



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA

ISABELA NICOLE ROCHA

HIDROGEL CONTENDO SULFANILAMIDA E NANOPARTÍCULAS DE CARBONO: SÍNTese, CARACTERIZAÇÃO E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

BRASÍLIA, 2023

ISABELA NICOLE ROCHA

**HIDROGEL CONTENDO SULFANILAMIDA E NANOPARTÍCULAS DE CARBONO:
SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO**

Monografia de Conclusão de Curso
apresentada como requisito parcial para
obtenção do grau de Farmacêutico, na
Universidade de Brasília, Faculdade de
Ceilândia.

Orientador: Dr. Atailson Oliveira da Silva

Co-orientador: Dr. Marcelo Henrique Souza

BRASÍLIA, 2023

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

RIS74h Rocha, Isabela Nicole
HIDROGEL CONTENDO SULFANILAMIDA E NANOPARTÍCULAS DE CARBONO: SÍNTSE, CARACTERIZAÇÃO E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO / Isabela Nicole Rocha; orientador Atailson Oliveira da Silva; co-orientador Marcelo Henrique Souza. -- Brasília, 2023.
58 p.

Monografia (Graduação - FARMÁCIA) -- Universidade de
Brasília, 2023.

1. hidrogel. 2. alginato. 3. sulfanilamida. 4. carbon dots. I. Silva, Atailson Oliveira da , orient. II. Souza, Marcelo Henrique , co-orient. III. Titulo.



ISABELA NICOLE ROCHA

HIDROGEL CONTENDO SULFANILAMIDA E NANOPARTÍCULAS DE CARBONO: SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E CINÉTICA DE LIBERAÇÃO

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Dr. Atailson Oliveira da Silva
Pesquisador Associado PPGCTS-UnB - Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília – UnB

Co-orientador: Dr. Marcelo Henrique Souza
Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília – UnB

Dr. Diego Juscelino Santos Dias
Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília – UnB

Dr. Mac-Kedson Medeiros Salviano Santos
Centro Universitário Euro-Americanano – Unieuro

BRASÍLIA, 2023

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Tereza Cristina e Josibel, por fazerem o possível e o impossível para que eu possa realizar meus sonhos, e também, por sempre acreditarem em mim antes mesmo que eu faça isso. Tudo que eu sou, devo a vocês. Espero um dia retribuir tanto amor e cuidado. Nesse mundo, eu duvido encontrar palavras que consiguam expressar o que vocês representam para mim. Ao meu pai, que utilizando das palavras de Renato Russo “*Quem acredita sempre alcança*”, buscou me acalentar nesse processo, finalmente posso dizer que você sempre esteve certo.

Aos meus irmãos, Daniel e José Pedro, meus grandes amores, pelo apoio diário durante esse processo. Os momentos com vocês foram o combustível para que eu chegasse até aqui. Vocês são a certeza de que nunca estarei sozinha nesse mundo. Saibam que os sonhos de vocês, são meus também.

Aos meus tios, pela preocupação, incentivo e conselhos durante essa trajetória. Vocês têm uma parcela significativa nessa conquista, inclusive na escolha desse curso.

Aos meus amigos, que também são família, por me ouvirem, aconselharem, sonharem comigo e principalmente por acreditarem em mim, sou extremamente grata pelo apoio. Aqui caberia citar diversos nomes, mas gostaria de destacar minhas irmãs de coração, Aline Amorim e Amanda Almeida. Eu definitivamente não teria chegado aqui sem vocês. Tenho muito orgulho do caminho que trilhamos e estou ansiosa pelo que conquistaremos. Um agradecimento especial também a minha “xará” e parceira de graduação e de vida, Isabela Borges, você tornou essa jornada mais leve e divertida. Admiro muito a sua sensibilidade com todos, tenho certeza que você fará a diferença na vida das pessoas.

Ao meu orientador, Dr. Atailson Oliveira, por ter aceitado esse convite, pela paciência, e empenho. Você me possibilitou vislumbrar um pouco do mundo acadêmico. Desejo verdadeiramente que você conquiste todos os frutos de tamanha dedicação.

Ao meu co-orientador, Dr. Marcelo Henrique, por ter me dado a oportunidade de realizar um trabalho de iniciação científica, fator que me direcionou até aqui. Admiro sua capacidade de lidar com tudo sempre com leveza.

A banca, composta pelo Dr. Mac-Kedson Medeiros e Dr. Diego Dias, por aceitarem esse convite, e acima de tudo, por sempre estarem dispostos a me ajudar no que fosse preciso. Admiro os profissionais e pessoas incríveis que vocês são.

A todos que de alguma forma contribuiram para que eu chegasse até aqui. É muito gratificante olhar essa trajetória e perceber que no final das contas, eu tive uma rede de apoio forte.

*“A beleza de ser um eterno aprendiz
Eu sei que a vida devia ser bem melhor e será
Mas isso não impede que eu repita
É bonita, é bonita e é bonita.”*

- Gonzaguinha.

RESUMO

A sulfanilamida, representante da classe das sulfonamidas, é indicada para o tratamento antimicrobiano de infecções tópicas, todavia, seu uso indiscriminado ocasionou o surgimento de resistência em algumas bactérias. A fim de buscar novas alternativas, esse trabalho propõe o encapsulamento da sulfanilamida em uma matriz polimérica de alginato, na forma de um hidrogel, visando a liberação modificada. Considerando a baixa solubilidade desse fármaco, buscou-se associar nanopartículas de carbono com propriedades fluorescentes (carbon dots) à matriz polimérica, culminando na formação de um nanocompósito. O hidrogel contendo sulfanilamida, bem como a combinação com carbon dots foi caracterizado por medidas de FTIR. Os carbon dots funcionalizados (CQD-S) e não funcionalizados (CQDs) foram caracterizados por UV-vis, fotoluminescência, zetametria e microscopia eletrônica de transmissão (MET). A confirmação da funcionalização foi realizada por medidas de FTIR e zetametria, permitindo avaliar os aspectos estruturais desses compostos, cuja cinética de liberação foi investigada. O hidrogel foi sintetizado utilizando alginato de sódio, glicerol, cloreto de cálcio (CaCl_2) e ácido cítrico associados a sulfanilamida. Já os carbon dots foram sintetizados por pirólise térmica do ácido cítrico e etilenodiamina em microondas. Além disso, ensaios de liberação buscaram avaliar por modelos matemáticos de cinética de liberação o mecanismo de entrega do fármaco contido na matriz polimérica e no nanocompósito. Os resultados apontam para conjugação dos componentes em consonância com padrões relatados na literatura. A cinética indica a liberação modificada da sulfanilamida de ambos hidrogéis, ainda que para o hidrogel contendo carbon dots o perfil não seja claramente definido. No que compete aos CQD-S, os resultados indicam o êxito da funcionalização, ainda que a aplicabilidade no hidrogel necessite de estudos adicionais. Por fim, conclui-se que o hidrogel de alginato é uma boa alternativa para encapsulamento da sulfanilamida e dos carbon dots.

Palavras-chave: hidrogel, alginato, sulfanilamida, carbon dots.

ABSTRACT

Sulfanilamide, a representative of the sulfonamide class, is indicated for the antimicrobial treatment of topical infections, however, its indiscriminate use has led to the emergence of resistance in some bacteria. In order to seek new alternatives, this work proposes the encapsulation of sulfanilamide in an alginate polymeric matrix, in the form of a hydrogel, aiming at modified release. Considering the low solubility of this drug, we sought to associate carbon nanoparticles with fluorescent properties (carbon dots) with the polymer matrix, culminating in the formation of a nanocomposite. The hydrogel containing sulfanilamide as well as the combination with carbon dots was characterized by FTIR measurements. Functionalized (CQD-S) and non-functionalized (CQDs) carbon dots were characterized by UV-vis, photoluminescence, zetametry and transmission electron microscopy (TEM). Confirmation of functionalization was carried out by FTIR and zetametry measurements, allowing the evaluation of the structural aspects of these compounds, whose release kinetics were investigated. The hydrogel was synthesized using sodium alginate, glycerol, calcium chloride (CaCl_2) and citric acid associated with sulfanilamide. The carbon dots were synthesized by thermal pyrolysis of citric acid and ethylenediamine in microwaves. Furthermore, release tests sought to evaluate the drug delivery mechanism contained in the polymer matrix and in the nanocomposite using mathematical models of release kinetics. The results point to the combination of components in line with patterns reported in the literature. The kinetics indicate the modified release of sulfanilamide from both hydrogels, although for the hydrogel containing carbon dots the profile is not clearly defined. Regarding CQD-S, the same structural evaluation parameters were used, indicating the success of the functionalization, although the applicability in the hydrogel requires additional studies. Finally, it is concluded that the alginate hydrogel is a good alternative for encapsulating sulfanilamide and carbon dots.

Keywords: hydrogel, alginate, sulfanilamide, carbon dots.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura de cadeia do alginato.....	24
Figura 2- Modelo "caixa de ovos" do alginato	24
Figura 3- Estrutura da sulfanilamida.....	26
Figura 4- Estrutura do Ácido para-aminobenzoico (PABA)	27
Figura 5- Mecanismo de ação das sulfonamidas	27
Figura 6- Ácido cítrico.....	28
Figura 7-Esquema de síntese dos CQDs	33
Figura 8- Esquema de síntese dos CQD-S	34
Figura 9- Esquema de síntese do HG, HG-S e HG-C	35
Figura 10- Célula de difusão de Franz	38
Figura 11- Microscopia eletrônica de transmissão dos CQDs (50nm).....	41
Figura 12- Microscopia eletrônica de transmissão dos CQDs (5nm).....	41
Figura 13- HG-C sob incidência de luz branca (esquerda) e luz UV (direita)	49
Figura 14- Comparação da viscosidade entre HG-C e HG-S.....	53

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1- Espectro de FTIR dos CQDs	39
Gráfico 2- Espectros de absorção UV-vis e fluorescência dos CQDs	40
Gráfico 3- Curva padrão dos CQDs.....	42
Gráfico 4- Espectro de FTIR comparativo entre CQDs e CQD-S.....	43
Gráfico 5- Espectros de absorção UV-vis e fluorescência dos CQD-S	44
Gráfico 6- Potencial zeta comparativo entre CQD e CQD-S	45
Gráfico 7- Espectro de FTIR dos componentes do hidrogel.....	46
Gráfico 8- Espectro de FTIR comparativo entre HG e HG-S.....	47
Gráfico 9- Espectro de FTIR comparativo entre HG-S e HG-C	48
Gráfico 10- Cinética de liberação da sulfanilamida no HG-S.....	51
Gráfico 11- Cinética de liberação da sulfanilamida no HG-C	51

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Modelos matemáticos de cinética de liberação	21
Tabela 2- Expoente de difusão e mecanismo de entrega do fármaco para o modelo de Korsmeyer-Peppas	23
Tabela 3- Tabela resumo das formulações de hidrogéis.....	36
Tabela 4- Ajuste de dados DDsolver para HG-S	50
Tabela 5- Ajuste de dados DDsolver para HG-C.....	50

LISTA DE ABREVIAÇÕES

g - Grama.

mg – Miligrama.

mL - Mililitro.

nm – Nanômetros (10^{-9} m).

µg – Micrograma (10^{-6} g).

µL- Microlitro (10^{-6} L).

EDA – Etilenodiamina.

CQDs- Carbon Quantum dots.

FTIR – Espectroscopia no infravermelho por transformada de Fourier.

CQD-S - Carbon Quantum dots funcionalizados com Sulfanilamida.

HG- Hidrogel de alginato.

HG-S – Hidrogel de alginato contendo sulfanilamida.

HG-C- Hidrogel de alginato contendo carbon quantum dots.



SUMÁRIO

1. Introdução.....	16
2. Revisão de Literatura.....	18
2.1 Sistema de liberação modificada.....	18
2.1.2 Liberação modificada para aplicação tópica	19
2.1.3 Mecanismos de liberação dos fármacos.....	20
2.1.4 Modelos matemáticos de cinética de liberação.....	20
2.2. Alginato de sódio	23
2.2.1 Hidrogel de alginato.....	25
2.3 Sulfanilamida.....	26
2.4. Ácido cítrico	28
2.5 Pontos quânticos de carbono (CQDs).....	29
2.6 Nanocompósitos para aplicações farmacêuticas	30
3. Justificativa	30
4. Objetivos.....	31
4.1 Objetivo Geral.....	31
4.2 Objetivos Específicos	31
5. Materiais e Métodos.....	32
5.1 Reagentes.....	32
5.2 Métodos	32
5.2.1 – Síntese dos Materiais.....	32
5.2.2 Síntese dos Carbon Quantum dots	32
5.2.3. Funcionalização dos CQDs com sulfanilamida (CQD-S).....	33
5.2.4 Síntese do hidrogel de alginato	34
5.3- Métodos de Caracterização.....	36
5.3.a Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	36
5.3.b UV-vis.....	36
5.3.c Luminescência	36
5.3.d Medidas de Estabilidade Coloidal (Zeta).....	36
5.3.e Microscopia Eletrônica	37
5.3.f Cinética de Liberação.....	37
6. Resultados e discussão	38
6.1.Caracterização dos CQDs	38
6.1.2 Caracterização do CQD-S.....	42
6.1.3 Caracterização do Hidrogel.....	45
6.1.4 Caracterização do hidrogel contendo sulfanilamida (HG-S).....	46



6.1.5 Caracterização do hidrogel contendo sulfanilamida e CQDs (HG-C).....	47
6.1.6 Cinética de Liberação	49
7. Conclusão e considerações finais	53
8. Referências.....	55

1. Introdução

As sulfonamidas fazem parte de uma classe pioneira de antibióticos sintéticos de amplo espectro, indicados para o tratamento de doenças infecciosas em humanos ou animais, causadas por bactérias e/ou fungos. Os representantes dessa classe apresentam na estrutura molecular o grupo funcional sulfonamida ligado a uma anilina semelhante ao ácido p-amino-benzoico (PABA), componente essencial para a reprodução dos microrganismos, o que permite às sulfonamidas atuarem como inibidores competitivos em enzimas que incorporam esse ácido. Como resultado, há uma interferência tanto no metabolismo do ácido fólico, quanto na reprodução dos agentes infecciosos, culminando no efeito bacteriostático, característica que torna essa classe de antibióticos amplamente difundida clinicamente (OVUNG; BHATTACHARYYA, 2021).

O mecanismo de ação da sulfanilamida faz com que ela seja indicada para o tratamento de infecções tópicas causadas por agente microbianos, tais como a candidíase causada pelo fungo *Candida albicans* (FLOREA et al., 2014), a vaginose bacteriana causada pela *Gardnerella vaginalis* (*Hemophilus vaginalis*) e a vaginite por Trichomonas causada pelo protozoário *Trichomonas vaginalis* (URBAŃSKI et al., 2021). Todavia, o uso indiscriminado das sulfonamidas nos últimos anos promoveu a resistência de algumas cepas bacterianas, fazendo com que seja necessária a busca por alternativas mais efetivas de administração. Dentre elas, visando melhor direcionamento da ação antibacteriana, bem com a liberação retardada e prolongada (SARKAR et al., 2017), têm se destacado o desenvolvimento de novas tecnologias de formulação como a de encapsulamento do princípio ativo.

O encapsulamento de princípios ativos com polímeros naturais isolados ou agregados como a quitosana, pectina e o alginato é uma estratégia promissora, conforme relatado por (HARIYADI; ISLAM, 2020). Dessa forma, o encapsulamento ao promover a liberação modificada do princípio ativo, reduzir o número de aplicações, e consequentemente, a exposição desnecessária, fator que promove a resistência antimicrobiana. Nessa perspectiva, o hidrogel obtido a partir do alginato para fins de liberação apresenta um enorme potencial no campo farmacêutico devido as suas propriedades de biocompatibilidade, biodegradação e atoxicidade, assim como, ampla

disponibilidade, baixo custo, fácil manipulação e possibilidade de incorporação de moléculas ativas (SARKAR et al., 2017). A estrutura composta de polissacarídeos do alginato permite a interação com outros íons, culminando na formação de uma rede estável gelificada conhecida como hidrogel (SAHOO; BISWAL, 2021) com capacidade de acondicionar os princípios ativos. Dentre as formulações contendo o polímero, se destacam aquelas viáveis para aplicação tópica, pois apresentam resultados satisfatórios para a inibição em bactérias multirresistentes mesmo em baixas concentrações (URZEDO et al., 2020).

Ainda que tenha relevante atividade antibiótica, além das propriedades de resistência bacteriana já relatadas, a baixa solubilidade das sulfonamidas é um dos fatores limitantes para a sua administração (JELIŃSKI et al., 2020). Dessa forma, com o objetivo de melhorar a performance de liberação tópica desse fármaco, reduzir doses administradas, como também modificações na cinética de liberação, utiliza-se da associação da sulfanilamida com matriz polimérica de alginato e nanopartículas de carbono com propriedades hidrofílicas, os carbon dots (CQDs).

Os Carbon Dots (CQDs), nanopartículas de carbono com tamanho menor que 10 nm e propriedades de emissão fotoluminescente no espectro visível, foram encapsulados no hidrogel de alginato a fim de melhorar a detecção e o monitoramento de fármacos como a tetraciclina, um antibiótico natural (Ehtesabi et al., 2019), bem como para marcação luminescente e aprimoramento das propriedades físico-químicas de hidrogéis (SARKAR et al., 2017). A fotoluminescência desses nanomateriais viabiliza a utilização como sondas fluorescentes para imageamento celular, transporte de moléculas e sistema de liberação.

Nesse sentido, este trabalho propõe a elaboração de um nanocompósito, ou seja, uma porção nanomérica, os Carbon Quantum Dots (CQDs), associadas ao hidrogel de alginato de sódio para liberação controlada de sulfonamida e a investigação da cinética de liberação em condições que simulem as condições reais de aplicação.

2. Revisão de Literatura

2.1 Sistema de liberação modificada

Os medicamentos são projetados a partir da inserção do princípio ativo em uma matriz que tem por objetivo regular a liberação aos níveis terapêuticos, ou seja, prevenindo subdosagens ou superdosagens, e consequentemente, evitando efeitos adversos e favorecendo a adesão ao tratamento. A existência de mais de um tipo de matriz possibilita a elaboração de variadas formas farmacêuticas para um mesmo composto, viabilizando a manutenção das propriedades ativas durante o armazenamento até o consumo e efetiva ação do fármaco. Dessa forma, o comportamento dos fármacos na matriz e após a liberação deve ser monitorado para se assegurar que as propriedades desejadas não sejam perdidas.

Ao considerar a liberação imediata ou convencional de fármacos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define que neste caso as formas farmacêuticas não apresentam modificações que interferem na liberação, sendo assim, o fármaco é imediatamente liberado após o uso, no entanto, visando reduzir toxicidade sistêmica, aprimorar o direcionamento ao tecido alvo, velocidade da entrega do fármaco e redução da posologia, os tipos de liberação modificada são uma alternativa para superar limitações associadas (SPADARI; LOPES; ISHIDA, 2017), sendo classificados em liberação retardada e prolongada.

Tanto no sistema de liberação convencional, quanto no sistema de liberação modificada são realizadas alterações no “desenho da formulação especial e/ ou método de fabricação” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2011) afetando a biodisponibilidade do fármaco. No caso da liberação prolongada, o intuito é reduzir ao menos uma dosagem através da liberação imediata do fármaco seguida de liberações graduais, enquanto a liberação retardada tem como objetivo direcionar a entrega do fármaco através da sua retenção na matriz até o tecido-alvo. Dessa forma, o uso de matrizes poliméricas, como o alginato de sódio, representa uma opção versátil como veículo para a liberação modificada, já que se trata de um componente atóxico, biocompatível e biodegradável, mucoadesivo, de fácil acesso e de baixo custo (SPADARI; LOPES; ISHIDA, 2017).

2.1.2 Liberação modificada para aplicação tópica

A via tópica de administração de medicamentos consiste na aplicação direta dos fármacos na pele ou mucosas, por meio de formas farmacêuticas como cremes, géis, óvulos vaginais, dentre outros. Essa via permite variações na dosagem dos compostos ativos sem causar efeitos indesejados aos outros tecidos, já que a ação terapêutica é delimitada ao local de administração, bem como, evita perdas através da metabolização de primeira passagem comum aos fármacos administrados oralmente (KRUK; WINNICKA, 2022), apesar das vantagens da via tópica, são fatores limitantes: determinação do tempo necessário para alcançar a concentração (*lag-time*), assim como a possibilidade de adaptabilidade as formas farmacêuticas convencionais de fácil remoção da pele, tornando necessário o uso de formulações alternativas(DO NASCIMENTO SOARES, 2021).

O estudo de (PEREIRA, 2016) destaca as limitações dos tratamentos tópicos convencionais de candidíase, em que fatores intrínsecos da microbiota vaginal favorecem a remoção contínua dos fármacos da mucosa, aumentando o número de aplicações diárias, o que dificulta a adesão ao tratamento. A fim de contornar esses impasses, o estudo propôs a utilização de nanopartículas de quitosana como carreador do antifúngico cetoconazol, devido às propriedades mucoadesivas deste polímero, obtendo como resultado aumento do contato entre o princípio ativo e a mucosa, maior penetração do fármaco no local de administração e liberação prolongada do fármaco, favorecendo assim, a adesão ao tratamento e contornando as desvantagens associadas ao uso tópico convencional.

A utilização de sistemas de liberação modificada em via tópica representa uma alternativa para ampliar o potencial terapêutico dos fármacos. O estudo (DE BASTIANI et al., 2020) propôs avaliar o uso de nanopartículas de alginato como veículo de antifúngicos para o tratamento tópico da candidíase em comparação aos tratamentos convencionais, com o objetivo de garantir a retenção do fármaco na mucosa vaginal e prolongar sua ação. Os resultados demonstraram que a associação permitiu a liberação prolongada dos princípios ativos, promoveu a redução das doses administradas e um efeito antifúngico adequado, tornando-se uma alternativa para o tratamento da candidíase.

2.1.3 Mecanismos de liberação dos fármacos

As modificações nas formas farmacêuticas permitem modular os tipos de liberação (prolongada ou retardada) dos fármacos. A partir dessas alterações, os fármacos em contato com o meio podem ser liberados de três maneiras: dissolução, difusão ou por diferença osmótica. Com base nas formas de liberação, sistemas de entrega são categorizados, com destaque para os sistemas de reservatório e matriciais, formados por matrizes poliméricas e lipossomas (DIEGO THALISSON DORNELLES PEREIRA; TIAGO MARCEL OLIVEIRA; ÂNGELO MÁRCIO LEITE DENADAI, 2022).

Considerando a matriz polimérica hidrofílica de alginato de sódio, cujos princípios ativos são incorporados na rede tridimensional, a qual é resistente a desintegração/erosão (NABAIS I.; VEIGA F.; FIGUEIRAS A., 2015), sugere-se que a liberação nesse sistema aconteça por difusão, já que essa é a principal forma de liberação do fármaco de um hidrogel em sistema matricial.

O sistema matricial consiste em uma estrutura polimérica de encapsulamento do princípio ativo que atua no controle da liberação. O mecanismo de liberação ocorre por meio da entrada de água na matriz, seguido do intumescimento, formação de mais poros para difusão de água, favorecendo a dissolução dos solutos, até a difusão e erosão da matriz. No caso dos hidrogéis, destaca-se que o estudo proposto por (DIEGO THALISSON DORNELLES PEREIRA; TIAGO MARCEL OLIVEIRA; ÂNGELO MÁRCIO LEITE DENADAI, 2022) verificou que essas estruturas não sofrem o processo de erosão, dessa forma, o intumescimento acontecia juntamente com a manutenção na rede polimérica.

2.1.4 Modelos matemáticos de cinética de liberação

Os modelos matemáticos são ferramentas que permitem avaliar a quantidade de fármaco liberado em função do tempo por um determinado sistema (COSTA, 2002). A Tabela 1 simplifica os modelos mais comumente utilizados. Nesse sentido, trata-se de uma simulação de parâmetros *in vitro* que permite avaliar a necessidade de ajustes para otimização da entrega do fármaco, já que as propriedades intrínsecas do



medicamento, bem como da matriz polimérica, podem afetar a cinética de liberação (NEIVA, 2023).

A escolha do modelo cinético baseia-se no comportamento do gráfico formado pelos dados coletados de concentração em função do tempo. Além da equação que melhor se ajusta aos dados, o coeficiente de correlação (R^2) é o principal indicador para definição do modelo mais adequado, e consequentemente, do perfil de liberação do fármaco. Dessa forma, buscam-se valores de R^2 próximos a 1

Tabela 1- Modelos matemáticos de cinética de liberação

Modelo matemático	Definições	Equação
Cinética de ordem zero	Liberação constante de uma quantidade de fármaco por unidade de tempo. Esse modelo é aplicável para formas farmacêuticas que não desagreguem, característico de sistemas de liberação prolongada.	$Q = Q_0 + K_0 T$ (Q): quantidade de fármaco dissolvido; (Q_0): quantidade inicial do fármaco; ($K_0 T$): Constante de ordem zero.
Cinética de primeira ordem	A velocidade de liberação é proporcional a concentração de fármaco, dessa forma, quanto a maior concentração, maior a velocidade de liberação. No decorrer do tempo, espera-se a redução da quantidade de fármaco.	$\log C = \log C_0 - \frac{K_{1t}}{2,303}$ (C): quantidade de fármaco em solução; (C_0): concentração inicial do fármaco; ($K_{1t}/2,303$): constante de velocidade.
Modelo de Higuchi	Cinética atribuída aos processos de difusão e dissolução característicos dos sistemas matriciais semissólidos e/ou	$Q = A \sqrt{D (2C - Cs) t}$ (Q): quantidade de fármaco liberado; (t): tempo de liberação; (A): unidade de área



	sólidos, cujo fármaco é pouco solúvel, bem como de fármacos hidrossolúveis.	para liberação; (C): concentração inicial do fármaco; (Cs): solubilidade; (D): coeficiente de difusão
Modelo de Baker-Lonsdale	Modelo de Higuchi adaptado para dissolução de fármacos presentes em matrizes esféricas.	$f = \frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{(M_t)}{M_\infty} \right)^{\frac{2}{3}} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = K_t$ (M_t/M_∞) : fração do fármaco liberado em determinado tempo; (t): período (k): constante de liberação
Modelo Korsmeyer-Peppas	Modelo atribuído para formas farmacêuticas poliméricas controladas por difusão. Sendo assim, busca avaliar qual o tipo de mecanismo de difusão empregado pelo fármaco obedecendo a lei de Fick exemplificada na tabela 2.	$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n$ (M_t/M_∞) : fração do fármaco liberado em determinado tempo; (K): Constante de velocidade; (n): expoente de difusão.

Fonte: (Costa, 2002; Neiva, M.S, 2023).

Em relação ao modelo de Korsmeyer-Peppas, a liberação acontece através da difusão dos fármacos de estruturas poliméricas, como citado anteriormente. Nesse modelo, cabe destacar o expoente de difusão (n), que explica o mecanismo de transporte do fármaco considerando o modelo de Fick, conforme simplificado na tabela 2.

Tabela 2- Expoente de difusão e mecanismo de entrega do fármaco para o modelo de Korsmeyer-Peppas

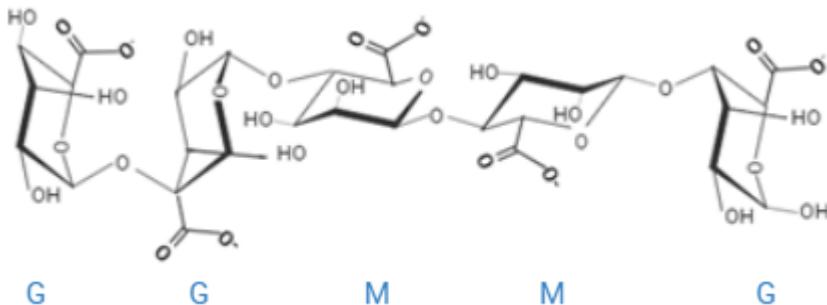
Expoente de difusão (n)	Mecanismo de transporte	Definição
n= 0,5	Modelo de Fick	Liberação por difusão sem relaxamento das cadeias poliméricas.
n= 1,0	Modelo não-Fickiano	Liberação por intumescimento ou relaxamento das cadeias poliméricas. Cinética de ordem zero.
0,5 < n < 1,0	Modelo não-Fickiano (caso anômalo)	Liberação por difusão e intumescimento em paralelo.
n < 0,5	Comportamento pseudo Fickiano	Curva de liberação semelhante ao modelo de fick, no entanto, o equilíbrio final não é alcançado.
n > 1,0	Modelo não-Fickiano	Liberação por erosão das cadeias poliméricas.

Fonte: (Costa, 2002; Neiva, M.S, 2023).

2.2. Alginato de sódio

O alginato de sódio é um sal derivado do ácido algínico (AA), extraído de espécies de algas marrons da espécie *Phaeophyta* e bactérias *Pseudomonas spp* ou *Azotobacter (Acetobacter) spp*. A estrutura polimérica, representada na figura 1, é composta por resíduos de ácido manurônico 1,4- β -D (resíduos M) e resíduos de ácido α -L-gulurônico 1,4-ligado (resíduos G) ordenados de diferentes formas, influenciando diretamente nas propriedades físicas e químicas do polímero (Kruk & Winnicka, 2022).

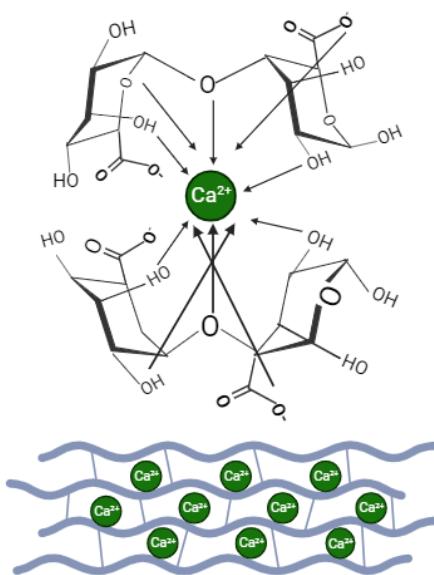
Figura 1- Estrutura de cadeia do alginato



Fonte: Adaptado de KRUUK; WINNICKA, 2022.

A organização dos resíduos G e M relaciona-se com o fenômeno de gelificação inotrópica. Esse fenômeno consiste no encaixe de íons de cálcio nas porções carregadas negativamente formados pelos resíduos G, essa organização iônica é semelhante ao acoplamento de ovos em caixas, sendo denominado modelo de “caixa de ovos” (Figura 2), bastante explorado em aplicações farmacêuticas, tais como aquelas que envolvem agentes antibacterianos (SHI et al., 2023). Cadeias contendo maiores porções de resíduos G, possuem o processo de gelificação mais acentuado, já que os íons de cálcio possuem maior afinidade por essa porção em relação ao resíduo M. Dessa forma, o acoplamento dos íons de cálcio na porção G garantem aos géis aspectos como rigidez, dureza e fragilidade, ao passo que a menor afinidade dos resíduos M os tornam mais flexíveis (SHI et al., 2023).

Figura 2- Modelo "caixa de ovos" do alginato



Fonte: Adaptado de KRUK; WINNICKA, 2022.

Dentre os fatores limitantes do uso do alginato de sódio estão sua baixa resistência mecânica, certa incompatibilidade iônica com metais pesados, despolimerização e viscosidade reduzida em temperaturas superiores à 60°C, além de precipitação em pH baixo. No entanto, por apresentar propriedades como fácil obtenção, atoxicidade, biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixo custo, características mucoadesivas e não imunogénicas, possui forte aplicabilidade em micro e nanopartículas, comprimidos, formas farmacêuticas mucoadesivas, curativos e filmes dos alginatos (SPADARI; LOPES; ISHIDA, 2017). Um destaque especial pode ser dado à forma mucoadesiva dos alginatos, que possibilita o uso em mucosas ocular, nasal, vaginal e oral (KRUK; WINNICKA, 2022).

2.2.1 Hidrogel de alginato

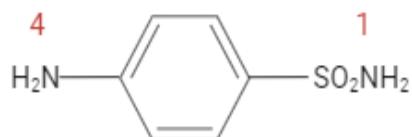
Os hidrogéis são assim denominados por apresentarem uma estrutura tridimensional (3D) capaz de reter grande quantidade de água e fluídos biológicos, assim como o carregamento de fármacos hidrofílicos ou hidrofóbicos sem afetar sua integridade estrutural (KUMAR et al., 2019). Além disso, apresentam propriedades como facilidade na síntese, adaptabilidade e degradação expansível, o que os torna atrativos para administração de farmácóis (ALMOSHARI, 2022).

Os estudos realizados por (SHI et al., 2023) utilizando hidrogel de alginato como transportador para entrega de um fármaco antibacteriano (peptídeos antimicrobianos-AMPs) aplicado de forma tópica, visando potencializar o efeito terapêutico, indicam que o hidrogel de alginato representa uma alternativa para administração de antibióticos, pois garante a liberação sustentada, ou seja, prolonga o tempo de exposição ao fármaco, reduzindo o crescimento de colônias bacterianas por até 48 horas, além de retardar os processos inflamatórios associados a feridas cutâneas e potencializar os processos de cicatrização.

2.3 Sulfanilamida

Derivado do corante prontosil (sulfamidocrisoidina), pró-fármaco inativo, a sulfanilamida (4-aminobenzenossulfonamida; p-anilinasulfonamida; p-sulfamidoanilina) corresponde ao produto ativo deste corante, cujo efeito consiste na inibição do crescimento bacteriano (OVUNG; BHATTACHARYYA, 2021). Esse composto é formado pela ligação do grupo sulfonamida ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) diretamente a um anel aminobenzeno, cujas substituições no grupo amina são classificados como sulfonamidas, essas alterações podem acontecer na porção 1 da molécula (Figura 3). Tais modificações na porção amina das sulfas garante o desenvolvimento de novos compostos com maior espectro e potencial de ação, bem como aplicações para além das antimicrobianas, tais como: antidiabéticas, diuréticas, antidepressivas, anti-inflamatórias, anticonvulsivante, anti- hipertensivas e herbicidas (NUNES et al., 2020).

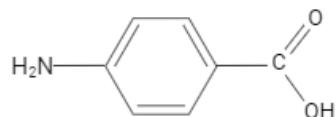
Figura 3- Estrutura da sulfanilamida



Fonte: Próprio autor

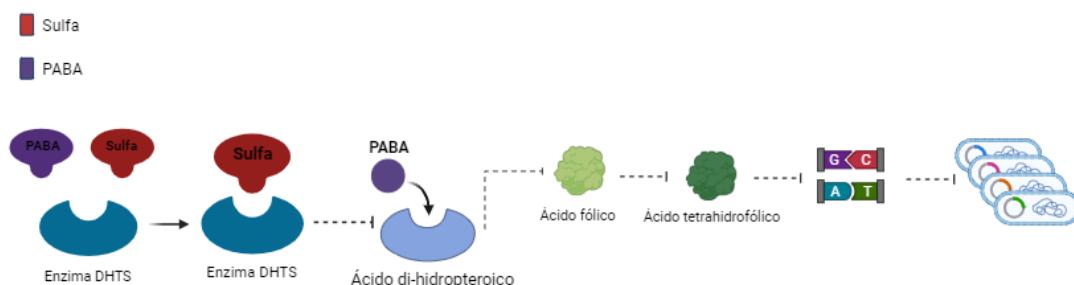
No que tange ao mecanismo de ação, as sulfonamidas atuam como análogos do ácido para-aminobenzoico (PABA), representado na figura 4, dessa forma, conforme esquematizado na figura 5, competem pelo sítio ativo da enzima di-hidropteroato-sintase (DHTS). Sendo assim, a ligação das sulfas impede a incorporação do ácido para-aminobenzoico (PABA) ao ácido di-hidropteroico, inviabilizando a formação do ácido fólico e produtos subsequentes, tais como componentes essenciais para o desenvolvimento microbiano (timina, purinas e glicina) (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2012). Dessa forma, essa classe apresenta um amplo espectro bacteriano contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como antifúngica e antiviral (WANG; WAN; ZHOU, 2010).

Figura 4- Estrutura do Ácido para-aminobenzoico (PABA)



Fonte: Próprio autor.

Figura 5- Mecanismo de ação das sulfonamidas



Fonte: Próprio autor.

Impasses no uso das sulfonamidas referem-se a baixa solubilidade em meio aquoso e instabilidade na presença de radiação solar, tornando necessária a utilização de matrizes ou carreadores a fim de preservar e até mesmo potenciar os efeitos terapêuticos dessa classe. O estudo proposto por (PETROVIĆ et al., 2017) promoveu a incorporação da sulfanilamida em sistema lipossomais e além de demonstrar o efeito fotoprotetor, verificou a liberação controlada promovida pela incorporação associados ao veículo.

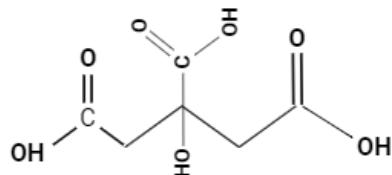
De acordo com a Food and Drug Administration (FDA) a sulfanilamida é comercializada como uma alternativa para o tratamento de vulvovaginite causada por *Candida albicans* na forma de creme vaginal, reiterando a importância do amplo espectro de ação. Em contrapartida, ainda que exista uma variedade de sulfas disponíveis, este grupo apresenta a maior prevalência de genes de resistência adquirida (NUNES et al., 2020) o que requer o desenvolvimento de novas estratégias

de administração dessa classe de medicamentos.

2.4. Ácido cítrico

O ácido cítrico ($C_6H_8O_7$), também conhecido como ácido 2-hidroxipropano-1,2,3-tricarboxílico, é um ácido orgânico formado por três grupamentos carboxílicos ligados a um grupo hidroxila (Figura 6), encontrado naturalmente em vegetais, frutas cítricas (limão, laranja), tecidos animais e a partir de reações enzimáticas (fermentação) por microrganismos. É uma substância amplamente utilizada como conservante em alimentos, cosméticos e medicamentos devido às propriedades bactericidas e fungicidas (PERERA; WEERASEKERA; KOTTEGODA, 2015).

Figura 6- Ácido cítrico



Fonte: Próprio autor.

Os conservantes são componentes introduzidos em preparações farmacêuticas com o intuito de retardar ou inibir o crescimento microbiano durante os procedimentos de fabricação e estocagem, assim como dos fatores intrínsecos dos excipientes que porventura, favoreçam o crescimento microbiano.

O mecanismo de ação do ácido cítrico baseia-se em alterações na membrana celular dos microrganismos, alterando o potencial de membrana, e consequentemente, o transporte de moléculas na célula, bem como na inibição da produção de ácido málico, fator importante na respiração celular. Em síntese, esses mecanismos afetam o metabolismo microbiano (PERERA; WEERASEKERA; KOTTEGODA, 2015). Cabe ressaltar que o estudo proposto por (STONE et al., 2013) avaliou o uso do ácido cítrico como agente reticulante em nanofibras eletrofiadas de

alginato, cujos resultados apontam que o ácido favorece a reticulação, afetando positivamente a estabilidade térmica e resistência a dissolução em meio aquoso.

Ainda considerando o uso do ácido cítrico em matrizes poliméricas, o estudo proposto por (ZHANG et al., 2022) avaliou a liberação do ácido cítrico e da vancomicina em hidrogel de alginato de sódio mediante variação de pH. Os resultados obtidos demonstram que o ácido cítrico apresenta propriedade antibacteriana, ainda que reduzida, no entanto, a associação com o alginato de sódio garantiu o sinergismo na inibição do crescimento bacteriano, bem como quando associado a vancomicina. No que tange a influência do pH na liberação, em meio ácido, houve efeito antibacteriano proeminente para os hidrogéis contendo somente ácido cítrico ou associados ao fármaco. Cabe ressaltar que a efetividade do ácido cítrico em ambientes de pH ácido, garante a aplicabilidade em formulações para o tratamento de *C. albicans*, visto que esse patógeno é capaz de se proliferar no pH ácido vaginal, assim como em diferentes faixas de pH (SHERRINGTON et al., 2017).

2.5 Pontos quânticos de carbono (CQDs)

Os pontos quânticos de carbono (CQDs) ou nanopartículas de carbono (CNPs) são estruturas nanométricas, constituídas majoritariamente por carbono e que apresentam propriedades fotoluminescentes. Além das propriedades ópticas, esses nanomateriais destacam-se por sua atotoxicidade, excelente biocompatibilidade, fácil funcionalização de superfície, solubilidade em água, baixo custo e síntese verde. Dentre as aplicações, destacam-se a detecção fluorescente, bioimagem, catálise e a vetorização de drogas (*drug delivery*).

O sulfatiazol, um antimicrobiano oral da classe das sulfas, apresenta características de alta toxicidade e estabilidade, prejudiciais ao meio ambiente, e consequentemente, à saúde humana, pois a exposição contínua aos antibióticos acelera o processo de resistência microbiana. Dessa forma, visando detectar os resíduos dessa sulfonamida, o estudo realizado por (CHEN et al., 2021) utilizou de uma sonda fluorescente baseada em CQDs co-dopados com nitrogênio, boro e flúor para detectar a presença das sulfas, em que foi possível observar modificações nos espectros de emissão pelos CQDs permitindo a detecção por extinção luminescente.

Dessa forma, o uso difundido das sulfonamidas associada à sua longa meia-vida, torna esses fármacos ótimos candidatos para a detecção através de fotossensores como os CQDs. O princípio deste método consiste na emissão de luz mediante interação do analito (sulfas) com as nanopartículas (CQDs), apresentando como vantagens a alta sensibilidade, reprodutividade e simplicidade (SABZEHMEIDANI; KAZEMZAD, 2022).

2.6 Nanocompósitos para aplicações farmacêuticas

Nanocompósitos são junções de compostos em que pelo menos um dos constituintes possui tamanho nanométrico, neste estudo a porção nanomérica refere-se ao CQDs dispostos em uma matriz polimérica de alginato. A avaliação da combinação de CQDs e antimicrobianos foi proposto (DONG et al., 2017) obtendo como resultado a inibição do crescimento de espécies bacterianas utilizando quantidades menores de cada componente individualmente, reduzindo os riscos ambientais e de resistência.

O uso do alginato juntamente com os CQDs foi avaliado no estudo desenvolvido por (MAJUMDAR et al., 2016), onde esferas de alginato foram revestidas com as nanopartículas de carbono visando a liberação controlada dependente do pH, neste caso, o extrato de alho foi utilizado como droga modelo. Os resultados demonstram que a liberação do princípio ativo acontece mediante redução do pH devido aos próprios estímulos patogênicos (metabolismo celular), neste caso, os grânulos de alginato revestidos com CQDs apresentaram maior estabilidade e efetividade no transporte quando comparados aos grânulos sem revestimento.

3. Justificativa

A sulfanilamida é um antibiótico que apresenta baixa solubilidade, o que ocasiona problemas na dosagem administrada, e, nos últimos anos, o seu uso indiscriminado promoveu a resistência de algumas cepas bacterianas. Todavia, seu mecanismo de ação ainda fazem-na ser uma excelente alternativa para o tratamento de doenças microbianas principalmente de acometimento tópico (URBAŃSKI et al., 2021), já que a aplicação direta no local de interesse reduz as perdas relacionadas ao

metabolismo de primeira passagem, bem como os efeitos colaterais sistêmicos. Uma das formas de aprimorar a ação tópica de fármacos como a sulfanilamida é a formulação desses com polímeros biodegradáveis e biocompatíveis com propriedades antimicrobianas, tal como o alginato. Adicionalmente, a inserção de nanopartículas fluorescentes orgânicas hidrofílicas como os Carbon Quantum dots (CQDs) funcionalizados com o princípio ativo viabiliza a utilização de medidas de fluorescência para avaliar o deslocamento e a cinética de liberação. Diante disso, busca-se conciliar as propriedades do hidrogel de alginato e CQDs com a sulfanilamida para potencializar a ação e identificar as melhores condições de aplicação da formulação.

4. Objetivos

4.1 Objetivo Geral

Elaborar um hidrogel de alginato contendo sulfanilamida e pontos quânticos de carbono para uso tópico e investigar a cinética de liberação do fármaco.

4.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar Carbon Quantum Dots (CQDs) com características hidrofílicas, elevado rendimento quântico e funcionalizá-los com sulfonamida (CQD-S);
- Preparar hidrogéis de alginato (HG) contendo sulfanilamida na estrutura híbrida (Hidrogel + Carbon Quantum Dots);
- Realizar a caracterização estrutural dos materiais sintetizados;
- Estudar a cinética de liberação da sulfanilamida e encontrar o modelo matemático que permite compreender o mecanismo de liberação do princípio ativo *in vitro*.

5. Materiais e Métodos

5.1 Reagentes

- Sulfanilamida (Sigma-Aldrich)
- Alginato de sódio (Sigma-Aldrich)
- Alcool etílico puro (Dinâmica)
- CaCl₂.2H₂O
- Dimetilsulfóxido (DMSO)
- Ácido cítrico P.A. monohidratado
- Glicerol
- Etilenodiamina
- 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC)
- N-Hidroxisuccinimida (NHS)
- Água Mili-Q
- Tampão fosfato-salino (PBS)

5.2 Métodos

5.2.1 – Síntese dos Materiais

5.2.2 Síntese dos Carbon Quantum dots

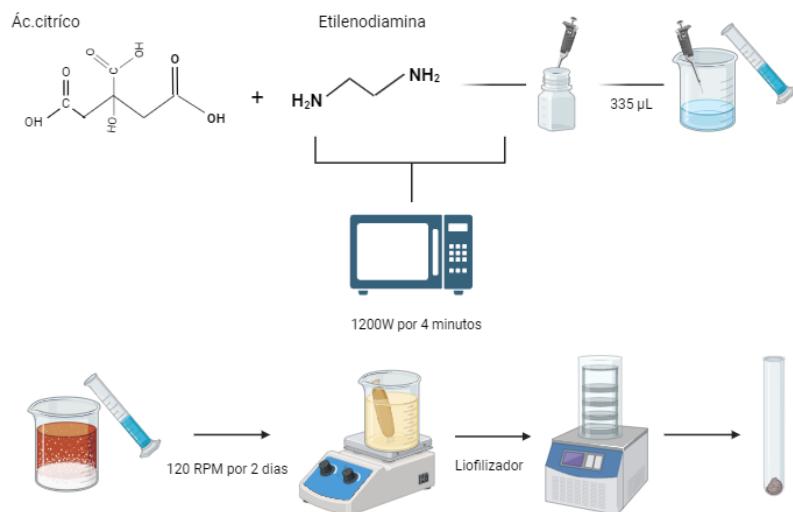
Os Carbon Quantum Dots dopados com nitrogênio foram sintetizados por pirólise térmica de moléculas de baixo peso molecular utilizando como fonte de calor um microondas, a partir da adaptação do método proposto por (QU et al., 2012), os precursores utilizados foram o ácido cítrico (C₆H₈O₇) e a etilenodiamina (C₂H₈N₂).

Conforme esquematizado na figura 7, com auxílio de uma micropipeta foi retirado o volume de 335µL de etilenodiamina (EDA) e o mesmo foi diluído em 10mL de água Mili-Q. Na sequência, em um bêquer de 100mL foram adicionados aproximadamente 1g de ácido cítrico monoidratado. A solução com EDA foi adicionada ao ácido cítrico e após total dissolução o sistema foi aquecido em um

microondas ($P=1200W$) por 4 minutos.

O material carbonizado de aspecto vítrio foi fragmentado com auxílio de um bastão de vidro e redisperso em 20mL de água Mili-Q, descartando-se o precipitado insolúvel. O sobrenadante foi acondicionado em uma membrana de diálise (MWCO: 3,5 kD), previamente tratada após fervura e vedada nas extremidades com clipes plásticos. O material foi imerso em um bêquer de 800mL contendo água Mili-Q, sob agitação magnética de 120 rpm durante o período de 2 dias, com trocas periódicas de água. Ao final os carbon dots foram liofilizados (Liofilizador K105) para obtenção do pó.

Figura 7-Esquema de síntese dos CQDs



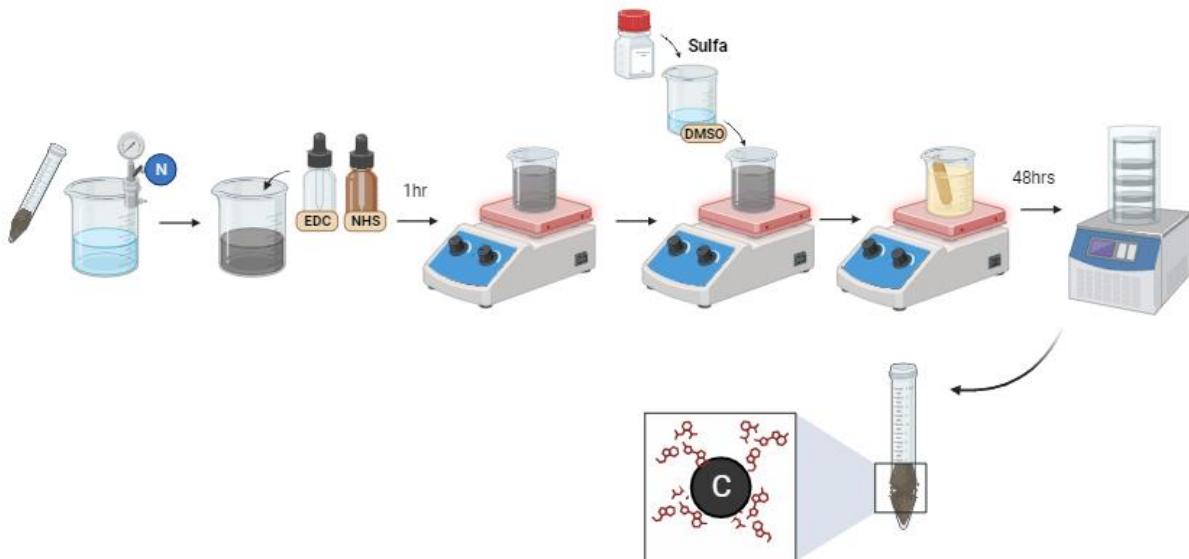
Fonte: Próprio autor.

5.2.3. Funcionalização dos CQDs com sulfanilamida (CQD-S)

A funcionalização da superfície dos CQDs com as moléculas de sulfonamida ($C_6H_8N_2O_2S$), seguiu uma adaptação do método proposto por (LU et al., 2018). O acoplamento se deu com os grupos carboxílicos presentes na superfície dos CQDs e a amina presente na molécula de sulfanilamida em solvente específico. Inicialmente foi preparada uma solução de sulfanilamida em DMSO (360mg em 7,5mL), em seguida, foram pesadas 300mg de CQDs para diluição em 30mL de água mili-Q borbulhada com N_2 . Na sequência foram pesadas 120mg de 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) e 120mg de N-Hidroxisuccinimida (NHS), cujas massas foram incorporadas a solução de CQDs. O sistema ficou sob agitação magnética por 1 hora. Após esse tempo, a solução de sulfanilamida em DMSO foi adicionada ao sistema que ficou sob agitação por 48 horas. Por fim, os CQD-s foram liofilizados (Liofilizador K105). A figura 8 exemplifica o processo de síntese e a equação da reação.

Figura 8- Esquema de síntese dos CQD-S



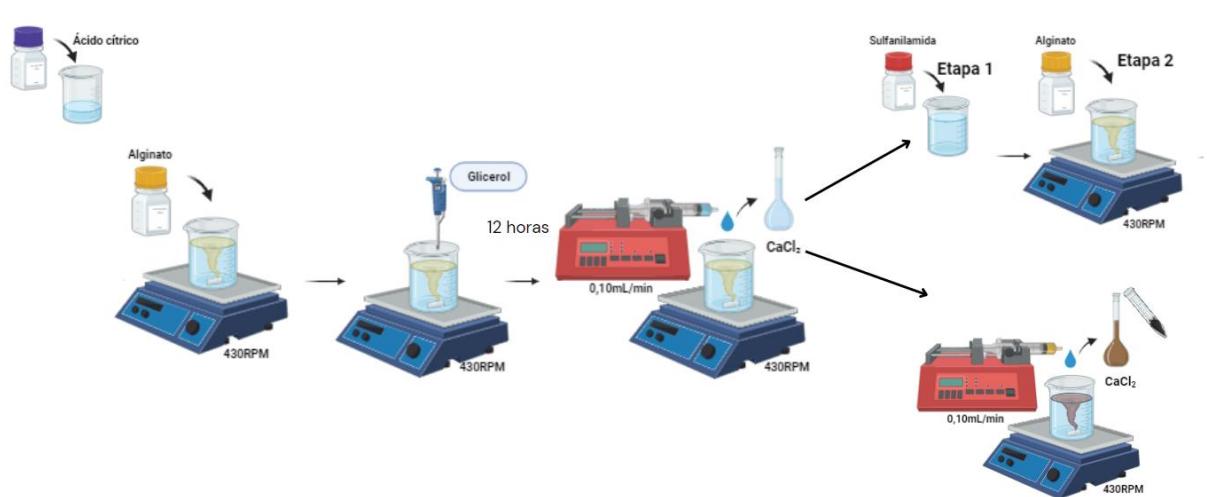
Fonte: Próprio autor.

5.2.4 Síntese do hidrogel de alginato

A síntese do hidrogel de alginato (HG) seguiu o método proposto por (URZEDO et al., 2020). Inicialmente, 10 mg de ácido cítrico foram dissolvidos em 0,5mL de água, seguido da adição em um bêquer de 100mL, da massa de aproximadamente 0,9 g de alginato dissolvida em 9,0 mL de água Mili-Q mediante agitação magnética (430 RPM). Na sequência, o volume de 45,39 μ L de glicerol, agente plastificante, foi adicionado e o sistema permaneceu sob agitação por 12 horas. Por fim, uma solução de CaCl_2 (0,02g/mL) foi gotejada com o auxílio de uma seringa de 10 mL acoplada a bomba de seringa, em uma taxa de 0,10mL/min, por 4 min e 45 segundos, parâmetros que foram definidos considerando o volume de 475mL proposto no método. A solução seguiu sob agitação por mais 4 horas em temperatura ambiente. A partir dessa síntese

padrão, outros hidrogéis contendo sulfanilamida (HG-S) e CQDs (HG-C) foram produzidos. Para preparar o HG-S, a etapa 1 consiste na diluição de 0,01g de sulfanilamida em 9,5mL de água Mili-Q, seguida da adição do alginato mediante agitação magnética (etapa 2), conforme exemplificado na figura 9.

Figura 9- Esquema de síntese do HG, HG-S e HG-C



Fonte: Próprio autor.

No caso dos hidrogéis HG-C, a incorporação aconteceu ao final, por meio da dissolução de 0,01g de CQDs em 1mL de CaCl_2 . Na sequência, a solução de CQDs e CaCl_2 é gotejada com auxílio de uma seringa acoplada a bomba na uma taxa de 0,10mL/min, por 4 min e 45 segundos. Por fim, a solução segue sobre agitação por mais 4 horas, obtendo-se um hidrogel de coloração amarronzada devido a presença do CQDs. A tabela 3 resume as diferentes formulações.

Tabela 3- Tabela resumo das formulações de hidrogéis

Formulação	Composição
HG	0,9 de alginato; 9,5 de água Mili-Q; 45,39 µL de glicerol; 0,02g/mL de cloreto de cálcio.
HG-S	0,01 g de sulfanilamida; 0,9 de alginato; 9,5 de água Mili-Q; 45,39 µL de glicerol; 0,02g/mL de cloreto de cálcio.
HG-C	0,01 g de sulfanilamida ; 0,01g de CQDs; 0,9 de alginato; 9,5 de água Mili-Q; 45,39 µL de glicerol; 0,02g/mL de cloreto de cálcio.

Fonte: Próprio autor

5.3- **Métodos de Caracterização**

5.3.a Espectroscopia no Infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

As medidas de espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) foram realizadas em um equipamento Agilent Cary 630 acoplado a um módulo Diamond ATR, as varreduras foram realizadas de 4000 a 650 cm⁻¹ com leituras de 96 scans por amostra.

5.3.b UV-vis

Os espectros de absorção UV-vis foram obtidos em um equipamento Hitachi modelo U-3500 com duplo feixe. As varreduras foram efetuadas de 800 a 200 nm com slit de 4 nm e 120 nm/min utilizando água como solvente.

5.3.c Luminescência

As medidas de fotoluminescência foram realizadas em um espectrômetro de fluorescência Hitachi modelo F-7000, para fornecer informações acerca da emissão do material mediante excitação em diferentes comprimentos de onda.

5.3.d Medidas de Estabilidade Coloidal (Zeta)

Para análise da estabilidade coloidal em função do pH, foi utilizado o equipamento Malvern Zeta Sizer Nano-ZS modelo ZEN3600 e uma cubeta de quartzo de fluxo contínuo modelo DTS1070. Essa medida busca avaliar a carga superficial do material, e consequentemente, a influência na estabilidade, dessa forma, utilizou-se o módulo de titulação MPT-2 acoplado ao equipamento Malvern ZetaSizer Nano. Soluções de NaOH (0,1 e 0,01M) e HNO₃ (0,01M) foram adicionadas automaticamente para ajuste do pH (meio ácido → meio alcalino). As medidas foram realizadas em triplicata.

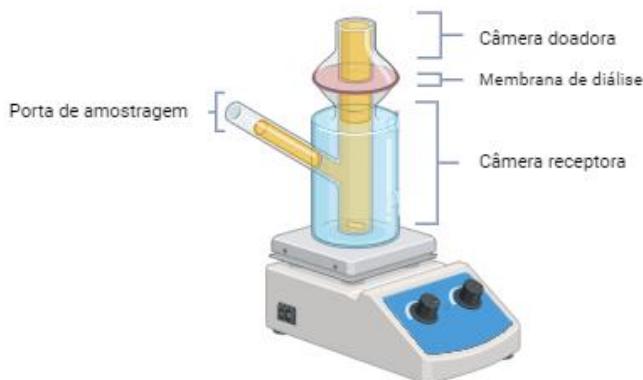
5.3.e Microscopia Eletrônica

As medidas de microscopia eletrônica de transmissão foram realizadas no Laboratório Multusuário de Microscopia de Alta Resolução - LABMIC na Universidade Federal do Goiás – UFG, utilizando um microscópio eletrônico de transmissão (TEM) modelo JEM-2100-2100F JOEL (200kV).

5.3.f Cinética de Liberação

A cinética de liberação in vitro foi realizada com uma célula de difusão Franz em meio tampão PBS (pH 7,0), com uma área de difusão (5,72 cm²). O sistema é formado por dois compartimentos (Figura 10), o doador (superior) e o receptor (inferior) separados por uma membrana de diálise (MWCO: 12 kD). A área receptora é preenchida com aproximadamente 60mL do tampão PBS sob agitação constante (130RPM). A massa de hidrogel disposta na área de difusão foi de 0,7g hidratada com 5 gotas de água Mili-Q. A cada 10 minutos, um volume de 700µL foi retirado da câmara receptora através da porta de amostragem e devolvido após quantificação por espectroscopia UV-Vis. O procedimento teve duração total de 2 horas. Por fim, os dados obtidos foram convertidos em concentração em função do tempo e ajustados em modelos matemáticos por meio da ferramenta DDSolver executada no software Excel.

Figura 10- Célula de difusão de Franz



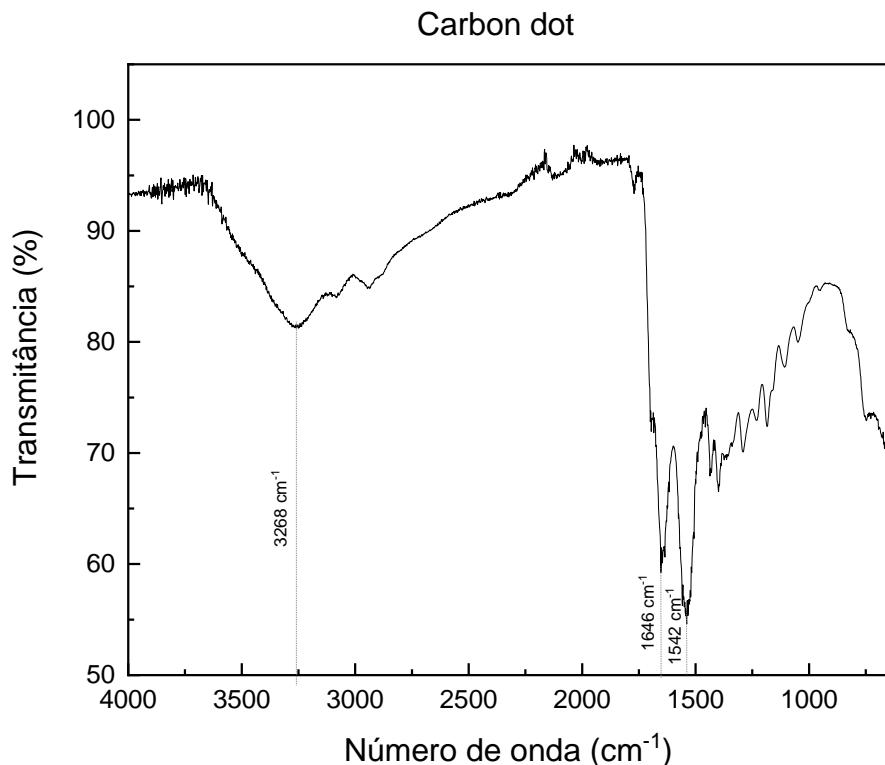
Fonte: Próprio autor

6. Resultados e discussão

6.1. Caracterização dos CQDs

No grafico 1 é apresentado o espectro de absorção no infravermelho (FTIR) para os CQDs. É possível observar uma banda larga entre 3127 e 3268 cm⁻¹ correspondente às vibrações de estiramento O-H e N-H, características dos grupos funcionais ácido carboxílico e amina, respectivamente. Também são identificadas bandas de dobramento em 1542 cm⁻¹ referentes ao grupo amina e estiramento em 1646 cm⁻¹ oriundas do grupo amida. Esse comportamento foi relatado por (DHENADHAYALAN et al., 2016) e (Zhai et al., 2014) indicando que a EDA reagiu com os grupos carboxílicos, tornando a superfície desse material rica em grupos hidrofílicos, e consequentemente, favorecendo a solubilidade.

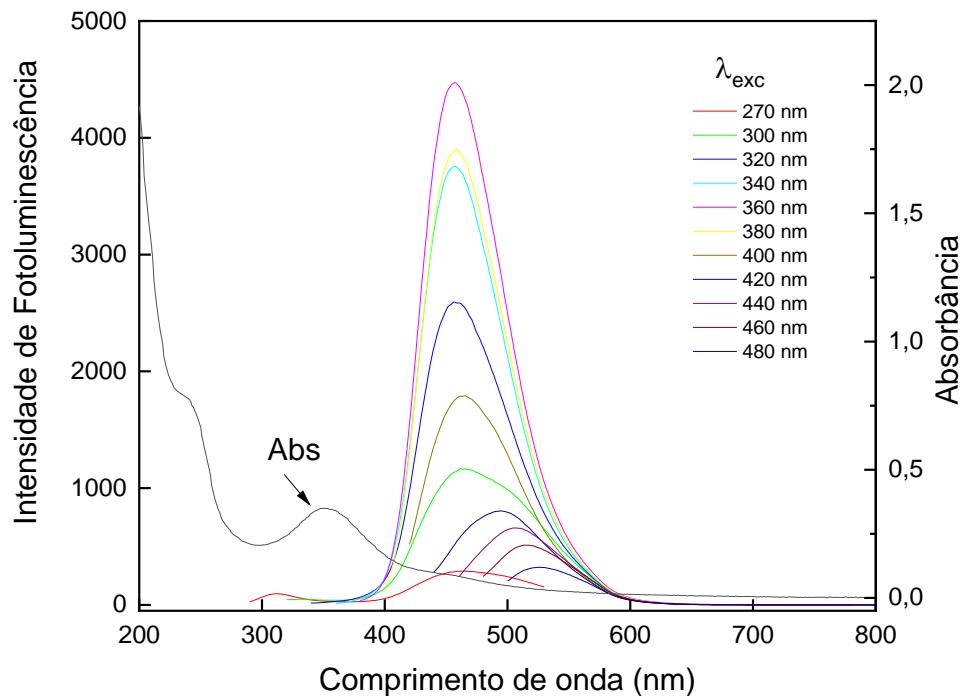
Gráfico 1- Espectro de FTIR dos CQDs



Fonte: Próprio autor

Já na análise do espectro de UV-Vis e fluorescência, dispostos no gráfico 2, são identificadas transições $\pi \rightarrow \pi^*$, referentes ao núcleo carbônico (C=C) e $n \rightarrow \pi^*$ (carbonílico/amina). Dessa forma, atribui-se picos de absorção abaixo de 300nm (próximo a 241nm) para transições $\pi \rightarrow \pi^*$, enquanto picos com valores acima de 300nm (próximo a 341 nm) são atribuidos as transições $n \rightarrow \pi^*$, comum aos grupos -OH, -NH₂, -OR, -NHR e -NR₂, (ELTON SIMOMUKAY et al., 2022). Esse fato reforça os resultados encontrados no FTIR, indicando a presença desses na superfície do material. No que tange a fotoluminescência, o gráfico indica que não há dependência de emissão com o comprimento de excitação, em contrapartida, é possível verificar a influência da excitação na intensidade de emissão. Também foi possível verificar que para comprimentos de excitação acima de 400nm, a emissão por parte dos grupos fluoroforos é baixa, o que justifica picos menos intensos.

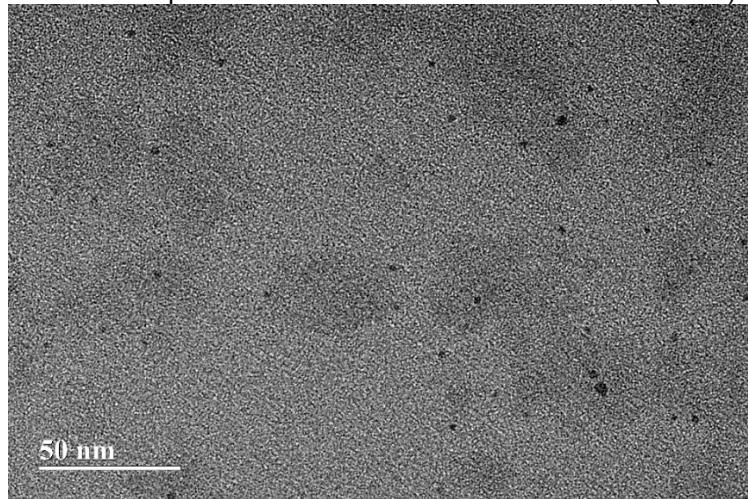
Gráfico 2- Espectros de absorção UV-vis e fluorescência dos CQDs



Fonte: Próprio autor

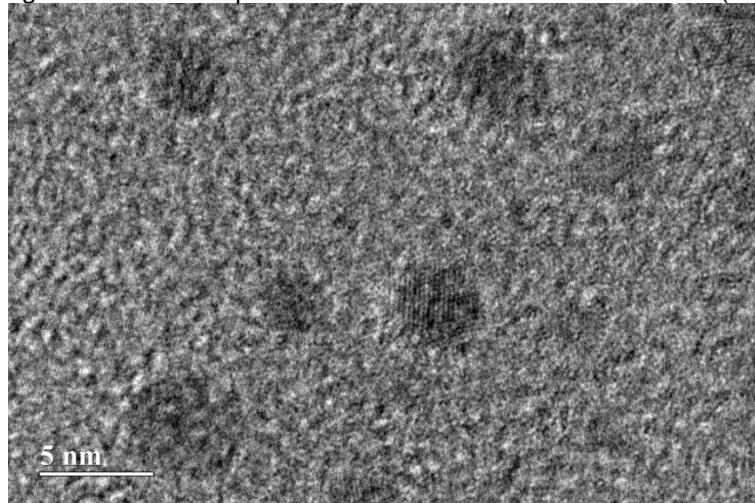
Paralelamente, a microscopia eletrônica de transmissão (MET), dispostas nas figuras 11 e 12, permitiu identificar a formação de nanopartículas individuais, com formato esférico bem definido e diâmetro inferior a 5 nm. Essas características vão de encontro ao estudo proposto por (ZHU et al., 2013), visto que a morfologia, bem como a dimensão encontrada está conforme a faixa aceitável (2 a 6nm).

Figura 11- Microscopia eletrônica de transmissão dos CQDs (50nm)



Fonte: Próprio autor.

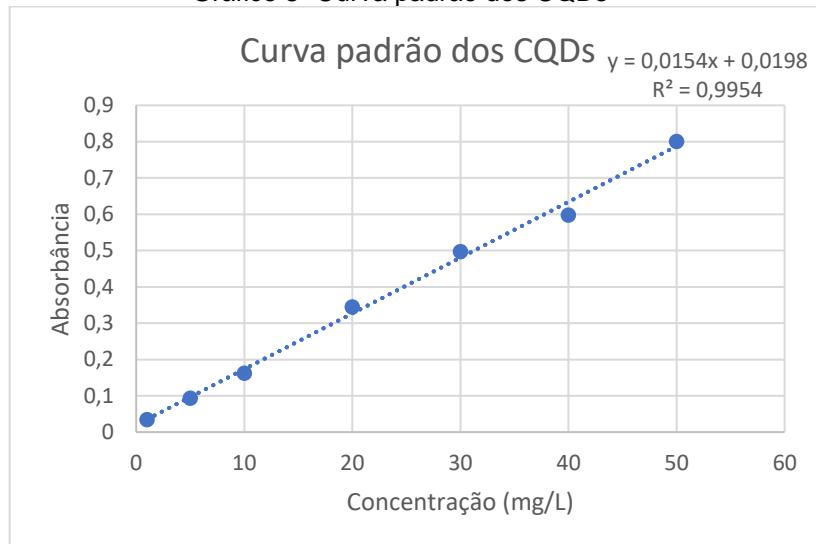
Figura 12- Microscopia eletrônica de transmissão dos CQDs (5nm)



Fonte: Próprio autor.

Para obter uma relação de concentração versus absorbância dos CQDs foram coletados dados de absorbância em diferentes concentrações, tomando como referência a absorção em 365nm, sendo apresentado no gráfico 3. O ajuste linear apresenta um coeficiente angular 0,0198 e um coeficiente linear 0,0154 com R^2 de 0,99. A concentração total foi calculada usando o ajuste linear da curva padrão. Esses valores foram obtidos a partir da lei de Lambert-Beer (ELTON SIMOMUKAY et al., 2022).

Gráfico 3- Curva padrão dos CQDs



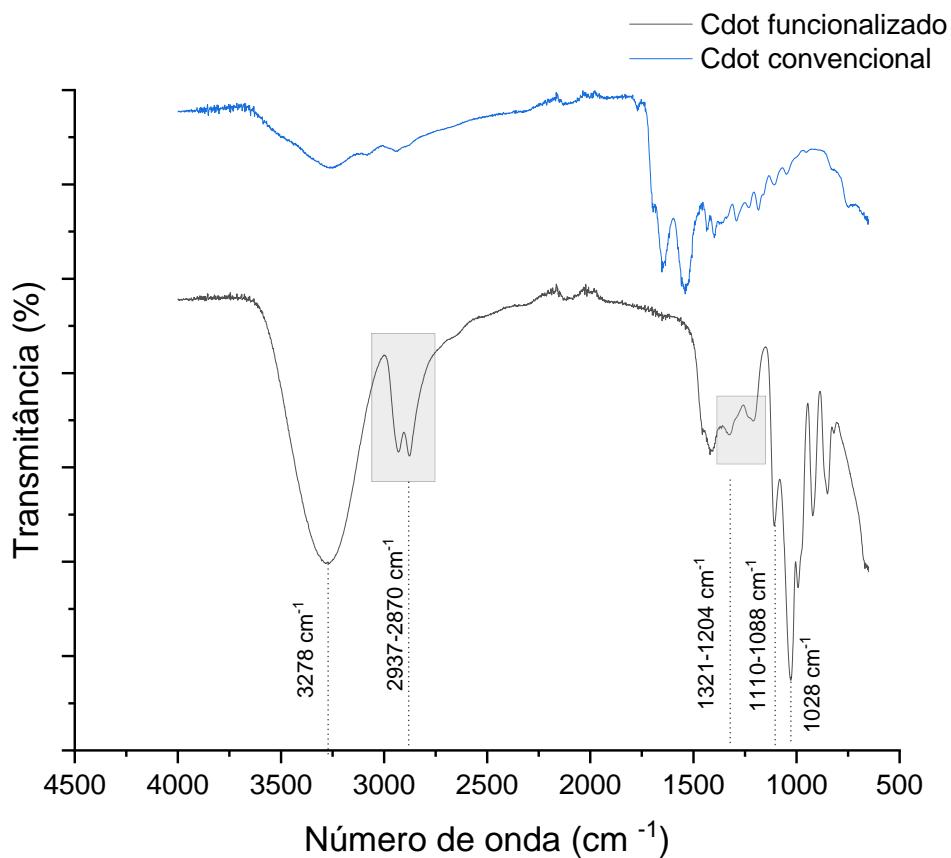
Fonte: Próprio autor

6.1.2 Caracterização do CQD-S

O gráfico 4 compara os CQDs e CQD-S através da técnica de FTIR. Dentre as diferenças observadas, destaca-se o pico pronunciado em 3278 cm^{-1} referente ao grupamento -OH, seguido da banda $2937\text{-}2870\text{ cm}^{-1}$ do grupo N-H. Em contrapartida, é possível observar redução e deslocamentos das bandas dos grupamentos amida e amina, sugerindo a provável ligação dos grupos NH₂ presentes na sulfanilamida aos grupos -OH e -COOH dispostos na superfície CQDs. Destaca-se ainda, picos proeminentes em $1110\text{-}1088\text{ cm}^{-1}$ relacionados as vibrações de estiramento C-O, bem como o grupamento amina em 1028 cm^{-1} . O pico localizado em $1321\text{-}1204\text{ cm}^{-1}$ é um indicativo da presença do grupo S-O (DINIĆ et al., 2023). Em suma, a manutenção e surgimento desses grupos funcionais sugerem a conjugação da sulfanilamida ao CQDs (JIJIE et al., 2018).

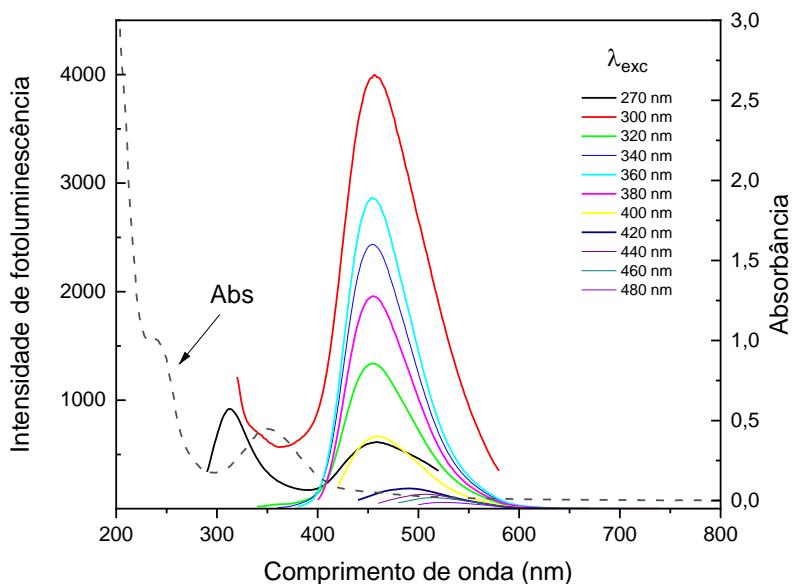
Já o UV-vis e fluorescência do CQD-S (gráfico 5), indica um perfil semelhante ao CQDs, pois é possível observar que o comportamento de excitação é independente do comportamento de emissão. Além disso, é possível observar que a maior intensidade de fluorescência acontece sob comprimento de excitação menor, de 300nm, ao contrário do CQDs, cujo valor é de 360nm (JIJIE et al., 2018).

Gráfico 4- Espectro de FTIR comparativo entre CQDs e CQD-S



Fonte: Próprio autor.

Gráfico 5- Espectros de absorção UV-vis e fluorescência dos CQD-S

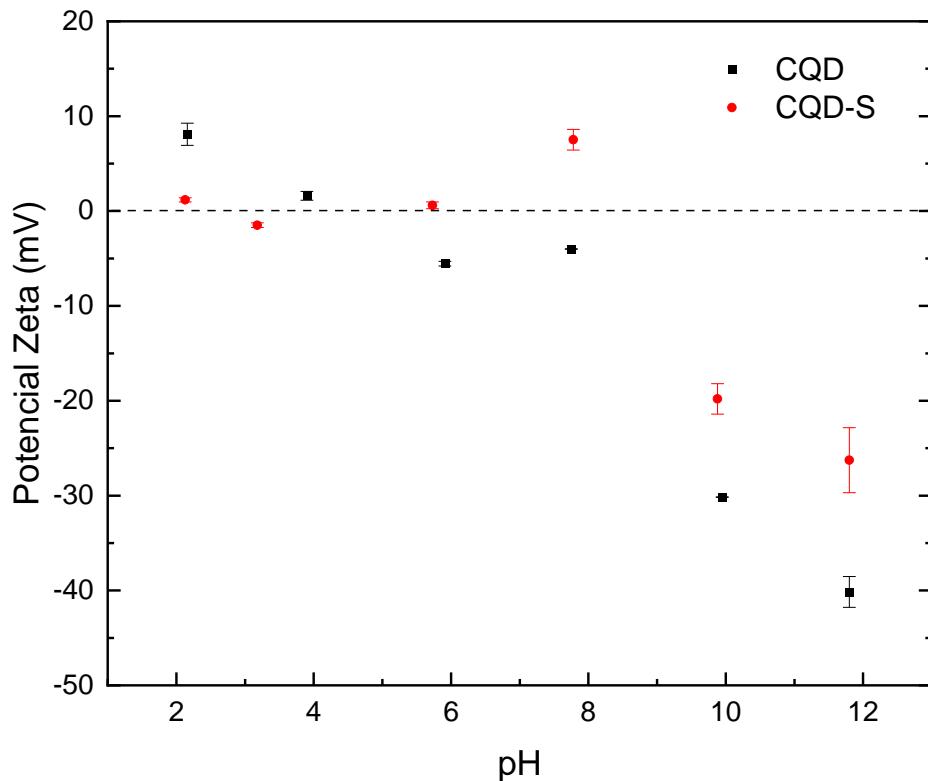


Fonte: Próprio autor.

Ainda na perspectiva comparativa, a avaliação da estabilidade em função do pH é apresentada no gráfico 6 para os CQD e CQD-S. Sendo assim, é observado um comportamento pH-dependente do grupos carboxílicos e aminas presentes na superfície do carbon dot. O gráfico demonstra que em pH ácido, os referidos grupos estão na forma protonada (-COOH e -NH₃⁺), e isto se traduz em um potencial zeta menor em módulo. Em contrapartida, com o aumento do pH, os grupos tendem a desprotonar, gerando as espécies químicas (COO⁻ e NH₂) refletindo do aumento do potencial zeta em módulo (SETHI et al., 2022).

No caso dos CQD-S, ainda que apresente comportamento semelhante ao mencionado acima, é possível observar que em pH ácido e básico, o potencial zeta é maior quando comparado ao CQD, indicando a presença de maiores quantidades de cargas livres, o que sugere a conjugação entre os grupos aceptores e doadores presentes nos CQD e sulfanilamida. Esse comportamento de aumento do potencial zeta mediante conjugação é semelhante ao encontrado por (JIJIE et al., 2018).

Gráfico 6- Potencial zeta comparativo entre CQD e CQD-S



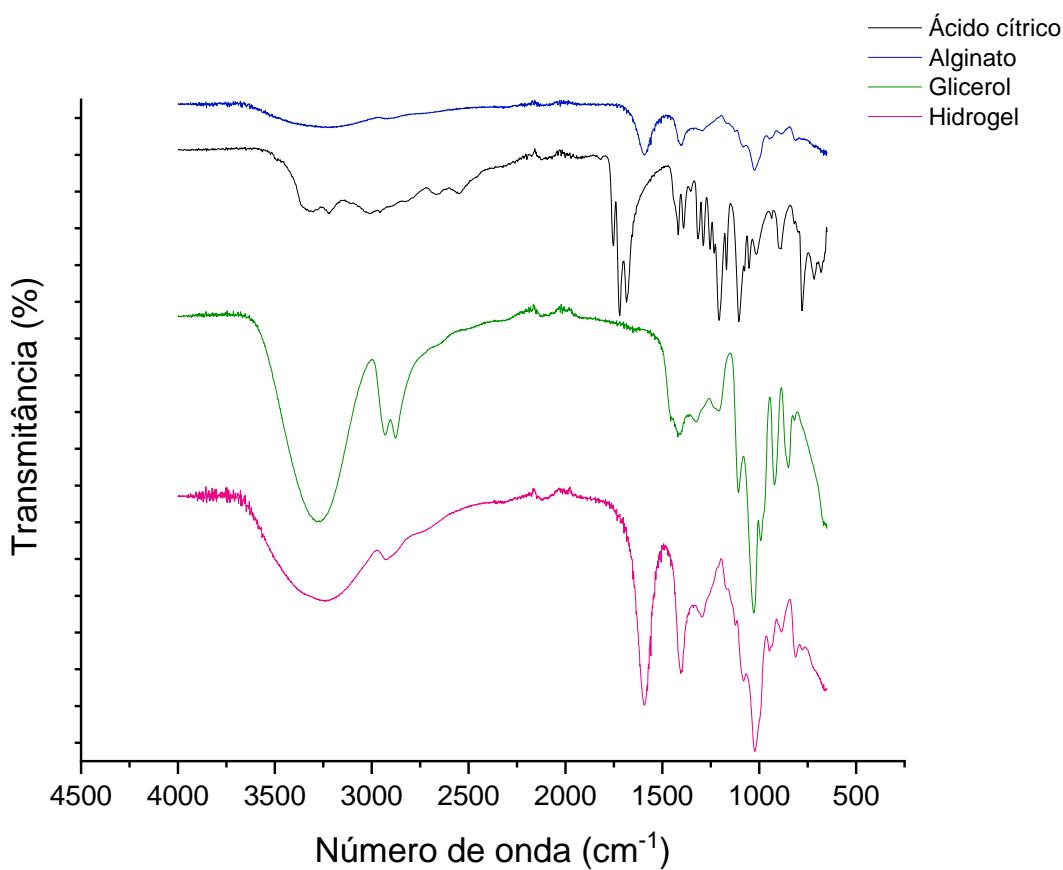
Fonte: Próprio autor

6.1.3 Caracterização do Hidrogel

O espectro de FTIR indicado no gráfico 7 ilustra os componentes e o hidrogel formado (HG). O alginato apresenta dois picos na faixa de 1598-1409 cm⁻¹ indicando alongamentos simétrico e assimétrico do grupamento C=O, assim como pico em 1027 cm⁻¹ referente a vibração de estiramento C-O. Já o glicerol apresenta banda larga em 3274 cm⁻¹ atribuídos ao grupo -OH, seguido de uma banda dupla em 2934 cm⁻¹ indicando grupos assimétricos C-H, bem como grupos -COH em 1420 cm⁻¹ e C-O em 1021 cm⁻¹. O hidrogel de alginato, resultado da junção desses componentes apresenta banda larga, porém menos proeminente em 3245 cm⁻¹ referente ao grupamento -OH, vibrações de estiramento C-H em 2913 cm⁻¹ e C=O na faixa de 1592-1396 cm⁻¹, seguidos do grupamento C-O em 1020 cm⁻¹. Considerando os grupamentos químicos que compõem o hidrogel, a formação de ésteres é um

indicativo da ligação entre os grupos COO- do alginato e -OH do glicerol, bem como explica a redução da banda -OH, sugerindo outras reações de reticulação. Resultados semelhantes foram observados nos estudos de (ADAM et al., 2023) e (URZEDO et al., 2020).

Gráfico 7- Espectro de FTIR dos componentes do hidrogel



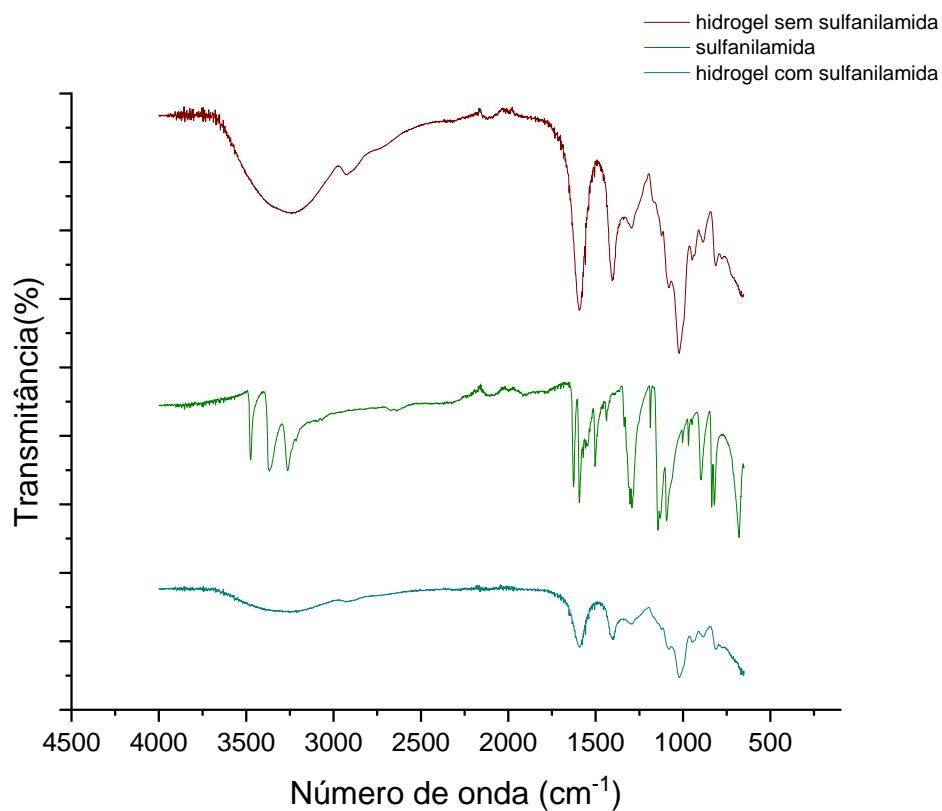
Fonte: Próprio autor.

6.1.4 Caracterização do hidrogel contendo sulfanilamida (HG-S)

O espectro de FTIR indicado no gráfico 8 compara o HG com HG-S. Para o HG, conforme mencionado anteriormente, os picos dispostos na faixa de 3245 cm^{-1} podem ser atribuídos ao grupo -OH, enquanto 1592 cm^{-1} são característicos do grupo C=O. Com a adição da sulfanilamida, foi possível observar uma redução no aspecto da banda referente ao grupo hidroxila, o que sugere a reticulação, por meio de ligações de hidrogênio, entre os grupos -OH e C=O presentes no alginato aos grupos N-H e -

COOH encontradas no ácido cítrico, respectivamente. Esse comportamento de alterações no espectro mediante adição dos componentes ao HG foi observado no estudo de (ZHANG et al., 2022). Cabe ressaltar que a redução na banda 1592 cm^{-1} sugere a formação de ligações de hidrogênio entre os grupos C=O e -NH, comum ao pico disposto em 1015 cm^{-1} , bem como a redução da banda de estiramento característica do grupo sulfonamida disposta em 1291 cm^{-1} . Em síntese, foi possível observar que a massa de $1,46 \times 10^{-3}\text{ g}$ de sulfanilamida, em relação à massa total de hidrogel (6,84g), promoveu deslocamentos e alterações de intensidade das bandas indicando a formação de ligações entre os grupos, e consequentemente, incorporação da sulfanilamida ao hidrogel (DINIĆ et al., 2023).

Gráfico 8- Espectro de FTIR comparativo entre HG e HG-S



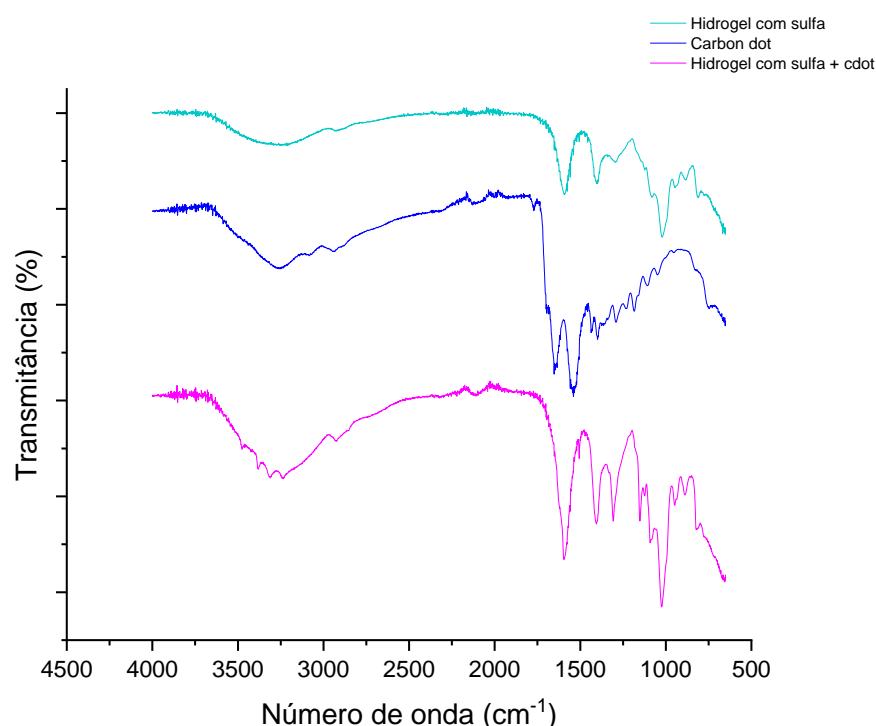
Fonte: Próprio autor.

6.1.5 Caracterização do hidrogel contendo sulfanilamida e CQDs (HG-C)

O gráfico 9 indica o FTIR comparativo entre o HG-S e HG-C, em que foi possível observar a manutenção da banda -OH com vibrações associadas, bem como o pico disposto em 2922 cm^{-1} referente ao grupamento -NH. Destaca-se a banda de absorção intensa em 1595 cm^{-1} atribuída ao grupamento amina, semelhante ao citado no tópico 6.1., já o pico em 1405 cm^{-1} indica o grupamento S=O, referente a sulfanilamida, enquanto a absorção em 1025 cm^{-1} , o grupo amina (C-N).

Em síntese, é possível observar a interação entre os grupos funcionais do CQDs com a estrutura da sulfanilamida e do hidrogel, através de modificações na intensidade de absorção das bandas características dos respectivos componentes, comportamento também observado por (LIPAROTI; SPERANZA; MARRA, 2021), devido ao aumento da reticulação, consequência das ligações intermoleculares.

Gráfico 9- Espectro de FTIR comparativo entre HG-S e HG-C

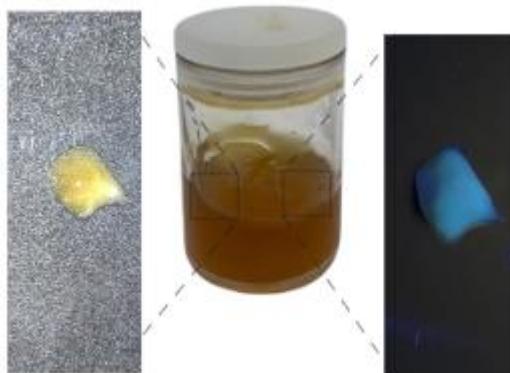


Fonte: Próprio autor.

Ademais, a manutenção da propriedade fluorescente mediante exposição na luz UV fornece outro indício da presença dos CQDs na matriz polimérica, conforme representado na figura 13. Nesse caso, a interação entre os grupos funcionais da superfície do CQDs e a sulfanilamida não leva à extinção da fluorescência, em

contraste ao observado no estudo de (EHTESABI et al., 2019) com a tetraciclina.

Figura 13- HG-C sob incidência de luz branca (esquerda) e luz UV (direita)



Fonte: Próprio autor.

6.1.6 Cinética de Liberação

No gráfico 10 são apresentados dados de liberação da sulfanilamida em função do tempo para o hidrogel HG-S. Para compreender a cinética de liberação foram aplicados os modelos matemáticos de Higuchi e Korsmeyer-Peppas, os coeficientes de correlação obtidos (R^2) apresentam valores próximos de 1, conforme descrito abaixo. Para o modelo de Higuchi, o mecanismo consiste na difusão dos sistemas matriciais, de forma constante, por meio do modelo fickiano, o que é uma limitação, visto que a estrutura polimérica é tridimensional (SETHI et al., 2022). Já considerando o modelo de Korsmeyer-Peppas, cuja constante difusional (n) determina o principal mecanismo de entrega do fármaco, o valor de $n=0,58$ indica um modelo não-Fickiano (caso anômalo), em que a liberação acontece por difusão e intumescimento em paralelo. A tabela 4 resume os valores obtidos através do software DDsolver.

Tabela 4- Ajuste de dados DDsolver para HG-S

Modelo de Higuchi	Modelo de Korsmeyer-Peppas
Equação: $F = kH \cdot t^{0.5}$	Equação: $F = kKP \cdot t^n$
$kH = 4,9648$	$K = 3,5213$ $n = 0,5816$

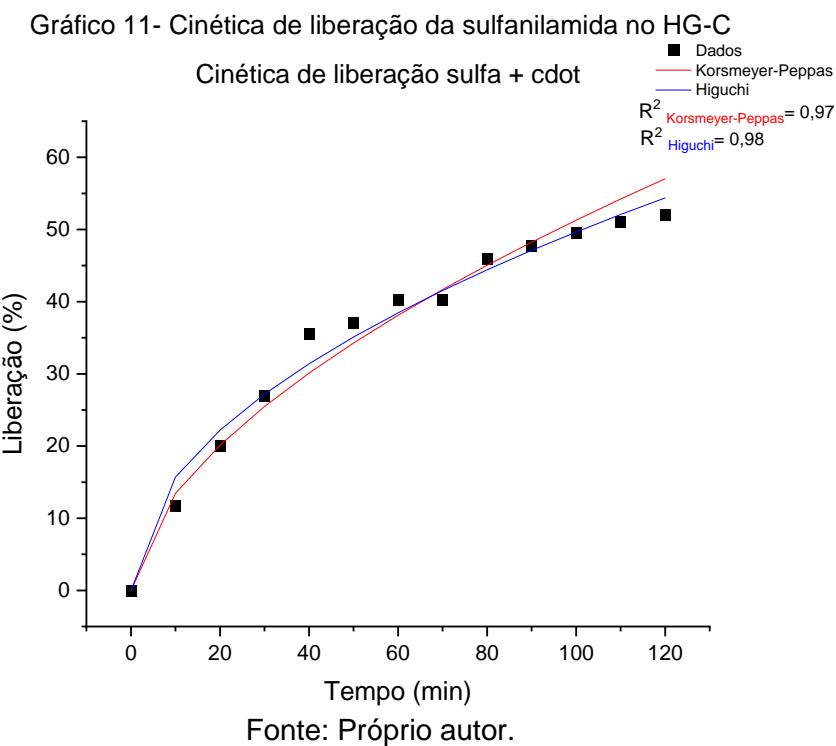
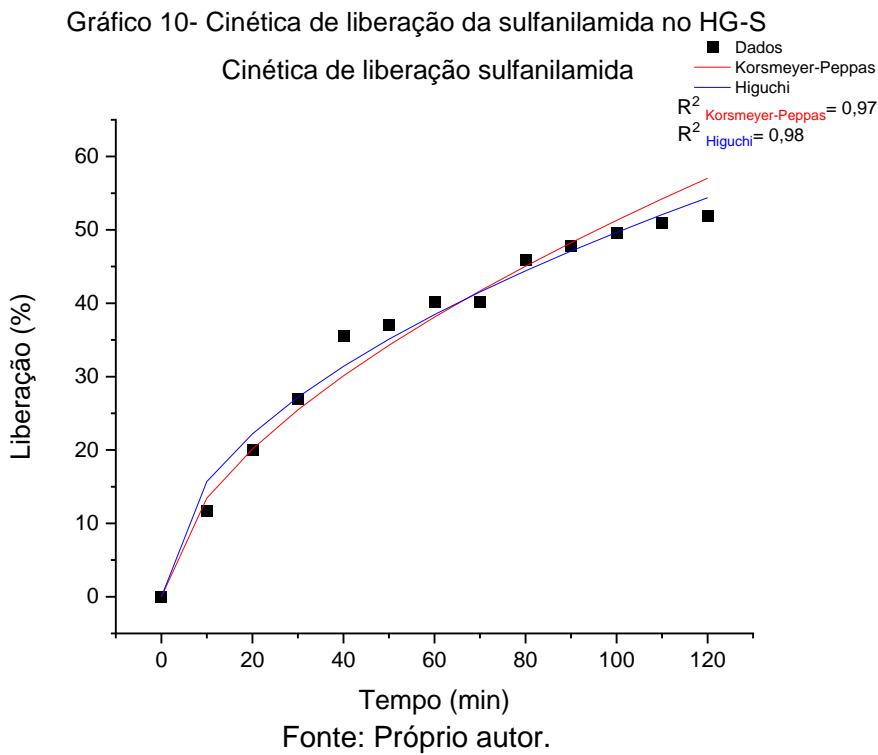
Fonte: Próprio autor.

Nesse sentido, a mesma investigação foi realizada para avaliar a liberação da sulfanilamida do HG-C, conforme gráfico 11, a partir dos modelos matemáticos de Higuchi e Korsmeyer-Peppas. O valor de 0,58 para a constante difusional (n) indica os mesmos parâmetros encontrados anteriormente, mesmo diante da presença do CQDs. A tabela 5 indica os valores obtidos através do software DDsolver para o HG-C.

Tabela 5- Ajuste de dados DDsolver para HG-C

Modelo de Higuchi	Modelo de Korsmeyer-Peppas
Equação: $F = kH \cdot t^{0.5}$	Equação: $F = kKP \cdot t^n$
$kH = 4,6948$	$K = 3,5213$ $n = 0,5816$

Fonte: Próprio autor.



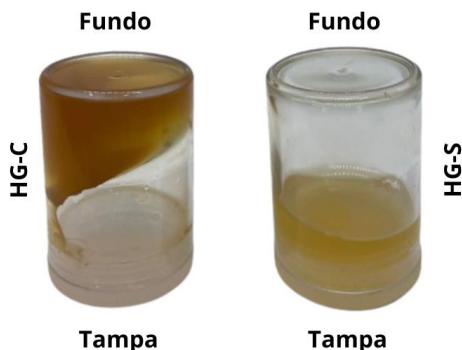
Comparando as cinéticas de liberação da sulfanilamida no hidrogel sem e com

CQDs, foi possível observar que no mesmo intervalo (120 min), houve uma liberação mais lenta do HG-C quando comparado ao HG-S, sugerindo que a presença do CQDs modifica a difusão da sulfanilamida. Em suma, esse comportamento pode ser justificado pelas interações eletrostáticas entre os grupos funcionais carboxílicos, do alginato e aminas presentes no CQDs, bem como por interação entre os íons de cálcio, agente reticulante usado na síntese do hidrogel, com os grupos carboxílicos dos CQDs. Cabe ressaltar essas nanopartículas funcionam como reticuladores físicos e químicos na rede tridimensional do hidrogel, conforme exposto por (SUI; LI; YANG, 2020).

Paralelamente, o estudo de (MALANA; ZOHRA, 2013) destaca que o aumento da reticulação, por meio de ligações cruzadas, reduz a quantidade de fármaco carregada, o que sugere, nesse caso, a diminuição na taxa de liberação da sulfanilamida quando associada aos CQDs, além disso, destaca-se a presença do ácido cítrico, outro componente que atua como reticulante e que afeta a densidade de reticulação conforme observado por (SETHI et al., 2022).

Decorrente das fortes interações químicas supracitadas, alterações estruturais no material como a fluidez podem ser observadas na figura 13, que compara o HG-C (esquerda) e HG-S (direita). Ao verter o recipiente completamente o HG-C não escoa com facilidade, dessa forma, podemos inferir que o aumento nas interações intermoleculares acabam alterando as propriedades de viscosidade, fato que corrobora com os achados referentes ao aumento da reticulação desses materiais na presença dos CQDs, podendo ser uma causa para redução da liberação de sulfanilamida. O estudo realizado por (SANTOS, 2015) destaca que o modelo de Korsmeyer-Peppas considera o aumento da viscosidade um fator que retarda a liberação do fármaco da matriz.

Figura 14- Comparação da viscosidade entre HG-C e HG-S



Fonte: Próprio autor.

7. Conclusão e considerações finais

As sínteses dos materiais propostos para elaboração desse trabalho (hidrogel de alginato, CQDs e CQD-s) foram realizadas com êxito, ainda que adaptações tenham sido efetuadas para obter melhores resultados, como, por exemplo, o uso de conservante no hidrogel de alginato, pois foram encontradas dificuldades relacionadas à proliferação de fungos nas formulações.

Os CQDs sintetizados apresentaram características hidrofílicas evidenciadas a partir da caracterização de FTIR, bem como propriedades ópticas do UV-Vis e fotoluminescência por meio de deslocamentos $\pi \rightarrow \pi^*$ e $n \rightarrow \pi^*$ (carbonílico/amina) relacionados aos grupamentos -OH, -NH₂, -OR, -NHR, NR₂. Ademais, a medida de potencial zeta corrobora com esses achados, cujo comportamento varia em função do pH alterando a carga superficial dessas nanopartículas.

No que tange a funcionalização do CQDs com a sulfanilamida (CQD-S), foram realizados três testes diferentes considerando o método adaptado de (LU et al., 2018), a fim de encontrar as melhores condições. A caracterização por meio de FTIR, potencial zeta, UV-vis e fotoluminescência indicaram a presença desse fármaco na superfície do CQDs, visto que há redução e deslocamentos das bandas dos grupamentos amida e amina, assim como o aumento em módulo do potencial zeta, em comparação do CQDs, outro indício da conjugação. Em contrapartida, um fator limitante foi a realização dos ensaios de liberação do CQD-S encapsulados no hidrogel

de alginato, devido a necessidade um período de tempo superior a 2 horas para detecção no UV-vis de um sinal significativo.

Os ensaios de liberação para o HG-S e HG-C indicaram um perfil de liberação modificada regido pelo mecanismo de difusão do fármaco da matriz. Comparando os dois hidrogéis, expostos as mesmas condições, foi possível verificar uma liberação mais lenta da sulfanilamida do HG-C em relação ao HG-S, o que pode ser atribuído à propriedade reticulante dos CQDs na matriz polimérica, o que modifica a superfície das nanopartículas, e consequentemente, a interação com a sulfanilamida. Ademais, esse resultado foi evidenciado no aumento da viscosidade do material, outro aspecto que retarda a liberação do fármaco da matriz.

Diante do exposto, conclui-se que o hidrogel de alginato é um bom candidato para liberação modificada da sulfanilamida, uma vez que a liberação modificada pode ser relevante visando administrações mais espaçadas e melhor absorção. No entanto, na presença dos CQDs, ainda que retarde a liberação, apresenta comportamento cinético indefinido, sendo necessário monitoramento *in vitro* prolongado, além disso, a dificuldade na emissão do sinal dos CQDs representa outra limitação que pode estar relacionada a pequena quantidade utilizada nas formulações. Por fim, destaca-se a capacidade de funcionalização dos Cdots com a sulfanilamida, ainda que os melhores parâmetros de encapsulamento e cinética não tenham sido explorados neste trabalho.

8. Referências

- ADAM, A. A. et al. Insight into the Effect of Glycerol on Dielectric Relaxation and Transport Properties of Potassium-Ion-Conducting Solid Biopolymer Electrolytes for Application in Solid-State Electrochemical Double-Layer Capacitor. **Molecules**, v. 28, n. 8, p. 3461, 14 abr. 2023.
- ALMOSHARI, Y. Novel Hydrogels for Topical Applications: An Updated Comprehensive Review Based on Source. **Gels**, v. 8, n. 3, p. 174, 10 mar. 2022.
- BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman - 12.ed.** [s.l.] McGraw Hill Brasil, 2012.
- CHEN, L. et al. A novel fluorescent probe based on N, B, F co-doped carbon dots for highly selective and sensitive determination of sulfathiazole. **Science of The Total Environment**, v. 759, p. 143432, mar. 2021.
- COSTA, P. J. C. DA. Avaliação in vitro da lioequivalência de formulações farmacêuticas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 141–153, jun. 2002.
- DE BASTIANI, F. W. M. DA S. et al. Nanocarriers Provide Sustained Antifungal Activity for Amphotericin B and Miltefosine in the Topical Treatment of Murine Vaginal Candidiasis. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, 10 jan. 2020.
- DHENADHAYALAN, N. et al. Unravelling the Multiple Emissive States in Citric-Acid-Derived Carbon Dots. **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 120, n. 2, p. 1252–1261, 21 jan. 2016.
- DIEGO THALISSON DORNELLES PEREIRA; TIAGO MARCEL OLIVEIRA; ÂNGELO MÁRCIO LEITE DENADAI. UMA VISÃO GERAL DOS SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA DE FÁRMACOS. 20 out. 2022.
- DINIĆ, A. et al. Modified Sulfanilamide Release from Intelligent Poly(N-isopropylacrylamide) Hydrogels. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 6, p. 1749, 16 jun. 2023.
- DO NASCIMENTO SOARES, G. O. Mantas de nanofibras de gelatina/policaprolactona para liberação tópica de diclofenaco de potássio visando potencial ação antiinflamatória. 2021.
- DONG, X. et al. Antibacterial effects of carbon dots in combination with other antimicrobial reagents. **PLOS ONE**, v. 12, n. 9, p. e0185324, 21 set. 2017.
- EHTESABI, H. et al. Carbon dots—Sodium alginate hydrogel: A novel tetracycline fluorescent sensor and adsorber. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 7, n. 5, p. 103419, out. 2019.
- ELTON SIMOMUKAY et al. **Fundamentos de análise instrumental**. Porto Alegre: SAGAH, 2022.
- FLOREA, M. G. et al. Alginate and Sulfanilamide Based DDS with Antibacterial Activity. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 63, n. 2, p. 92–96, 22 jan. 2014.
- HARIYADI, D. M.; ISLAM, N. Current Status of Alginate in Drug Delivery. **Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences**, v. 2020, p. 1–16, 6 ago. 2020.
- JIJIE, R. et al. Enhanced antibacterial activity of carbon dots functionalized with ampicillin combined with visible light triggered photodynamic effects. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 170, p. 347–354, out. 2018.
- KRUK, K.; WINNICKA, K. Alginates Combined with Natural Polymers as Valuable Drug Delivery Platforms. **Marine Drugs**, v. 21, n. 1, p. 11, 23 dez. 2022.
- KUMAR, M. et al. Preparation of luliconazole nanocrystals loaded hydrogel for improvement of dissolution and antifungal activity. **Helion**, v. 5, n. 5, p. e01688, maio 2019.
- LIPAROTI, S.; SPERANZA, V.; MARRA, F. Alginate hydrogel: The influence of the hardening on the rheological behaviour. **Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials**, v. 116, p. 104341, abr. 2021.
- LU, X. et al. Glucose functionalized carbon quantum dot containing organic radical for

- optical/MR dual-modality bioimaging. **Materials Science and Engineering: C**, v. 82, p. 190–196, jan. 2018.
- MAJUMDAR, S. et al. Carbon-Dot-Coated Alginate Beads as a Smart Stimuli-Responsive Drug Delivery System. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 8, n. 50, p. 34179–34184, 21 dez. 2016.
- MALANA, M. A.; ZOHRA, R. The release behavior and kinetic evaluation of tramadol HCl from chemically cross linked Ter polymeric hydrogels. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 21, n. 1, p. 10, 18 dez. 2013.
- NABAIS I.; VEIGA F.; FIGUEIRAS A. Evolução Terapêutica dos Sistemas de Liberação Modificada para Administração Oral. p. 101–133, 7 jan. 2015.
- NEIVA, M. S. **Revisão de literatura sobre a cinética de liberação de fármacos em nanossistemas poliméricos**. TCC—Brasília: Universidade de Brasília, 17 jul. 2023.
- NUNES, O. C. et al. Living with sulfonamides: a diverse range of mechanisms observed in bacteria. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 104, n. 24, p. 10389–10408, 11 dez. 2020.
- OVUNG, A.; BHATTACHARYYA, J. Sulfonamide drugs: structure, antibacterial property, toxicity, and biophysical interactions. **Biophysical Reviews**, v. 13, n. 2, p. 259–272, 29 abr. 2021.
- PEREIRA, M. N. Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas de quitosana para liberação prolongada de cetoconazol na mucosa vaginal. 2016.
- PERERA, J.; WEERASEKERA, M.; KOTTEGODA, N. Slow release anti-fungal skin formulations based on citric acid intercalated layered double hydroxides nanohybrids. **Chemistry Central Journal**, v. 9, n. 1, p. 27, 21 dez. 2015.
- PETROVIĆ, S. et al. Sulfanilamide in solution and liposome vesicles; in vitro release and UV-stability studies. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 25, n. 8, p. 1194–1200, dez. 2017.
- SABZEHMEIDANI, M. M.; KAZEMZAD, M. Quantum dots based sensitive nanosensors for detection of antibiotics in natural products: A review. **Science of The Total Environment**, v. 810, p. 151997, mar. 2022.
- SAHOO, D. R.; BISWAL, T. Alginate and its application to tissue engineering. **SN Applied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 30, 8 jan. 2021.
- SANTOS, M.-K. M. S. **Estudo de nanocompósitos poliméricos siloxano-poliéter como dispositivos de liberação modificada de princípios ativos**. Mestrado—Brasília: Universidade de Brasília, abr. 2015.
- SARKAR, N. et al. Carbon quantum dot tailored calcium alginate hydrogel for pH responsive controlled delivery of vancomycin. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, p. 359–371, nov. 2017.
- SETHI, V. et al. Unravelling the role of hemp straw derived cellulose in CMC/PVA hydrogel for sustained release of fluoroquinolone antibiotic. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 222, p. 844–855, dez. 2022.
- SHERRINGTON, S. L. et al. Adaptation of *Candida albicans* to environmental pH induces cell wall remodelling and enhances innate immune recognition. **PLOS Pathogens**, v. 13, n. 5, p. e1006403, 22 maio 2017.
- SHI, S. et al. Sustained release of alginate hydrogel containing antimicrobial peptide Chol-37(F34-R) *in vitro* and its effect on wound healing in murine model of *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Journal of Veterinary Science**, v. 24, n. 3, 2023.
- SPADARI, C. DE C.; LOPES, L. B.; ISHIDA, K. Potential Use of Alginate-Based Carriers As Antifungal Delivery System. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, 30 jan. 2017.
- STONE, S. A. et al. In situ citric acid crosslinking of alginate/polyvinyl alcohol electrospun nanofibers. **Materials Letters**, v. 112, p. 32–35, dez. 2013.
- SUI, B.; LI, Y.; YANG, B. Nanocomposite hydrogels based on carbon dots and polymers. **Chinese Chemical Letters**, v. 31, n. 6, p. 1443–1447, jun. 2020.
- URBAŃSKI, L. J. et al. Inhibition of the β-carbonic anhydrase from the protozoan pathogen

Trichomonas vaginalis with sulphonamides. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 1, p. 330–335, 1 jan. 2021.

URZEDO, A. L. et al. Cytotoxicity and Antibacterial Activity of Alginate Hydrogel Containing Nitric Oxide Donor and Silver Nanoparticles for Topical Applications. **ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 6, n. 4, p. 2117–2134, 13 abr. 2020.

WANG, X.-L.; WAN, K.; ZHOU, C.-H. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 10, p. 4631–4639, out. 2010.

ZHAI, Y. et al. Multifunctional water-soluble luminescent carbon dots for imaging and Hg²⁺ sensing. **J. Mater. Chem. B**, v. 2, n. 40, p. 6995–6999, 2014.

ZHANG, J. et al. pH-sensitive alginate hydrogel for synergistic anti-infection. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 222, p. 1723–1733, dez. 2022.

ZHU, S. et al. Highly Photoluminescent Carbon Dots for Multicolor Patterning, Sensors, and Bioimaging. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 14, p. 3953–3957, 2 abr. 2013.

