

RESSALVA

**Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo deste
documento será
disponibilizado somente a
partir de 04/12/2026.**

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Instituto de Química - Câmpus de Araraquara

Willian Max Oliveira de Souza de Santana

Desenvolvimento de compósito termossensível baseado em híbridos ureasil-
poliéter para liberação tópica de antimicrobianos

Araraquara
2024

Willian Max Oliveira de Souza de Santana

Desenvolvimento de compósito termossensível baseado em híbridos ureasil-
poliéter para liberação tópica de antimicrobianos

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Celso Valentim Santilli

Araraquara

2024

S232d

Santana, Willian Max Oliveira de Souza de

Desenvolvimento de compósito termossensível baseado em
híbridos ureasil-poliéter para liberação tópica de antimicrobianos /
Willian Max Oliveira de Souza de Santana. -- Araraquara, 2024
137 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Química, Araraquara

Orientador: Celso Valentim Santilli

1. Compósitos poliméricos. 2. Polímeros em rede. 3. Polímeros na
medicina. 4. Tecnologia de liberação controlada. 5. Hidrogel. I. Título.

IMPACTO POTENCIAL DESTA PESQUISA

A investigação sobre os híbridos ureasil-poliéter para liberação tópica de antimicrobianos e a viabilidade do conceito de barreira de difusão temperatura-dependente em compósitos impulsionará a translação desses materiais em protocolos clínicos mais eficazes, contribuindo para o bem-estar das pessoas, como estabelecido no Objetivo de Desenvolvimento Sustentável 3.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

The research carried out in this thesis on ureasil-polyether hybrids for topical release of antimicrobials and the viability of the concept of temperature-dependent diffusion barrier in composites will drive the translation of these materials into more effective clinical protocols, contributing to people's well-being, which was established in Sustainable Development Goal 3.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Desenvolvimento de compósito termossensível baseado em híbridos ureasil-poliéter para liberação tópica de antimicrobianos"

AUTOR: WILLIAN MAX OLIVEIRA DE SOUZA DE SANTANA

ORIENTADOR: CELSO VALENTIM SANTILLI

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



Prof. Dr. CELSO VALENTIM SANTILLI (Participação Presencial)

Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. EMERSON RODRIGUES DE CAMARGO (Participação Presencial)

Departamento de Química / Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia - UFSCar - São Carlos

Prof. Dr. LEONARDO FERNANDES FRACETO (Participação Virtual)

Departamento de Engenharia Ambiental / Instituto de Ciência e Tecnologia - UNESP - Sorocaba

Profa. Dra. LEILA APARECIDA CHIAVACCI (Participação Presencial)

Departamento de Fármacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

Profª Drª MARIA ALICE MARTINS (Participação Virtual)

Área de Pesquisa e Desenvolvimento / Embrapa Instrumentação - EMBRAPA - São Carlos

Araraquara, 03 de dezembro de 2024

DADOS CURRICULARES

Identificação

Nome: Willian Max Oliveira de Souza de Santana

Nome em citações bibliográficas: SANTANA, W. M. O. S.

Endereço profissional: Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP), localizado na Rua Prof. Francisco Degni, 55, bairro Quitandinha (CEP 14800-060), Araraquara, SP.

E-mail: maxoliveira010@gmail.com; willian.santana@unesp.br

Lattes ID: <http://lattes.cnpq.br/0322375696649055>

Link para a página ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6980-8388>

Formação Acadêmica

Graduação Sanduíche (Licenciatura em Química) entre 2012 e 2016 no Departamento de Química - Universidade de Coimbra / Instituto de Química-UNESP-Araraquara.

Mestrado em Química entre 2017 e 2019 no Instituto de Química - UNESP-Araraquara.

Experiências acadêmicas (pesquisa científica)

- Proponente e pesquisador principal da proposta CATERETE-20231594 intitulada “*In situ* XPCS/SAXS monitoring of the thermosensitivity of poly(acrylamide-co-acrylonitrile) in polymeric blends based on urea-sil-polyether” no Laboratório Nacional de Luz Síncrotron - Sírius - LNLS-SIRIUS executada entre os dias 25/08/2023 e 27/08/2023.
- Coorientação do Trabalho de Conclusão de Curso (apresentado em 03/07/2023) intitulado “Blendas poliméricas baseadas em híbridos urea-sil-poliéter para liberação controlada de curcumina”, de autoria da aluna Lariça Aparecida Brandani do Curso de Bacharelado em Química ofertado no Instituto de Química (UNESP-Campus Araraquara).
- Coorientação do Trabalho de Conclusão de Curso (apresentado em 09/01/2023) intitulado “Síntese e caracterização do copolímero termossensível poli(acrilamida-co-acrilonitrila) com temperatura crítica superior de solução (UCST)”, de autoria da aluna Driely da Silva Lima do Curso de Bacharelado em Química do Instituto de Química (UNESP-Campus Araraquara).
- Supervisão Científica do aluno Felipe Leone Garcia Frederico do curso de Engenharia Química, na realização do projeto de iniciação científica (processo CNPq n. 104911/2023-9) no período entre 07/03/2023 e 07/03/2024.
- Supervisão Científica da aluna Lariça Aparecida Brandani do curso de Bacharelado em Química, na realização do projeto de iniciação científica

(processo CNPq n. 127157/2022-0) no período entre 04/11/2022 e 04/11/2023.

Experiências acadêmicas (ensino e extensão)

- Docente lotado ao Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica, do Instituto de Química (UNESP-Campus Araraquara), no período entre 01/03/2023 e 11/07/2023, para ministrar a disciplina “Introdução ao Estudo da Química” (cod. IQ18002-T1, 60h) do curso de Bacharelado em Química, em conjunto com o Prof. Dr. Rodrigo Fernando Costa Marques e a Profa. Dra. Cintia Milagre.
- Docente lotado ao Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica, do Instituto de Química (UNESP-Campus Araraquara), no período entre 05/08/2022 e 23/12/2022, para ministrar a disciplina “Físico-Química Experimental I” (cod. FQ16094P2, 60h) do curso de Bacharelado em Química, em conjunto com o Prof. Dr. Rodrigo Fernando Costa Marques.
- Estágio de Docência na disciplina “Química Geral” (cod. QI26065T1, 60h) do Curso de Graduação em Química, junto ao Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica (UNESP-Campus Araraquara), sob supervisão do Prof. Dr. José Clayston Melo Pereira, no período entre 09/11/2020 e 20/03/2021.

Trabalhos publicados

- DE SANTANA, Willian Max O. S. et al. Nanocarriers for photodynamic-gene therapy. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, p. 103644, 2023. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2023.103644
- DE SANTANA, Willian Max 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. DOI: 10.1021/acsapm.1c00496.
- DE SANTANA, Willian Max O. S. et al. Conjugation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles and curcumin photosensitizer to assist in photodynamic therapy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 196, p. 111297, 2020. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111297.

Capítulo de livro publicado

- DE SANTANA, Willian Max O. S. et al. Polymeric micelles–mediated photodynamic therapy. In: *Nanomaterials for Photodynamic Therapy*. Woodhead Publishing, 2023. p. 105-139. DOI: 10.1016/B978-0-323-85595-2.00003-7.

Apresentação de trabalhos em congressos

- DE SANTANA, W. M. O. S.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. The influence of the thermal behavior of ureasil-polyether (UP) hybrid matrices on

the magnetic hyperthermia of UP-CoFe₂O₄ nanocomposites. 46^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia-SP, 2023.

- DE SANTANA, W. M. O. S.; PULCINELLI, S. H.; FONTANA, C. R.; SANTILLI, C. V. Aplicação do conjugado de nanopartícula de óxido de ferro e curcumina em terapia fotodinâmica antimicrobiana. 67^o Congresso Brasileiro de Cerâmica, Florianópolis-SC, 2023.
- DE SANTANA, W. M. O. S.; CAETANO, B. L.; FINI, R.; MENAGER, C.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. Nanocompósitos ureasil-poliéter- y-Fe₂O₃: sistema de liberação transdérmico acoplado com hipertermia. 14^a Semana de Polímeros Professora Eloisa Mano (Evento Online), 2020.

Participação em comissões de representação discente

- Participação na Comissão da Biblioteca como representante discente da pós-graduação do Programa de Pós-Graduação em Química (IQ-UNESP) com mandato entre 06/10/2022 e 05/10/2023.

Participação em outros projetos de pesquisa

- Bolsista de treinamento técnico na modalidade TT4A (processo n. 2023/13891-2) com concessão da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) no projeto “Sensor de gás quimiresistivo para detecção de H₂ dissolvido em óleo de transformadores” em conjunto com a empresa Presense - Pesquisa e Desenvolvimento Ltda, envolvida no acordo de Cooperação / SEBRAE / SEBRAE - PIPE - Fase 3 (processo n. 2022/13668-9), sob responsabilidade do Dr. Ranilson Angelo da Silva, no período entre 01/12/2023 e 30/04/2024.
- Bolsista na modalidade Desenvolvimento Tecnológico e Industrial (DTI-A, processo n. 384896/2024-3) com concessão do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) no projeto “Tecnologias ecoeficientes avançadas em produtos cimentícios” (processo n. 465593/2014-3), coordenado pelo Dr. Vanderley Moacyr John e associado ao Programa Institutos Nacionais de Ciência e Tecnologia (INCT), com vigência entre 01/09/2024 e 31/01/2025.

Dedico este trabalho à toda minha família, amigos e colegas.

Aos meus avós maternos Helena Oliveira e Vivaldo Alves e aos meus avós paternos Marieta Rodrigues (*in memoriam*) e Jaime Santana (*in memoriam*) por serem o alicerce da minha família, meus exemplos de determinação e perseverança e por me incentivarem a trilhar o caminho de descobertas e crescimento que só o conhecimento e a educação podem nos proporcionar, mesmo eles não podendo trilhar esse caminho por muito tempo, por conta das adversidades que a vida e a sua época lhes impuseram.

À minha mãe Luciene pelo apoio, compreensão, carinho, amor incondicional e pelos incontáveis momentos de transmissão de confiança e acalento pelo olhar, pois nada pode ser mais sublime e bonito que o incentivo no olhar da nossa mãe.

À minha irmã Mariana pelo carinho e compreensão.

Ao Vinicius por todo carinho, incentivo, apoio e compreensão nesses últimos anos de doutorado.

Aos meus amigos e colegas Daniela, Fabiana, João, Luciano, Camila, Driely, Mayara, Lariça, Adriana, Sarah e Cris pelo carinho, amizade, apoio nos momentos difíceis, compreensão, trocas acadêmicas e pelas conversas trivialmente deliciosas que só os amigos podem proporcionar uns aos outros.

Ao meu pai pelo exemplo de perseverança e honestidade e pelo incentivo financeiro no início dos meus estudos.

À minha querida madrastra ("boadrasta" Tia Rene) por todo incentivo, carinho e cuidado.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Celso e a Profa. Sandra Pulcinelli pelos ensinamentos, apoio, paciência, pelas oportunidades, respeito e compreensão ao longo desses últimos 8 anos.

À Dra. Marina Magnani pela realização das análises de perfilometria.

Ao Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto por disponibilizar o espectrômetro acoplado com um aparato de controle de temperatura para realizar os ensaios de termossensibilidade e ao técnico Rafael Romano Domeneguet por todo suporte e solicitude durante a realização desses experimentos.

Ao Prof. Dr. Rodrigo Fernando Costa Marques e ao Dr. Rodolfo Debone Piazza pelas discussões e suporte técnico sobre o método de síntese e caracterizações dos polímeros poli(alilamina-alilureia).

Ao Vinicius Orsolon pela revisão ortográfica e textual da tese.

Ao Grupo de Físico-Química de Materiais (GFQM) pela excelente infraestrutura, pelo ambiente calmo de trabalho e por ofertar todo o suporte para a realização deste trabalho.

Ao Instituto de Química (UNESP-Araraquara) pela excelência dos seus cursos de graduação e pós-graduação, o que me proporcionou um ensino público, gratuito e de qualidade.

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

O presente projeto foi desenvolvido com apoio da Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através da concessão de bolsa de estudo de Doutorado, nº de processo 147402-2019-0, e Auxílio a Projeto de pesquisa, nº de processo 430758/2018-9 e 309419/2020-4.

RESUMO

Os híbridos orgânico-inorgânicos ureasil-poliéter baseados em poli(óxido de etileno) (PEO) ou poli(óxido de propileno) (PPO) e grupos inorgânicos siloxano são materiais que apresentam biocompatibilidade, flexibilidade e intumescimento (hidrogel), que os torna excelentes candidatos como sistema de liberação tópica de fármacos. A liberação dos fármacos nesses sistemas matriciais é governada pelo intumescimento da matriz híbrida e pelo transporte difusivo do fármaco através dessa matriz. Nesse processo, a natureza química do fármaco, bem como as condições do meio, são fatores relevantes para a liberação. Nessa perspectiva, a primeira parte desta tese teve como objetivo o estudo da influência do teor de agentes antimicrobianos, curcumina (CUR) e tetraciclina (TC), e da temperatura para o intumescimento e de liberação *in vitro* desses agentes a partir de híbridos baseados em PEO com massa molecular (MM) 1900 g mol^{-1} (UPEO₁₉₀₀) ou 800 g mol^{-1} (UPEO₈₀₀), e PPO com MM 2000 g mol^{-1} (UPPO₂₀₀₀). Os filmes desses híbridos foram preparados via sol-gel e caracterizados por espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), picnometria de hélio e de fluido seco, perfilometria, espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS) *in situ* e calorimetria exploratória diferencial (DSC). A incorporação de CUR e TC, entre 0,7% – 4,0% m/m, em UPEO₁₉₀₀ favoreceu o intumescimento desses materiais, sendo que a CUR proporcionou maior expansão da matriz. A liberação da TC em suor simulado (pH 5,5) a 33 °C a partir de UPEO₁₉₀₀ ou UPPO₂₀₀₀ não sofreu alteração significativa com o teor de TC incorporada, porém para CUR o percentual liberado foi inversamente proporcional ao teor de CUR incorporada em UPEO₁₉₀₀. A liberação de CUR foi acelerada pelo aumento da temperatura e teve uma dependência linear para os híbridos amorfos UPEO₈₀₀ e UPPO₂₀₀₀, enquanto para o híbrido semicristalino UPEO₁₉₀₀ essa dependência foi não-linear. A formação de blendas poliméricas com hidrofiliabilidade ajustável e a criação de barreiras de difusão permanentes na matriz foram estratégias exploradas em pesquisas anteriores para controlar a liberação do fármaco nesses materiais. Porém, essa última estratégia pode ser aprimorada com uma barreira temperatura-dependente, sendo esse o objetivo da segunda parte desta tese, empregando como aditivos polímeros termossensíveis que exibem temperatura crítica superior de solução (UCST), como o poli(alilamina-alilureia) (AMPU), isto é, apresenta-se em solução com uma configuração globular abaixo da

UCST e uma configuração estendida acima da UCST. Logo, a segunda parte teve como objetivo o desenvolvimento de um compósito termossensível UPEO-AMPU, bem como avaliar a influência do tipo de matriz (UPEO₁₉₀₀ ou UPEO₈₀₀) para a termossensibilidade, intumescimento e a liberação da CUR em diferentes temperaturas. O compósito baseado na matriz UPEO₈₀₀ e AMPU (UCST ~ 38 °C) mostrou melhor desempenho como material termossensível atribuído a dispersão mais homogênea das cadeias de AMPU.

Palavras-Chave: sistema de entrega de fármacos; híbrido orgânico-inorgânico; compósitos poliméricos; polímero termossensível; hidrogel; curcumina.

ABSTRACT

Organic-inorganic ureasil-polyether hybrids based on poly(ethylene oxide) (PEO) or poly(propylene oxide) (PPO) and inorganic siloxane groups are materials that exhibit biocompatibility, flexibility and swelling (hydrogel), which make them excellent candidates as topical drug delivery systems. The drug release in these matrix systems is governed by the swelling of the hybrid matrix and the diffusive transport of the drug through the matrix. In this process, the chemical nature of the drug, as well as the conditions of the release medium, are relevant factors for the release. In this perspective, the first part of this thesis aimed to study the influence of the content of antimicrobial agents, curcumin (CUR) and tetracycline (TC), and of the temperature for swelling and in vitro release of these agents from hybrids based on PEO with molecular mass (MM) 1900 g mol^{-1} (UPEO₁₉₀₀) or 800 g mol^{-1} (UPEO₈₀₀), and PPO with MM 2000 g mol^{-1} (UPPO₂₀₀₀). The films of these hybrids were prepared via sol-gel and characterized by vibrational spectroscopy in the Fourier transform infrared (FTIR) region, helium and dry fluid pycnometry, profilometry, in situ small-angle X-ray scattering (SAXS) and differential scanning calorimetry (DSC). The incorporation of CUR and TC in UPEO₁₉₀₀, between 0.7% and 4.0% w/w, increased the swelling capacity of these materials, with CUR providing greater expansion of the matrix. The release of TC in simulated sweat (pH 5.5) at 33 °C from UPEO₁₉₀₀ or UPPO₂₀₀₀ did not change significantly with the content of incorporated TC, but for CUR the cumulative percentage released was inversely proportional to the concentration of CUR incorporated in UPEO₁₉₀₀. The release of CUR was accelerated by increasing the temperature and had a linear dependence for the amorphous hybrids UPEO₈₀₀ and UPPO₂₀₀₀, while for the semicrystalline hybrid UPEO₁₉₀₀ this dependence was nonlinear. The formation of polymer blends with adjustable hydrophilicity and the creation of permanent diffusion barriers in the matrix were strategies explored in previous research to control the drug release in these materials. However, the second strategy can be improved with a temperature-dependent barrier, which is the objective of the second part of this thesis, using as additives thermosensitive polymers that exhibit an upper critical solution temperature (UCST), such as poly(allylamine-allylurea) (AMPU), that is, it presents itself in solution with a globular configuration below the UCST and an extended configuration above the UCST.

Therefore, the second part aimed to develop a thermosensitive UPEO-AMPU composite, as well as to evaluate the influence of the type of matrix (UPEO₁₉₀₀ or UPEO₈₀₀) on thermosensitivity, swelling and CUR release at different temperatures. The composite based on the UPEO₈₀₀ and AMPU matrix (UCST ~ 38 °C) showed better performance as a thermosensitive material attributed to the more homogeneous dispersion of the AMPU chains.

Keywords: drug delivery system; organic-inorganic hybrid; polymer composites; thermosensitive polymer; hydrogel; curcumin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – (a) Reação entre o 3-isocianato propril trietoxisilano (IsoTrEOS) e o poli(óxido de etileno) com massa molecular 1900 g mol^{-1} , UPEO ₁₉₀₀ , via método sol-gel para o preparo de matrizes híbridas poliéter, Evolução temporal do percentual cumulativo de diclofenaco de sódio (DCFNa) a partir de (b) híbridos PEO e (c) PPO.	27
Figura 2 – (a) Diagrama de fase simplificado para polímeros que exibem LCST, onde na região delimitada pela curva bimodal há uma solução (uma fase) e fora da região há separação de fases (2 fases), (b) Curva de transmitância em função da temperatura para um polímero LCST, (c) Estruturas químicas de poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) e poli(N-vinilcaprolactama) (PNVCL)	30
Figura 3 – (a) Diagrama de fase simplificado para polímeros que exibem UCST, onde na região delimitada pela curva bimodal há uma solução (uma fase) e fora da região há separação de fases (2 fases), (b) Curva de transmitância em função da temperatura para um polímero UCST, (c) Estruturas químicas de poli(N-acrilóilglicinamida) (PNAGA), poli(acrilamida-co-acrilonitrila) (PAA) e poli(alilamina-alilureia) (AMPU)	32
Figura 4 – Estrutura química da curcumina, principais curcuminóides e dos produtos de degradação da curcumina	34
Figura 5 – Estruturas químicas das tetraciclinas de ocorrência natural	36
Figura 6 – Resultados das buscas realizadas na base Web of Science™ (Clarivate Analytics / Thomson Reuters, 2024) em 28 de outubro de 2024 contendo a combinação (" <i>lower critical solution temperature</i> " OR LCST AND " <i>drug delivery</i> ") (barras vermelhas) e (" <i>upper critical solution temperature</i> " OR UCST AND " <i>drug delivery</i> ") (barras azuis), filtrando como tópico, apenas artigos de pesquisa publicados entre 2004 e 2024.	37
Figura 7 – Gráfico de setor dos países apontados como afiliação de artigos de pesquisa publicados entre 2004 e 2024, gerado a partir de informações da base Web of Science™ (Clarivate Analytics / Thomson Reuters, 2024) na busca (" <i>upper critical solution temperature</i> " OR UCST AND " <i>drug delivery</i> ") em 28 de outubro de 2024, e considerando apenas os países que foram apontados como filiação por mais de cinco artigos.	38
Figura 8 – Esquema de síntese dos híbridos ureasil-poliéter	43
Figura 9 – Esquema de síntese do polímero poli(alilamina-alilureia)	45
Figura 10 – Esquema de preparo dos compósitos UPEO-AMPU	46
Figura 11 – Fotografia dos filmes não-suportados dos híbridos ureasil-poliéter com diferentes teores de antimicrobianos incorporados	57
Figura 12 – Imagem topográfica 3D obtida por perfilômetro (em modo contato) dos filmes não-suportados de (a) UPEO ₁₉₀₀ e (b) UPPO ₂₀₀₀ sem fármacos	58
Figura 13 – Imagens topográficas 3D obtidas por perfilômetro (em modo contato) dos filmes não-suportados dos híbridos ureasil-poliéter a base de PEO ₁₉₀₀ incorporados com 4% (m/m) de (a) CUR e (b) TC, e a base de PPO ₂₀₀₀ incorporados com 4% de (c) CUR e (d) TC	59

Figura 14 – Espectros de FTIR para os híbridos ureasil-poliéter sem fármaco e contendo CUR (4,0% m/m) e da CUR sólida	60
Figura 15 – Ampliação dos espectros de FTIR para os híbridos ureasil-poliéter sem fármaco e contendo CUR (4,0% m/m) e da CUR sólida na região (a) 1300 – 800 cm ⁻¹ , (b) 1800 – 1400 cm ⁻¹ , (c) 3100 – 2700 cm ⁻¹	62
Figura 16 – Espectros de FTIR para os híbridos ureasil-poliéter sem fármaco e contendo TC (4,0% m/m) e da TC sólida	63
Figura 17 – (a) Curvas SAXS para os híbridos ureasil-poliéter a base de UPEO ₁₉₀₀ contendo diferentes quantidades dos antimicrobianos CUR e TC, e (b) Representação da distância de correlação entre os domínios inorgânicos da matriz híbrida	64
Figura 18 – Curvas SAXS para os híbridos ureasil-poliéter a base de UPPO ₂₀₀₀ contendo diferentes quantidades dos antimicrobianos CUR e TC	66
Figura 19 – Curvas de DSC, em terceiro ciclo de aquecimento a 10 °C min ⁻¹ , atmosfera de N ₂ (50 mL min ⁻¹) entre -70 a 120 °C, dos híbridos ureasil-poliéter incorporados com CUR ou TC baseados em (a) PEO ₁₉₀₀ e (a) PPO ₂₀₀₀ e suas respectivas representações de matrizes semicristalinas e não-cristalina	69
Figura 20 – Espectros de absorção no UV-Vis para CUR em diferentes concentrações (0 – 8 µg mL ⁻¹) dispersa em (a) suor simulado (pH 5,5) contendo 1,0% v/v de tween [®] 80 a 33 °C, e dispersa em (b) etanol a 25 °C, (c) Curva de calibração para CUR dispersa em suor simulado (pH 5,5, tween [®] 1,0% v/v) para diferentes temperaturas (15 °C, 33 °C e 43 °C) e dispersa em etanol a 25 °C, (d) Acompanhamento temporal da estabilidade da CUR (8,0 µg mL ⁻¹) dispersa em etanol (25 °C) e dispersa em suor simulado contendo ou não tween 1,0% (43 °C), expressa pela razão (A/A ₀) entre a absorbância num tempo qualquer e a absorbância inicial (A ₀) considerando λ _{max} = 426 nm	73
Figura 21 – Espectros de absorção no UV-Vis para TC em diferentes concentrações (0 - 32 µg mL ⁻¹) dispersa em (a) suor simulado (pH 5,5) contendo 1,0% v/v de tween [®] 80 a 33 °C, e dispersa em (b) etanol a 25 °C, (c) Curva de calibração para TC dispersa em suor simulado (pH 5,5, tween 1,0% v/v) a 33 °C e dispersa em etanol a 25 °C, (d) Acompanhamento temporal da estabilidade da TC (8,0 µg mL ⁻¹) dispersa em suor simulado contendo ou não tween [®] 1,0% (33 °C), expressa pela razão (A/A ₀) entre a absorbância num tempo qualquer e a absorbância inicial (A ₀) considerando λ _{max} = 357 nm.....	75
Figura 22 – Evolução temporal do ângulo de contato para PEO ₁₉₀₀ e PPO ₂₀₀₀ sem fármaco e inserção de imagens da interface ar-água-sólido para os híbridos no tempo inicial e após 10 min da dispersão da gota.....	77
Figura 23 – Evolução temporal das curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante o intumescimento de (a) UPEO ₁₉₀₀ e (b) UPPO ₂₀₀₀ a 33 °C e suas respectivas representações de intumescimento.....	78
Figura 24 – Fator de expansão (Δd _s /d _{s0}) para UPEO ₁₉₀₀ e UPPO ₂₀₀₀ em função do tempo de imersão dos filmes em água a 33 °C.....	79
Figura 25 – Evolução temporal das curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante o intumescimento a 33 °C dos híbridos ureasil-poliéter a base de PEO ₁₉₀₀ incorporados	

com CUR (a) 0,7% m/m, (b) 2,0% m/m e (c) 4,0% m/m, e TC (d) 0,7% m/m, (e) 2,0% m/m e (f) 4,0% m/m80

Figura 26 – Fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) para os híbridos ureasil-poliéter a base de UPEO₁₉₀₀ incorporado com (a) CUR e (b) TC contendo diferentes teores (0,7 – 4,0% m/m) em função do tempo de imersão dos filmes em água a 33 °C81

Figura 27 – Evolução temporal das curvas de SAXS medidas *in situ* durante o intumescimento de (a) UPPO-CUR_{4%} e (b) UPPO-TC_{4%} a 33 °C, (c) Fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) dessas amostras em função do tempo de imersão dos filmes em água82

Figura 28 – Evolução temporal do percentual cumulativo de CUR ou TC liberada a partir de híbridos ureasil-poliéter a base de PEO₁₉₀₀ incorporados com CUR (a) e TC (b), e a base de PPO₂₀₀₀ incorporados com CUR (c) e TC (d), contendo diferentes quantidades de fármacos incorporados, em suor simulado (pH 5,5) com 1,0% v/v de tween® 80 a 33 °C83

Figura 29 – Percentagem de CUR (círculo preenchido e linha sólida) e TC (círculo não-preenchido e linha pontilhada) liberada após 10 h de experimento em função do teor incorporado nos híbridos ureasil-poliéter a base de PEO₁₉₀₀ (vermelho) e a base de PPO₂₀₀₀ (azul).84

Figura 30 – Gráfico log-log do perfil de liberação cumulativo a partir de híbridos ureasil-poliéter a base de PEO₁₉₀₀ incorporados com (a) CUR e (b) TC, e a base de PPO₂₀₀₀ incorporados com (c) CUR e (d) TC contendo diferentes quantidades de fármacos incorporados.86

Figura 31 – Curvas de DSC, obtidas com aquecimento a 10 °C min⁻¹ entre -75 a 120 °C e atmosfera de N₂ (50 mL min⁻¹), dos híbridos sem fármacos: UPEO₁₉₀₀ (linha vermelha), UPEO₈₀₀ (linha rosa) e UPPO₂₀₀₀ (linha azul)88

Figura 32 – Evolução temporal das curvas de SAXS medidas *in situ* durante o intumescimento de UPEO₁₉₀₀ a (a) 15 °C e (b) 43 °C, de UPEO₈₀₀ a (c) 15 °C e (d) 43 °C e de UPPO₂₀₀₀ a (e) 15 °C e (f) 43 °C89

Figura 33 – Fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) dos híbridos (a) UPEO₁₉₀₀, (b) UPEO₈₀₀ e (c) UPPO₂₀₀₀ em função do tempo de hidratação a 15 °C ou 43 °C91

Figura 34 – Representação do intumescimento e da influência da elevação da temperatura para esse processo92

Figura 35 – Evolução temporal do percentual cumulativo de CUR liberada a partir de (a) UPEO₁₉₀₀, (b) UPEO₈₀₀ e (c) UPPO₂₀₀₀ incorporados com 2,0% m/m de CUR, em suor simulado (pH 5,5) com 1,0% v/v de tween® 80 em diferentes temperaturas93

Figura 36 – Percentual de CUR liberada após 14 h de experimento em função da temperatura para UPEO₁₉₀₀ (curva em vermelho), UPEO₈₀₀ (curva em rosa) UPPO₂₀₀₀ (curva em azul)95

Figura 37 – Gráfico log-log do perfil de liberação cumulativo da CUR a partir dos híbridos (a) UPEO₁₉₀₀, (b) UPPO₂₀₀₀ e (c) UPEO₈₀₀ para diferentes temperaturas ...96

Figura 38 – Espectro de ¹H RMN (600 MHz) para PAA e os polímeros AMPU em D₂O contendo 1,0% (m/v) de NaOD a 60 °C98

Figura 39 – Espectro de FTIR (em KBr) para PAA e os polímeros AMPU99

Figura 40 – (a) Espectro de absorção na região do visível para os polímeros AMPU (5 mg mL ⁻¹ em suor simulado (pH 5,5), (b) Dependência da transmitância (em 670 nm) de PAA e dos polímeros AMPU (5 mg mL ⁻¹) em função da temperatura (taxa de aquecimento de 1 °C min ⁻¹) em suor simulado (pH 5,5), (c) Representação do comportamento UCST considerando a transição conformacional de globular para estendida do polímero em solução, (d) Dependência de transmitância para AMPU-C (5 mg mL ⁻¹) no aquecimento (dados em azul) e resfriamento (dados em cinza) em suor simulado (pH 5,5)	100
Figura 41 – Fotografia dos filmes não-suportados dos compósitos ureasil-poliéter contendo AMPU sem fármacos ou incorporado com 2,0% m/m de CUR	103
Figura 42 – Imagens topográficas 3D obtidas por perfilômetro (em modo contato) dos filmes não-suportados dos híbridos e compósitos ureasil-poliéter contendo AMPU e sem fármacos: (a) UPEO ₁₉₀₀ , (b) UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{10%} (c) UPEO ₈₀₀ e (d) UPEO ₈₀₀ -AMPU _{10%}	104
Figura 43 – Espectros de FTIR para os híbridos e compósitos ureasil-poliéter a base de PEO ₁₉₀₀ e PEO ₈₀₀ contendo AMPU e sem fármacos.....	105
Figura 44 – Curvas de SAXS para os híbridos e compósitos ureasil-poliéter baseados em (a) PEO ₁₉₀₀ e (b) PEO ₈₀₀ contendo AMPU e sem fármacos	106
Figura 45 – Curvas de DSC, obtidas com aquecimento a 10 °C min ⁻¹ entre -70 a 120 °C e atmosfera de N ₂ (50 mL min ⁻¹), para os híbridos e compósitos ureasil-poliéter baseados em (a) PEO ₁₉₀₀ e (b) PEO ₈₀₀ contendo AMPU.....	109
Figura 46 – Evolução temporal das curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante o intumescimento do híbrido UPEO ₁₉₀₀ a (a) 15 °C e (b) 43 °C, do compósito UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{5%} a (c) 15 °C e (d) 43 °C e do compósito UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{10%} a (e) 15 °C e (f) 43 °C	113
Figura 47 – Fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) em função do tempo de imersão dos filmes em água a 15 °C (esfera não-preenchida) e a 43 °C (esfera preenchida) para o (a) híbrido UPEO ₁₉₀₀ , (b) compósito UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{5%} e o (c) compósito UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{10%}	115
Figura 48 – Evolução temporal das curvas de SAXS medidas <i>in situ</i> durante o intumescimento do híbrido UPEO ₈₀₀ a (a) 15 °C e (b) 43 °C, do compósito UPEO ₈₀₀ -AMPU _{5%} a (c) 15 °C e (d) 43 °C e do compósito UPEO ₈₀₀ -AMPU _{10%} a (e) 15 °C e (f) 43 °C	116
Figura 49 – Fator de expansão ($\Delta d_s/d_{s0}$) em função do tempo de imersão dos filmes em água a 15 °C (esfera não-preenchida) e 43 °C (esfera preenchida) para o (a) híbrido UPEO ₈₀₀ , (b) compósito UPEO ₈₀₀ -AMPU _{5%} e o (c) compósito UPEO ₈₀₀ -AMPU _{10%}	118
Figura 50 – Evolução temporal do percentual cumulativo de CUR liberada a partir do (a) híbrido UPEO ₁₉₀₀ , (b) compósito UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{5%} e do (c) compósito UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{10%} em diferentes temperaturas e em suor simulado (pH 5,5) com 1,0% v/v de tween® 80, (d) Diferença da percentagem de CUR liberada após 12 h de experimento em 43 °C e 15 °C em função da %AMPU presente na matriz PEO ₁₉₀₀ ..	119
Figura 51 – Gráficos log-log do perfil de liberação cumulativo da CUR a partir de (a) UPEO ₁₉₀₀ , (b) UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{5%} e (c) UPEO ₁₉₀₀ -AMPU _{10%} em diferentes temperaturas	120

Figura 52 – Evolução temporal do percentual cumulativo de CUR liberada a partir do (a) híbrido UPEO₈₀₀, (b) compósito UPEO₈₀₀-AMPU_{5%} e do (c) compósito UPEO₈₀₀-AMPU_{10%} em diferentes temperaturas e em suor simulado (pH 5,5) com 1,0% v/v de tween[®] 80, (d) Diferença da percentagem de CUR liberada após 12 h de experimento em 43 °C e 15 °C em função da % de AMPU presente na matriz PEO₈₀₀122

Figura 53 – Gráfico log-log do perfil de liberação cumulativo da CUR a partir do (a) híbrido UPEO₈₀₀, (b) compósito UPEO₈₀₀-AMPU_{5%} e do (c) compósito UPEO₈₀₀-AMPU_{10%} em diferentes temperaturas123

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Quantidade de reagentes utilizados na síntese dos precursores híbridos	43
Tabela 2 – Quantidade de precursores e fármacos utilizados no preparo dos filmes não-suportados	44
Tabela 3 – Quantidade de reagentes utilizados na síntese do AMPU	45
Tabela 4 – Parâmetros obtidos a partir de ajustes das curvas de SAXS dos híbridos, tais como vetor de espalhamento máximo ($q_{\max}$), distância de correlação (d_s), inclinação na região de Porod (α) e intensidade dos picos de correlação, $I(q_{\max})$	65
Tabela 5 – Valores de porosidade residual obtida por picnometria de hélio e de fluído seco para os híbridos ureasil-poliéter incorporados com CUR ou TC	68
Tabela 6 – Propriedades térmicas, tais como temperatura de transição vítrea (T_g), variação da capacidade calorífica na transição vítrea (ΔC_p), temperatura de fusão (T_m) e grau de cristalinidade (D_c) determinadas a partir das medidas de DSC	70
Tabela 7 – Equações das regressões lineares obtidas pelo ajuste dos dados experimentais de absorvância em $\lambda_{\max}$ versus concentração em $\mu\text{g mL}^{-1}$	74
Tabela 8 – Valores ângulo de contato para os híbridos não-carregados e carregados com CUR ou TC	77
Tabela 9 – Valores do expoente n referente ao modelo proposto por Korsmeyer <i>et al.</i> ⁸⁰ e o mecanismos proposto para liberação controlada de CUR e TC a partir dos híbridos ureasil-poliéter	87
Tabela 10 – Valor do expoente n referente ao modelo de Korsmeyer <i>et al.</i> ⁸⁰ e o mecanismos proposto para liberação controlada de CUR a partir dos híbridos ureasil-poliéter em função da temperatura	96
Tabela 11 – Porcentagem de grupos ureídicos em AMPU determinados por RMN de ^1H	99
Tabela 12 – Parâmetros, vetor de espalhamento máximo ($q_{\max}$) e distância de correlação (d_s), obtidos a partir de ajustes das curvas de SAXS dos híbridos e compósitos UPEO-AMPU sem fármaco	107
Tabela 13 – Valores de porosidade residual obtida por picnometria de hélio e de fluído seco para os híbridos e compósitos UPEO-AMPU sem fármaco	108
Tabela 14 – Propriedades térmicas, temperatura de transição vítrea (T_g), variação da capacidade calorífica na transição vítrea (ΔC_p), temperatura de fusão (T_m) e grau de cristalinidade (D_c), determinadas a partir das medidas de DSC dos compósitos UPEO-AMPU sem fármaco e com 2,0% m/m de CUR	110
Tabela 15 – Valores de ângulo de contato para os compósitos UPEO-AMPU	112
Tabela 16 – Valor do expoente n referente ao Modelo de Korsmeyer <i>et al.</i> ⁸⁰ para liberação controlada de CUR a partir dos compósitos UPEO ₁₉₀₀ -AMPU em diferentes temperaturas	121

Tabela 17 – Valores do expoente n referentes ao Modelo de Korsmeyer et al.⁸⁰ usado para liberação controlada de CUR a partir dos compósitos UPEO₈₀₀-AMPU em diferentes temperaturas.....123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

aPDT	Terapia fotodinâmica antimicrobiana
APTES	3-aminopropiltrietoxissilano
ATR	Refletância total atenuada
CUR	Curcumina
D _c	Grau de cristalinidade
DCFNa	Diclofenaco de sódio
d _s	Distância média de correlação entre dois domínios siloxanos adjacentes
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FS	Fotossensibilizador
FTIR	Espectroscopia na região do infravermelho com transformada de Fourier
HOI	Híbridos orgânico-inorgânicos
LCST	Temperatura crítica inferior de solução
MM	Massa molecular
MTSM	Macromônômero de siloxano terminado em metacrilato
PAA	Poli(acrilamida-co-acrilonitrila)
PBS	Tampão fosfato salino
PEO	Poli(óxido de etileno)
PLA	Poli(ácido láctico)
PNAGA	Poli(N-acrilóilglicinamida)
PNIPAM	Poli(N-isopropilacrilamida)
PPO	Poli(óxido de propileno)
q _{max}	Vetor de espalhamento correspondente ao máximo do pico
RMN	Ressonância magnética nuclear
SAXS	Espalhamento de raios X a baixo ângulo
TC	Tetraciclina
T _g	Transição vítrea
T _m	Temperatura de fusão
TMOS	Tetrametilortossilicato
UCST	Temperatura crítica superior de solução
UPEO	Híbridos ureasil-poliéter baseados em poli(óxido de etileno)
UPPO	Híbridos ureasil-poliéter baseados em poli(óxido de propileno)
UV-Vis	Espectroscopia na região do ultravioleta-visível

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	23
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	26
2.1 HÍBRIDOS ORGÂNICO-INORGÂNICOS UREASIL-POLIÉTER.....	26
2.2 POLÍMEROS QUE EXIBEM LCST	30
2.3 POLÍMEROS QUE EXIBEM UCST	31
2.4 ANTIMICROBIANOS: CURCUMINA E TETRACICLINA	33
3 CONTRIBUIÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA.....	37
4 OBJETIVOS.....	40
5 PARTE EXPERIMENTAL	42
5.1 MATERIAIS.....	42
5.2 PREPARO DOS FILMES DE HÍBRIDOS UREASIL-POLIÉTER.....	42
5.3 SÍNTESE DO POLI(ALILAMINA-ALILUREIA) (AMPU)	44
5.4 PREPARO DOS FILMES DOS COMPÓSITOS UPEO-AMPU	46
5.5 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DO POLÍMERO AMPU	47
5.5.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	47
5.5.2 Ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹ H.....	47
5.5.3 Espectroscopia na região do UV-Vis	47
5.6 COMPORTAMENTO TERMOSENSÍVEL DO POLÍMERO AMPU	48
5.7 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DOS HÍBRIDOS E COMPÓSITOS	48
5.7.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	48
5.7.2 Calorimetria exploratória diferencial (DSC).....	48
5.7.3 Espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS).....	49
5.7.4 Picnometria de hélio e de fluido seco	50
5.7.5 Perfilometria.....	50
5.8 MOLHABILIDADE	51
5.9 INTUMESCIMENTO	51
5.10 CURVA DE CALIBRAÇÃO E ESTABILIDADE DE CUR E TC EM SOLUÇÃO	52
5.11 QUANTIDADE DE CUR E TC INCORPORADOS NOS FILMES.....	53
5.12 ENSAIO DE LIBERAÇÃO <i>IN VITRO</i>	53
6 RESULTADOS E DISCUSSÃO	56

6.1 INFLUÊNCIA DO TEOR DE CUR E TC INCORPORADOS NOS HÍBRIDOS UPEO ₁₉₀₀ E UPPO ₂₀₀₀ PARA A LIBERAÇÃO.....	56
6.1.1 Características macroscópicas, topográficas e estruturais	56
6.1.2 Comportamento térmico	68
6.1.3 Estabilidade e curva de calibração da CUR e TC	72
6.1.4 Molhabilidade, intumescimento e liberação <i>in vitro</i>	76
6.2 INFLUÊNCIA DA TEMPERATURA NA LIBERAÇÃO DE CUR A PARTIR DE HÍBRIDOS UREASIL-POLIÉTER.....	88
6.3 COMPÓSITOS BASEADOS EM UREASIL-POLIÉTER E AMPU	97
6.3.1 Características do AMPU e termossensibilidade	97
6.3.2 Características macroscópicas, topográficas e estruturais dos compósitos UPEO-AMPU	102
6.3.3 Comportamento térmico dos compósitos UPEO-AMPU	109
6.3.4 Molhabilidade, intumescimento e liberação <i>in vitro</i> para os compósitos UPEO-AMPU	111
7. CONCLUSÕES	124
REFERÊNCIAS.....	126

1 INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas foram consideradas por muitos anos como tratáveis devido à introdução dos antibióticos na prática médica. Porém este otimismo não durou muito, pois logo se constatou que o tratamento destas infecções tornava-se mais difícil com o passar dos anos, requerendo doses de antibióticos cada vez mais elevadas.¹ Hoje é sabido que as bactérias possuem os meios necessários para suprimir o mecanismo de ação específico dos antibióticos ou podem adquirir/desenvolver estes meios como uma resposta adaptativa frente a uma exposição contínua aos antibióticos.² Em parte, a resistência bacteriana foi acelerada por altas dosagens de antibióticos promovidas pela automedicação via administração sistêmica^{3,4}. Os tratamentos sistêmicos de infecções localizadas, além de aumentar os riscos da resistência bacteriana, possuem eficácia limitada devido ao direcionamento inespecífico do medicamento e maior propensão a causar efeitos colaterais⁵.

Os agentes antimicrobianos usados para tratar infecções localizadas podem ser encapsulados em sistemas de liberação tópica para serem administrados com precisão no local da infecção, aprimorando a eficácia do tratamento e minimizando sobredosagens⁶⁻⁸. Os híbridos orgânicos-inorgânicos da classe ureasil-poliéter são candidatos promissores como sistema de liberação tópica para tratar infecções localizadas.

Os híbridos ureasil-poliéter baseados em poli(óxido de etileno) (PEO) ou poli(óxido de propileno) (PPO) e grupos inorgânicos siloxano possuem alta flexibilidade, transparência, estabilidade térmica, resistência mecânica, capacidade de incorporação de moléculas pequenas, biocompatibilidade, intumescimento e hidrofobicidade regulável.^{9 10} Outra característica desses híbridos é a capacidade de formar filmes após a evaporação do solvente. Estes filmes têm bioadesão e são semi-oclusivos.¹¹ Estas propriedades e características os fazem excelentes candidatos para formulações farmacêuticas de lentes oftálmicas, implantes em tecidos moles e sistemas transdérmicos (adesivos ou “patches”) aliados à liberação controlada de fármacos incorporados na matriz híbrida¹⁰.

O processo de liberação dos fármacos a partir desses híbridos é governada pelo comportamento hidrogel (intumescimento), que por sua vez pode ser regulado pelo ajuste da hidrofobicidade da fase orgânica a partir da formação de compósitos

com polímeros hidrofílicos¹²⁻¹⁴, ou pela criação de barreiras de difusão por meio da formação de nanocompósitos contendo argilas^{15,16}. Essas estratégias foram exploradas em pesquisas anteriores e se mostraram bem-sucedidas para controlar a liberação do fármaco a partir dessas matrizes híbridas.

A concepção de sistemas de liberação vem sendo aprimorada por meio do uso de elementos que respondam a mudanças nas condições locais, como temperatura ou pH, ou sejam acionados por estímulos externos (p. ex, campo magnético, campo elétrico e luz)¹⁷. A elevação de temperatura pode desencadear mudanças estruturais no material, principalmente se estes forem baseados em polímeros termossensíveis.^{18 19}

A resposta a variações térmicas de alguns polímeros está associada à sua capacidade de solubilização dependente de uma temperatura de transição. Há duas classes destes polímeros, os que possuem temperatura crítica inferior (LCST, do inglês *lower critical solution temperature*) e aqueles que exibem uma temperatura crítica superior de solução (UCST, do inglês *upper critical solution temperature*).¹⁸ Os polímeros com comportamento LCST são solúveis abaixo de uma temperatura crítica, enquanto que os polímeros UCST são solúveis acima de uma temperatura crítica.¹⁸ O mecanismo mais comum deste comportamento está associado com a formação de ligações de hidrogênio entre a cadeia do polímero e o meio aquoso circundante. Por exemplo, polímeros com comportamento UCST apresentam-se com uma configuração na qual as interações entre suas cadeias são mais fortes e favoráveis que aquelas existentes entre as cadeias e as moléculas de água circundantes, abaixo da temperatura crítica. Enquanto acima desta temperatura predomina as interações entre as moléculas de água e as cadeias poliméricas, e estas cadeias mudam para uma conformação estendida.^{18,20}

Os polímeros com comportamento LCST em água, como o poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM), foram explorados em sistemas de liberação, mas aqueles que exibem UCST em condições fisiológicas, como o poli(alilamina-alilureia) (AMPU), começaram a ser estudados recentemente devido aos avanços conseguidos nos últimos 15 anos na síntese destes copolímeros não-iônicos.^{20 21,22}

A mudança de conformação globular para estendida quando a temperatura se torna maior que a UCST do polímero pode estabelecer um estado de barreira de difusão dependente da temperatura em uma matriz como a do híbrido ureasil-poliéter a partir da formação de compósitos poliméricos UPEO-AMPU.

Esta tese está organizada em duas partes: (i) Na parte I estão apresentados os resultados da influência da incorporação de agentes antimicrobianos, curcumina (CUR) e tetraciclina (TC), e da temperatura para o intumescimento dos híbridos UPEO e UPPO e para a liberação desses antimicrobianos a partir desses híbridos; (ii) Na parte II estão apresentados os resultados relacionados ao desenvolvimento e caracterização do compósito UPEO-AMPU, a investigação do processo de intumescimento e a liberação de fármaco desse compósito, além da investigação da influência do tamanho da matriz UPEO para a termossensibilidade desse compósito.

7. CONCLUSÕES

Os híbridos ureasil-poliéter incorporados com CUR e TC na forma de filmes finos flexíveis e com boa aparência visual foram obtidos após as reações de hidrólise e condensação envolvidas na rota sol-gel. A incorporação dos antimicrobianos CUR e TC aumentou o volume livre das redes híbridas devido ao entrelaçamento dessas moléculas com as cadeias PEO. Isso aumentou o fator de expansão das matrizes híbridas, tornando o intumescimento mais rápido em comparação ao híbrido sem fármacos incorporados. A CUR teve uma maior influência nesse processo quando comparada com TC. A influência do teor de antimicrobianos incorporados nos híbridos para liberação de TC e CUR foi diferente: (i) Para TC não houve uma alteração da porcentagem cumulativa liberada com o aumento do teor de TC no híbrido, devido à alta solubilidade da TC em água; (ii) Para a CUR, apesar da contribuição positiva para o intumescimento, o aumento do teor incorporado retardou a liberação desse antimicrobiano devido ao favorecimento da interação CUR-CUR. Isso ressalta a importância de avaliar as modificações estruturais e térmicas dos sistemas matriciais após a incorporação dos agentes ativos, pois são fatores que impactam o intumescimento e a liberação do agente terapêutico incorporado.

Os resultados aqui apresentados apontam que o aumento de temperatura favorece o intumescimento do híbrido porque aumenta a percolação de moléculas de água na matriz híbrida e promove expansão térmica das regiões não-intumescidas. A liberação da CUR a partir dos híbridos não-cristalinos (UPEO₈₀₀ e UPPO₂₀₀₀) seguiu uma dependência linear com a elevação da temperatura, enquanto a partir do híbrido semicristalino UPEO₁₉₀₀ essa relação seguiu um crescimento sigmoidal, atribuído à fusão dos domínios cristalinos.

A combinação dos híbridos ureasil-poliéter baseado em UPEO de baixo MM (800 g mol⁻¹) com polímeros termossensíveis com comportamento UCST, como o AMPU, permitiu desenvolver um compósito termoresponsivo com liberação de fármaco acelerada pelo aumento de temperatura local, em que a transição conformacional globular → estendida das cadeias de AMPU permitiu estabelecer uma barreira de difusão temperatura-dependente. Abaixo da UCST, a presença da configuração globular aumenta o caminho de difusão do fármaco, diminuindo a sua taxa de liberação. Acima da UCST a configuração globular está ausente devido à

transição globular-estendida, o que reduz os obstáculos para difusão do fármaco, e, por consequência, aumenta a sua difusão. Projetando para uma situação clínica, o material teria um perfil de liberação de fármaco mais rápido quando a demanda pelo fármaco fosse maior (no estado febril local ocasionado pela inflamação) e um perfil de liberação mais lento quando o tecido estivesse em sua temperatura saudável.

REFERÊNCIAS

1. BROWN, E. D.; WRIGHT, G. D. Antibacterial drug discovery in the resistance era. **Nature**, v. 529, p. 336, 2016.
2. BLAIR, J. M. A. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, p. 42, 2014.
3. FRIERI, M.; KUMAR, K.; BOUTIN, A. Antibiotic resistance. **Journal of Infection and Public Health**, v. 10, p. 369 – 378, 2017.
4. DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 74, p. 417– 433, 2010.
5. ROBERTS, M. S. *et al.* Topical and cutaneous delivery using nanosystems. **Journal of Controlled Release**, v. 247, p. 86 – 105, 2017.
6. ZHANG, M.; ZHU, C. Dynamic hydrogels against infections: From design to applications. *Gels* v. 10, 2024.
7. PHAM, D. T. *et al.* Nanoparticles-hydrogel composites: A promising innovative system for local antimicrobial applications. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 89, p. 105055, 2023.
8. WANG, Q. *et al.* Recent progress of antibacterial hydrogel materials for biomedical applications. **Journal of Materials Chemistry C**, v. 11, p. 12848 – 12876, 2023.
9. SANTILLI, C. V. *et al.* Controlled drug release from ureasil–polyether hybrid materials. **Chemistry of Materials**, v. 21, p. 463 – 467, 2009.
10. OSHIRO JUNIOR, A. J. *et al.* Drug delivery systems obtained from silica based organic-inorganic hybrids. **Polymers**, v. 8, 2016.
11. SOUZA, L. K. *et al.* Ureasil–polyether hybrid film-forming materials. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 156 – 161, 2013.
12. MOURA, A. L. A. *et al.* Influence of the hydrophilic/hydrophobic nature of polyetheramines on the interaction between amine–alcohol–silicate hybrids and anionic dyes for effective water cleaning. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 3, p. 16020 – 16032, 2015.
13. 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**, v. 70, p. 317 – 328, 2014.

14. DA SILVA, C. G. *et al.* Hybrid membranes of the ureasil-polyether containing glucose for future application in bone regeneration. **Pharmaceutics**, v. 15, 2023.
15. JESUS, C. R. N. *et al.* Highly controlled diffusion drug release from ureasil–poly(ethylene oxide)–Na⁺–montmorillonite hybrid hydrogel nanocomposites. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, p. 19059 – 19068, 2018.
16. JESUS, C. R. N.; MOLINA, E. F.; DE OLIVEIRA, R.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. Effect of organomontmorillonite-cloisite® 20A incorporation on the structural and drug release properties of ureasil–PEO hybrid. **Pharmaceutics**, v. 15, 2023.
17. LEE, H. *et al.* Device-assisted transdermal drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 127, p. 35 – 45, 2018.
18. BORDAT, A. *et al.* Thermoresponsive polymer nanocarriers for biomedical applications. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 138, p. 167 – 192, 2019.
19. YANG, G. *et al.* Near-infrared-light responsive nanoscale drug delivery systems for cancer treatment. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 320 – 321, p. 100–117, 2016.
20. ZARRINTAJ, P. *et al.* Thermo-sensitive polymers in medicine: A review. **European Polymer Journal**, v. 117, p. 402 – 423, 2019.
21. SHIMADA, N. *et al.* Rational Design of UCST-type Ureido Copolymers Based on a Hydrophobic Parameter. **Biomacromolecules**, v. 19, p. 4133–4138, 2018.
22. MORITA, Y. *et al.* Nanocarriers for drug-delivery systems using a ureido-derivatized polymer gatekeeper for temperature-controlled spatiotemporal on–off drug release. **Biomaterials Advances**, v. 139, p. 213026, 2022.
23. SANCHEZ, C. *et al.* Applications of advanced hybrid organic–inorganic nanomaterials: From laboratory to market. **Chemical Society Reviews**, v. 40, p. 696 – 753, 2011.
24. MOLINA, E. F. *et al.* Ureasil-poly(ethylene oxide) hybrid matrix for selective adsorption and separation of dyes from water. **Langmuir**, v. 30, p. 3857 – 3868, 2014.
25. OSHIRO JUNIOR, J. A. *et al.* Development of cutaneous bioadhesive ureasil-polyether hybrid films. **International Journal of Polymer Science**, v. 2015, p. 727324, 2015.

26. DAHMOUCHE, K. *et al.* Small-Angle X-ray Scattering study of sol–gel-derived siloxane–peg and siloxane–ppg hybrid materials. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 103, p. 4937 – 4942, 1999.
27. PAREDES, M. Z. *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.
28. 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, p. 1875 – 1883, 2019.
29. CARAVIERI, B. B. *et al.* Solubility enhancement of ibuprofen using tri-ureasil-PPO hybrid: structural, cytotoxic, and drug release investigation. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 72, p. 627 – 636, 2014.
30. TRUFFAULT, L. *et al.* Loaded Ce-Ag organic-inorganic hybrids and their antibacterial activity. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 147, p. 151–160, 2016.
31. 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**, v. 88, p. 192 – 201, 2018.
32. MOLINA, E. F. *et al.* 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.
33. SEURING, J.; AGARWAL, S. Polymers with upper critical solution temperature in aqueous solution. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 33, p. 1898 – 1920, 2012.
34. ZHAO, C.; MA, Z.; ZHU, X. X. Rational design of thermoresponsive polymers in aqueous solutions: A thermodynamics map. **Progress in Polymer Science**, v. 90, p. 269 – 291, 2019.
35. NISKANEN, J.; TENHU, H. How to manipulate the upper critical solution temperature (UCST)? **Polymer Chemistry**, v. 8, p. 220 – 232, 2017.
36. JI, D.-K.; MÉNARD-MOYON, C.; BIANCO, A. Physically-triggered nanosystems based on two-dimensional materials for cancer theranostics. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 138, p. 211 – 232, 2019.
37. SEURING, J.; AGARWAL, S. First example of a universal and cost-effective approach: polymers with tunable upper critical solution temperature in water

- and electrolyte solution. **Macromolecules**, v. 45, p. 3910 – 3918, 2012.
38. KARIMI, M. *et al.* Temperature-Responsive smart nanocarriers for delivery of therapeutic agents: Applications and recent advances. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 8, p. 21107 – 21133, 2016.
 39. FLEMMING, P. *et al.* Constrained thermoresponsive polymers – new insights into fundamentals and applications. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 17, p. 2123 – 2163, 2021.
 40. LE, M. *et al.* Upper critical solution temperature polymeric drug carriers. **Chemical Engineering Journal**, v. 432, p. 134354, 2022.
 41. SHIMADA, N. *et al.* Ureido-derivatized polymers based on both poly(allylurea) and poly(l-citrulline) exhibit ucst-type phase transition behavior under physiologically relevant conditions. **Biomacromolecules**, v. 12, p. 3418 – 3422, 2011.
 42. PRIYADARSINI, I. K. The Chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. **Molecules** v. 19, 2014.
 43. ESATBEYOGLU, T. *et al.* Curcumin-From molecule to biological function. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, p. 5308 – 5332, 2012.
 44. SANTANA, W. M. O. de S. de. Conjugação de nanopartículas superparamagnéticas de óxido de ferro e curcumina associação da terapia fotodinâmica e hipertermia magnética. Araraquara: Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Química, Araraquara, 2019. Print.
 45. NELSON, K. M. *et al.* The essential medicinal chemistry of curcumin. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 60, p. 1620 – 1637, 2017.
 46. DIAS, L. D. *et al.* Curcumin as a photosensitizer: From molecular structure to recent advances in antimicrobial photodynamic therapy. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 45, p. 100384, 2020.
 47. KOTHA, R. R.; LUTHRIA, D. L. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. **Molecules**, v. 24, 2019.
 48. ROCHA, F. A. C.; DE ASSIS, M. R. Curcumin as a potential treatment for COVID-19. **Phytotherapy Research**, v. 34, p. 2085 – 2087, 2020.
 49. TRIGO-GUTIERREZ, J. K. *et al.* Antimicrobial activity of curcumin in nanoformulations: A comprehensive review. **International Journal of**

- Molecular Sciences**, v. 22, 2021.
50. GONZÁLEZ-ALBADALEJO, D. S. *et al.* Curcumin and curcuminoids : Chemistry, structural studies and biological properties. **Anales de la real academia nacional de farmacia**, v. 81, p. 278 – 310, 2015.
 51. SIVIERO, A. *et al.* Curcumin, a golden spice with a low bioavailability. **Journal of Herbal Medicine**, v. 5, p. 57 – 70, 2015.
 52. MONDAL, S.; GHOSH, S.; MOULIK, S. P. Stability of curcumin in different solvent and solution media: UV–visible and steady-state fluorescence spectral study. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 158, p. 212 – 218, 2016.
 53. WANG, Y. J. *et al.* Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 15, p. 1867 – 1876, 1997.
 54. HAMBLIN, M. R. Antimicrobial photodynamic inactivation: A bright new technique to kill resistant microbes. **Current Opinion in Microbiology**, v. 33, p. 67 – 73, 2016.
 55. ONISZCZUK, A. *et al.* The potential of photodynamic therapy (PDT)- Experimental investigations and clinical use. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 83, p. 912 – 929, 2016.
 56. SORBELLINI, E.; RUCCO, M.; RINALDI, F. Photodynamic and photobiological effects of light-emitting diode (LED) therapy in dermatological disease: An update. **Lasers in Medical Science**, v. 33, p. 1431 – 1439, 2018.
 57. LI, Q. *et al.* Microbial Degradation of tetracycline antibiotics: mechanisms and environmental implications. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 72, p. 13523 – 13536, 2024.
 58. DE FREITAS, J.; FERREIRA, A. P. G.; CAVALHEIRO, É. T. G. Thermal analysis of tetracyclines: A review. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 149, p. 11375 – 11387, 2024.
 59. SIVANESAN, J. *et al.* Remediation of tetracycline pollution using microplastics, green materials, membranes and sonocatalysts: A review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 22, p. 2943 – 2975, 2024.
 60. WANG, Z.; LI, Y.; WANG, J.; LI, S. Tetracycline antibiotics in agricultural soil: Dissipation kinetics, transformation pathways, and structure-related toxicity. **Science of The Total Environment**, v. 949, p. 175126, 2024.

61. AHMAD, F.; ZHU, D.; SUN, J. Environmental fate of tetracycline antibiotics: Degradation pathway mechanisms, challenges, and perspectives. **Environmental Sciences Europe**, v. 33, p. 64, 2021.
62. RUSU, A.; BUTA, E. L. The development of third-generation tetracycline antibiotics and new perspectives. **Pharmaceutics**, v. 13, 2021.
63. DAHMOUCHE, K. *et al.* Silica–PEG hybrid ormolytes: Structure and properties. **Journal of Non-Crystalline Solids**, v. 247, p. 108 – 113, 1999.
64. 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, p. 4837 – 4848, 2021.
65. WILLIAMS, D. B. G.; LAWTON, M. Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, p. 8351 – 8354, 2010.
66. SOUZA, L. K. de. Utilização de sistemas poliméricos híbridos orgânicos-inorgânicos no desenvolvimento de sistemas formadores de filme. Araraquara: Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2010. Print.
67. MOLINA, E. F. Matrizes híbridas siloxano-poliéter para liberação controlada de fármacos. Araraquara: Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, 2010. Print.
68. MYA, K. Y.; PRAMODA, K. P.; HE, C. B. Crystallization behavior of star-shaped poly(ethylene oxide) with cubic silsesquioxane (CSSQ) core. **Polymer**, v. 47, p. 5035 – 5043, 2006.
69. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS-ASTM. Standard Test Method for Thermal Stability of Chemicals by Differential Scanning Calorimetry (ASTM E537). p. 6, 2020.
70. AMERICAN SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS-ASTM. Standard test method for transition temperatures and enthalpies of fusion and crystallization of polymers by differential scanning calorimetry (ASTM D3418). p. 8, 2021.
71. DOUCET, M. *et al.* SasView version 5.0.4. *Zenodo*, 2021.
72. HOWE, J. M. Bonding, structure, and properties of metal/ceramic interfaces: Part 1 Chemical bonding, chemical reaction, and interfacial structure. **International Materials Reviews**, v. 38, p. 233 – 256, 1993.
73. TØNNESSEN, H. H.; MÁSSON, M.; LOFTSSON, T. Studies of curcumin and

- curcuminoids. XXVII. Cyclodextrin complexation: Solubility, chemical and photochemical stability. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 244, p. 127 – 135, 2002.
74. WANG, G.; SUKUMAR, S. Characteristics and antitumor activity of polysorbate 80 curcumin micelles preparation by cloud point cooling. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 59, p. 101871, 2020.
 75. WANG, X.; GAO, Y. Effects of length and unsaturation of the alkyl chain on the hydrophobic binding of curcumin with Tween micelles. **Food Chemistry**, v. 246, p. 242 – 248, 2018.
 76. BERGONZI, M. C. *et al.* Optimization, characterization and in vitro evaluation of curcumin microemulsions. **LWT - Food Science and Technology**, v. 59, p. 148 – 155, 2014.
 77. SIEPMANN, J.; SIEPMANN, F. Sink conditions do not guarantee the absence of saturation effects. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 577, p. 119009, 2020.
 78. INCHAI, N. *et al.* Investigation on solubility and stability of curcumin in aqueous polysorbate micelle. **Int J Manag Appl Sci**, v. 3, p. 157 – 161, 2015.
 79. CAÇO, A. I. *et al.* Solubility of antibiotics in different solvents. Part II. non-hydrochloride forms of tetracycline and ciprofloxacin. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 47, p. 8083 – 8089, 2008.
 80. KORSMEYER, R. W. *et al.* Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 15, p. 25 – 35, 1983.
 81. PEDROZA, G. A. *et al.* Cost-efficient polyurea carrier for precise control of an anti-inflammatory drug loading and release. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 76, p. 103744, 2022.
 82. SOCRATES, G. **Infrared characteristic group frequencies** : tables and charts, John Wiley, 1994.
 83. BARBOSA, L. C. de A. **Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos**, Ed. da UFV, 2007.
 84. MOLINA, E. F. *et al.* Multi-spectroscopic monitoring of cisplatin-derived species delivery from ureasil polyether hybrid matrix. **Phase Transitions**, v. 84, p. 687 – 699, 2011.
 85. PALÁCIO, G. *et al.* Coupling Photoluminescence and ionic conduction

- properties using the different coordination sites of ureasil–polyether hybrid materials. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, p. 37364 – 37373, 2018.
86. VARGAS, J. G. *et al.* Influence of polyether backbone peo–ppo on the drug release behavior of polyurea xerogels. **Future Pharmacology**, v. 3, p. 426 – 439, 2023.
 87. BONATTINI, V. H. *et al.* One-step formation of polyurea gel as a multifunctional approach for biological and environmental applications. **Polymer International**, v. 69, p. 476 – 484, 2020.
 88. MOLINA, E. F. *et al.* 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.
 89. HAMLEY, I. W. Applications and Specifics of SAXS. In HAMLEY, I. W. **Small-angle scattering**: Theory, instrumentation, data, and applications Wiley, 2021, p. 137–195.
 90. LI, T.; SENESI, A. J.; LEE, B. Small angle x-ray scattering for nanoparticle research. **Chemical Reviews**, v. 116, p. 11128 – 11180, 2016.
 91. PALÁCIO, G.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V. Fingerprint of semi-crystalline structure memory in the thermal and ionic conduction properties of amorphous ureasil–polyether hybrid solid electrolytes. **RSC Advances**, v. 12, p. 5225 – 5235, 2022.
 92. RABELLO, M. S. plastificantes. RABELLO, M. S. In *Aditivação de polímeros*, Artliber, 2000, p. 63–86.
 93. CARRAHER JR, C. E. Additives. In **Seymour/Carraher's polymer chemistry**, CRC Press, 2008, p. 483–496.
 94. LOPES-RODRIGUES, M. *et al.* Nanofeatures affect the thermal transitions of polymer thin films: A microcantilever-based investigation. **Materials Advances**, v. 1, p. 2084 – 2094, 2020.
 95. CRAIEVICH, A. F. Small-angle x-ray scattering by nanostructured materials. In KLEIN, L., APARICIO, M.; JITIANU, A. (Ed) **Handbook of sol-gel science and technology**: Processing, characterization and applications, Springer International Publishing, 2018, p. 1185–1230.
 96. METI, P. *et al.* Overview of organic–inorganic hybrid silica aerogels: Progress and perspectives. **Materials & Design**, v. 222, p. 111091, 2022.

97. MAWHINNEY, K.; JANA, S. C. Design Of emulsion-templated mesoporous–macroporous polyurea gels and aerogels. **ACS Applied Polymer Materials**, v. 1, p. 3115 – 3129, 2019.
98. PENG, S. *et al.* Controlling morphology and porosity of porous siloxane membranes through water content of precursor microemulsion. **Soft Matter**, v. 8, p. 10493 – 10501, 2012.
99. KATTI, A. *et al.* Chemical, Physical, and mechanical characterization of isocyanate cross-linked amine-modified silica aerogels. **Chemistry of Materials**, v. 18, p. 285 – 296, 2006.
100. HALARY, J.-L.; LAUPRÊTRE, F.; MONNERIE, L. The glass transition. *In* HALARY, J.-L.; LAUPRÊTRE, F.; MONNERIE, L. **Polymer materials: macroscopic properties and molecular interpretations**, Wiley, 2011, p. 41–58.
101. CANEVAROLO JÚNIOR, S. V. **Comportamento do polímero em solução**. *In* CANEVAROLO JÚNIOR, S. V. **Ciência dos polímeros** : um texto básico para tecnólogos e engenheiros, Artliber, 2006, p. 63–89.
102. HALARY, J.-L.; LAUPRÊTRE, F.; MONNERIE, L. Semicrystalline polymers. *In* HALARY, J.-L.; LAUPRÊTRE, F.; MONNERIE, L. **Polymer materials** : macroscopic properties and molecular interpretations, Wiley, 2011, p. 111–121.
103. CANEVAROLO JÚNIOR, S. V. **Comportamento térmico dos polímeros**. *In* CANEVAROLO JÚNIOR, S. V. **Ciência dos polímeros** : um texto básico para tecnólogos e engenheiros Artliber, 2006, p. 149–188.
104. CARAVIERI, B. B. *et al.* Solubility enhancement of ibuprofen using tri-ureasil-PPO hybrid: structural, cytotoxic, and drug release investigation. **Journal of Sol-Gel Science and Technology**, v. 72, p. 627 – 636, 2014.
105. MOLINA, E. F. *et al.* Tri-ureasil gel as a multifunctional organic–inorganic hybrid matrix. **Polymer Chemistry**, v. 4, p. 1575 – 1582, 2013.
106. GARAI, A. *et al.* Photorelease and cellular delivery of mitocurcumin from its cytotoxic cobalt(III) complex in visible light. **Inorganic Chemistry**, v. 55, p. 6027 – 6035, 2016.
107. ZHONG, S.-F. *et al.* Hydrolytic transformation mechanism of tetracycline antibiotics: Reaction kinetics, products identification and determination in WWTPs. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 229, p. 113063, 2022.
108. MOLINA, E. F. *et al.* Controlled cisplatin delivery from ureasil–PEO1900 hybrid

- matrix. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 114, p. 3461 – 3466, 2010.
109. PAREDES ZALDIVAR, M. Materiais híbridos Ureasil-polióxido de etileno/quitosana para aplicação na liberação controlada de fármacos. Araraquara: Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Química., 2015.
 110. ASKARIZADEH, M. *et al.* Kinetic modeling to explain the release of medicine from drug delivery systems. **ChemBioEng Reviews**, v. 10, p. 1006 – 1049, 2023.
 111. TALEVI, A.; RUIZ, M. E. Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin, and Brazel-Peppas: Models of Drug Release BT *In*: TALEVI, A. (ed.) **The ADME Encyclopedia: A Comprehensive guide on biopharmacy and pharmacokinetics**, Springer International Publishing, 2022, p. 613–621.
 112. CHANDA, M. Polymers in Solution. *In*: **Introduction to polymer science and chemistry: a problem solving approach**, CRC/Taylor & Francis, 2006, p. 111–168.
 113. PAVIA, D. L. *et al.* Espectroscopia no infravermelho. *In*: PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**, Cengage Learning, 2016, p. 15 –102.
 114. PAVIA, D. L. *et al.* Espectroscopia no ultravioleta. *In*: PAVIA, D. L. *et al.* **Introdução à espectroscopia**, Cengage Learning, 2016, p. 559 – 594.
 115. CAREY, F. A. Aminas. *In*: CAREY, F. A. **Química orgânica, volume 2**, AMGH, 2011, p. 936 – 991.
 116. PALÁCIO, G. *et al.* U-PEO: CuZnAl as a recyclable bifunctional composite for absorption/degradation of azo-dyes. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 35, p. e-20240095, 2024.
 117. STRAWHECKER, K. E.; MANIAS, E. Crystallization behavior of poly(ethylene oxide) in the presence of Na⁺ montmorillonite fillers. **Chemistry of Materials**, v. 15, p. 844 – 849, 2003.

APÊNDICE A – Resultados dos ensaios de quantificação da curcumina e tetraciclina

Tabela 1A – Percentagem de fármacos incorporados nos híbridos ureasil-poliéter obtida a partir do ensaio de quantificação realizado em triplicata

Amostra	Quantidade incorporada (mg) ^[1]	% m/m (medida I)	% m/m (medida II)	% m/m (medida III)	% m/m (média)
UPEO-CUR _{0,7%}	2,3	0,71	0,70	0,75	0,72 ± 0,02
UPEO-CUR _{2,0%}	6,5	2,03	2,00	2,00	2,00 ± 0,02
UPEO-CUR _{4,0%}	13,0	3,52	4,20	3,82	3,85 ± 0,34
UPPO-CUR _{0,7%}	2,3	0,71	0,71	0,72	0,71 ± 0,01
UPPO-CUR _{2,0%}	6,5	1,86	2,26	1,80	1,98 ± 0,25
UPPO-CUR _{4,0%}	13,0	3,96	4,06	3,82	3,95 ± 0,12
UPEO-TC _{0,7%}	2,3	0,72	0,81	0,76	0,76 ± 0,05
UPEO-TC _{2,0%}	6,5	2,18	2,17	2,25	2,20 ± 0,04
UPEO-TC _{4,0%}	13,0	4,01	4,17	4,15	4,11 ± 0,04
UPPO-TC _{0,7%}	2,3	0,69	0,75	0,63	0,69 ± 0,06
UPPO-TC _{2,0%}	6,5	2,01	2,22	2,10	2,11 ± 0,10
UPPO-TC _{4,0%}	13,0	4,29	4,33	4,30	4,31 ± 0,02

Fonte: elaborada pelo Autor (2024).

Nota: [1] Quantidade de curcumina ou tetraciclina solubilizada em 0,75 mL do precursor híbrido no preparo dos filmes;

APÊNDICE B – Atribuição de bandas no FTIR para os híbridos UPEO₁₉₀₀ e UPPO₂₀₀₀ e para curcumina.

Tabela 1B – Atribuição de bandas no FTIR para o UPEO, UPPO e curcumina (CUR)

UPPO	UPEO	Atribuição	CUR	
Bandas (cm ⁻¹)			Bandas (cm ⁻¹)	Atribuição
3332	3349	ν (C-N) em amidas secundárias formando lig. de H	3506	ν (O-H) com lig. de H
2968	-	ν (C-N)	3000-2700	ν (O-H) formando lig. de H em grupo enol
2925	2919	ν assimétrico (-CH ₂)	3010	ν (=C-H) em anel aromático
2865	2864	ν (-CH ₂)	1627	ν (C=O) acoplado com C=C α,β insaturado
1640	1636	ν (C=O) de amida II secundária	1598	ν (C=C) do anel aromático
1564	1558	ν (C-N) combinada com δ (C-N) em amida II na forma trans em sólidos	1504	Enol forma de β -dicetona
1476	-	δ (C-H) combinada com δ (-CH ₃)	1452	δ (COH) enol
1454	1455	ν assimétrico (N-C-N)	1315	δ (C-H) no plano em -CH=CH-
1373	1373	δ (C-H) em C-CH ₃	1274	ν assimétrico (C-O _{fenol}) em anel aromático
1341	1348	δ (C-H) em -HCR ₃	1230	δ (C-O-H _{enol})
1277	1282	δ (Si-C)	1205	δ (=C-H) no plano em anel aromático
1255	1248	δ (Si-C ₂ H ₅ -)	1151	δ (=C-H) no plano em anel aromático
1190	1196	ν assimétrico (N-C-N)	1114	δ (C-H) anel aromático na posição do substituinte OH
1093	1091	ν (C-O) sobreposta com ν (Si-O-Si)	1026	ν simétrico (C-O) em Ar-O-CH ₃
1012	1037	ν (Si-O-Si)	979	δ (C-H) fora do plano em -CH=CH-
924	946	ν simétrico (C-O-C)	960	ν (C-O _{enol}) combinada com δ (C-O-H _{enol}) no plano
865	846	ν (C-O)	885	Deformação de 2H em anel aromático 1,2,4 substituído fora do plano
			599	δ (O-H _{fenol}) fora do plano
			499	Deformação do anel aromático 1,2,4 substituído fora do plano

Fonte: elaborada pelo Autor (2024).