20. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.039.

Grün, M.; U., K. K; Matsumoto, A.; Tsutsumi, K. Novel pathways for the preparation of mesoporous MCM-41 materials: control of porosity and morphology. Microporous And Mesoporous Materials, 1999, v. 27, n. 2-3, p. 207-216.

Guillot AJ, Martínez-Navarrete M, Giner RM, Recio MC, Santos HA, Cordeiro AS, Melero A. Cyanocobalamin-loaded dissolving microneedles diminish skin inflammation in vivo. J Control Release. 2024 Nov; 375:537-551. DOI: 10.1016/j.jconrel.2024.09.032.

Guillot AJ, Cordeiro AS, Donnelly RF, Montesinos MC, Garrigues TM, Melero A. Microneedle-Based Delivery: An Overview of Current Applications and Trends. Pharmaceutics. 2020 Jun 19;12(6):569. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060569.

Gupta J, Gill HS, Andrews SN, Prausnitz MR. Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects. J Control Release. 2011 Sep 5;154(2):148-55. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.05.021.

Gupta YK, Chaudhary G, Srivastava AK. Protective effect of resveratrol against pentylenetetrazole-induced seizures and its modulation by an adenosinergic system. Pharmacology. 2002 Jul;65(3):170-4. DOI: 10.1159/000058044.

Hadisoewignyo L, Hartono SB, Kresnamurti A, Soeliono I, Nataline Y, Prakoso GA, et al. Evaluation of anti-inflammatory activity and biocompatibility of curcumin loaded mesoporous silica nanoparticles as an oral drug delivery system. Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology. 2018 Aug 14;9(3):035007. DOI: /10.1088/2043-6254/aad5d5.

Hagman E, Elimam A, Kupferschmidt N, Ekbom K, Rössner S, Iqbal MN, Johnston E, Lindgren M, Bengtsson T, Danielsson P. Oral intake of mesoporous silica is safe and well tolerated in male humans. PLoS One. 2020 Oct 2;15(10):e0240030. DOI: 10.1371/journal.pone.0240030.

Hampsey JE, Castro CL, McCaughey B, Wang D, Mitchell BS, Lu Y. Preparation of Micrometer- to Sub-micrometer-Sized Nanostructured Silica Particles Using High-Energy Ball Milling. Journal of the American Ceramic Society. 2004 Jul;87(7):1280–6. DOI: 10.1111/j.1151-2916.2004.tb07723.x.

Hashemian M, Anissian D, Ghasemi-Kasman M, Akbari A, Khalili-Fomeshi M, Ghasemi S, Ahmadi F, Moghadamnia AA, Ebrahimpour A. Curcumin-loaded chitosan-alginate-STPP nanoparticles ameliorate memory deficits and reduce glial activation in pentylenetetrazol-induced kindling model of epilepsy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2017 Oct 3;79(Pt B):462-471. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.07.025.

Hoffmann F, Cornelius M, Morell J, Fröba M. Silica-based mesoporous organic-inorganic hybrid materials. Angew Chem Int Ed Engl. 2006 May 12;45(20):3216-51. DOI: 10.1002/anie.200503075.

Hua S, de Matos MBC, Metselaar JM, Storm G. Current Trends and Challenges in the Clinical Translation of Nanoparticulate Nanomedicines: Pathways for Translational Development and Commercialization. Front Pharmacol. 2018 Jul 17; 9:790. DOI: 10.3389/fphar.2018.00790.

Ilyés K, Kovács NK, Balogh A, Borbás E, Farkas B, Casian T, Marosi G, Tomuță I, Nagy ZK. The applicability of pharmaceutical polymeric blends for the fused deposition modelling (FDM) 3D technique: Material considerations-printability-process modulation, with consecutive effects on in vitro release, stability and degradation. Eur J Pharm Sci. 2019 Mar 1; 129:110-123. DOI: 10.1016/j.ejps.2018.12.019.

Ito Y, Yoshimitsu J, Shiroyama K, Sugioka N, Takada K. Self-dissolving microneedles for the percutaneous absorption of EPO in mice. J Drug Target. 2006 Jun;14(5):255-61. DOI: 10.1080/10611860600785080.

Jamróz W, Szafraniec J, Kurek M, Jachowicz R. 3D Printing in Pharmaceutical and Medical Applications - Recent Achievements and Challenges. Pharm Res. 2018 Jul 11;35(9):176. DOI: 10.1007/s11095-018-2454-x.

Jennotte O, Koch N, Lechanteur A, Evrard B. Three-dimensional printing technology as a promising tool in bioavailability enhancement of poorly water-soluble molecules: A review. Int J Pharm. 2020 Apr 30; 580:119200. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119200.

Jermy BR, Al-Jindan RY, Ravinayagam V, El-Badry AA. Anti-blastocystosis activity of antioxidant coated ZIF-8 combined with mesoporous silicas MCM-41 and KIT-6. Sci Rep. 2022 Apr 17;12(1):6403. DOI: 10.1038/s41598-022-10397-4.

Kang MC, Cho K, Lee JH, Subedi L, Yumnam S, Kim SY. Effect of Resveratrol-Enriched Rice on Skin Inflammation and Pruritus in the NC/Nga Mouse Model of Atopic Dermatitis. Int J Mol Sci. 2019 Mar 21;20(6):1428. DOI: 10.3390/ijms20061428.

Kapetanovic IM, Muzzio M, Huang Z, Thompson TN, McCormick DL. Pharmacokinetics, oral bioavailability, and metabolic profile of resveratrol and its dimethylether analog, pterostilbene, in rats. Cancer Chemother Pharmacol. 2011 Sep;68(3):593-601. DOI: 10.1007/s00280-010-1525-4.

Katakam P, Dey B, Assaleh FH, Hwisa NT, Adiki SK, Chandu BR, Mitra A. Top-Down and Bottom-Up Approaches in 3D Printing Technologies for Drug Delivery Challenges. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 2015;32(1):61-87. DOI: 10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.2014011157.

Katekar R, Thombre G, Riyazuddin M, Husain A, Rani H, Praveena KS, Gayen JR. Pharmacokinetics and brain targeting of trans-resveratrol loaded mixed micelles in rats following intravenous administration. Pharm Dev Technol. 2020 Mar;25(3):300-307. DOI: 10.1080/10837450.2019.1680690.

Keppel Hesselink JM. Phenytoin repositioned in wound healing: clinical experience spanning 60 years. Drug Discov Today. 2018 Feb;23(2):402-408. DOI: 10.1016/j.drudis.2017.09.020.

Knežević NŽ, Durand JO. Large pore mesoporous silica nanomaterials for application in delivery of biomolecules. Nanoscale. 2015 Feb 14;7(6):2199-209. DOI: 10.1039/c4nr06114d.

Koch N, Jennotte O, Ziemons E, Boussard G, Lechanteur A, Evrard B. Influence of API physico-chemical properties on amorphization capacity of several mesoporous silica loading methods. Int J Pharm. 2022 Feb 5; 613:121372. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.121372.

Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. Br J Pharmacol. 2017 Jun;174(11):1325-1348. DOI: 10.1111/bph.13621.

Laitinen R, Löbmann K, Strachan CJ, Grohganz H, Rades T. Emerging trends in the stabilization of amorphous drugs. Int J Pharm. 2013 Aug 30;453(1):65-79. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.04.066.

Le TT, Elzhry Elyafi AK, Mohammed AR, Al-Khattawi A. Delivery of Poorly Soluble Drugs via Mesoporous Silica: Impact of Drug Overloading on Release and Thermal Profiles. Pharmaceutics. 2019 Jun 10;11(6):269. DOI: 10.3390/pharmaceutics11060269.

Lehto VP, Riikonen J. Drug loading and characterization of porous silicon materials. Porous Silicon for Biomedical Applications. 2014.337–55. DOI: 10.1533/9780857097156.3.337.

Lin M, Yao W, Xiao Y, Dong Z, Huang W, Zhang F, Zhou X, Liang M. Resveratrol-modified mesoporous silica nanoparticle for tumor-targeted therapy of gastric cancer. Bioengineered. 2021 Dec;12(1):6343-6353. DOI: 10.1080/21655979.2021.1971507.

Li Z, Zhang Y, Feng N. Mesoporous silica nanoparticles: synthesis, classification, drug loading, pharmacokinetics, biocompatibility, and application in drug delivery. Expert Opin Drug Deliv. 2019 Mar;16(3):219-237. DOI: 10.1080/17425247.2019.1575806.

Liang K, Carmone S, Brambilla D, Leroux JC. 3D printing of a wearable personalized oral delivery device: A first-in-human study. Sci Adv. 2018 May 9;4(5):eaat2544. DOI: 10.1126/sciadv.aat2544.

Liu D, Chen X, Yi Z, Tong Q, Ma L, Tan Y, Cao X, Li X. pH-Responsive Carrier-Free Polyphenol Nanoparticles Assembled by Oxidative Polymerization with Enhanced Stability and Antioxidant Activity for Improved Bioaccessibility. ACS Appl Bio Mater. 2024 Mar 18;7(3):1763-1777. DOI: 10.1021/acsabm.3c01178.

Liu Y, Pharr M, Salvatore GA. Lab-on-Skin: A Review of Flexible and Stretchable Electronics for Wearable Health Monitoring. ACS Nano. 2017 Oct 24;11(10):9614-9635. DOI: 10.1021/acsnano.7b04898.

Liu D, Chen Z. The effect of curcumin on breast cancer cells. J Breast Cancer. 2013 Jun;16(2):133-7. DOI: 10.4048/jbc.2013.16.2.133.

Löscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. Pharmacol Rev. 2010 Dec;62(4):668-700. DOI: 10.1124/pr.110.003046.

Lu W, Song Z, Cai J, Cao Y, Xiao J. Formation of phenolic compound-loaded zein films at the air-liquid interface and their controlled release profiles: Effects of the polarity of phenolic compounds. Food Chem. 2023 Jul 1;413:135636. DOI: 10.1016/j.foodchem.2023.135636.

McCarthy CA, Ahern RJ, Dontireddy R, Ryan KB, Crean AM. Mesoporous silica formulation strategies for drug dissolution enhancement: a review. Expert Opin Drug Deliv. 2016;13(1):93-108. DOI: 10.1517/17425247.2016.1100165.

Mellaerts R, Jammaer JA, Van Speybroeck M, Chen H, Van Humbeeck J, Augustijns P, Van den Mooter G, Martens JA. Physical state of poorly water soluble therapeutic molecules loaded into SBA-15 ordered mesoporous silica carriers: a case study with itraconazole and ibuprofen. Langmuir. 2008 Aug 19;24(16):8651-9. DOI: 10.1021/la801161g.

Mason CR, Cooper RM. A permanent change in convulsive threshold in normal and brain-damaged rats with repeated small doses of pentylenetetrazol. Epilepsia. 1972 Sep;13(5):663-74. DOI: 10.1111/j.1528-1157. 1972.tb04401. x.

Matteucci A, Cammarota R, Paradisi S, Varano M, Balduzzi M, Leo L, Bellenchi GC, De Nuccio C, Carnovale-Scalzo G, Scorcia G, Frank C, Mallozzi C, Di Stasi AM, Visentin S, Malchiodi-Albedi F. Curcumin protects against NMDA-induced toxicity: a possible role for NR2A subunit. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011 Feb 22;52(2):1070-7. DOI: 10.1167/iovs.10-5966.

Meena J, Gupta A, Ahuja R, Singh M, Bhaskar S, Panda AK. Inorganic nanoparticles for natural product delivery: a review. Environmental Chemistry Letters. 2020 Aug 7;18(6):2107–18. DOI: 10.1007/s10311-020-01061-2.

Mehla J, Reeta KH, Gupta P, Gupta YK. Protective effect of curcumin against seizures and cognitive impairment in a pentylenetetrazole-kindled epileptic rat model. Life Sci. 2010 Nov 20;87(19-22):596-603. DOI: 10.1016/j.lfs.2010.09.006.

Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol. Molecules. 2021 Jan 5;26(1):229. DOI: 10.3390/molecules26010229.

Meng XJ, Wang F, Li CK. Resveratrol is Neuroprotective and Improves Cognition in Pentylenetetrazole-kindling Model of Epilepsy in Rats. Indian J Pharm Sci. 2014 Mar;76(2):125-31.

Merisko-Liversidge EM, Liversidge GG. Drug nanoparticles: formulating poorly water-soluble compounds. Toxicol Pathol. 2008 Jan;36(1):43-8. DOI: 10.1177/0192623307310946.

Metzler M, Pfeiffer E, Schulz SI, Dempe JS. Curcumin uptake and metabolism. Biofactors. 2013 Jan-Feb;39(1):14-20. DOI: 10.1002/biof.1042.

Mishra S, Palanivelu K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. Ann Indian Acad Neurol. 2008 Jan;11(1):13-9. DOI: 10.4103/0972-2327.40220.

Mitragotri S, Lammers T, Bae YH, Schwendeman S, De Smedt S, Leroux JC, Peer D, Kwon IC, Harashima H, Kikuchi A, Oh YK, Torchilin V, Hennink W, Hanes J, Park K. Drug Delivery Research for the Future: Expanding the Nano Horizons and Beyond. J Control Release. 2017 Jan 28; 246:183-184. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.01.011.

Moraes MFD, de Castro Medeiros D, Mourao FAG, Cancado SAV, Cota VR. Epilepsy as a dynamical system, a most needed paradigm shift in epileptology. Epilepsy Behav. 2021 Aug;121(Pt B):106838. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.

Mousavi P, Rahimi Esboei B, Pourhajibagher M, Fakhar M, Shahmoradi Z, Hejazi SH, Hassannia H, Nasrollahi Omran A, Hasanpour H. Anti-leishmanial effects of resveratrol and resveratrol nanoemulsion on Leishmania major. BMC Microbiol. 2022 Feb 15;22(1):56. DOI: 10.1186/s12866-022-02455-8.

Neves AR, Lúcio M, Martins S, Lima JL, Reis S. Novel resveratrol nanodelivery systems based on lipid nanoparticles to enhance its oral bioavailability. Int J Nanomedicine. 2013; 8:177-87. DOI: 10.2147/IJN.S37840.

Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. J Nat Prod. 2016 Mar 25;79(3):629-61. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.

Nocito MC, De Luca A, Prestia F, Avena P, La Padula D, Zavaglia L, Sirianni R, Casaburi I, Puoci F, Chimento A, Pezzi V. Antitumoral Activities of Curcumin and Recent

Advances to ImProve Its Oral Bioavailability. Biomedicines. 2021 Oct 14;9(10):1476. DOI: 10.3390/biomedicines9101476.

Norman JJ, Choi SO, Tong NT, Aiyar AR, Patel SR, Prausnitz MR, Allen MG. Hollow microneedles for intradermal injection fabricated by sacrificial micromolding and selective electrodeposition. Biomed Microdevices. 2013 Apr;15(2):203-10. DOI: 10.1007/s10544-012-9717-9.

Ohtsu A, Shibutani Y, Seno K, Iwata H, Kuwayama T, Shirasuna K. Advanced glycation end products and lipopolysaccharides stimulate interleukin-6 secretion via the RAGE/TLR4-NF-κB-ROS pathways and resveratrol attenuates these inflammatory responses in mouse macrophages. Exp Ther Med. 2017 Nov;14(5):4363-4370. DOI: 10.3892/etm.2017.5045.

Pandey M, Choudhury H, Fern JLC, Kee ATK, Kou J, Jing JLJ, Her HC, Yong HS, Ming HC, Bhattamisra SK, Gorain B. 3D printing for oral drug delivery: a new tool to customize drug delivery. Drug Deliv Transl Res. 2020 Aug;10(4):986-1001. DOI: 10.1007/s13346-020-00737-0.

Parisi OI, Puoci F et al. Polyphenols and their formulations: different strategies to overcome the drawbacks associated with their poor stability and bioavailability. Polyphenols in human health and disease. Elsevier, 2014. Amsterdam. DOI: 10.1016/B978-0-12-39845 6-2.00004 -9.

Pham QD, Björklund S, Engblom J, Topgaard D, Sparr E. Chemical penetration enhancers in stratum corneum - Relation between molecular effects and barrier function. J Control Release. 2016 Jun 28;232:175-87. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.04.030.

Prabhu A, Jose J, Kumar L, Salwa S, Vijay Kumar M, Nabavi SM. Transdermal Delivery of Curcumin-Loaded Solid Lipid Nanoparticles as Microneedle Patch: an In Vitro and In Vivo Study. AAPS PharmSciTech. 2022 Jan 5;23(1):49. DOI: 10.1208/s12249-021-02186-5.

Qu F, Geng R, Liu Y, Zhu J. Advanced nanocarrier- and microneedle-based transdermal drug delivery strategies for skin diseases treatment. Theranostics. 2022 Apr 11;12(7):3372-3406. DOI: 10.7150/thno.69999.

Rana A, Samtiya M, Dhewa T, Mishra V, Aluko RE. Health benefits of polyphenols: A concise review. J Food Biochem. 2022 Oct;46(10):e14264. DOI: 10.1111/jfbc.14264.

Rastegari E, Hsiao YJ, Lai WY, Lai YH, Yang TC, Chen SJ, Huang PI, Chiou SH, Mou CY, Chien Y. An Update on Mesoporous Silica Nanoparticle Applications in Nanomedicine. Pharmaceutics. 2021 Jul 12;13(7):1067. DOI: 10.3390/pharmaceutics13071067.

Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, Peters DG, Mubarak MS. Resveratrol as an anti-cancer agent: A review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018 Jun 13;58(9):1428-1447. DOI: 10.1080/10408398.2016.1263597.

Saha L, Chakrabarti A. Understanding the anti-kindling role and its mechanism of Resveratrol in Pentylenetetrazole induced-kindling in a rat model. Pharmacol Biochem Behav. 2014 May; 120:57-64. DOI: 10.1016/j.pbb.2014.01.010.

Saini K, Modgill N, Singh KK, Kakkar V. Tetrahydrocurcumin Lipid Nanoparticle Based Gel Promotes Penetration into Deeper Skin Layers and Alleviates Atopic Dermatitis in 2,4-Dinitrochlorobenzene (DNCB) Mouse Model. Nanomaterials (Basel). 2022 Feb 14;12(4):636. DOI: 10.3390/nano12040636.

Santos-Buelga C. Polyphenols and Human Beings: From Epidemiology to Molecular Targets. Molecules. 2021 Jul 12;26(14):4218. DOI: 10.3390/molecules26144218.

Sartawi Z, Blackshields C, Faisal W. Dissolving microneedles: Applications and growing therapeutic potential. J Control Release. 2022 Aug;348:186-205. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.045.

Schmidt LM, Dos Santos J, de Oliveira TV, Funk NL, Petzhold CL, Benvenutti EV, Deon M, Beck RCR. Drug-loaded mesoporous silica on carboxymethyl cellulose hydrogel: Development of innovative 3D printed hydrophilic films. Int J Pharm. 2022 May 25;620:121750. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121750.

Serrano DR, Kara A, Yuste I, Luciano FC, Ongoren B, Anaya BJ, Molina G, Diez L, Ramirez BI, Ramirez IO, et al. 3D Printing Technologies in Personalized Medicine, Nanomedicines, and Biopharmaceuticals. Pharmaceutics. 2023; 15(2):313. DOI: 10.3390/pharmaceutics15020313.

Sharma C, Suhalka P, Bhatnagar M. Curcumin and resveratrol rescue cortical-hippocampal system from chronic fluoride-induced neurodegeneration and enhance memory retrieval. Int J Neurosci. 2018 Nov;128(11):1007-1021. DOI: 10.1080/00207454.2018.1458727.

Shen J, He Q, Gao Y, Shi J, Li Y. Mesoporous silica nanoparticles loading doxorubicin reverse multidrug resistance: performance and mechanism. Nanoscale. 2011 Oct 5;3(10):4314-22. DOI: 10.1039/c1nr10580a.

Shi H, Shuo Huai, Wei HL, Xu Y, Lei L, Chen H, et al. Dissolvable hybrid microneedle patch for efficient delivery of curcumin to reduce intraocular inflammation. International Journal of Pharmaceutics. 2023 Aug 1; 643:123205–5. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123205.

Shrikanta A, Kumar A, Govindaswamy V. Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. J Food Sci Technol. 2015 Jan;52(1):383-90. DOI: 10.1007/s13197-013-0993-z.

Shu YZ. Recent natural products-based drug development: a pharmaceutical industry perspective. J Nat Prod. 1998 Aug;61(8):1053-71. DOI: 10.1021/np9800102.

Singh T, Mishra A, Goel RK. PTZ kindling model for epileptogenesis, refractory epilepsy, and associated comorbidities: relevance and reliability. Metab Brain Dis. 2021 Oct;36(7):1573-1590. DOI: 10.1007/s11011-021-00823-3.

Sivamaruthi BS, Kapoor DU, Kukkar RR, Gaur M, Elossaily GM, Prajapati BG, Chaiyasut C. Mesoporous Silica Nanoparticles: Types, Synthesis, Role in the Treatment of Alzheimer's Disease, and Other Applications. Pharmaceutics. 2023 Nov 24;15(12):2666. DOI: 10.3390/pharmaceutics15122666.

Stewart SA, Domínguez-Robles J, McIlorum VJ, Mancuso E, Lamprou DA, Donnelly RF, Larrañeta E. Development of a Biodegradable Subcutaneous Implant for Prolonged Drug Delivery Using 3D Printing. Pharmaceutics. 2020 Jan 28;12(2):105. DOI: 10.3390/pharmaceutics12020105.

Tam SYJ, Coller JK, Wignall A, Gibson RJ, Khatri A, Barbé C, Bowen JM. Intestinal accumulation of silica particles in a rat model of dextran sulfate sodium-induced colitis. Ann Gastroenterol. 2019 Nov-Dec;32(6):584-592. DOI: 10.20524/aog.2019.0411.

Thomas MJ, Slipper I, Walunj A, Jain A, Favretto ME, Kallinteri P, Douroumis D. Inclusion of poorly soluble drugs in highly ordered mesoporous silica nanoparticles. Int J Pharm. 2010 Mar 15;387(1-2):272-7. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.12.023.

Tomaciello F, Leclercq K, Kaminski RM. Resveratrol lacks protective activity against acute seizures in mouse models. Neurosci Lett. 2016 Oct 6; 632:199-203. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.09.002.

Trenfield SJ, Awad A, Goyanes A, Gaisford S, Basit AW. 3D Printing Pharmaceuticals: Drug Development to Frontline Care. Trends Pharmacol Sci. 2018 May;39(5):440-451. DOI: 10.1016/j.tips.2018.02.006.

Trewyn BG, Slowing II, Giri S, Chen HT, Lin VS. Synthesis and functionalization of a mesoporous silica nanoparticle based on the sol-gel process and applications in controlled release. Acc Chem Res. 2007 Sep;40(9):846-53. DOI: 10.1021/ar600032u.

Trzeciak K, Chotera-Ouda A, Bak-Sypien II, Potrzebowski MJ. Mesoporous Silica Particles as Drug Delivery Systems-The State of the Art in Loading Methods and the Recent Progress in Analytical Techniques for Monitoring These Processes. Pharmaceutics. 2021 Jun 24;13(7):950. DOI: 10.3390/pharmaceutics13070950.

Vallet-Regí M, Colilla M, Izquierdo-Barba I, Manzano M. Mesoporous Silica Nanoparticles for Drug Delivery: Current Insights. Molecules. 2017 Dec 25;23(1):47. DOI: 10.3390/molecules23010047.

van Smeden J, Janssens M, Gooris GS, Bouwstra JA. The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. Biochim Biophys Acta. 2014 Mar;1841(3):295-313. DOI: 10.1016/j.bbalip.2013.11.006.

Wang Y, Sun R, Xu X, Du M, Zhu B, Wu C. Mechanism of enhancing the water-solubility and stability of curcumin by using self-assembled cod protein nanoparticles at an alkaline pH. Food Funct. 2021 Dec 13;12(24):12696-12705. DOI: 10.1039/d1fo02833b.

Wang YJ, Hsieh CP, Chan MH, Chan TY, Chen L, Chen HH. Distinct effects of resveratrol on seizures and hyperexcitability induced by NMDA and 4-aminopyridine. Nutr Neurosci. 2019 Dec;22(12):867-876. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1461458.

Wang P, Sang S. Metabolism and pharmacokinetics of resveratrol and pterostilbene. Biofactors. 2018 Jan;44(1):16-25. DOI: 10.1002/biof.1410.

Wang Y, Zhao Q, Han N, Bai L, Li J, Liu J, Che E, Hu L, Zhang Q, Jiang T, Wang S. Mesoporous silica nanoparticles in drug delivery and biomedical applications. Nanomedicine. 2015 Feb;11(2):313-27. DOI: 10.1016/j.nano.2014.09.014.

Waters LJ, Bedford S, Parkes GM. Controlled microwave processing applied to the pharmaceutical formulation of ibuprofen. AAPS PharmSciTech. 2011 Dec;12(4):1038-43. DOI: 10.1208/s12249-011-9671-5.

Willart JF, Descamps M. Solid state amorphization of pharmaceuticals. Mol Pharm. 2008 Nov-Dec;5(6):905-20. DOI: 10.1021/mp800092t.

World Health Organization. 20th WHO model list of essential medicines. 2019 Disponível em URL https://www.who.int/medicines/publicationsessential medicines/en (acesso 29 de setembro de 2020).

Wu Z, Xu Q, Zhang L, Kong D, Ma R, Wang L. Protective effect of resveratrol against kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats. Neurochem Res. 2009 Aug;34(8):1393-400. DOI: 10.1007/s11064-009-9920-0.

Yamada H, Urata C, Ujiie H, Yamauchi Y, Kuroda K. Preparation of aqueous colloidal mesostructured and mesoporous silica nanoparticles with controlled particle size in a very wide range from 20 nm to 700 nm. Nanoscale. 2013 Jul 7;5(13):6145-53. DOI: 10.1039/c3nr00334e.

Yang KY, Lin LC, Tseng TY, Wang SC, Tsai TH. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from Curcuma longa by LC-MS/MS. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 2007 Jun 15;853(1-2):183-9. DOI: 10.1016/j.jchromb.2007.03.010.

Zhou DD, Luo M, Huang SY, Saimaiti A, Shang A, Gan RY, Li HB. Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2021 Jul 11; 2021:9932218. DOI: 10.1155/2021/9932218.

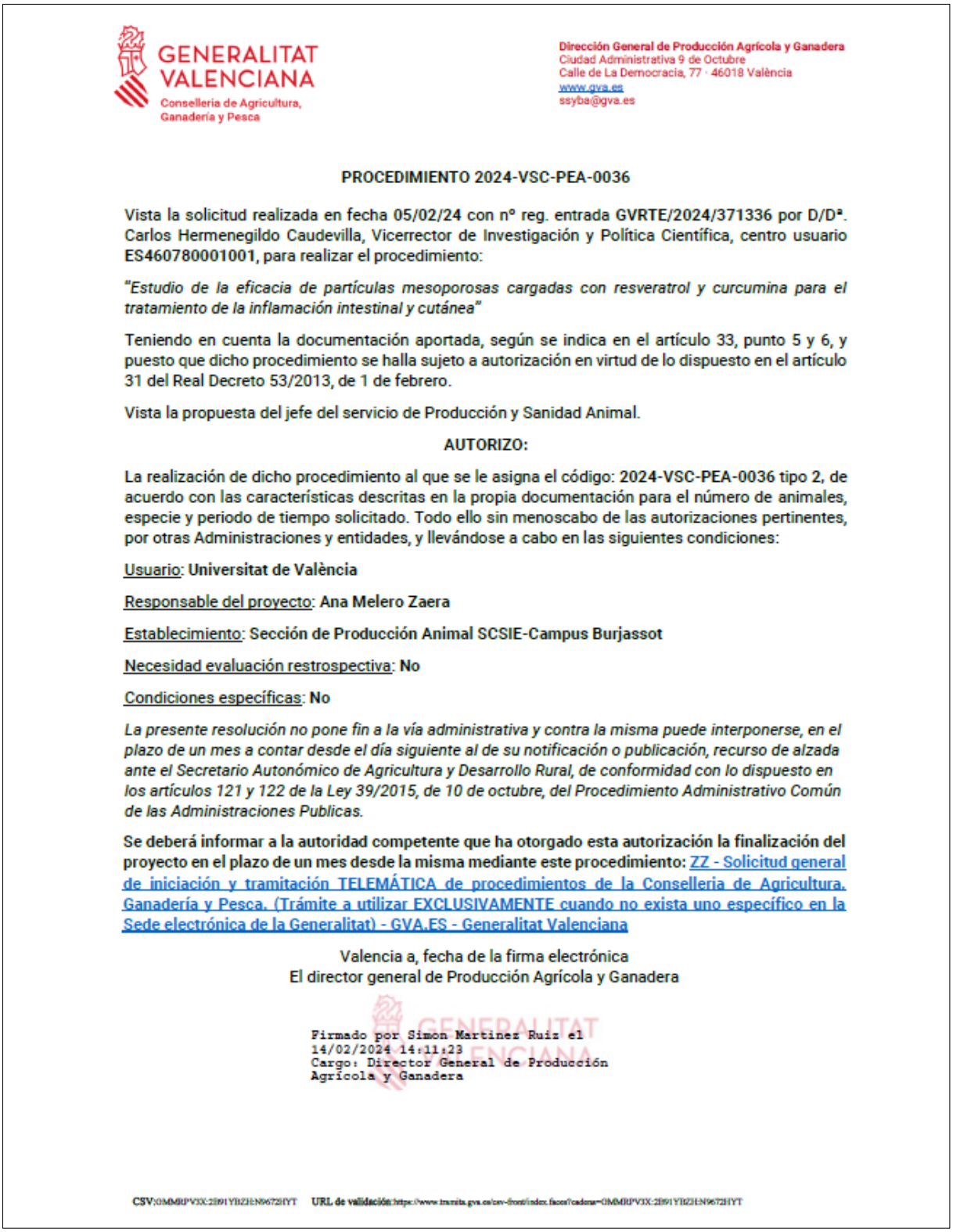
Zhu W, Su J, Liu J, Jiang C. The involvement of neuronal nitric oxide synthase in the anti-epileptic action of curcumin on pentylenetetrazol-kindled rats. Biomed Mater Eng. 2015;26 Suppl 1:S841-50. DOI: 10.3233/BME-151376.

Zupančič Š, Lavrič Z, Kristl J. Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. Eur J Pharm Biopharm. 2015 Jun;93:196-204. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.04.002.

ANEXOS

Anexo I

Aprovação CEUA para modelos de Colite Ulcerativa e Dermatite Atópica



GENERALITAT VALENCIANA
Conselleria de Agricultura, Ganadería y Pesca

Dirección General de Producción Agrícola y Ganadera
Ciudad Administrativa 9 de Octubre
Calle de La Democracia, 77 · 46018 València
www.gva.es
ssyba@gva.es

PROCEDIMIENTO 2024-VSC-PEA-0036

Vista la solicitud realizada en fecha **05/02/24** con nº reg. entrada **GVRTE/2024/371336** por D/Dª. Carlos Hermenegildo Caudevilla, Vicerrector de Investigación y Política Científica, centro usuario **ES460780001001**, para realizar el procedimiento:

"Estudio de la eficacia de partículas mesoporosas cargadas con resveratrol y curcumina para el tratamiento de la inflamación intestinal y cutánea"

Teniendo en cuenta la documentación aportada, según se indica en el artículo 33, punto 5 y 6, y puesto que dicho procedimiento se halla sujeto a autorización en virtud de lo dispuesto en el artículo 31 del Real Decreto 53/2013, de 1 de febrero.

Vista la propuesta del jefe del servicio de Producción y Sanidad Animal.

AUTORIZO:

La realización de dicho procedimiento al que se le asigna el código: **2024-VSC-PEA-0036 tipo 2**, de acuerdo con las características descritas en la propia documentación para el número de animales, especie y periodo de tiempo solicitado. Todo ello sin menoscabo de las autorizaciones pertinentes, por otras Administraciones y entidades, y llevándose a cabo en las siguientes condiciones:

Usuario: **Universitat de València**

Responsable del proyecto: **Ana Melero Zaera**

Establecimiento: **Sección de Producción Animal SCSIE-Campus Burjassot**

Necesidad evaluación restrospectiva: **No**

Condiciones específicas: **No**

La presente resolución no pone fin a la vía administrativa y contra la misma puede interponerse, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente al de su notificación o publicación, recurso de alzada ante el Secretario Autonómico de Agricultura y Desarrollo Rural, de conformidad con lo dispuesto en los artículos 121 y 122 de la Ley 39/2015, de 10 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Publicas.

Se deberá informar a la autoridad competente que ha otorgado esta autorización la finalización del proyecto en el plazo de un mes desde la misma mediante este procedimiento: ZZ - Solicitud general de iniciación y tramitación TELEMÁTICA de procedimientos de la Conselleria de Agricultura, Ganadería y Pesca. (Trámite a utilizar EXCLUSIVAMENTE cuando no exista uno específico en la Sede electrónica de la Generalitat) - GVA.ES - Generalitat Valenciana

Valencia a, fecha de la firma electrónica
El director general de Producción Agrícola y Ganadera

Firmado por Simon Martinez Ruiz el 14/02/2024 14:11:23
Cargo: Director General de Producción Agrícola y Ganadera

CSV:0MMRPV3X:2891YH2HN9672HYT URL de validación:https://www.tramita.gva.es/csv-front/index.faces?cadena=0MMRPV3X:2891YH2HN9672HYT

Anexo II

Aprovação CEUA para modelo de Epilepsia por PTZ

Universidade Federal de Santa Maria

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Avaliação do efeito de nanopartículas de sílica mesoporosa contendo resveratrol ou curcumina contra crises convulsivas provocadas por pentilenotetrazol.", protocolada sob o CEUA nº 3478171122 (ID 004097), sob a responsabilidade de **Mauro Schneider Oliveira** *e equipe; Michele Pereira Mallmann; Fernanda Kulinski Mello; Marcela Buzelatto; Jéssica Lorena Bariviera; Jaime Sardá Aramburú Júnior* - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **APROVADA** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal de Santa Maria (CEUA/UFSM) na reunião de 04/04/2023.

We certify that the proposal "Evaluation of the effect of mesoporous silica nanoparticles containing resveratrol or curcumin against seizures caused by pentylenetetrazole.", utilizing 208 Heterogenics rats (208 males), protocol number CEUA 3478171122 (ID 004097), under the responsibility of **Mauro Schneider Oliveira** *and team; Michele Pereira Mallmann; Fernanda Kulinski Mello; Marcela Buzelatto; Jéssica Lorena Bariviera; Jaime Sardá Aramburú Júnior* - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **APPROVED** by the Ethic Committee on Animal Use of the Federal University of Santa Maria (CEUA/UFSM) in the meeting of 04/04/2023.

Finalidade da Proposta: Pesquisa

Vigência da Proposta: de 01/2023 a 12/2024 Área: Departamento de Fisiologia E Farmacologia

Origem:	Biotério Central UFSM			
Espécie:	Ratos heterogênicos	sexo: Machos	idade: 20 a 30 dias	Quantidade: 208
Linhagem:	Wistar		Peso: 100 a 150 g	

Santa Maria, 31 de outubro de 2024

Dra. Patrícia Bräunig
Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Maria

Profa. Dra. Vania Lucia Loro
Vice-Presidente da Comissão de Ética no Uso de Animais
Universidade Federal de Santa Maria

Avenida Roraima, 1000, Reitoria, 7º andar, sala 725 - CEP 97105-900 Santa Maria, RS - tel: 55 (55) 3220-9362
Horário de atendimento: 8h30 - 11h30 e 13h30 - 16h30 : e-mail: ceuaonline@ufsm.br
CEUA N 3478171122