

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 13/06/2027.

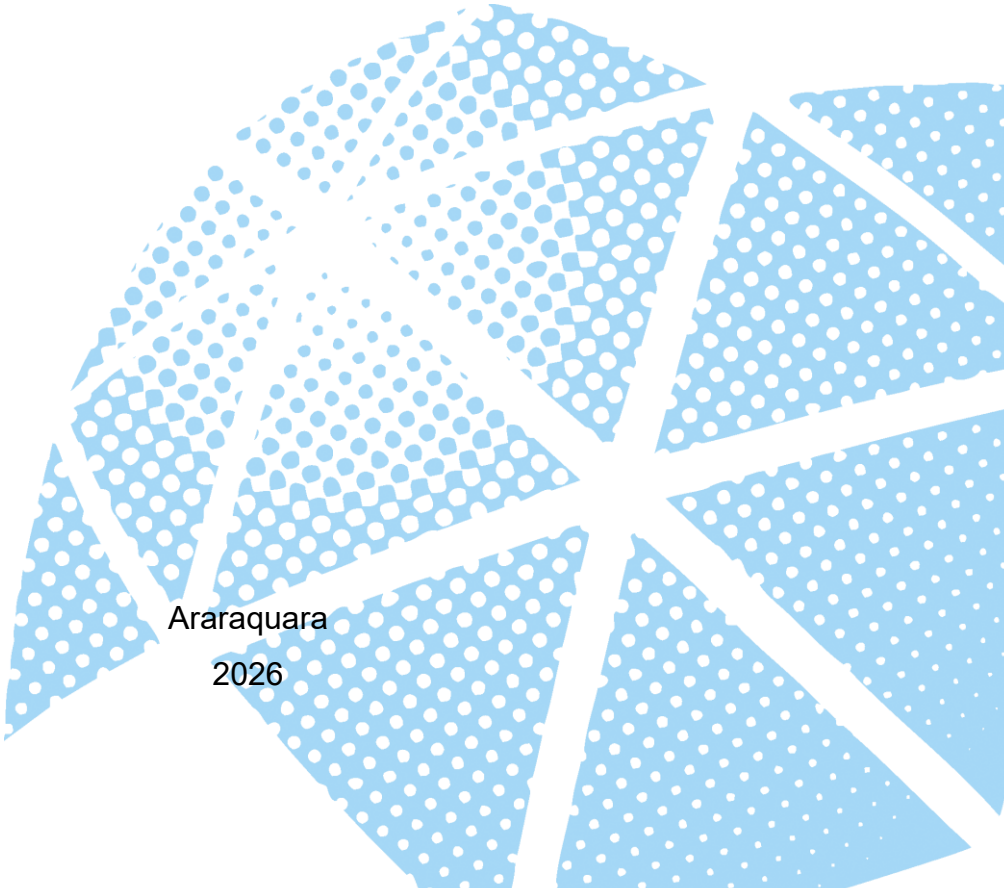
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP
Instituto de Química - Campus de Araraquara

LARIÇA APARECIDA BRANDANI

***Liberção controlada de nanocurcumina a partir de
híbridos ureasil-poliéter***

Araraquara

2026



LARIÇA APARECIDA BRANDANI

***Liberação controlada de nanocurcumina a partir de
híbridos ureasil-poliéter***

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, para obtenção do título de Mestra em Química

Área de Concentração: Físico Química de materiais.

Orientadora: Prof. Dr^a. Sandra Helena Pulcinelli

Araraquara

2026

B817l Brandani, Lariça Aparecida
Liberação controlada de nanocurcumina a partir
de híbridos ureasil-poliéter / Lariça Aparecida
Brandani. -- Araraquara, 2026
103 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual
Paulista (UNESP), Instituto de Química, Araraquara
Orientadora: Sandra Helena Pulcinelli

1. Sistemas híbridos. 2. Curcumina. 3. Polímeros.
4. Medicamentos Administração. 5. Nanopartículas.
I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A curcumina apresenta baixa solubilidade em meio aquoso, limitando sua aplicação farmacêutica. A nanocristalização e sua incorporação em híbridos ureasil-poliéter podem aumentar sua biodisponibilidade e promover liberação controlada, contribuindo para terapias mais eficazes e inovadoras na área da saúde, alinhando-se ao Objetivo do Desenvolvimento Sustentável 3 e 9.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

Curcumin has low solubility in aqueous media, limiting its pharmaceutical applications. Nanocrystallization and its incorporation into ureasil-polyether hybrids can increase its bioavailability and promote controlled release, contributing to more effective and innovative therapies in the healthcare sector, in line with Sustainable Development Goals 3 and 9.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Liberação controlada de nanocurcumina a partir de híbridos ureasil-poliéter

AUTORA: LARIÇA APARECIDA BRANDANI

ORIENTADORA: SANDRA HELENA PULCINELLI

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Química, pela Comissão Examinadora:

Prof.^a Dr.^a SANDRA HELENA PULCINELLI (Participação Presencial)



Documento assinado digitalmente

SANDRA HELENA PULCINELLI

Data: 12/06/2026 17:49:19-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. JOÃO AUGUSTO OSHIRO JUNIOR (Participação Virtual)

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Presencial)

Araraquara, 12 de junho de 2026.

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO	
	LARIÇA APARECIDA BRANDANI 01/07/1998
Nacionalidade	Brasileira
Nome em citações bibliográficas:	Brandani, Lariça Aparecida Brandani, L. A.
Endereço profissional	Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Química, Campus de Araraquara, Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica Rua Francisco Degni, 55 Quitandinha, Araraquara – SP, CEP 14800-900 Telefone: (16) 3301-9500
Currículo Lattes	https://lattes.cnpq.br/2408666343515346
ORCID	https://orcid.org/0009-0007-0844-8255
FORMAÇÃO ACADÊMICA	
2019/2023	Bacharelado em Química Instituto de Química de Araraquara UNESP – Araraquara, SP
PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA	
BRANDANI, L. A.; SANTANA, W. M. O. S; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. LIBERAÇÃO CONTROLADA DE NANOCRISTAIS DE CURCUMINA A PARTIR DE HÍBRIDOS UREASIL-POLIÉTER In: V Congresso de Ciências Aplicadas à Farmácia (CONCAF), 2025, Araraquara. do V Congresso de Ciências Aplicadas à Farmácia, com a temática de Ciência, Tecnologia e Cuidado: Integração de Inovações Farmacêuticas para a Saúde do Futuro alinhada com a Indústria 4.0 no Brasil. Paraíba: Editora da universidade estatual do Paraíba, 2025, v.20, p.1 – 183	
EXPERIÊNCIAS ACADÊMICAS	
14/01- 16/01/2025	Realização de medidas XPCS/SAXS como pesquisadora. Linha Cateretê. Laboratório Nacional de Luz Síncrotron – LNLSSIRIUS, Campinas, SP, Brasil.

05/08– 07/12/2024	Programa de Atividades e Aperfeiçoamento em Docência no Ensino Superior (PAADES), na disciplina Físico-Química Geral do curso de Bacharelado em Química, em conjunto com o Profa. Dra. Hebe de las Mercedes Villullas. Instituto de Química -Unesp, Araraquara, SP.
PARTICIPAÇÃO EM EVENTOS CIENTÍFICOS	
XXIII B-MRS Meeting, 2025 Salvador – BA. Controlled release by nanocurcumin@ureasil-polyether hybrid (Poster). V Congresso de Ciências Aplicadas à Farmácia – CONCAF, híbrido, 2025 Araraquara – SP. Liberação controlada de nanocristais de curcumina a partir de híbridos Ureasil-Poliéter (e-pôster). V Congresso de Ciências Aplicadas à Farmácia – CONCAF, híbrido, 2025 Araraquara – SP. Planejamento e Controle Microbiológico de medicamentos (Minicurso). XXXV Congresso de Iniciação Científica da Unesp 1ª Fase, 2023 Araraquara – SP e 2ª Fase, 2023 Atibaia – SP. Blendas poliméricas baseadas em híbridos Ureasil-Poliéter para liberação controlada de curcumina (Pôster).	

Dedico este trabalho ao meu pai João
Carlos Brandani (*in memoriam*), que me
faz muita falta.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha Professora e orientadora, Dr.^a Sandra Helena Pulcinelli, por toda a paciência, pelo tempo dedicado, pelos ensinamentos, e pela compreensão. Foi uma honra tê-la como orientadora e receber o vislumbre de tamanha experiência. Ao Prof. Dr. Celso Santilli, cuja experiência também foi de grande valia para a minha jornada.

Ao Dr. Rodolfo Piazza e Vítor Visoná pelas medidas de DLS e sugestões no trabalho.

A todos do Grupo GFQM: Neide, Marina, Danubia, Caio, Álvaro, Luiz, Prof. Dr. Peter.

A Dona Maria e ao Seu Davi, pelo acolhimento e cuidado.

Aos todos os meus amigos, Heloisa, Lucas, Vitória, Russel, Adriana, Max, Driely, Mayara, Ranilson e Renan, que tive a sorte de encontrar durante essa trajetória e que se tornaram minha família. Estiveram comigo cientificamente e amigamente, me dando colo, abraços, puxões de orelha, compartilhando risadas e lágrimas, mas sempre ao meu lado. Nunca nenhum agradecimento será tamanho e suficiente para expressar o que fizeram para mim.

A toda minha família, sempre presente.

A todas as mulheres da minha família, minhas avós (Cida e Djanira), minha tia Preta, minhas primas (Lica) e minha mãe, mulheres incríveis e fortes, que batalharam e que me trouxeram até aqui. E a todas as minhas ancestrais, as quais nunca se imaginariam onde estou, graças a vocês nós conseguimos.

Ao meu irmão Lucas, por toda a sua ajuda e apoio.

E aos meus queridos e amados pais, minha mãe Vilma, que sempre me deu bons conselhos, escutou meu choro e me acolheu em seu colo, que me deu chacoalhões para que eu não desistisse, mas que sempre deixou claro que estaria lá se acontece. Pela inspiração que ela sempre foi, de como ser mulher e de como ser humana.

E ao meu pai, João Carlos, que eternamente estará em meu coração, nas minhas veias e no meu pensamento. Obrigada, pai, por todas as vezes em que me buscou na rodoviária, por todas as vezes que me escutou durante o caminho, enquanto eu falava toda empolgada. Finalmente eu consegui, e não é como imaginávamos, porque o

senhor não está aqui. Mas, enquanto esteve, me deu todo o suporte, carinho e inspiração, com toda sua inteligência. Sem o senhor, eu não teria conseguido. E sei o quanto se orgulha de mim, e vou lutar para que sempre seja assim. Eu poderia escrever um livro inteiro só dizendo tudo o que fez por mim e por tudo o que sou grata.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Número do processo 3300403-0.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela concessão de bolsa de pesquisa (processo 130544/2024-8).

À Fundação de Apoio à Ciência, Tecnologia e Educação (FACTE) pela concessão de bolsa auxílio de pesquisa.

“Sempre antes de realizar um sonho, a Alma do Mundo resolve testar tudo aquilo que foi aprendido durante a caminhada. Ela faz isso não porque seja má, mas para que possamos, junto com o nosso sonho, conquistar também as lições que aprendemos seguindo em direção a ele...”

(Paulo Coelho, 2017, p. 168)

RESUMO

A curcumina foi escolhida para este estudo por apresentar diversas propriedades terapêuticas, incluindo atividades antimicrobiana, antifúngica e antitumoral. Entretanto, sua baixa solubilidade em água limita sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Nesse contexto, a nanocristalização surge como uma estratégia promissora, uma vez que a redução do tamanho de partícula para a escala nanométrica aumenta a área superficial específica, podendo elevar a taxa de dissolução do fármaco. Para a obtenção dos nanocristais, foi empregada a metodologia bottom-up, baseada na precipitação do fármaco a partir de uma solução supersaturada pela adição de um antissolvente. Essa metodologia apresenta baixo custo energético, utiliza equipamentos simples e possui potencial de escalonamento, tornando-se uma alternativa acessível para o desenvolvimento desse trabalho. Os materiais híbridos orgânico-inorgânicos, com destaque para os híbridos ureasil-poliéter, combinam propriedades estruturais e funcionais favoráveis, como biocompatibilidade, flexibilidade e comportamento hidrofílico, tornando-se sistemas promissores para aplicações em liberação tópica de fármacos. Nesses sistemas, a liberação do fármaco é governada pelo intumescimento da matriz híbrida e pela difusão através dessa matriz. Embora a curcumina já tenha sido incorporada em matrizes ureasil-poliéter, não há muitos estudos envolvendo a incorporação de nanocristais de curcumina nesses sistemas. Considerando que a nanocristalização pode modificar propriedades físico-químicas do fármaco, investigou-se se tais alterações poderiam influenciar sua interação com a matriz híbrida e, conseqüentemente, os mecanismos de intumescimento, difusão e liberação. Dessa forma, o presente trabalho teve como objetivo avaliar a influência da incorporação de curcumina e nanocurcumina nas propriedades de híbridos ureasil-poliéter, com foco no comportamento de intumescimento e na cinética de liberação do fármaco. Para isso, os materiais foram caracterizados por espalhamento dinâmico de luz (DLS), microscopia eletrônica de varredura (MEV), difração de raios X (DRX), calorimetria exploratória diferencial (DSC), determinação da temperatura de transição vítrea (T_g), espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) e espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS). Os resultados evidenciaram alterações morfológicas, redução do tamanho de partícula e diminuição da cristalinidade após a

nanocristalização da curcumina. Além disso, a incorporação da curcumina e da nanocurcumina não promoveu alterações químicas significativas na estrutura da matriz híbrida. Entretanto, os sistemas contendo nanocristais apresentaram comportamento de liberação distinto em relação à curcumina convencional. A incorporação da nanocurcumina promoveu uma liberação mais lenta e prolongada, com tendência à formação de um platô de liberação, independentemente das condições avaliadas. Esse comportamento sugere que as alterações observadas após a nanocristalização influenciam as interações entre o fármaco e a matriz híbrida, afetando os mecanismos de transporte e difusão. Assim, o principal diferencial deste trabalho foi demonstrar que a modificação das propriedades físico-químicas da curcumina por meio da nanocristalização influencia diretamente o desempenho de sistemas híbridos ureasil-poliéter, permitindo modular o perfil de liberação do fármaco sem alterações na composição da matriz. Esses resultados ampliam a compreensão sobre a incorporação de nanocristais em matrizes híbridas, contribuindo para o desenvolvimento de sistemas mais eficientes para liberação controlada de fármacos.

Palavras-chave: Sistemas híbridos, curcumina, polímeros, administração de medicamentos, nanopartículas.

ABSTRACT

Curcumin was chosen for this study because it possesses various therapeutic properties, including antimicrobial, antifungal and antitumor activities. However, its low water solubility limits its bioavailability and therapeutic efficacy. In this context, nanocrystallization emerges as a promising strategy, since reducing the particle size to the nanoscale increases the specific surface area, which can enhance the drug's dissolution rate. To obtain the nanocrystals, a bottom-up methodology was employed, based on the precipitation of the drug from a supersaturated solution through the addition of an antisolvent. This methodology has low energy costs, uses simple equipment, and has scalability potential, making it an accessible alternative for the development of this study. Organic-inorganic hybrid materials, particularly urease-polyether hybrids, combine favorable structural and functional properties, such as biocompatibility, flexibility, and hydrophilic behavior, making them promising systems for topical drug delivery applications. In these systems, drug release is governed by the swelling of the hybrid matrix and by diffusion through that matrix. Although curcumin has already been incorporated into ureasil-polyether matrices, there are not many studies involving the incorporation of curcumin nanocrystals into these systems. Given that nanocrystallization can alter the drug's physicochemical properties, we investigated whether such changes could influence its interaction with the hybrid matrix and, consequently, the mechanisms of swelling, diffusion, and release. Thus, the objective of this study was to evaluate the influence of incorporating curcumin and nanocurcumin on the properties of ureasil-polyether hybrids, focusing on swelling behavior and drug release kinetics. To this end, the materials were characterized using dynamic light scattering (DLS), scanning electron microscopy (SEM), X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), glass transition temperature (T_g) determination, Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and small-angle X-ray scattering (SAXS). The results revealed morphological changes, a reduction in particle size, and a decrease in crystallinity following the nanocrystallization of curcumin. Furthermore, the incorporation of curcumin and nanocurcumin did not cause significant chemical changes in the structure of the hybrid matrix. However, systems containing nanocrystals exhibited different release behavior compared to conventional curcumin. The incorporation of nanocurcumin promoted a slower and more prolonged release, with a tendency toward the formation of a release plateau, regardless of the conditions

evaluated. This behavior suggests that the changes observed after nanocrystallization influence the interactions between the drug and the hybrid matrix, affecting the mechanisms of transport and diffusion. Thus, the main contribution of this study was to demonstrate that modifying the physicochemical properties of curcumin through nanocrystallization directly influences the performance of urease-polyether hybrid systems, allowing the drug release profile to be modulated without altering the matrix composition. These results expand our understanding of the incorporation of nanocrystals into hybrid matrices, contributing to the development of more efficient systems for controlled drug release.

Keywords: Hybrid systems, curcumin, polymers, drug delivery, nanoparticles.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura molecular de materiais híbridos orgânico-inorgânicos.....	24
Figura 2 – Representação esquemática das classes I e II de HOI.....	25
Figura 3- Evolução do número de publicações relacionadas a materiais híbridos para liberação de fármacos entre o período de 2015 a 2025.	266
Figura 4 – Representação esquemática da estrutura química do híbrido ureasil-poliéter, destacando o grupo ureia, a fase orgânica (poliéter) e o precursor inorgânico.....	27
Figura 5 – Representação esquemática dos perfis de liberação imediata e liberação prolongada de fármacos em função do tempo	35
Figura 6 – Estrutura química da curcumina.	37
Figura 7 – Estrutura molecular do polivinilpirrolidona (PVP).....	40
Figura 8 - Esquema da síntese de nanocristais de curcumina	49
Figura 9 – Esquema de síntese dos híbridos ureasil-poliéter.....	50
Figura 10 - Representação da distância de correlação entre os domínios siloxanos na matriz híbrida.....	544
Figura 11- Distribuição de tamanho de partículas por espalhamento dinâmico de luz (DLS) da CUR.	577
Figura 12 - Distribuição de tamanho de partículas por espalhamento dinâmico de luz (DLS) da nCUR obtida com etanol (A) e acetona como solvente (B).....	588
Figura 13 - Espectros de FT-IR de CUR, PVP e nCUR nas regiões: 3700–950 cm^{-1} (A), e ampliação das regiões de 3900–2600 cm^{-1} (B), 2000–1450 cm^{-1} (C) e 1100–700 cm^{-1} (D).	60
Figura 14 - Curva termogravimétrica da CUR (A), Curva termogravimétrica da nCUR (B)	62
Figura 15 - Curvas de DSC de CUR e nCUR em pó (25–200 °C).....	64
Figura 16 – Difratoograma de raios X da curcumina e nanocurcumina	655
Figura 17- Ajuste da lei de Porod às curvas de SAXS para os pós de CUR e nCUR.	677
Figura 18 - Micrografia eletrônica de varredura da CUR.	688
Figura 19- Micrografia eletrônica de varredura da nCUR.	699
Figura 20- Espectros de FT-IR dos filmes U-PEO contendo CUR ou nCUR (5,0% m/m) região de 4000–500 cm^{-1}	72

Figura 21 - Curvas de DSC para os híbridos U-PEO nas faixas de temperatura -70 a -31 °C (A) e -30 a 80 °C (B).....	73
Figura 22 - Curvas de DSC dos híbridos U-PEO contendo CUR em diferentes concentrações nas faixas de temperatura -70 a -10 °C (A) e -20 a 80 °C (B).	74
Figura 23 - Curvas de DSC dos híbridos U-PEO contendo nCUR em diferentes concentrações nas faixas de temperatura: -70 a -10 °C (A) e -30 a 80 °C (B).	75
Figura 24 - Curvas de SAXS para os filmes U-PEO contendo nCUR e CUR em diferentes concentrações (A) somente CUR (B) somente (nCUR).....	77
Figura 25 – Evolução temporal do intumescimento em suor simulado (pH 5,5) dos híbridos U-PEO contendo diferentes concentrações de CUR, avaliada por SAXS. ...	79
Figura 26 – Evolução temporal do intumescimento em suor simulado (pH 5,5) dos híbridos U-PEO contendo nCUR, avaliada por SAXS.	81
Figura 27 – Evolução temporal do fator de expansão da matriz híbrida U-PEO contendo diferentes concentrações de CUR (A) e de nCUR (B).	83
Figura 28 – (A) Espectros na região do visível para a CUR dispersa em suor simulado (pH 5,5) com tween 80 (1,0 % v/v) em diferentes concentrações. (B) Curva analítica obtida com as absorbâncias em 426 nm para a CUR.	84
Figura 29 - Perfis de liberação <i>in vitro</i> de filmes polimérico U-PEO contendo CUR em diferentes concentrações (0,5%; 2,5% e 5,0% m/m).	85
Figura 30 - Perfis de liberação <i>in vitro</i> de filmes U-PEO contendo nCUR em diferentes concentrações (0,5; 2,5 e 5,0% m/m).	86
Figura 31 - Parâmetros da linearização das curvas de liberação segundo o modelo de Higuchi para filmes U-PEO contendo diferentes concentrações (0,5; 2,5 e 5,0% m/m) de CUR (A) e de nCUR (B)	88
Figura 32 - Perfis de liberação <i>in vitro</i> de filmes U-PEO contendo CUR (2,5% m/m) em meios com diferentes pH.	90
Figura 33 – Perfis de liberação <i>in vitro</i> de filmes U-PEO contendo nCUR (2,5% m/m) em meios com diferentes pH.	91
Figura 34 - Perfis de liberação <i>in vitro</i> de filmes U-PEO contendo (0 CUR, 5; 2,5 e 5,0% m/m) na presença de PVP (A); perfis de liberação dos filmes contendo CUR e nCUR nas mesmas concentrações (B).	92
Figura 35 - Comparação dos perfis de liberação <i>in vitro</i> de filmes U-PEO contendo percentagem progressiva de PPO e 2,5% (m/m) de CUR (A) e nCUR (B).	94

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos envolvendo o uso do híbrido ureasil-poliéter como plataforma de liberação de fármacos.	33
Tabela 2 – Estudos que investigaram os nanocristais integrados a hidrogéis e sistemas poliméricos.	43
Tabela 3 - Tamanho médio de partícula da nCUR obtida com diferentes solventes.	59
Tabela 4 - Atribuição dos modos vibracionais e números de onda teóricos e experimentais (cm^{-1}) para CUR, PVP e nCUR.....	61
Tabela 5 - Perda de massa obtidas nas curvas termogravimétricas para CUR e nCUR.	63
Tabela 6 - Parâmetros cristalográficos da nCUR e CUR.	65
Tabela 7 - Parâmetros térmicos obtidos para os filmes U-PEO contendo diferentes concentrações de CUR e nCUR a partir das curvas de DSC.....	76
Tabela 8 - Valores do pico de espalhamento ($q_{\text{máx}}$) e da distância de correlação (d_s) para os filmes U-PEO contendo diferentes concentrações de CUR e nCUR.....	77
Tabela 9 - Coeficiente de determinação (R^2) da regressão linear e inclinação das retas decorrentes do ajuste do modelo de Higuchi para filmes poliméricos U-PEO contendo diferentes concentrações (0,5; 2,5 e 5,0% m/m) de CUR e nCUR.....	89
Tabela 10 - Porcentagens liberadas a partir das blendas poliméricas U-PEO contendo CUR e nCUR (2,5%) (m/m)	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATR - Refletância total atenuada

CUR – Curcumina

D_c - Grau de cristalinidade

DCFNa - Diclofenaco sódico

d_s - Distância média de correlação entre dois domínios siloxanos adjacentes

DSC - Calorimetria exploratória diferencial

DRX - Difração de Raios X

DLS - Espalhamento Dinâmico de Luz

FTIR - Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier

HOI - Híbridos orgânico-inorgânicos

Ibu - Sal sódico de ibuprofeno

MM - Massa molecular

MEV - Microscopia Eletrônica de Varredura

NAP - Naproxeno

nCUR – Nanocurcumina

PBS - Tampão fosfato salino

PDI - Índice de polidispersão

PEO - poli (óxido de etileno)

PVP - polivinilpirrolidona

PLA - ácido polilático

PLGA - poli (ácido lático-co-glicólico)

PPO - poli (óxido de propileno)

q_{máx} - Vetor de espalhamento correspondente ao máximo do pico

SAXS - Espalhamento de raios X a baixo ângulo

TGA - Análises termogravimétricas

T_g - Transição vítrea

T_m - Temperatura de fusão

U-PEO - Híbridos ureasil-poliéter baseados em poli (óxido de etileno)

U-PPO - Híbridos ureasil-poliéter baseados em poli (óxido de propileno)

UV-Vis - Espectroscopia na região do ultravioleta-visível

IUPAC - Union of Pure and Applied Chemistry

IsoTrEOS - 3-isocianato propil trietoxisilano

ISO - Organização Internacional de Normalização

5FU - 5-Fluorouracilo

SUMÁRIO

Capítulo 1	23
REVISÃO DA LITERATURA.....	23
1.1 Híbridos orgânico- inorgânicos (HOI).....	24
1.2 Híbridos ureasil-poliéter	26
1.2.1 Preparo dos híbridos pela rota sol-gel	29
1.3 Aplicações do híbrido ureasil-poliéter	31
1.4 Mecanismo de liberação dos híbridos ureasil-poliéter	35
1.4.1 Liberação controlada por difusão.....	35
1.5 Curcumina.....	37
1.6 Nanocristalização de CUR.	38
1.7 Influência da nanocristalização na cinética de liberação.	42
Capítulo 2	45
Capítulo 3	47
3.1 EXPERIMENTAL	48
3.1.1 Materiais.....	48
3.1.2 Nanocristais de curcumina (nCUR)	49
3.1.3 Preparo dos híbridos ureasil-poliéter.....	49
3.1.4 Preparação de soluções para os ensaios de liberação	50
3.2 METODOS DE CARACTERIZAÇÃO.....	51
3.2.1 Espalhamento Dinâmico de Luz (DLS)	51
3.2.2 Difração de Raios X em amostras policristalinas (DRX).....	51
3.2.3 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	52
3.2.4 Espectroscopia de Absorção na Região do Infravermelho (FTIR).....	52
3.2.5 Análises termogravimétricas (TGA).....	52
3.2.6 Calorimetria exploratória diferencial (DSC)	52
3.2.7 Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS).....	53
3.2.7.1 Medidas estáticas (<i>filmes secos</i>)	53
3.2.7.2 Medidas cinéticas (<i>intumescimento in situ</i>)	54
3.3 Ensaios de Liberação de CUR e nCUR <i>in vitro</i>	55
Capítulo 4	56
4.1 Nanocristalização da curcumina.....	57
Capítulo 5	70
5.1 Características estruturais dos filmes híbridos U-PEO contendo CUR e nCUR	71

5.2 Comportamento dos híbridos nos ensaios de intumescimento/liberação ..	78
5.3 Influência do pH do meio na cinética de liberação dos filmes	89
5.4 Influência do PPO na cinética de liberação dos híbridos	93
Capítulo 6	96
Referências	99

REFERÊNCIAS

1. GON, M.; TANAKA, K.; CHUJO, Y. Creative Synthesis of Organic–Inorganic Molecular Hybrid Materials. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 90, n. 5, p. 463–474, 2017.
2. PARK, W. *et al.* Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications. **Progress in Materials Science**, v. 114, p. 100686, 2020.
3. OSHIRO, J. A. *et al.* Drug Delivery Systems Obtained from Silica Based Organic-Inorganic Hybrids. **Polymers 2016, Vol. 8, Page 91**, v. 8, n. 4, p. 91, 2016.
4. TRUFFAULT, L.; RODRIGUES, D. F.; SALGADO, H. R. N.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Loaded Ce-Ag organic-inorganic hybrids and their antibacterial activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 147, p. 151–160, 2016.
5. OSHIRO JUNIOR, J. A.; CARVALHO, F. C.; SOARES, C. P.; CHORILLI, M.; CHIAVACCI, L. A. Development of Cutaneous Bioadhesive Ureasil-Polyether Hybrid Films. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, n. 1, p. 727324, 2015.
6. CARAVIERI, B. B. *et al.* Ureasil Organic-Inorganic Hybrid as a Potential Carrier for Combined Delivery of Anti-Inflammatory and Anticancer Drugs. **ACS Applied Bio Materials**, v. 2, n. 5, p. 1875–1883, 2019.
7. PAREDES ZALDIVAR, M. *et al.* Thermal properties, nanoscopic structure and swelling behavior of chitosan/(ureasil-polyethylene oxide hybrid) blends. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v.130,p .791 – 798,2017.
8. MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S. H.; ERIE BRIOIS, V.; SANTILLI, C. V. Fine-tuning of a nanostructure, swelling, and drug delivery profile by blending ureasil-PEO and ureasil-PPO hybrids. **Polymer Chemistry**, v. 5, p. 1897 – 1904, 2014.
9. SOUZA, L. K. *et al.* Ureasil-polyether hybrid film-forming materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 156–161, 2013.
10. SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, n. 3, p. 463–467, 2009.
11. MOLINA, E. F. *et al.* Ureasil–polyether hybrid blend with tuneable hydrophilic/hydrophobic features based on U-PEO1900 and U-PPO400 mixtures. **Journal of Sol-Gel Science and Technology 2014 70:2**, v. 70, n. 2, p. 317–328, 2014.
12. MENDES, Juliana Fernandes et al. Synthesis of ureasil-polyether film forming materials by using environmentally friendly solvent. **Revista de Ciencias Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 42, p. 1-10, 2021.

13. DE SANTANA, W. M. O. S. *et al.* Ureasil–Polyether–CoFe₂O₄ Nanocomposites: Coupling a Drug Delivery System and Magnetic Hyperthermia. **ACS Applied Polymer Materials**, v. 3, n. 10, p. 4837–4848, 2021.
14. OSHIRO, J. A. *et al.* Drug Delivery Systems Obtained from Silica Based Organic-Inorganic Hybrids. **Polymers** **2016**, Vol. 8, v. 8, n. 4, 2016.
15. INNOCENZI, Plinio; ZUB, Yuriy L.; KESSLER, Vadim G. **Sol-gel methods for materials processing**. 2008.
16. SILVA, Alan dos Santos da; SANTOS, João Henrique Zimnoch dos; "Método Sol-Gel para Polímeros", p. 459-496. **Nanotecnologia aplicada a polímeros**. São Paulo: Blucher, 2022
17. PAREDES, M.; PULCINELLI, S. H.; PENICHE, C.; GONÇALVES, V.; SANTILLI, C. V. Chitosan/(ureasil–PEO hybrid) blend for drug delivery. **Journal of Sol-Gel Science and Technology** **2014 72:2**, v. 72, n. 2, p. 233–238, 2014.
18. MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; BLANCHANDIN, S.; BRIOIS, V. Controlled Cisplatin Delivery from Ureasil–PEO1900 Hybrid Matrix. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, n. 10, p. 3461–3466, 2010.
19. MOLINA, E. F.; MARÇAL, L.; PEREIRA DE CARVALHO, H. W.; NASSAR, E. J.; CIUFFI, K. J. Tri-ureasil gel as a multifunctional organic–inorganic hybrid matrix. **Polymer Chemistry**, v. 4, n. 5, p. 1575–1582, 2013.
20. DE JESUS, N. A. M. *et al.* Biofilm formed from a tri-ureasil organic–inorganic hybrid gel for use as a cubebin release system. **Journal of Sol-Gel Science and Technology** **2018 88:1**, v. 88, n. 1, p. 192–201, 2018.
21. NICOLAU COSTA, K. M. *et al.* Curcumin-loaded micelles dispersed in ureasil-polyether materials for a novel sustained-release formulation. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 5, 2021.
22. JESUS, C. R. N.; MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. Highly Controlled Diffusion Drug Release from Ureasil–Poly(ethylene oxide)–Na⁺–Montmorillonite Hybrid Hydrogel Nanocomposites. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 22, p. 19059–19068, 2018.
23. JESUS, C. R. N. *et al.* Effect of Organomontmorillonite-Cloisite® 20A Incorporation on the Structural and Drug Release Properties of Ureasil–PEO Hybrid. **Pharmaceutics** **2023**, Vol. 15, v. 15, n. 1, 2022.
24. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Vocabulário controlado de formas farmacêuticas, vias de administração e embalagens de medicamentos. Brasília: Anvisa, 2011.
25. LEE, J. H.; YEO, Y. Controlled drug release from pharmaceutical nanocarriers. **Chemical Engineering Science**, v. 125, p. 75–84, 2015.

26. ZAHEDIPOUR, F. *et al.* Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. **Phytotherapy research : PTR**, v. 34, n. 11, p. 2911–2920, 2020.
27. HEWLINGS, S. J.; KALMAN, D. S.; HEWLINGS, S. J.; KALMAN, D. S. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. **Foods** **2017**, Vol. 6, v. 6, n. 10, 2017.
28. LIN, Y. G. *et al.* Curcumin Inhibits Tumor Growth and Angiogenesis in Ovarian Carcinoma by Targeting the Nuclear Factor- κ B Pathway. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 11, p. 3423–3430, 2007.
29. PANAHI, Y. *et al.* Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 82, p. 578–582, 2016.
30. D'ANGELO, N. A. *et al.* Curcumin encapsulation in nanostructures for cancer therapy: A 10-year overview. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 604, p. 120534, 2021.
31. ECKERT, R. W.; WIEMANN, S.; KECK, C. M. Improved dermal and transdermal delivery of curcumin with smartfilms and nanocrystals. **Molecules**, v. 26, n. 6, 2021.
32. FONTANA, Flavia *et al.* Production of pure drug nanocrystals and nano co-crystals by confinement methods. **Advanced drug delivery reviews**, v. 131, p. 3-21, 2018.
33. COUILLAUD, B. M.; ESPEAU, P.; MIGNET, N.; CORVIS, Y. State of the Art of Pharmaceutical Solid Forms: from Crystal Property Issues to Nanocrystals Formulation. **ChemMedChem**, v. 14, n. 1, p. 8–23, 2019.
34. KOCZKUR, K. M.; MOURDIKODIS, S.; POLAVARAPU, L.; SKRABALAK, S. E. Polyvinylpyrrolidone (PVP) in nanoparticle synthesis. **Dalton Transactions**, v. 44, n. 41, p. 17883–17905, 2015.
35. HUSSAIN, A. *et al.* Nanoformulation of Curcuma longa Root Extract and Evaluation of Its Dissolution Potential. **ACS Omega**, v. 8, n. 1, p. 1088–1096, 2022.
36. HANNA, D. H.; SAAD, G. R. Nanocurcumin: preparation, characterization and cytotoxic effects towards human laryngeal cancer cells. **RSC Advances**, v. 10, n. 35, p. 20724–20737, 2020.
37. YADAV, Deepak; KUMAR, Neeraj. Nanonization of curcumin by antisolvent precipitation: process development, characterization, freeze drying and stability performance. **International journal of pharmaceutics**, v. 477, n. 1-2, p. 564-577, 2014.
38. JABEEN, N. *et al.* Nanocrystals loaded collagen/alginate-based injectable hydrogels: A promising biomaterial for bioavailability improvement of

- hydrophobic drugs. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 91, p. 105291, 2024.
39. TUNG, N. T. *et al.* Integration of lornoxicam nanocrystals into hydroxypropyl methylcellulose-based sustained release matrix to form a novel biphasic release system. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 209, p. 441–451, 2022.
 40. RODRÍGUEZ-NOGALES, C. *et al.* Spray-dried nanocrystal-loaded polymer microparticles for long-term release local therapies: an opportunity for poorly soluble drugs. **Drug Delivery**, v. 30, n. 1, p. 2284683, 2023.
 41. LIU, Y.; WANG, S.; LI, M.; CHEN, M.; GONG, J. Efficient and green production of pH-responsive composite hydrogels loaded with drug nanocrystals via oiling-out crystallization without organic solvent. **Chemical Engineering Science**, v. 312, p. 121695, 2025.
 42. LIU, G.; LI, S.; HUANG, Y.; WANG, H.; JIANG, Y. Incorporation of 10-hydroxycamptothecin nanocrystals into zein microspheres. **Chemical Engineering Science**, v. 155, p. 405–414, 2016.
 43. AUGUSTINE, R. *et al.* Nanoparticle-in-microparticle oral drug delivery system of a clinically relevant darunavir/ritonavir antiretroviral combination. **Acta Biomaterialia**, v. 74, p. 344–359, 2018.
 44. CIPOLLA, D. *et al.* Formation of drug nanocrystals under nanoconfinement afforded by liposomes. **RSC advances**, v. 6, n. 8, p. 6223-6233, 2016.
 45. TEKKO, I. A. *et al.* Localised and sustained intradermal delivery of methotrexate using nanocrystal-loaded microneedle arrays: Potential for enhanced treatment of psoriasis. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 152, p. 105469, 2020.
 46. MUDALIGE, T. *et al.* Characterization of Nanomaterials: Tools and Challenges. **Nanomaterials for Food Applications**, p. 313–353, 2019. doi:10.1016/B978-0-12-814130-4.00011-7
 47. MCILVAINE, T. C. A BUFFER SOLUTION FOR COLORIMETRIC COMPARISON. **Journal of Biological Chemistry**, v. 49, n. 1, p. 183–186, 1921.
 48. BIVER, M.; TURNER, A.; FILELLA, M. Antimony release from polyester textiles by artificial sweat solutions: A call for a standardized procedure. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 119, p. 104824, 2021.
 49. HENRIQUES, Catarina Alexandra Aires. Curcuminóides com potencial atividade farmacológica: análise in silico, síntese e caracterização. 2021.
 50. LIN-VIEN, Daimay *et al.* **The handbook of infrared and Raman characteristic frequencies of organic molecules**. Elsevier, 1991.

51. RESEARCH, O. *et al.* MEDICINAL CHEMISTRY RESEARCH Anchorage of curcumin onto PVP enhances anti-tumor effect of curcumin. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, p. 646–656, 2019.
52. HETTIARACHCHI, S. S.; DUNUWEERA, S. P.; DUNUWEERA, A. N.; RAJAPAKSE, R. M. G. Synthesis of Curcumin Nanoparticles from Raw Turmeric Rhizome. 2021. doi:10.1021/acsomega.0c06314
53. JASIM, F.; TALIB, T. Some observations on the thermal behaviour of curcumin under air and argon atmospheres. **Journal of thermal analysis** **1992 38:11**, v. 38, n. 11, p. 2549–2552, 1992.
54. YEN, F. L.; WU, T. H.; TZENG, C. W.; LIN, L. T.; LIN, C. C. Curcumin Nanoparticles Improve the Physicochemical Properties of Curcumin and Effectively Enhance Its Antioxidant and Antihepatoma Activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, n. 12, p. 7376–7382, 2010.
55. FEIGIN, L. A.; SVERGUN, D. I. Structure Analysis by Small-Angle X-Ray and Neutron Scattering.
56. PAREDES ZALDIVAR, M.; SANTILLI, C. V.; PENICHE COVAS, C. A.; PULCINELLI, S. H. Thermal properties, nanoscopic structure and swelling behavior of chitosan/(ureasil–polyethylene oxide hybrid) blends. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry** **2017 130:2**, v. 130, n. 2, p. 791–798, 2017.
57. MÜLLER, R. H.; GOHLA, S.; KECK, C. M. State of the art of nanocrystals – Special features, production, nanotoxicology aspects and intracellular delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 78, n. 1, p. 1–9, 2011.
58. PAUL, D. R. Elaborations on the Higuchi model for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 418, n. 1, p. 13–17, 2011.
59. MERISKO-LIVERSIDGE, E.; LIVERSIDGE, G. G. Nanosizing for oral and parenteral drug delivery: A perspective on formulating poorly-water soluble compounds using wet media milling technology. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 63, n. 6, p. 427–440, 2011.