



UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

THAYNÁ OLIVEIRA CORRÊA

**DESENVOLVIMENTO DE ESPONJAS A BASE DE ZEÍNA FUNCIONALIZADAS
COM GLICOSE E CARREGADAS COM ÁCIDO ELÁGICO PARA O
TRATAMENTO DE FERIDAS**

Macapá
2025

THAYNÁ OLIVEIRA CORRÊA

**DESENVOLVIMENTO DE ESPONJAS A BASE DE ZEÍNA FUNCIONALIZADAS
COM GLICOSE E CARREGADAS COM ÁCIDO ELÁGICO PARA O
TRATAMENTO DE FERIDAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amapá, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Fábio Oliveira de Sousa

Macapá
2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca do Campus de Santana – Universidade Federal do Amapá
Elaborado por Bruno Santos – CRB-2/1587

C824d Corêa, Thayná Oliveira

Desenvolvimento de esponjas a base de zeína funcionalizadas com glicose e carregadas com ácido elágico para o tratamento de feridas / Thayná Oliveira Corêa. – Macapá – AP, 2025.
63 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Amapá, Macapá – AP, 2025.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Fábio Oliveira de Sousa

1. Ácido elágico. 2. Curativos. 3. Cicatrização e ferimentos. 4. Esponja. I. Sousa, Francisco Fábio Oliveira de, orientador. II. Universidade Federal do Amapá. III. Título.

620.116
CDD: 22. ed.

THAYNÁ OLIVEIRA CORRÊA

**DESENVOLVIMENTO DE ESPONJAS A BASE DE ZEÍNA FUNCIONALIZADAS
COM GLICOSE E CARREGADAS COM ÁCIDO ELÁGICO PARA O
TRATAMENTO DE FERIDAS**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas
da Universidade Federal do Amapá, como
parte dos requisitos para obtenção do título
de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Data de Aprovação: 22/07/2025



Documento assinado digitalmente
FRANCISCO FABIO OLIVEIRA DE SOUSA
Data: 29/07/2025 08:44:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Francisco Fábio Oliveira de Sousa - Orientador



Documento assinado digitalmente
WALTER DE SOUZA TAVARES
Data: 25/07/2025 15:41:04-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Walter de Souza Tavares – Universidade Federal do Amapá



Documento assinado digitalmente
RILTON ALVES DE FREITAS
Data: 25/07/2025 15:02:21-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Rilton Alves de Freitas – Universidade Federal do Paraná

*À minha família e amigos por todo apoio
nessa etapa tão importante da minha vida.*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por ter me dado saúde e forças durante toda a minha carreira acadêmica e por sempre me guiar pelos melhores caminhos.

Aos meus pais, Marlene e Edson, por todo amor e apoio incondicional. A minha família, por sempre torcer pelo meu sucesso e apoiar os meus estudos. A minha tia Maria Benedita, por ser uma das grandes inspirações na minha vida, por me incentivar e apoiar sempre que precisei.

Ao meu orientador, Professor Francisco Fábio, que me acompanha desde a graduação, sou imensamente grata por toda a sua dedicação e por sempre acreditar no meu potencial. Seus conselhos e incentivos foram fundamentais na minha formação pessoal e profissional. Por meio dos seus projetos pude vivenciar experiências enriquecedoras, pelas quais serei eternamente grata.

Ao meu namorado e companheiro de vida, Igor Santos, que desde o ensino médio, sempre me apoiou em tudo o que me propus a fazer. O seu amor e companheirismo me incentivaram a nunca desistir, mesmo nos momentos mais difíceis, e seus conselhos me ajudaram a manter o foco durante essa etapa da minha vida.

As minhas grandes amigas Andressa Isis, Ariel Marques, Géssica Guilherme, Jeanina Vega, Larissa Coutinho e Mayara Valentine pela amizade e apoio mesmo de longe.

A minha família do coração — Roberto, Marli, Bruna e Anthony — que estão sempre ao meu lado e me enchem de amor e carinho.

Aos professores, alunos e técnico do Laboratório de Controle de Qualidade e Bromatologia (LCqB), local onde passei a maior parte da graduação e todo o período do curso de mestrado, por toda ajuda, amizade e cafés compartilhados.

À Universidade Federal do Amapá e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – UNIFAP pela oportunidade de realizar este estudo. Ao CNPq, CAPES e FAPEAP pelo apoio financeiro ao projeto.

A todos aqueles que, de forma direta ou indireta, ajudaram na construção deste trabalho.

A pele exerce como função primordial a proteção do organismo. Quando ocorre a perda de sua integridade, a exemplo das feridas, o processo cicatricial controlado é imperativo para reestabelecer a sua funcionalidade. Diante os benefícios limitados dos curativos tradicionais, novas tecnologias têm sido estudadas no intuito de se obter curativos funcionais. Por sua vez, os biopolímeros são úteis na composição de curativos por prover uma barreira seletiva, um microambiente úmido, favorecendo a re-epitelização. Pela sua versatilidade têm sido utilizados no desenvolvimento de formas farmacêuticas inovadoras, tais como filmes, hidrogéis e esponjas. A zeína é um biopolímero extraído das sementes do milho e apresenta características favoráveis para a composição de curativos, como biodegradabilidade, biocompatibilidade e capacidade filmogênica. Além disso, melhora a estabilidade, a liberação de ativos com baixa solubilidade e a sua atividade biológica, a exemplo do ácido elágico. Este bioativo possui um grande potencial terapêutico com importantes atividades, dentre as quais antioxidante, antimicrobiana e cicatrizante. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo desenvolver esponjas de zeína funcionalizadas com glicose e carregadas com ácido elágico para o tratamento de feridas. As esponjas foram obtidas a partir da solubilização da zeína em etanol 70%, incorporação do ácido elágico e subsequente liofilização. Após a sua obtenção, estas foram carregadas com solução de glicose e em seguida submetidas à reação de Maillard à 120°C durante 2h. As formulações foram avaliadas quanto às propriedades físico-químicas, morfológicas e funcionais, incluindo espessura, ângulo de contato, sorção, solubilidade, permeabilidade ao vapor de água, microscopia eletrônica de varredura (MEV), liberação do princípio ativo, biodegradação e potencial irritante através do ensaio do HET-CAM. As esponjas obtidas apresentaram coloração amarelo-claro, aspecto homogêneo, resistência adequada, espessura entre 0,9 e 1,7 mm, e superfície bastante hidrofílica, com ângulo de contato < 44°. Em contato com água, prontamente tornaram-se maleáveis e se mantiveram íntegras por até 3 dias. Além disso, todas as esponjas apresentaram sorção elevada, especialmente as que continham glicose em sua composição, alcançando valores de até 600%. Em contrapartida, a solubilidade das esponjas em água situou-se entre 10 e 40%, sendo este um aspecto importante para utilização clínica de curativos. As imagens de MEV evidenciaram a presença de poros na superfície das esponjas. A modificação com glicose favoreceu a sorção, a estabilidade e o aumento na liberação de ácido elágico. A formulação Z_{5%}EAG_{2,5%}M apresentou liberação sustentada do bioativo alcançando 47% após 240h, ajustando-se a modelos cinéticos de liberação que envolvem mecanismos de difusão e relaxamento da matriz polimérica. Ainda, o docking molecular revelou uma afinidade transitória entre a glicose e o ácido elágico, a qual pode ter contribuído para o aumento da liberação do composto ativo. A presença do ácido elágico também contribuiu para maior taxa de biodegradação do material, alcançando 40% após 35 dias. O ensaio HET-CAM indicou a presença de efeitos irritativos limitados, respaldando o potencial uso tópico destas formulações. Dessa forma, as esponjas desenvolvidas configuram-se como uma alternativa promissora para aplicação como coberturas bioativas, reunindo propriedades morfológicas adequadas, liberação controlada de ácido elágico, associada a uma elevada capacidade de absorção de exsudatos, baixa solubilidade, baixo potencial irritativo, associados ainda a uma biodegradabilidade adequada, reforçando o seu potencial no cuidado avançado de feridas.

Palavras-chave: Ácido elágico; Curativo; Ferida; Esponja; Glicose; Zeína.

The skin assists primarily as a protective barrier for the organism. When its integrity is compromised, such as in wounds, a precise healing process becomes essential. Due to the limited efficacy of conventional dressings, novel technologies have been proposed as functional wound dressings. Biopolymers have useful in the formulation of wound dressings, providing a selective barrier, a moist microenvironment, promoting the re-epithelialization. They are versatile tools for the development of innovative pharmaceutical devices such as films, hydrogels and sponges. Zein, a biopolymer obtained from corn seeds, exhibits favorable characteristics for wound dressing applications, including biodegradability, biocompatibility, and filmogenic capacity. Moreover, it enhances the stability, the controlled release of poorly water-soluble bioactives and their biological activity, such as ellagic acid. This compound presents a remarkable therapeutic potential due to its antioxidant, antimicrobial, and wound-healing properties. This work aimed to develop glucose-functionalized zein sponges loaded with ellagic acid for wound treatment. Zein sponges were prepared by solubilizing zein in ethanol 70%, incorporating ellagic acid, followed by their lyophilization. The resulting sponges were subsequently impregnated with a glucose solution and subjected to the Maillard reaction at 120°C for 2 hours. The sponges were characterized in terms of physicochemical, morphological, and functional properties, including thickness, contact angle, water sorption, solubility, water vapor permeability, scanning electron microscopy (SEM), ellagic acid release kinetics, biodegradability and irritative potential using the HET-CAM assay. The sponges obtained were light yellow colored, homogeneous and presented appropriate mechanical resistance. Their thicknesses ranged from 0.9 to 1.7 mm with a highly hydrophilic surface (contact angle < 44°). Upon the contact with water, the sponges became pliable while maintaining their structural integrity up to 3 days. All formulations showed high water sorption capacity, particularly those containing glucose, reaching up to 600%. Water solubility ranged between 10% and 40%, an important factor for the stability and clinical applicability of wound dressings. SEM analysis revealed a porous surface morphology. The glucose functionalization enhanced the sorption, stability and ellagic acid release from the sponges. The formulation Z_{5%}EAG_{2.5%}M exhibited a sustained release pattern, reaching 47% after 240 hours. Their release profile fitted to kinetic models involving diffusion and matrix relaxation mechanisms. Molecular docking revealed a transient affinity between glucose and ellagic acid, which may have contributed to the increased release of the active compound. Ellagic acid was found to increase the biodegradation rate of the sponges, reaching 40% after 35 days. The HET-CAM assay indicated minimal irritant effects, supporting the topical application of the sponges. The sponges obtained represent a promising alternative for use as bioactive wound dressings. They combine suitable morphological properties, controlled ellagic acid release, high exudate absorption capacity, low solubility, minimal irritancy potential, together with an adequate biodegradability, highlighting their potential in advanced wound care applications.

Keywords: Ellagic acid; Dressing; Wound; Sponge; Glucose; Zein.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estágios do processo de cicatrização de feridas.	15
Figura 2 - Representação esquemática da aplicação tópica das esponjas poliméricas no leito das feridas.	18
Figura 3 – Representação simplificada da Reação de Maillard.	20
Figura 4 – Representação esquemática do ácido elágico.	21
Figura 5 - Obtenção das esponjas de zeína funcionalizadas com glicose.	23
Figura 6 - Incorporação do ácido elágico às esponjas de zeína.	24
Figura 7 - Representação esquemática da determinação do ângulo de contato e da velocidade de captação de água. Θ = ângulo de contato e H=altura da gota.	26
Figura 8 - Representação esquemática do ensaio de permeação ao vapor de água.	27
Figura 9 – Esponja de zeína carregada com ácido elágico depositada sobre a superfície da membrana corioalantóide durante o ensaio HET-CAM.	31
Figura 10 – Esponjas de zeína: (a) Recém-preparadas e visualizadas sem preparo adicional, (b) visualizada a partir de estereomicroscópio binocular (Lumen Série 3905) e (c) após ensaio de sorção. a1, b1, c1: Esponjas de zeína a 5%; a2, b2, c2: 7,5% e a3, b3, c3: e 10%.	33
Figura 11 - Esponjas de zeína funcionalizadas com glicose: (a) Recém-preparadas, (b) superfície visualizada a partir de estereomicroscópio binocular (Lumen Série 3905) e (c) Após ensaio de sorção e (d) Submetidas a reação de Maillard após sorção. a1, b1, c1: Z _{5%} G _{2,5%} ; a2, b2, c2: Z _{5%} G _{5%} ; d1: M-Z _{5%} G _{2,5%} e d2: M-Z _{5%} G _{5%}	35
Figura 12 - Velocidade de captação de água das esponjas de zeína.	36
Figura 13 - Sorção (A) e Solubilidade (B) das esponjas de zeína.	37
Figura 14 - Sorção (A) e Solubilidade (B) das esponjas zeína funcionalizadas com glicose e submetidas a reação de Maillard.	38
Figura 15 - Imagens de MEV da superfície ¹ e corte transversal ² das esponjas de zeína. ¹ Superfície: 40 e 200x ² Transversal: 80 e 180x.	39
Figura 16 - Imagens de MEV da superfície ¹ e corte transversal ² das esponjas de zeína/glicose e das submetidas à reação de Maillard. ¹ Superfície: 40 e 200x ² Transversal: 80 e 180x.	40
Figura 17 - Permeabilidade a vapor de água (PVA) das esponjas de zeína (A) e zeína/glicose (B).	41
Figura 18 – Características das esponjas pós sorção Z _{5%} EA (a) e Z _{5%} EAG _{2,5%} M (b): (1) superfície, (2) frente e (3) verso visualizados a partir de estereomicroscópio binocular.	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 19 - Imagens de microscopia eletrônica de varredura da superfície ¹ e corte transversal ² das esponjas de zeína carregadas com ácido elágico. Z _{5%} EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z _{5%} EAG _{2,5%} M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%). ¹ Superfície: 50 e 200x ² Transversal: 50-180x.....	44
Figura 20 - Perfil de liberação do ácido elágico a partir das esponjas de zeína. Z _{5%} EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z _{5%} EAG _{2,5%} M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%).....	45
Figura 21 - Imagens de microscopia eletrônica de varredura da superfície ¹ e corte transversal ² das esponjas de zeína. Z _{5%} (Zeína 5%), Z _{5%} EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z _{5%} EAG _{2,5%} M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%). ¹ Superfície: 200x ² Transversal: 120x.	48
Figura 22 - Análise de acoplamento molecular do ácido elágico e da glicose com cinco sítios de ligação da macromolécula-alvo zeína. As conformações de ligação do ácido elágico (azul, à esquerda) e da glicose (laranja, à direita) são apresentadas para cada sítio identificado (1–5), juntamente com suas respectivas energias de interação (E), expressas em kcal/mol.....	49
Figura 23 - Moléculas de ácido elágico e glicose analisadas quanto às propriedades eletrônicas: LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital), ΔE (diferença de energia) e EPS (Electrostatic Potential Surface).....	51
Figura 24 - Biodegradação das esponjas de zeína carregadas com ácido elágico. Z _{5%} (zeína 5%), Z _{5%} EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z _{5%} EAG _{2,5%} M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%).	52
Figura 25 - Imagens da membrana corioalantóide de ovo embrionado antes de adicionar as esponjas de zeína carregadas com ácido elágico e os respectivos controles (A) e após 5 min de contato (B).	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Composição, espessura e ângulo de contato das esponjas de zeína funcionalizadas com glicose (Média $\pm$ SD).....	35
Tabela 2 - Ensaios realizados para as esponjas de zeína carregadas com ácido elágico.	42
Tabela 3 – Ajuste aos modelos cinéticos das curvas de liberação do ácido elágico a partir das esponjas de zeína. Z _{5%} EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z _{5%} EAG _{2,5%} M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%).	47
Tabela 4 - Parâmetros eletrônicos dos monômeros estudados (ácido elágico e glicose) obtidos por cálculos DFT/B3LYP 6-31g(d,p).....	51
Tabela 5 - Score e classificação do potencial irritante das esponjas de zeína carregadas com ácido elágico pelo método HET-CAM. Z _{5%} (zeína 5%) e Z _{5%} EA (zeína 5% / ácido elágico).	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

HET-CAM	Teste da Membrana Corioalantóide (<i>Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane</i>)
HOMO	Ultimo Orbital Molecular Ocupado (<i>High Occupied Molecular Orbital</i>)
LUMO	Primeiro Orbital Molecular Desocupado (<i>Lower Unoccupied Molecular Orbital</i>)
MEP	Mapas de potencial eletrostático
MEV	Microscopia Eletrônica de Varredura
M-Z _{5%} G _{2,5%}	Esponjas de zeína a 5% e Glicose 2,5% submetidas a reação de maillard
M-Z _{5%} G _{5%}	Esponjas de zeína a 5% e Glicose 5% submetidas a reação de maillard
PBS	Tampão fosfato
PVA	Permeabilidade ao vapor de água
Z _{5%}	Esponjas de zeína a 5%
Z _{7,5%}	Esponjas de zeína a 7,5%
Z _{10%}	Esponjas de zeína a 10%
Z _{5%} G _{2,5%}	Esponjas de zeína a 5% e Glicose 2,5%
Z _{5%} G _{5%}	Esponjas de zeína a 5% e Glicose 5%
Z _{5%} EA	Esponjas de zeína a 5% carregada com ácido elágico
Z _{5%} EAG _{2,5%} M	Esponjas de zeína a 5% carregadas com ácido elágico e Glicose 2,5%, submetidas a reação de maillard

1	INTRODUÇÃO.....	13
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	OBJETIVO GERAL.....	14
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
3.1	FERIDAS.....	15
3.2	CURATIVOS DE FERIDAS.....	16
3.3	POLÍMEROS UTILIZADOS EM COBERTURAS DE FERIDAS.....	17
3.3.1	Esponjas poliméricas.....	18
3.3.2	Zeína.....	19
3.4	ÁCIDO ELÁGICO.....	21
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	23
4.1	MATERIAL.....	23
4.2	DESENVOLVIMENTO DAS ESPONJAS DE ZEÍNA FUNCIONALIZADAS COM GLICOSE	23
4.2.1	Incorporação do ácido elágico	24
4.3	CARACTERIZAÇÃO DAS ESPONJAS DESENVOLVIDAS	25
4.3.1	Avaliação qualitativa	25
4.3.2	Espessura das esponjas.....	25
4.3.3	Ângulo de contato e velocidade de captação de água	25
4.3.4	Sorção e solubilidade	26
4.3.5	Permeabilidade a vapor de água (PVA)	27
4.3.6	Análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	28
4.3.7	Ensaio de liberação.....	28
4.4	DOCKING MOLECULAR.....	29
4.5	ENSAIO DE BIODEGRADAÇÃO	30

SUMÁRIO

4.6	TESTE DA MEMBRANA CORIOALANTÓIDE (<i>Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane – HET-CAM</i>).....	31
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	33
5.1	CARACTERIZAÇÃO DAS ESPONJAS DE ZEÍNA FUNCIONALIZADAS COM GLICOSE.....	33
5.1.1	Avaliação Qualitativa	33
5.1.2	Espessura das esponjas.....	35
5.1.3	Ângulo de contato e velocidade de captação de água	36
5.1.4	Sorção e Solubilidade	37
5.1.5	Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)	39
5.1.6	Permeabilidade ao Vapor de Água (PVA).....	41
5.2	CARACTERIZAÇÃO DAS ESPONJAS CARREGADAS COM ÁCIDO ELÁGICO.....	42
5.3	ENSAIO DE LIBERAÇÃO	44
5.4	DOCKING MOLECULAR.....	48
5.5	ENSAIO DE BIODEGRADAÇÃO	52
5.6	POTENCIAL IRRITATIVO DAS ESPONJAS	53
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
	REFERÊNCIAS.....	56
	ANEXO 1 - Normas de publicação da revista Journal of Drug Delivery Science and Technology.....	62
	ANEXO 2 - Comprovante de submissão do artigo.....	63

As feridas representam a perda de integridade da pele, seja por causas exógenas ou endógenas. Quando não tratadas adequadamente, são porta de entrada para microrganismos, podendo levar a quadros infecciosos graves, colocando em risco a vida dos indivíduos. Neste sentido, os curativos têm como função primordial formar uma barreira protetora contra a contaminação microbiana e promover a absorção de exsudatos.

O gasto com materiais para o tratamento de feridas tornou-se um problema de saúde global, pois impacta diretamente nos gastos públicos e na qualidade de vida dos pacientes. Apesar de sua ampla utilização, os curativos tradicionais têm demonstrado benefícios limitados no que diz respeito ao conforto do paciente e a capacidade de evitar a contaminação microbiana. Diante disso, novas plataformas têm sido estudadas, tais como hidrogéis, filmes e esponjas, com o intuito de superar estas limitações. Sobretudo, tem se focado no desenvolvimento de curativos biocompatíveis, que auxiliam na recuperação mais rápida da área lesada, associando ainda uma ação antimicrobiana, evitando assim a sua cronificação e potenciais riscos inerentes aos quadros infecciosos locais e sistêmicos decorrentes.

Nesse cenário, a utilização de biopolímeros, como a zeína, tem despertado crescente interesse, devido as suas possibilidades tecnológicas. A zeína é uma proteína extraída a partir das sementes do milho, que possui características promissoras para o desenvolvimento de curativos, tais como alta versatilidade, biodegradabilidade, biocompatibilidade e a capacidade de carrear e melhorar a atividade e estabilidade de fármacos. Entretanto, devido a suas propriedades mecânicas limitadas, o seu uso no manejo de feridas ainda é escasso. Como forma de contornar este problema, a sua modificação e funcionalização com agentes reticulantes tem sido explorada para aprimorar as suas propriedades tecnológicas e abordagens terapêuticas.

Paralelamente, o ácido elágico, polifenol encontrado em frutos de diferentes espécies, como o morango e a romã, apresenta diversas atividades biológicas importantes, dentre as quais: antimicrobiana, antioxidante, antienzimática, cicatrizante e anti-hemorágica. Sendo assim, torna-se um bioativo promissor em diversos alvos no âmbito do tratamento de feridas.

Diante do exposto, o desenvolvimento de esponjas de zeína funcionalizadas com glicose carregadas com ácido elágico torna-se uma estratégia para superar a limitada solubilidade deste bioativo em meio aquoso, bem como, permitir a obtenção de curativos inteligentes capazes de absorver o exsudato, promover um ambiente úmido que auxilie a regeneração da pele e prover a liberação controlada *in situ* do princípio ativo, oferecendo uma opção custo-efetiva, funcional, biocompatível e biodegradável para o tratamento de feridas.

2.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver esponjas a base de zeína funcionalizadas com glicose e carregadas com ácido elágico para o tratamento de feridas.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

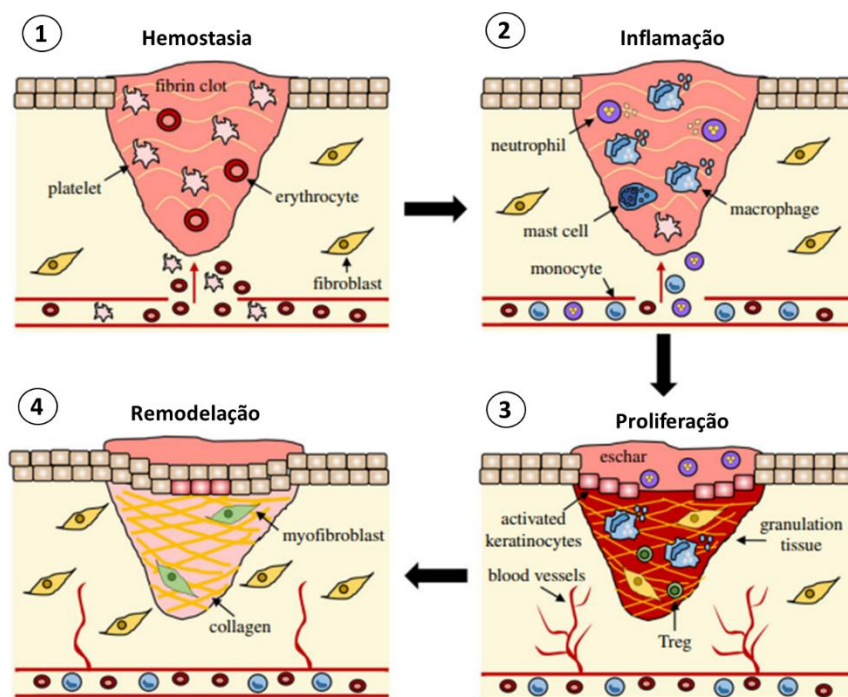
- a) Desenvolver e avaliar a funcionalização de esponjas de zeína com glicose;
- b) Preparar esponjas à base de zeína carregadas com ácido elágico;
- c) Realizar a caracterização morfológica, química, físico-química e funcional das esponjas desenvolvidas;
- d) Analisar a interação entre zeína, ácido elágico e glicose *in silico*;
- e) Analisar o potencial irritativo das esponjas.

3.1 FERIDAS

As feridas são definidas como a ruptura na pele resultante de trauma ou condições médicas/fisiopatológicas, podendo ultrapassar o tecido celular subcutâneo, alcançando em alguns casos os músculos, tendões e ossos (Smaniotto *et al.*, 2010). A classificação dos tipos de feridas pode variar de acordo as características do leito da ferida, conteúdo bacteriano, presença de exsudato, profundidade e tempo de cicatrização (Abazari *et al.*, 2022).

Quanto ao tempo de cicatrização, as feridas são classificadas em agudas e crônicas. As feridas agudas são definidas como aquelas que seguem o processo normal e contínuo de cicatrização da pele, passando pelas etapas de: inflamação, proliferação e remodelação (Figura 1), e em até 12 semanas estão cicatrizadas (Wilkinson; Hardman, 2020). Por outro lado, as feridas crônicas não seguem o processo de cicatrização de forma adequada, resultando no prolongamento da fase de inflamação e atraso nas fases de proliferação e remodelamento, portanto, geralmente a cicatrização acontece de forma tardia, acima de 12 semanas (Falanga *et al.*, 2022).

Figura 1 - Estágios do processo de cicatrização de feridas.



Fonte: Adaptado de Wilkinson e Hardman, (2020).

1) A hemostasia marca o início da reparação da ferida, na qual um tampão plaquetário impede a perda de sangue e uma matriz preliminar de fibrina é formada. **2)** A inflamação tem como objetivo remover detritos e prevenir infecções, iniciando-se com o influxo de neutrófilos, promovido pela liberação de histamina por mastócitos. **3)**

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Na fase proliferativa, queratinócitos migram para fechar o espaço da ferida, vasos sanguíneos se reformam por meio da angiogênese e fibroblastos substituem o coágulo inicial de fibrina por tecido de granulação. 4) A matriz depositada é remodelada ainda mais pelos fibroblastos, vasos sanguíneos diminuem, e os miofibroblastos promovem a contração geral da ferida.

Estima-se que quase um bilhão de pessoas sofrem com feridas agudas e crônicas em todo o mundo. Este número se traduz em enormes despesas financeiras (Raziyeva *et al.*, 2021), o que pode ser comprovado pelo aumento crescente no mercado global de produtos para o tratamento de feridas, que foi de cerca de US\$ 12 bilhões em 2020 e deverá atingir 18,7 bilhões de dólares até 2027 (Sen, 2021).

Quando não tratadas adequadamente, as feridas tornam-se porta de entrada para microrganismos, especialmente as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, que se encontram dentre as espécies patogênicas mais encontradas nas feridas infectadas. A cepa *P. aeruginosa*, inclusive, consta no “Relatório sobre ameaças à resistência aos antibióticos” de 2019 (Li *et al.*, 2021), sendo considerada como uma das superbactérias multirresistentes que causou a maioria dos casos de morte em hospitais nos Estados Unidos (Boxberger *et al.*, 2021).

Diante disso, o cuidado de feridas torna-se delicado especialmente em pacientes diabéticos, com doenças circulatórias, idosos e pacientes com doenças genéticas, que estão predispostos à cicatrização anormal de feridas, levando com facilidade a sua cronificação. Embora estejam disponíveis alguns protocolos de cuidado para o tratamento de feridas, estes são laboriosos e parcialmente eficazes, sendo necessário o desenvolvimento de alternativas mais eficazes para o tratamento dos variados tipos de feridas (Rodrigues *et al.*, 2019).

3.2 CURATIVOS DE FERIDAS

Dentre as estratégias de cuidado das feridas, os curativos têm como função básica fornecer uma barreira protetora para prevenir a contaminação microbiana e absorver o exsudato (Vowden; Vowden, 2017). Os curativos convencionalmente utilizados à base de gaze e algodão, são materiais de baixo custo e que oferecem primordialmente proteção física. Estes, no entanto, possuem benefícios limitados em relação a cicatrização de feridas e a prevenção de infecções, pois requerem trocas frequentes, o que causa desconforto e dor ao paciente, não possuem propriedades mecânicas ideais e nenhuma atividade farmacológica associada (Shi *et al.*, 2020).

3 REFERENCIAL TEÓRICO

Algumas características são importantes para uma cobertura ideal, sendo elas: a capacidade de fornecer um ambiente úmido, com transmissão controlada de vapor de água e capacidade de absorção de exsudatos. Estas devem ainda proteger a ferida contra outros traumas, apresentar propriedades mecânicas semelhantes ao local de aplicação, prevenir a contaminação microbiana, ser fácil de aplicar e remover sem causar traumas no leito da ferida, e quando possível, ser esteticamente aceitáveis (Nuutila; Eriksson, 2021).

Dentre todas as propriedades destacadas, a característica mais importante para um curativo é a sua capacidade de retenção de umidade, uma vez que um ambiente com umidade adequada é propício para melhorar a cicatrização da ferida, promovendo uma re-epitelização mais rápida, devido ao favorecimento às atividades enzimáticas, do fator de crescimento epidérmico e a deposição de colágeno para a promoção da regeneração cutânea (Ahmad, 2023). Neste sentido, a busca por curativos funcionais e que ajudem no processo de cicatrização tornou-se alvo de diversos estudos ao longo dos últimos anos.

3.3 POLÍMEROS UTILIZADOS EM COBERTURAS DE FERIDAS

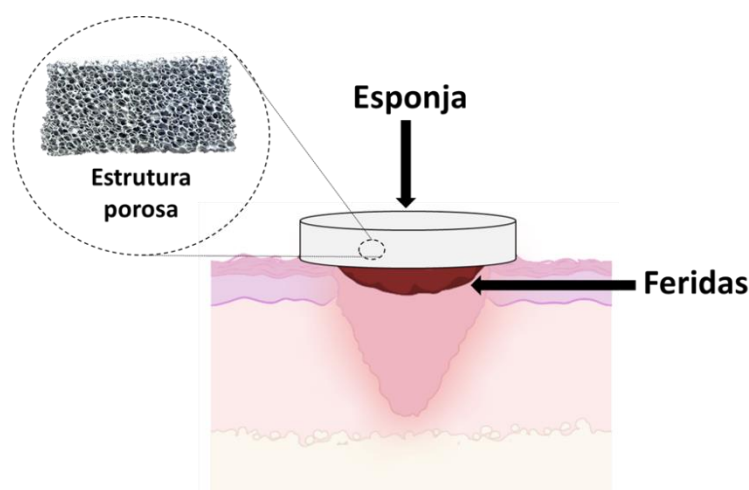
Atualmente, os polímeros constituem a base de importantes produtos industriais. O seu incremento e diversificação produtiva estão associados a necessidade de substituir/melhorar materiais convencionais (Stoica; Chircov; Grumezescu, 2020). Dentre as suas propriedades funcionais mais valoradas, encontram-se: alta resistência a degradação, flexibilidade, elasticidade, baixa temperatura de processamento e baixa reatividade. Devido a essas características e por serem baratos e práticos, os materiais poliméricos vêm substituindo gradativamente outros materiais (Silva; Rabelo, 2017).

Curativos poliméricos podem ser derivados de produtos naturais, sintéticos ou semissintéticos e apresentam-se como plataforma favorável para compor sistemas de liberação controlada de fármacos, fatores de crescimento e outros agentes terapêuticos nas proximidades das feridas para melhorar o processo cicatricial (Ahmad, 2023). Os polímeros naturais são os mais usados para aplicações biomédicas, pois possuem vantagens sobre os polímeros sintéticos, sendo as mais destacadas a sua biodegradabilidade e biocompatibilidade com a matriz extracelular, as quais tornam estes produtos mais seguros para o uso no tratamento de feridas (Deng *et al.*, 2022; Gobi *et al.*, 2021).

3.3.1 Esponjas poliméricas

No que se refere ao tratamento de feridas, os polímeros são geralmente utilizados na composição de curativos de base sólida, como hidrogéis, filmes e esponjas. A estrutura porosa das esponjas melhora a permeabilidade da matriz e promove a difusão de nutrientes e fármacos (Zhou *et al.*, 2021). Além disso, a sua estrutura porosa (Figura 2) favorece a captação de exsudatos, a difusão e liberação controlada de fármacos, mantendo um ambiente úmido e propício para cicatrização (Xia *et al.*, 2020). As suas multicamadas e porosidade controlada ajudam a prevenir que bactérias e o oxigênio entrem em contato com o leito da ferida, proporcionando uma barreira frente às infecções (Bakr *et al.*, 2021).

Figura 2 - Representação esquemática da aplicação tópica das esponjas poliméricas no leito das feridas.



Fonte: Autoria própria (2025).

Recentemente, algumas esponjas baseadas em polímeros naturais ou sintéticos têm sido propostas (Feng *et al.*, 2019). Um exemplo são as esponjas de gelatina, as quais demonstraram resultados promissores quanto a capacidade de liberação do ativo mupirocina (Singaravelu *et al.*, 2016), alta capacidade de absorção de líquidos e boa biocompatibilidade (Ye *et al.*, 2019). Ademais, em estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa foram desenvolvidas esponjas de Gelatina:Gantrez® carregadas com ácido elágico com propriedades físico-química e biológicas favoráveis para aplicação como curativos, incluindo bioadesividade, alta capacidade de absorção de água, baixa solubilidade e atividade antibacteriana frente a biofilmes de *P. aeruginosa* e *S. aureus* (Corrêa; Tavares; Sousa, 2024).

Além do polímeros citados, outros materiais como a quitina (Zheng *et al.*, 2022), a quitosana (Xia *et al.*, 2020) e o poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (Sousa *et al.*, 2020) têm sido utilizados na composição de esponjas para aplicações biomédicas. No entanto, a zeína, um polímero biocompatível e biodegradável, ainda tem sido pouco explorada neste tipo de formulação.

3.3.2 Zeína

A zeína é uma proteína obtida a partir do endosperma das sementes de milho (*Zea mays* Linn.) (Zhang *et al.*, 2016). Possui caráter anfifílico, com estrutura primária constituída por mais de 50% dos resíduos de aminoácidos hidrofóbicos, entre eles a leucina (20%), prolina (10%) e alanina (10%), intercaladas com um teor relativamente alto (21%-26%) de glutamina (aminoácido hidrofílico) (Corradini *et al.*, 2014). Devido à alta presença desses aminoácidos apolares, a zeína é insolúvel em água e etanol puros, sendo solúvel em etanol aquoso, acetona aquosa e solução aquosa alcalina (Kasaai, 2018). Além disso, é um dos biopolímeros não solúveis em água aprovado para uso oral pela *Food and Drug Administration* (Patel; Velikov, 2014).

A zeína é biodegradável, biocompatível, apresenta alta resistência ao calor, a abrasão e a umidade, e por isso tem ganhado bastante destaque na composição de embalagens para indústria alimentícia (Demir *et al.*, 2017). Já na indústria farmacêutica tem sido utilizada no recobrimento de formas sólidas devido a sua capacidade de filmogênica (Lan *et al.*, 2023). Diante das suas características funcionais, tem sido empregada de maneira versátil na composição de novos sistemas de liberação de fármacos, de forma a melhorar a estabilidade, o acúmulo de ativos no local de ação e a sua efetividade em diferentes atividade biológicas (Araujo *et al.*, 2021; Tavares *et al.*, 2020; Vale *et al.*, 2022).

No que tange ao manejo de feridas, a zeína sob a forma de “*scaffolds*” carregados com o sesquiterpeno, α -Bisabolol, melhorou a contração das lesões em um modelo de cicatrização *in vivo*, auxiliando no processo cicatricial (El-Lakany *et al.*, 2019). Filmes de quitosana/zeína, apresentaram atividade antibacteriana promissora frente à *S. aureus* e *P. aeruginosa* (Tavares *et al.*, 2023, 2020) enquanto que sob a forma de nanopartículas carregadas com ácido elágico apresentaram efeito anti-inflamatório e protetor sobre a matriz extracelular, ausência de atividade hemolítica e citotoxicidade limitada frente aos queratócitos humanos. Estas

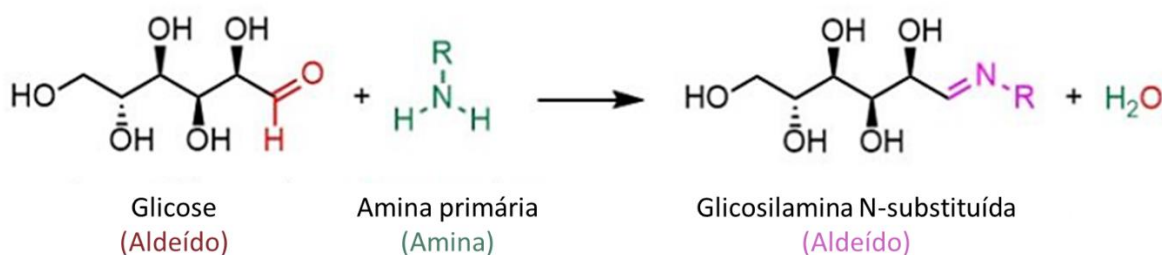
3 REFERENCIAL TEÓRICO

propriedades em conjunto auxiliariam no processo de cicatrização de feridas (Tavares *et al.*, 2023). Sob a forma de membranas com bicamada à base de zeína para liberação controlada de gentamicina foram encontradas propriedades mecânicas adequadas, associadas a atividade antimicrobiana e ausência de toxicidade (Kimna *et al.*, 2019).

Mesmo possuindo diversas características satisfatórias, a zeína apresenta propriedades mecânicas deficientes e por conta disso tem sido utilizada principalmente em combinação sob a forma de blendas e/ou com agentes reticulantes para formar materiais com propriedades funcionais melhoradas (Pérez-Guzmán; Castro-Muñoz, 2020). O uso de agentes reticulantes contribui para modular a hidrofobicidade da superfície da zeína, tornando-a mais propícia a carrear e liberar de maneira adequada os princípios ativos incorporados, atendo-se ainda ao fato de não inibir a adesão celular (Tortorella *et al.*, 2021).

Uma alternativa ao uso de reticulantes tóxicos, como o glutaraldeído, é a sua substituição pela glicose, que através da reação de Maillard (Figura 3) entre os seus grupos carbonila e os grupos amina das proteínas, poderia resultar em propriedades melhoradas (Deng *et al.*, 2019). A associação da zeína à glicose poderia não apenas permitir a reticulação do material, mas também alterar a conformação e interação da proteína com os ativos, resultando em um material com propriedades funcionais diferenciadas (Siimon *et al.*, 2014).

Figura 3 – Representação simplificada da Reação de Maillard.



Fonte: Autoria própria (2025).

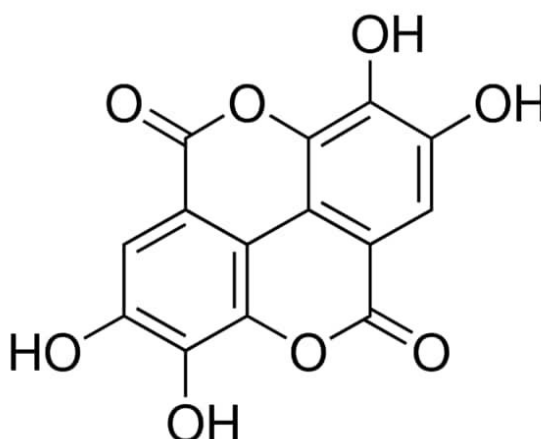
Além disso, a utilização da glicose pode ajudar na cicatrização de feridas, através do efeito osmótico local que promove a formação de tecido de granulação, auxilia na redução do edema, diminui o pH da ferida, aumentando assim o efeito bacteriostático e reduz a atividade de água disponível, a qual é necessária para o crescimento da maioria dos micro-organismos bacterianos (Biswas *et al.*, 2010). Apesar disso, são poucos os estudos que avaliam a eficácia

da glicose no tratamento de feridas, sendo necessário mais pesquisas que comprovem o seu efeito.

3.4 ÁCIDO ELÁGICO

O ácido elágico (Figura 4) pertence à classe dos polifenóis extrativos (elagitaninos) amplamente difundidos entre as dicotiledôneas. É encontrado em frutos de diferentes espécies como o morango e a romã (Ceci *et al.*, 2016) e tem despertado grande interesse, por conta das atividades biológicas que lhe têm sido atribuídas, dentre as quais: atividade antimicrobiana, antioxidante (Tavares *et al.*, 2021), antienzimática, cicatrizante (Al-Obaidi *et al.*, 2014; Tavares *et al.*, 2023), fotoprotetora (Ríos *et al.*, 2018) e anti-hemorrágica (Gopalakrishnan *et al.*, 2014).

Figura 4 – Representação esquemática do ácido elágico.



Fonte: Autoria própria (2025).

Apesar de suas propriedades biológicas promissoras, este bioativo possui baixa hidrosolubilidade e baixa biodisponibilidade, sendo importante a busca por estratégias que superem tais limitações (Sharifi-Rad *et al.*, 2022). Nesse sentido, Tavares *et al.* (2020) desenvolveram um filme polimérico carregado com ácido elágico que apresentou atividade antibacteriana, sendo uma opção terapêutica para prevenir/tratar infecções cutâneas e auxiliar na recuperação da pele. Neste estudo, porém, os autores descreveram que apesar da função barreira, houve uma liberação limitada em tempo hábil. Em um estudo posterior (Tavares *et al.*, 2023), o mesmo autor conseguiu aumentar substancialmente a liberação do ativo, ao modificar os filmes com a incorporação de gelatina, os quais demonstraram além de uma liberação controlada e substancialmente maior, efeitos mecânicos aperfeiçoados, uma atividade

3 REFERENCIAL TEÓRICO

antimicrobiana relevante frente a *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *Candida albicans*, assim como um destacado efeito cicatrizante *in vivo*.

Devido a sua notória atividade antioxidante, o ácido elágico foi incorporado em “*scaffolds*”, estruturas tridimensionais e porosas que permitem o suporte e crescimento de um tecido corporal, de forma a melhorar a sua liberação sustentada e proporcionar um microambiente para superar o estresse oxidativo e auxiliar na cicatrização de feridas (Shaik; Kowshik, 2019). Sob a forma de pomada, o ácido elágico também demonstrou grande capacidade de melhorar o condicionamento cutâneo e promover a cicatrização de feridas em ratos (Primarizky; Yuniarti; Lukiswanto, 2017). Além disso, no estudo de Vale et al. (2020) não houve sinais claros de toxicidade relacionados ao seu uso por via oral em camundongos, no qual, foi constatado ausência de efeito genotóxico e ainda, a presença de importante efeito antigenotóxico.

Desta forma, o seu uso em sistema de liberação de fármacos apresenta-se como uma estratégia promissora frente às limitações do seu uso sob a forma livre ou em formas farmacêuticas convencionais, somando as propriedades biológicas aportadas por este bioativo com as características próprias dos diferentes sistemas carreadores (Evtuguin; Magina; Evtuguin, 2020).

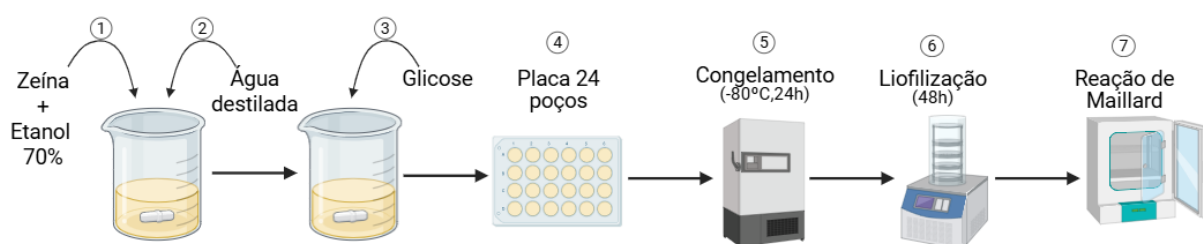
4.1 MATERIAL

Foram utilizados zeína e ácido elágico (pureza $\geq 95\%$) adquiridos da empresa Sigma-Aldrich (St. Louis, Estados Unidos), glicose anidra da Dinâmica Química (São Paulo, Brasil) e água destilada. Os demais reagentes são de grau analítico e foram utilizados conforme as recomendações dos provedores.

4.2 PREPARO DAS ESPONJAS DE ZEÍNA FUNCIONALIZADAS COM GLICOSE

Inicialmente foram testadas diferentes concentrações de zeína (entre 2,5 e 15% p/v) e glicose (entre 1,25 e 7,5% p/v) para avaliar o efeito de ambos os compostos nas características morfofuncionais das esponjas obtidas. A solução de glicose foi adicionada a solução hidroetanólica de zeína sob agitação constante. Após esse período, a mistura foi congelada em ultrafreezer -80°C (Coldlab modelo CL374-80V) durante 24 h, sendo em seguida liofilizadas (Liofilizador Liotop, modelo K105) por um período de 48h, conforme ilustrado na Figura 5. Após obtidas, as esponjas foram transferidas para a estufa e mantidas a 120°C por 2h, para promover a reação de Maillard, conforme metodologia previamente utilizada por Kirdponpattara *et al.* (2017) em esponjas de gelatina. Foram selecionadas dentre as formulações obtidas, aquelas com características físicas e físico-químicas mais satisfatórias para incorporação do ácido elágico.

Figura 5 - Obtenção das esponjas de zeína funcionalizadas com glicose.



Fonte: Autoria própria (2025).

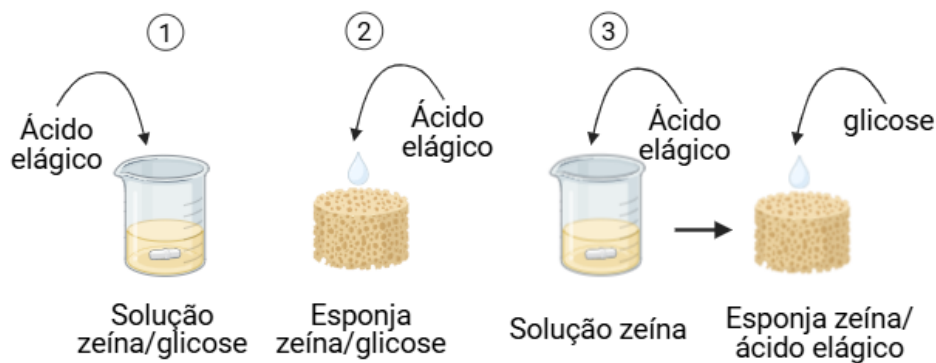
(1) Preparação de solução hidroetanólica de zeína. (2) Adição gota a gota de água destilada, sob agitação constante. (3) Adição da solução aquosa de glicose. (4) Adição de 3 mL da mistura em cada poço da placa. (5) Congelamento das amostras a -80°C por 24h. (6) Liofilização das amostras por 48h. (7) Reação de Maillard a 120°C por 2h.

4.2.1 Incorporação do ácido elágico

A formulação contendo 5% de zeína e 2,5% de glicose ($Z_{5\%}G_{2,5\%}$) foi selecionada para incorporação do ácido elágico devido ao seu maior grau de consolidação, homogeneidade, melhores resultados nos ensaios de sorção, solubilidade e estabilidade na presença de glicose.

Inicialmente foram testadas três formas de incorporação do ácido elágico (a 0,04% p/v) às esponjas (Figura 6): 1) adicionando-o sob agitação após a homogeneização da solução de zeína e glicose; 2) adicionando-o na superfície da esponja contendo zeína/glicose já liofilizada e 3) adicionando-o sob agitação junto à solução de zeína, submetido à liofilização e por fim, adicionando a glicose na superfície da esponja liofilizada. O método 3) foi selecionado pois foi capaz de formar esponjas homogêneas, no método 1) as esponjas não consolidaram e no 2) a esponja se dissolveu.

Figura 6 - Incorporação do ácido elágico às esponjas de zeína.



Fonte: Autoria própria (2025).

Desta forma, a solução de glicose à 2,5% (p/v) foi adicionada na superfície das esponjas de zeína e ácido elágico previamente liofilizadas. Após a absorção, estas foram submetidas a reação de Maillard à 120°C durante 2h. Para diferenciar das demais formulações, esta esponja foi nomeada como $Z_{5\%}EAG_{2,5\%}M$. Para fins de comparação também foi preparada uma formulação carregada com ácido elágico, no entanto, sem glicose ($Z_{5\%}EA$), conforme o método c) descrito acima.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DAS ESPONJAS DESENVOLVIDAS

4.3.1 Avaliação qualitativa

A avaliação qualitativa foi realizada a partir da observação em estereomicroscópio binocular (Lumen Série 3905), considerando a uniformidade, maleabilidade, resistência e solubilidade das esponjas obtidas.

4.3.2 Espessura das esponjas

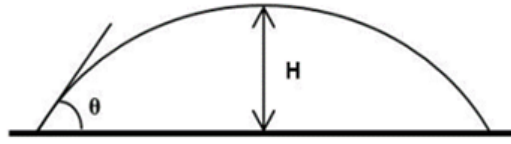
A espessura é um parâmetro importante para as coberturas, pois garante a distribuição uniforme dos fármacos e a aderência na superfície aplicada, garantindo ainda propriedades mecânicas adequadas. A espessura das esponjas (em mm) foi obtida com o auxílio de um paquímetro digital (ZAAS Precision, Brasil) através de seis medições ao longo da extensão de cada unidade. O teste foi realizado em 6 unidades e o resultado foi expresso como média $\pm$ desvio padrão.

4.3.3 Ângulo de contato e velocidade de captação de água

A hidrofobicidade das esponjas foi mensurada através da análise do ângulo de contato (Figura 7) realizada de acordo com metodologia previamente utilizada por de Sousa et al. (2012). Uma gota de 25 μ l de água ultrapura foi depositada na superfície das esponjas a 25°C, sendo registradas as imagens com uma câmera fotográfica digital (Samsung® modelo WB250F). O ângulo de contato foi medido utilizando o programa Measure TM 2.0 (C Thing Software, EUA). Superfícies com ângulo de contato maior que 90° são consideradas hidrofóbicas, enquanto menor que 90° são consideradas hidrofílicas (Siddiqui *et al.*, 2018).

No mesmo experimento também foi verificada a capacidade de captação de água através da variação na altura da gota formada (mm) em função do tempo: 15, 30, 45 e 60 s, medida através do programa AutoCAD (Autodesk, EUA). Foram realizadas 6 medições para cada formulação ensaiada.

Figura 7 - Representação esquemática da determinação do ângulo de contato e da velocidade de captação de água. Θ = ângulo de contato e H=altura da gota.



Fonte: Autoria própria (2025).

4.3.4 Sorção e solubilidade

Tendo em vista que a aplicação das esponjas obtidas na forma de biomaterial envolve o contato com fluídos biológicos, tais como a necessidade de captação de exsudato, o estudo relativo à capacidade de absorção e solubilidade em água mostra como essas propriedades podem sofrer influência através das modificações na composição das esponjas.

Para determinar a capacidade de absorção de água e solubilidade das esponjas, as mesmas foram inseridas em água purificada a 37°C e avaliadas ao longo do tempo, conforme metodologia utilizada por Sousa et al. (2020). Três amostras de cada formulação foram pesadas (m_i), sendo em seguida transferidas para 15 ml de água e mantidas nesta condição durante 4 dias. Após esse período, as esponjas foram removidas do meio e o excesso de líquido retirado cuidadosamente com papel absorvente, sendo novamente pesadas (m_{fu}) para determinar a capacidade de absorção de cada esponja, conforme a equação 1.

$$\text{Capacidade de absorção (\%)} = \frac{(m_{fu} - m_i)}{m_i} \times 100 \quad (1)$$

Onde m_{fu} = massa da esponja úmida (g) e m_i = massa inicial da esponja (g).

Após a pesagem, as esponjas foram colocadas em estufa a 70°C até atingir peso constante, conforme metodologia de Matick et al. (2019). Para alcançar essa condição, a variação entre duas pesagens consecutivas não deveria superar 0,0001 g. Em seguida, as esponjas foram novamente pesadas (m_f) para determinação da solubilidade, de acordo com a equação 2.

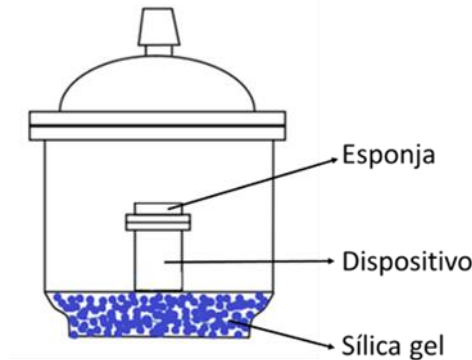
$$\text{Solubilidade (\%)} = \frac{(m_i - m_f)}{m_i} \times 100 \quad (2)$$

Onde m_f = massa final da esponja (g) e m_i = massa inicial da esponja (g)

4.3.5 Permeabilidade ao vapor de água (PVA)

O ensaio de permeabilidade ao vapor de água (PVA) consiste em determinar a taxa de transmissão de vapor de água por unidade de área através de um material, de espessura conhecida, induzida por um gradiente de pressão entre duas superfícies, sob condições de umidade e temperatura controladas. A PVA foi determinada de acordo com o método padrão E96-66 descrito pela *American Society of Testing Materials* (ASTM) (ASTM E-96, 1995). Inicialmente, 10 ml de água foram depositados em dispositivos de vidro adaptados de modo preciso ao diâmetro das esponjas. Desta forma, esta abertura tornou-se a única possibilidade de passagem do vapor de água (Figura 8). Em seguida, os dispositivos foram pesados e armazenados em dessecador contendo sílica gel a 32°C, sendo estes pesados a cada 24h por 5 dias. A sílica gel foi substituída diariamente após cada pesagem.

Figura 8 - Representação esquemática do ensaio de permeação ao vapor de água.



Fonte: Autoria própria (2025).

As alterações na massa dos dispositivos foram plotadas em função do tempo obtendo-se um modelo de regressão linear. O coeficiente angular foi então determinado e a transmissão de vapor de água (TVA) calculada conforme a equação 3.

$$\text{Transmissão de vapor de água} = \frac{g}{t} \times A \quad (3)$$

Onde g/t = coeficiente angular e A = área de permeação (m^2).

Em seguida, foi calculada a PVA conforme a equação 4.

$$\text{Permeabilidade a vapor de água} = \frac{TVA \times X}{\Delta P} \quad (4)$$

Onde X = Espessura média das esponjas (mm), ΔP = diferença da pressão de vapor entre o ambiente contendo sílica (0 kPa a 32°C) e água pura (4,76 kPa a 32°C).

4.3.6 Análise por Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

A morfologia superficial e interna das esponjas foi examinada em microscópio eletrônico de varredura (TM3030 Plus, Hitachi, Japão). As imagens foram registradas em diferentes aumentos (40 - 200x) e processadas com o software próprio do equipamento.

4.3.7 Ensaio de liberação

As esponjas (Z_{5%}EA e Z_{5%}EAG_{2,5%}M) foram avaliadas quanto a liberação de ácido elágico ao longo de 10 dias. Também foi utilizada a esponja Z_{5%}, desprovida de fármaco com o objetivo de minimizar qualquer interferência da zeína na absorbância das amostras. As mesmas foram inseridas em 3 ml de tampão PBS (pH 7,4) em placas de 24 poços à 37°C e mantidas sob agitação suave nessa condição durante 10 dias. Uma alíquota de 1 ml de cada poço foi coletada a cada 24h até o quarto dia. Em seguida, as coletas foram espaçadas a cada dois dias até o último dia de ensaio, sendo os volumes repostos com PBS fresco. A quantificação do ácido elágico nas amostras coletadas foi determinada espectrofotometricamente (LAMBDA 35, PerkinElmer, EUA) a $\lambda = 280$ nm, através da seguinte curva de calibração $y = 0,0872x + 0,0471$, $R^2 = 0,994$. O perfil de liberação das amostras foi ajustado aos seguintes modelos matemáticos: Zero ordem, Primeira ordem, Segunda ordem, Logistic, Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas, Weibull, Gompertz, Peppas-Sahlin, Kopcha e Makoid-Banakar, através do software Origin® 9.0.

Por último, foi calculada a eficácia de dissolução das amostras, que é definida como a área sob a curva de dissolução até um tempo específico, expressa como uma porcentagem da área de um retângulo correspondente a 100% de dissolução no mesmo intervalo de tempo (Muhamad *et al.*, 2025), através da equação 5.

$$DE = \frac{\int_0^t y dt}{y_{100} \times t} \times 100 \quad (5)$$

Onde $\int_0^t y dt$ representa a área sob a curva de dissolução (AUC) até o tempo t , onde y_{100} é o valor máximo de dissolução (geralmente a porcentagem do fármaco liberado no equilíbrio), e t é o tempo total do teste de dissolução.

4.4 DOCKING MOLECULAR

Um estudo de docking molecular foi conduzido com o objetivo de compreender o efeito da presença de glicose e ácido elágico na formação e no comportamento de esponjas de zeína. Na primeira etapa, foram realizadas simulações de acoplamento molecular para avaliar e prever a possível interação entre a proteína e os dois ligantes, explorando seus modos de ligação e o comportamento estrutural da zeína durante a formação das esponjas.

A estrutura tridimensional da zeína foi obtida a partir do banco de dados AlphaFold Protein Structure Database (código de acesso: Q946V4). A proteína foi preparada utilizando o software AutoDock Tools (Morris *et al.*, 2009), incluindo a adição de hidrogênios polares, remoção de moléculas de água cristalográficas e outras etapas apropriadas de preparação molecular. Os possíveis sítios de ligação da zeína foram identificados por meio da ferramenta Define Binding Site, implementada no Discovery Studio (Client BIOVIA, 2025), que classifica cavidades com base na topologia da superfície molecular e na participação de resíduos de aminoácidos chave. As estruturas químicas da glicose e do ácido elágico foram desenhadas no ChemDraw e posteriormente otimizadas por minimização de energia utilizando o campo de força MMFF94 no ChemDraw 3D, a fim de obter suas conformações mais estáveis. A Zeína, ácido elágico e glicose foram então convertidos para o formato PDBQT, utilizando o AutoDock Tools. As simulações de docking molecular foram realizadas com o AutoDock Vina.

Para comparar as propriedades eletrônicas de cada ligante e avaliar seu potencial reativo, cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT) foram conduzidos utilizando o funcional B3LYP (Becke, 3-parameter, Lee–Yang–Parr). O conjunto de base 6-311g(d,p) foi empregado para os cálculos, os quais foram realizados no programa GAUSSIAN 16 (Matin *et al.*, 2017).

A partir das estruturas otimizadas, foram obtidas as energias dos orbitais moleculares de fronteira HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital* – Orbital Molecular Ocupado de Maior Energia) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital* – Orbital Molecular Desocupado de Menor Energia), e calculada a diferença energética (ΔE), com o intuito de avaliar a reatividade eletrônica de cada molécula. Além disso, mapas de potencial eletrostático (MEP) foram gerados para visualizar as regiões eletronicamente ricas e deficientes de cada ligante, permitindo a identificação de possíveis sítios de interação nucleofílica e eletrofílica. Adicionalmente, com o objetivo de avaliar a afinidade mútua e a possível interação entre a glicose e o ácido elágico, foi construído um complexo molecular com base em DFT. A afinidade de interação entre as moléculas de ácido elágico e glicose foi determinada por meio do cálculo da energia de interação E_{int} , conforme proposto por Young (2004), utilizando a equação 6:

$$E_{int} = E_{Ellagic\ acid-Glucose} - (E_{Ellagic\ acid} + E_{Glucose}) \quad (6)$$

Onde $E_{Ellagic\ acid}$ representa a energia total do ácido elágico, $E_{Glucose}$ é a energia total da glicose e $E_{Ellagic\ acid-Glucose}$ corresponde à energia total do novo sistema complexo formado entre o ácido elágico e a glicose.

4.5 ENSAIO DE BIODERGRADAÇÃO

É cada vez mais indispensável avaliar o impacto ambiental dos resíduos de saúde, como forma de reduzir o acúmulo de material não-reutilizável e as consequências causadas por estes nos diferentes ecossistemas. Nesse contexto, a análise da biodegradação de materiais é fundamental não apenas para entender os efeitos desses resíduos sobre o meio ambiente, mas também para comparar a estabilidade das formulações ao longo do tempo. Diferentes metodologias têm sido empregadas com esse propósito. Assim, com base na metodologia proposta por Folino et al. (2023) foi realizado o ensaio de biodegradação em solo, uma vez que para o tipo de resíduo gerado supõe-se o seu descarte em aterros sanitários.

Inicialmente as amostras $Z_{5\%}$, $Z_{5\%}EA$ e $Z_{5\%}EAG_{2,5\%}M$ foram pesadas e então mantidas a uma profundidade de 0.05 – 0.15 m em um vaso contendo solo adubado obtido de fontes comerciais. As amostras foram pesadas nos tempos (1, 7, 14, 21, 28 e 35 dias), até não serem mais observadas variações na massa. Por fim, a porcentagem de biodegradação

foi calculada a partir da variação de massa das esponjas ao longo do tempo.

4.6 TESTE DA MEMBRANA CORIOALANTÓIDE (*Hen's Egg Test – Chorioallantoic Membrane – HET-CAM*)

O ensaio HET-CAM foi realizado conforme a metodologia descrita no protocolo ICCVAM *Recommended Test Methods* (NIH Publication nº 10, 2010) (ICCVAM, 2010), com pequenos ajustes. Para a realização do ensaio foram utilizados ovos fertilizados de galinha obtidos de fontes comerciais, com peso médio de 50,4 g. Inicialmente os ovos foram limpos e incubados por 9 dias à temperatura de $38,0 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (Chocadeira Golden, modelo C.G. 240 Madeira), sendo diariamente movimentados de forma manual.

No oitavo dia de incubação, os ovos foram posicionados na incubadora com a parte mais larga virada para cima, de forma a alinhar a câmara de ar com a membrana, sendo deixados por mais um dia na incubadora.

No nono e último dia de incubação a casca do ovo foi removida ao redor da câmara de ar com um disco giratório, evidenciando a membrana interna do ovo. Em seguida, esta foi umedecida com NaCl 0,9% p/v e então cuidadosamente removida para expor a membrana corioalantóide. As esponjas foram aplicadas diretamente sobre a superfície da membrana (Figura 9) e analisadas por 5 minutos quanto ao surgimento de hemorragia, lise e coagulação dos vasos sanguíneos em intervalos de tempo fixos de: 0,5, 2 e 5 minutos (Luepke, 1985).

Figura 9 – Esponja de zeína carregada com ácido elágico depositada sobre a superfície da membrana corioalantóide durante o ensaio HET-CAM.



Fonte: Autoria própria (2025).

4 MATERIAL E MÉTODOS

Após o tempo de contato, a superfície da membrana foi inspecionada e categorizada conforme descrito no Quadro 1. Conforme o tempo transcorrido são atribuídos pontos de acordo com o efeito observado (lise, hemorragia e coagulação), sendo estes somados para fornecer um único valor numérico que indica o potencial de irritação da substância-teste em uma escala com um valor máximo de 21.

Quadro 1 - Esquema de pontuação para o teste de irritação com o método HET-CAM.

Efeito	Score		
	0.5 min	2 min	5 min
Lise	5	3	1
Hemorragia	7	5	3
Coagulação	9	7	5

Fonte: ICCVAM (2010).

Uma substância é classificada como um irritante severo quando a sua pontuação é maior que 9 e irritante não severo quando menor que 9 (Rivero *et al.*, 2021). Como controle negativo foi utilizado o NaCl 0,9% p/v e como controle positivo, foi utilizado o tensoativo aniônico lauril sulfato de sódio 1% p/v, reconhecidamente irritante. Ambos os controles (300 µl) foram embebidos em papel de filtro cortado com o mesmo diâmetro das esponjas (1,5 mm) e submetidos ao mesmo protocolo de tratamento e análise. O teste foi realizado em triplicata e os resultados expressos em termos de média e desvio padrão.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

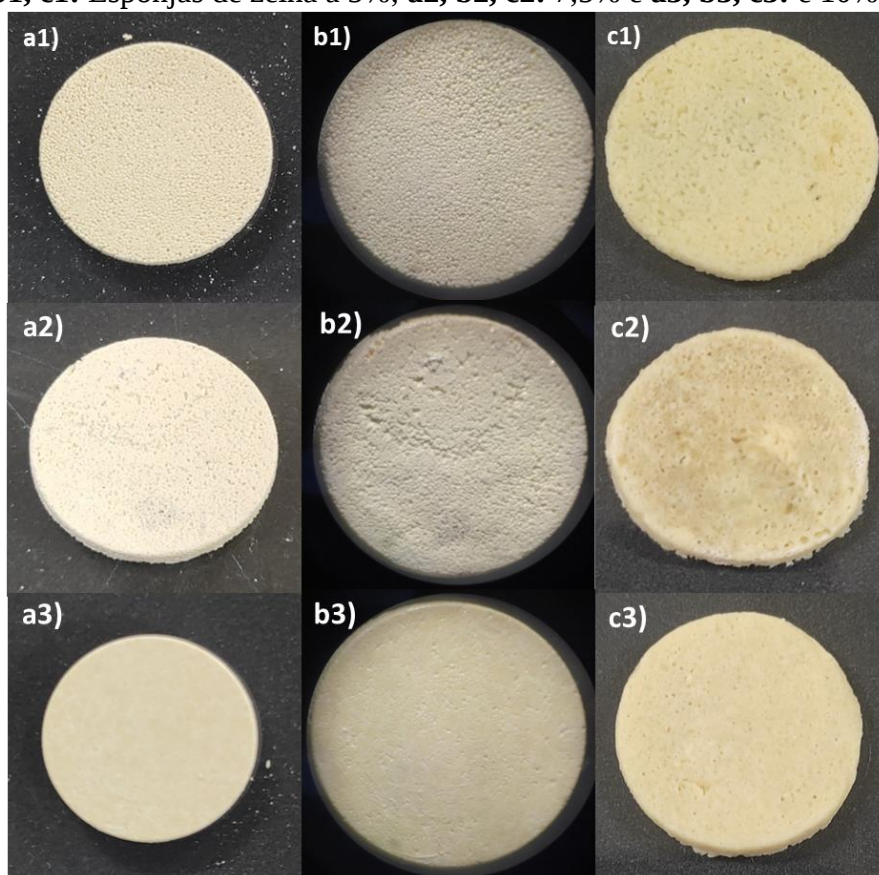
Os dados obtidos nos ensaios encontram-se expressos como média $\pm$ desvio padrão. Estes foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguido pelo teste de Tukey para efeito de comparação entre os pares, assumindo um nível de significância mínimo de $p < 0,05$. As análises foram realizadas através do software Graphpad Prism versão 8.0.

5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS ESPONJAS DE ZEÍNA FUNCIONALIZADAS COM GLICOSE

5.1.1 Avaliação Qualitativa

Testes preliminares foram realizados no intuito de determinar a melhor composição para obtenção das esponjas, visando a posterior incorporação do ácido elágico. Inicialmente, foram preparadas esponjas de zeína nas seguintes concentrações: 2,5%, 5%, 7,5%, 10% e 15% (p/v). As formulações de zeína 5%, 7,5% e 10% (p/v) (Figura 10) foram as que apresentaram melhor consolidação, resistência e homogeneidade.

Figura 10 – Esponjas de zeína: (a) Recém-preparadas e visualizadas sem preparo adicional, (b) visualizada a partir de estereomicroscópio binocular (Lumen Série 3905) e (c) após ensaio de sorção. **a1, b1, c1:** Esponjas de zeína a 5%; **a2, b2, c2:** 7,5% e **a3, b3, c3:** e 10%.



Fonte: Autoria própria (2025).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

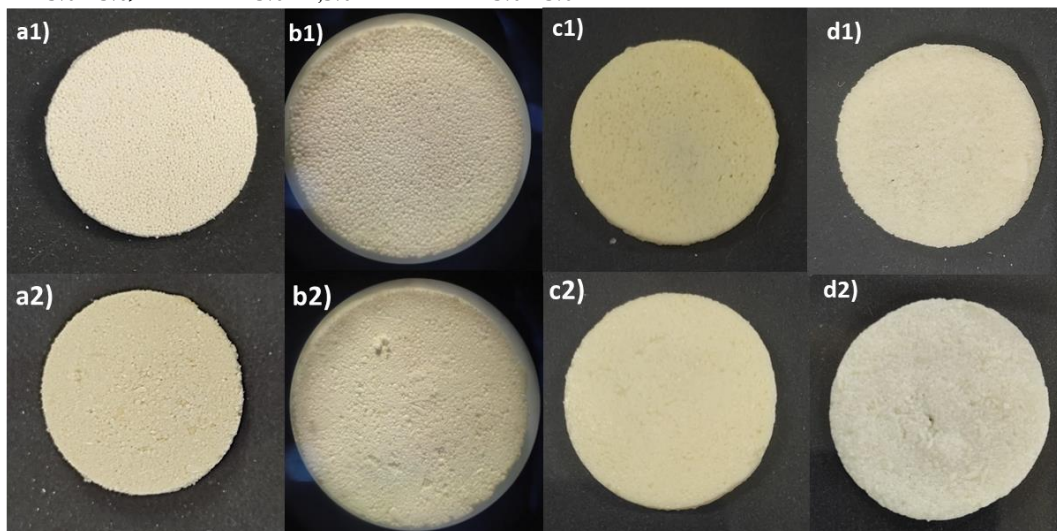
As esponjas obtidas apresentaram coloração amarelo claro, superfície homogênea e resistência adequada. A esponja de zeína 5% foi a que apresentou maior maleabilidade, possivelmente devido a menor concentração de zeína presente nesta formulação. Além disso, foi possível apreciar microporos na superfície das esponjas de zeína a 5% e 7,5%. Por outro lado, a esponja de zeína 10% apresentou uma superfície mais densa, que pode estar associada a maior concentração de zeína presente nesta formulação. De forma comparativa, filmes de zeína pura apresentam na sua estrutura muitas cavidades e vazios (Ghanbarzadeh *et al.*, 2007), sendo este um aspecto negativo na formação de filmes, o qual difere das esponjas, onde a presença de poros é uma de suas principais vantagens, que contribuirão para o seu desempenho funcional. Após serem inseridas em água a 25 e 37°C, as esponjas prontamente tornaram-se maleáveis e permaneceram íntegras após 3 dias. Este é um aspecto importante a ser analisado, visto que as coberturas devem ser capazes de manter-se íntegras quando em contato com a pele no decorrer do período de tratamento, facilitando assim a sua remoção e substituição adequada.

A esponja de zeína 5% foi selecionada para testar a incorporação de glicose em diferentes proporções: 1,25%, 2,5%, 5% e 7,5% (p/v). Em uma avaliação preliminar, as esponjas que continham glicose a 2,5% e 5% (p/v) apresentaram-se mais homogêneas e com melhor consolidação (Figura 11), sendo estas então submetidas a reação de Maillard, mediante aquecimento em estufa a 120°C durante 2 h. Em seguida, as mesmas foram testadas quanto sorção, solubilidade e permeabilidade ao vapor de água.

As esponjas de zeína/glicose apresentaram coloração amarelo claro e microporos na sua superfície, de modo semelhante às esponjas contendo somente zeína. Em contato com água a 25 e 37°C também se mantiveram íntegras e tornaram-se maleáveis, assim como as esponjas desprovidas de glicose.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 11 - Esponjas de zeína funcionalizadas com glicose: (a) Recém-preparadas, (b) superfície visualizada a partir de estereomicroscópio binocular (Lumen Série 3905) e (c) Após ensaio de sorção e (d) Submetidas a reação de Maillard após sorção. **a1, b1, c1:** Z_{5%}G_{2,5%}; **a2, b2, c2:** Z_{5%}G_{5%}; **d1:** M-Z_{5%}G_{2,5%} e **d2:** M-Z_{5%}G_{5%}.



Fonte: Autoria própria (2025).

5.1.2 Espessura das esponjas

Alguns parâmetros influenciam na espessura das esponjas poliméricas, como o método de fabricação utilizado, quantidade/volume de gel/solução e superfície de secagem (Ahmad, 2023). A espessura das esponjas preparadas encontra-se descrita na Tabela 1. O aumento da espessura entre as esponjas de zeína somente foi observado a partir da comparação das esponjas à 10% com as esponjas a 5% ($p < 0,05$), um efeito associado diretamente a maior carga de material sólido. Também foi possível constatar que a adição de glicose, quer seja a 2,5 ou a 5% p/v, não alterou a espessura das esponjas obtidas.

Tabela 1 - Composição, espessura e ângulo de contato das esponjas de zeína funcionalizadas com glicose (Média $\pm$ SD).

Amostras	Zeína (% p/v)	Glicose (%p/v)	Espessura (mm)	Ângulo de contato (°)
Z _{5%}	5,0	-	1,0 $\pm$ 0,05 ^a	<30 ^a
Z _{7,5%}	7,5	-	1,3 $\pm$ 0,17 ^{a,b}	38,12 $\pm$ 7,5 ^b
Z _{10%}	10,0	-	1,5 $\pm$ 0,18 ^b	42,87 $\pm$ 1,2 ^b
Z _{5%} G _{2,5%}	5,0	2,5	1,1 $\pm$ 0,18 ^{a,b}	<30 ^a
Z _{5%} G _{5%}	5,0	5,0	1,2 $\pm$ 0,30 ^{a,b}	<30 ^a

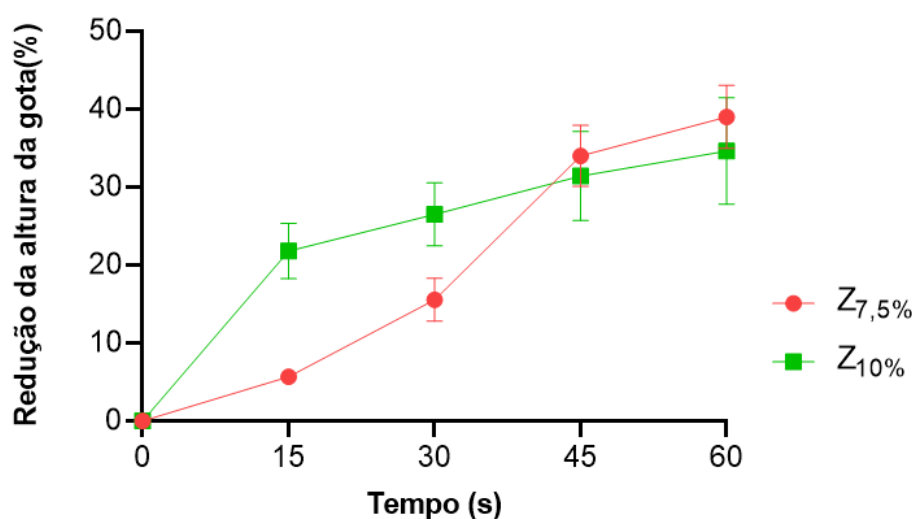
Os dados foram submetidos aos pares a análise de variância (ANOVA) com post-test de Tukey, sendo considerados significantes quando $p < 0.05$. Letras idênticas significam resultados semelhantes.

5.1.3 Ângulo de contato e velocidade de captação de água

As esponjas apresentaram uma superfície notoriamente hidrofílica. As esponjas Z_{7,5%} e Z_{10%} apresentaram ângulos de contato de 38,12° e 42,87°, respectivamente (Tabela 1). A zeína é altamente hidrofóbica, resultante da presença maioritária de aminoácidos apolares (prolina e glutamina), por conseguinte, espera-se que materiais contendo este polímero apresentem ângulo de contato próximo ou maior que 90°, como as nanofibras (Wan *et al.*, 2017) e filmes (Luís; Domingues; Ramos, 2019). Por outro lado, outros aspectos podem estar relacionados ao ângulo de contato, dentre estes, o solvente utilizado, a presença de agentes plastificantes (Sedlarikova *et al.*, 2022) e a porosidade da estrutura. Quanto maior a porosidade, mais rápido ocorre a absorção de água na superfície do material, o que corrobora com o ângulo de contato (< 30°) e a rápida absorção de água das esponjas de zeína a 5%, tanto com ou sem glicose (Tabela 1).

A Figura 12 demonstra a velocidade de captação de água das esponjas Z_{7,5%} e Z_{10%}, que após 1 min apresentaram comportamento semelhante na redução da altura da gota, este dado reforça a hidrofiliabilidade da superfície das formulações, que apresentaram ângulo de contato com valores aproximados. Devido a rápida absorção da água não foi possível mensurar a velocidade de captação de água nas formulações de zeína 5% com e sem glicose, assim como das unidades submetidas a reação de Maillard.

Figura 12 - Velocidade de captação de água das esponjas de zeína.



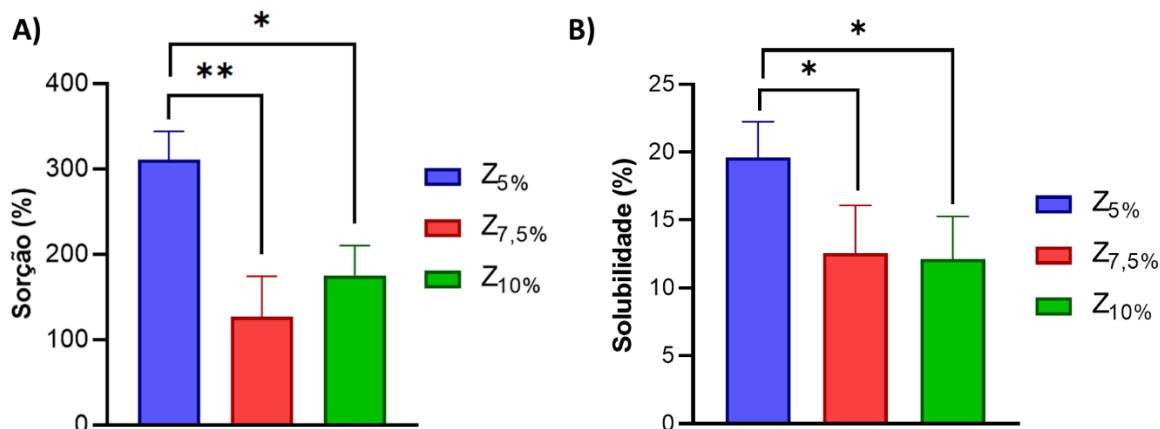
Fonte: Autoria própria (2025).

5.1.4 Sorção e Solubilidade

As coberturas modernas são caracterizadas por terem boa biocompatibilidade, degradabilidade e capacidade de absorção de água, sendo esta última uma propriedade importante no tratamento de feridas, pois ajuda a absorver exsudatos e controlar a umidade, evitando a proliferação de microrganismos (Shi *et al.*, 2020).

As esponjas de zeína (Figura 13) apresentaram uma capacidade de absorção de água, acima de 100%. A esponja Z_{5%} se destacou, alcançando um valor superior a 300%, significativamente maior do que os seus pares ($p < 0,05$). Isso possivelmente está relacionado a menor concentração de zeína presente nesta formulação, o que a torna comparativamente mais porosa, conforme apreciado macro e microscopicamente. A solubilidade da esponja Z_{5%} também foi maior que as demais, devido sua superfície mais hidrofílica, representada pelo ângulo de contato $< 30^\circ$ e também pela sua maior porosidade.

Figura 13 - Sorção (A) e Solubilidade (B) das esponjas de zeína.

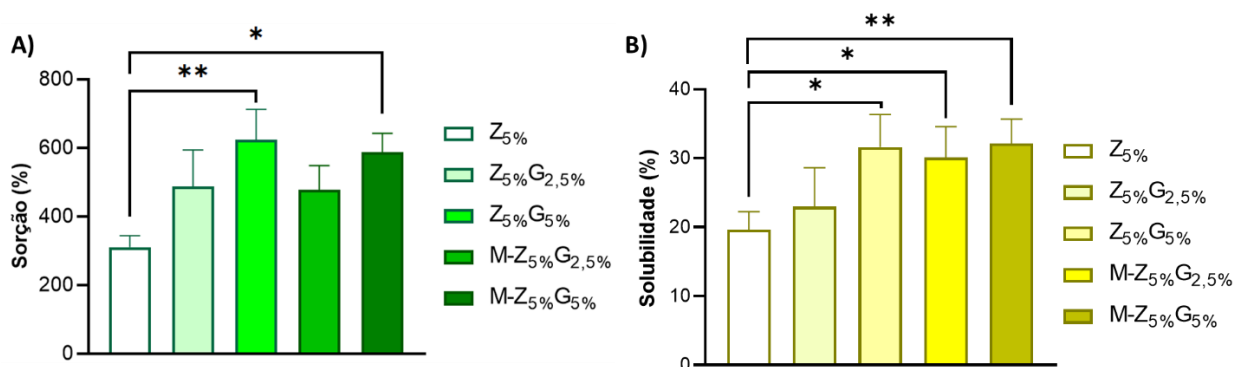


Os dados foram submetidos em pares à análise de variância (One-way ANOVA), e posteriormente ao teste de Tukey, sendo as diferenças consideradas significantes quanto $p < 0,05$ (*).

Foi realizada ainda a comparação da sorção e solubilidade da esponja Z_{5%} frente aos seus pares tratados com glicose e daquelas submetidas a reação de Maillard (M), conforme representado na Figura 14.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 14 - Sorção (A) e Solubilidade (B) das esponjas zeína funcionalizadas com glicose e submetidas a reação de Maillard.



Os dados foram submetidos em pares à análise de variância (One-way ANOVA), e posteriormente ao teste de Tukey, sendo as diferenças consideradas significantes quanto $p < 0,05$ (*).

As esponjas Z5%G5% e a M-Z5%G5% apresentaram uma capacidade de absorção de água cerca de duas vezes maior que a esponja Z5% ($p < 0,05$), que *per se* foi de 300%. Este aumento está possivelmente relacionado a presença da glicose a 5% (p/v), que devido a sua estrutura hidrofílica facilita a atração de água pelas esponjas. Estes dados corroboram com o trabalho de Zhang et al. (2022), no qual foram obtidas esponjas de quitosana/polivinilpirrolidona/zeína com elevada capacidade de absorção de água e sorção maior que 100%. Neste caso, as esponjas com maior quantidade de polivinilpirrolidona, um polímero solúvel em água, foram as que apresentaram maior sorção.

O aumento na sorção também se refletiu no incremento da solubilidade das esponjas contendo glicose. Todas as formulações, exceto a Z5%G2.5%, apresentaram um aumento estatisticamente significativo ($p < 0,05$) na solubilidade em comparação com a esponja Z5%. Ainda assim, a solubilidade dessas esponjas não ultrapassou os 50%, indicando uma capacidade limitada de dissolução em meio aquoso. Esta é uma propriedade importante para os curativos, de forma a permitir a integridade dos materiais quando em contato com fluidos biológicos, bem como, garantir a liberação adequada do fármaco para exercer o seu efeito terapêutico (Liang; He; Guo, 2021). A reação de Maillard não aumentou a capacidade de sorção ($p > 0,05$), nem tampouco a solubilidade ($p < 0,05$) das esponjas de zeína funcionalizadas com glicose, sendo, portanto, mantidas as suas características iniciais.

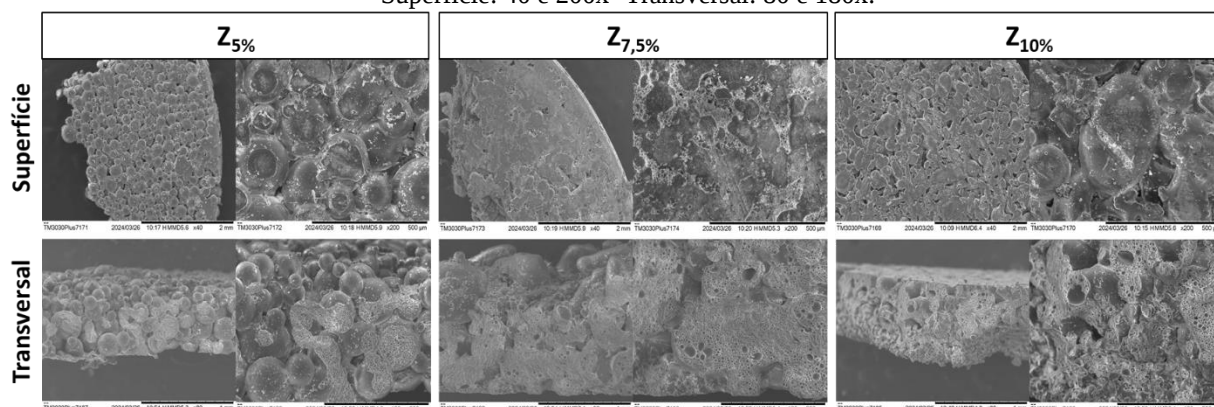
5.1.5 Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

Na análise por MEV foram apreciados o registro superficial e transversal das esponjas (Figuras 15 e 16). De forma geral, todas as composições apresentaram uma estrutura microporosa, característica esta que facilita a difusão aquosa, o que aumenta a capacidade de absorção e expansão dos materiais (Zhao *et al.*, 2018).

O aumento na concentração da zeína ($Z_{5\%}$, $Z_{7,5\%}$ e $Z_{10\%}$) ocasionou diferença na morfologia das esponjas (Figura 15). A esponja $Z_{5\%}$ apresentou uma superfície uniforme e formada por micropartículas, a qual possivelmente esteja relacionada a capacidade de automodelagem da zeína, em virtude do seu caráter anfifílico. A automodelagem é um processo pelo qual um sistema desordenado forma uma estrutura organizada sem ajuda ou orientação de agentes externos (Wang; Padua, 2012). Quanto as esponjas $Z_{7,5\%}$ e $Z_{10\%}$, estas apresentaram uma estrutura mais densa, em virtude da fusão das micropartículas. Isto pode ser explicado, pois segundo os autores Wang e Padua (2010), podem ser formadas microfases de zeína a partir de água e etanol, onde esferas e fases lamelares são observadas em consequência do aumento de sua concentração nas amostras. Maiores concentrações de zeína resultam em uma fase lamelar e posterior formação de um filme. Por outro lado, em baixas concentrações a estrutura da zeína pode ser organizada em formato de esferas, de modo semelhante ao que obtivemos no presente trabalho. A microestrutura observada a partir da MEV corrobora com os dados de sorção apresentados anteriormente (Figura 13), tendo em vista que a presença de poros na esponja $Z_{5\%}$ estaria diretamente relacionada à sua capacidade de captar de água.

Figura 15 - Imagens de MEV da superfície¹ e corte transversal² das esponjas de zeína.

¹Superfície: 40 e 200x ²Transversal: 80 e 180x.



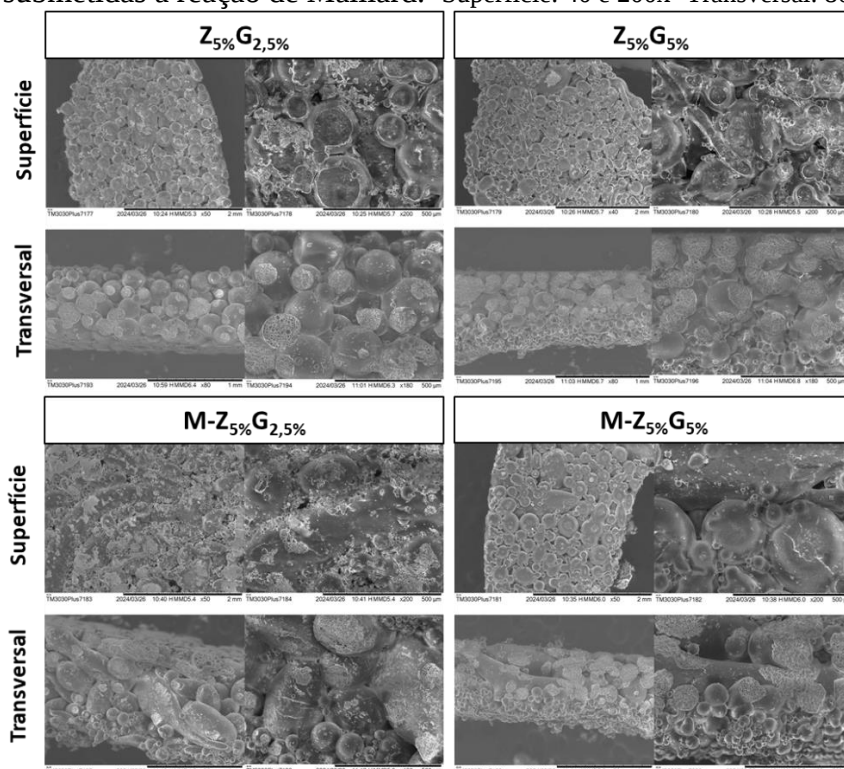
Fonte: Autoria própria (2025).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na Figura 16 são apresentadas as imagens de MEV das esponjas à base de zeína/glicose antes e após serem submetidas a reação de Maillard. A esponja $Z_5\%G_{2,5\%}$ apresentou uma morfologia similar às esponjas $Z_5\%$ discutidas anteriormente. Em contrapartida, o aumento na concentração de glicose na esponja $Z_5\%G_{5\%}$ acarretou na formação de uma estrutura mais coesa, na qual é possível visualizar estruturas cristalinas distribuídas na superfície, que poderiam indicar a presença de glicose sob a forma cristalizada. Em relação às amostras submetidas a reação de Maillard, a esponja $M-Z_5\%G_{2,5\%}$ apresentou uma estrutura aparentemente amorfa na qual também é possível visualizar estruturas semelhantes a cristais de glicose em sua superfície. Quanto à amostra $M-Z_5\%G_{5\%}$ percebe-se que as partículas possuem tamanhos desiguais e que eventualmente depositam-se de forma aleatória formando poros maiores.

A presença de partículas de tamanho diferentes nas esponjas de zeína/glicose colabora para a formação de uma estrutura mais porosa, uma vez que há um aumento na quantidade e tamanhos dos poros, conforme visualizado nas imagens de MEV, bem como, estas corroboram com os resultados de sorção, cuja capacidade de captação de água foi maior nessas formulações.

Figura 16 - Imagens de MEV da superfície¹ e corte transversal² das esponjas de zeína/glicose e das submetidas à reação de Maillard. ¹Superfície: 40 e 200x ²Transversal: 80 e 180x

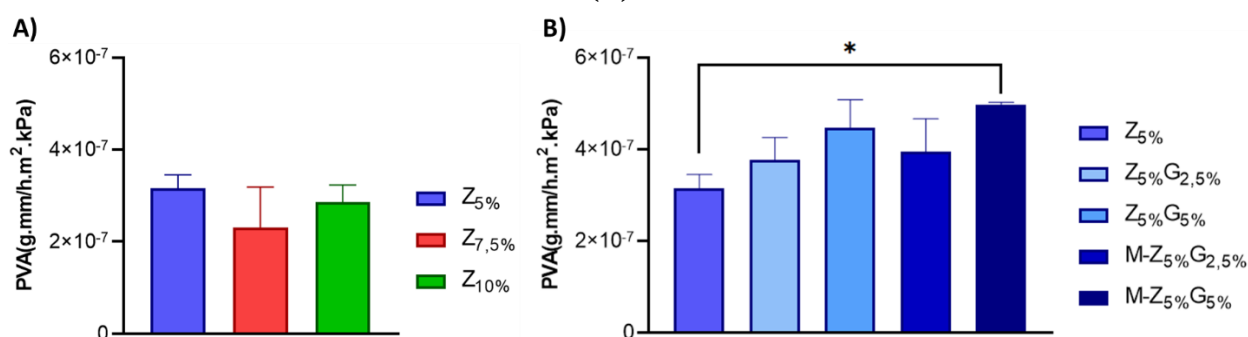


Fonte: Autoria própria (2025).

5.1.6 Permeabilidade ao Vapor de Água (PVA)

As esponjas apresentaram baixa permeabilidade ao vapor de água (Figura 17), indicando a característica de barreira destes dispositivos. Pese a presença de poros, não foi encontrada diferença significativa nos valores de PVA entre as esponjas de zeína ($Z_{5\%}$, $Z_{7,5\%}$ e $Z_{10\%}$) (Figura 17A).

Figura 17 - Permeabilidade a vapor de água (PVA) das esponjas de zeína (A) e zeína/glicose (B).



Os dados foram submetidos em pares à análise de variância (One-way ANOVA), e posteriormente ao teste de Tukey, sendo as diferenças consideradas significantes quanto $p < 0,05$ (*).

Observou-se um aumento gradual dos valores de PVA nas esponjas de zeína 5% funcionalizadas com glicose ($Z_{5\%}G_{2,5\%}$ e $Z_{5\%}G_{5\%}$) e destas quando submetidas a reação de Maillard ($M-Z_{5\%}G_{2,5\%}$ e $M-Z_{5\%}G_{5\%}$). Contudo apenas a esponja $M-Z_{5\%}G_{5\%}$ apresentou um valor significativamente maior ($p < 0,05$) do que a esponja $Z_{5\%}$ (Figura 17B). Estes dados corroboram com os resultados de sorção desta esponja, os quais também foram significativamente maiores e demonstram a sua elevada afinidade pela água.

Os dados de PVA encontrados para as esponjas estão em consonância com os estudos de Dong *et al.* (2018) e Shalom *et al.* (2021), que relacionaram a baixa PVA da zeína com a sua capacidade de melhorar as propriedades oclusivas de filmes poliméricos. Esses resultados podem ser atribuídos a natureza hidrofóbica do polímero, a qual dificulta a passagem de vapor de água pela membrana (Dong *et al.*, 2018).

Alguns fatores podem influenciar a PVA como, a morfologia do polímero, a presença de poros ou fissuras, o grau de reticulação e a hidrofiliabilidade do material (Cazón *et al.*, 2022).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesse sentido, a adição de glicose poderia aumentar a PVA em relação a esponja Z_{5%}, por se tratar de uma estrutura polar, entretanto, não houve diferença estatística significativa nas concentrações testadas, este resultado possivelmente está relacionado a baixa concentração de glicose utilizada. Assim, as esponjas com glicose mantiveram a sua capacidade oclusiva frente ao vapor de água.

5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS ESPONJAS CARREGADAS COM ÁCIDO ELÁGICO

Testes preliminares foram realizados com o intuito de determinar a melhor forma de incorporação do ácido elágico às esponjas. A formulação Z_{5%}G_{2,5%} foi escolhida devido ao seu maior grau de consolidação, homogeneidade, melhores resultados de sorção, solubilidade e estabilidade na presença de glicose.

Desta forma, foi desenvolvida a esponja carregada com ácido elágico e submetida a reação de Maillard (Z_{5%}EAG_{2,5%}M) e como forma de comparação também foi preparada uma formulação carregada com ácido elágico, desprovida de glicose (Z_{5%}EA). Os parâmetros avaliados para ambas as esponjas estão sumarizados na Tabela 2. Assim como as demais amostras, as esponjas carregadas apresentaram espessura menor que 2 mm, superfície hidrofílica, alta sorção e baixa solubilidade.

Tabela 2 - Ensaios realizados para as esponjas de zeína carregadas com ácido elágico.

Formulação	Espessura (mm)	Ângulo de contato (°)	Sorção (%)	Solubilidade (%)
Z _{5%} EA	0,9 ± 0,1 ^a	< 30 ^a	600,8 ± 58 ^a	10,7 ± 0,3 ^a
Z _{5%} EAG _{2,5%} M	1,7 ± 0,4 ^b	44,08 ± 4,7 ^b	366,8 ± 15,2 ^b	40,39 ± 2,8 ^b

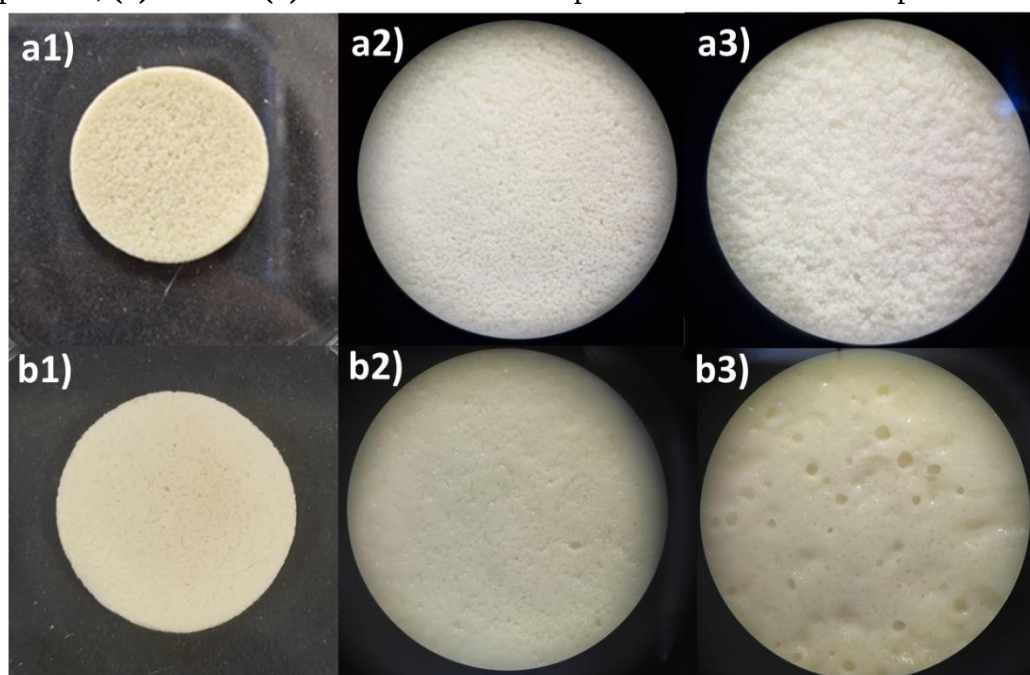
Fonte: Autoria própria (2025).

A esponja Z_{5%}EA apresentou uma superfície mais hidrofílica e maior molhabilidade inicial, representada pelo ângulo de contato <30°, sendo assim a alta sorção apresentada por esta amostra pode estar relacionada a presença do ácido elágico na composição, que auxilia na captação e retenção de água eficiente nos pequenos poros (Chang; Wang, 2011).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

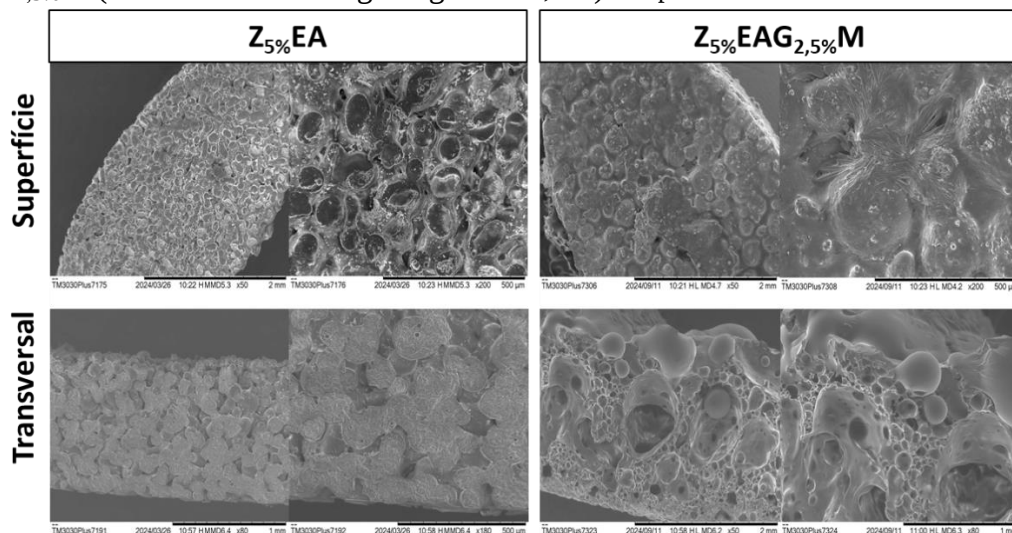
Na Figura 18 são apreciadas as diferenças na morfologia das esponjas após o ensaio de sorção. A esponja Z_{5%}EA possui uma superfície aparentemente mais densa e com poucos poros, caracterizada, no entanto pela presença de micropartículas. Por outro lado, a esponja Z_{5%}EAG_{2,5%}M possui uma superfície visivelmente mais porosa. Estes achados corroboram com as imagens de MEV (Figura 19), na qual é possível visualizar claramente que a esponja Z_{5%}EAG_{2,5%}M apresenta poros maiores, mais bem definidos e interconectados. Isto sugere que a glicose através da reação de Maillard auxilia na modificação da microestrutura das esponjas, promovendo a formação de uma rede mais estável. Por fim, é importante destacar a manutenção da integridade, homogeneidade, maleabilidade e capacidade de ambas as esponjas em meio aquoso após quatro dias de ensaio, reforçando os resultados de solubilidade encontrados neste estudo.

Figura 18 – Características das esponjas pós sorção Z_{5%}EA (a) e Z_{5%}EAG_{2,5%}M (b): (1) superfície, (2) frente e (3) verso visualizados a partir de estereomicroscópio binocular.



Fonte: Autoria própria (2025).

Figura 19 - Imagens de microscopia eletrônica de varredura da superfície¹ e corte transversal² das esponjas de zeína carregadas com ácido elágico. Z_{5%}EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z_{5%}EAG_{2,5%}M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%). ¹Superfície: 50 e 200x ²Transversal: 50-180x.

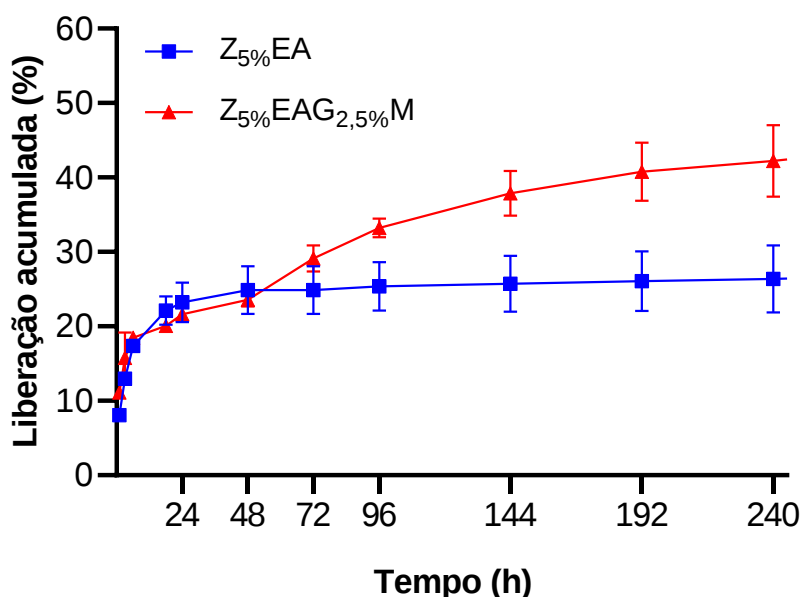


Fonte: Autoria própria (2025).

5.3 ENSAIO DE LIBERAÇÃO

A liberação do ácido elágico a partir das esponjas de zeína encontra-se representada na Figura 20 e foi calculada após correção nos valores de absorvância com a esponja Z_{5%}. O ensaio foi conduzido durante 10 dias, com uma liberação lenta e sustentada do ativo. Nota-se que nas primeiras 72h a taxa de liberação do ativo de ambas as esponjas foi muito similar, aproximadamente 25%. No entanto, após 96h a esponja submetida a reação de Maillard (Z_{5%}EAG_{2,5%}M) começa a ter uma liberação significativamente superior à esponja Z_{5%}EA ($p < 0,05$). Este resultado pode estar relacionado à presença de glicose na composição, a qual ajuda a hidratar as esponjas, uma vez que a taxa de absorção de água está entre os fatores que auxiliam na liberação do ativo a partir de composições poliméricas (Chou; Carson; Woodrow, 2015). Ao final do ensaio, as esponjas Z_{5%}EA e Z_{5%}EAG_{2,5%}M apresentaram uma liberação total de 27,40% e 47%, respectivamente. Outros estudos já demonstraram a liberação sustentada do ácido elágico a partir de diferentes matrizes poliméricas, como filmes (Kaczmarek-Szczepańska *et al.*, 2024; Tavares *et al.*, 2020), scaffolds (Shaik; Kowshik, 2019) nanopartículas (Abd-Elghany; Mohamad, 2023; Tavares *et al.*, 2021) e géis (Kim *et al.*, 2010).

Figura 20 - Perfil de liberação do ácido elágico a partir das esponjas de zeína. Z_{5%}EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z_{5%}EAG_{2,5%}M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%).



Fonte: Autoria própria (2025).

A liberação lenta e sustentada do ácido elágico pode estar relacionada ao aprisionamento destas moléculas dentro da matriz polimérica, na qual o polímero reticulado forma uma barreira de difusão ao controlar o grau de intumescimento da formulação, o que desacelera parcialmente a difusão da biomolécula dentro de uma solução aquosa. Por outro lado, a liberação de ácido elágico seria precoce, caso as moléculas estivessem somente adsorvidas na matriz polimérica (Shaik; Kowshik, 2019). Este perfil de liberação lento e sustentado é útil em curativos quando se deseja uma liberação prolongada, o qual contribui para a biodisponibilidade controlada do ativo, com os seus efeitos farmacológicos mantidos ao longo do tempo, bem como, requer trocas menos frequentes e ajuda na adesão ao tratamento por parte do paciente (Nie *et al.*, 2021).

De forma complementar, os modelos matemáticos são utilizados como uma ferramenta para prever o mecanismo e o tipo de liberação do fármaco a partir de formulações farmacêuticas (Lobo; Costa, 2001). Sendo assim, o perfil de liberação do ácido elágico foi analisado frente aos modelos: Zero ordem, primeira ordem, segunda ordem, Logistic, Higuchi, Hixson-Crowell, Korsmeyer-Peppas, Weibull, Gompertz, Peppas-Sahlin, Kopcha e Makoid-Banakar. Na Tabela 3 são apresentados os ajustes obtidos para os respectivos modelos.

A esponja Z_{5%}EA apresentou um ajuste aceitável/moderado ($R^2_{adj} = 0.7-0.8$) para os modelos Gompertz, Logistic e Peppas-Sahlin, sugerindo que o mecanismo envolvido é majoritariamente por difusão, com uma liberação inicial rápida do ativo, seguida de uma fase de platô precoce, a partir do qual a liberação torna-se constante (Ramteke *et al.*, 2014). Por outro lado, a esponja Z_{5%}EAG_{2,5%}M apresentou um melhor ajuste ($R^2_{adj} > 0.9$) aos modelos de segunda ordem, Logistic, Peppas-Sahlin, Weibull e Korsmeyer-Peppas. Isto indica que a formulação contendo glicose apresenta um comportamento cinético mais complexo quando comparada a esponja Z_{5%}EA, sendo o princípio ativo liberado através de diferentes mecanismos. Os modelos de segunda ordem e Logistic não possuem mecanismos claros, no entanto, um bom ajuste a esses modelos pode indicar que a liberação está associada a interações químicas ou físicas entre o ativo e a matriz, o que poderia estar associado a interação da glicose com a matriz polimérica. Ainda, no modelo de Weibull, o β indica o fator de forma da curva de liberação. Assim, se $\beta = 1$, a curva mantém um formato exponencial; se $\beta < 1$, é considerada parabólica; e, no caso de $\beta > 1$, o formato da curva é sigmoidal. No caso da esponja Z_{5%}EAG_{2,5%}M o β foi menor que 1, o que indica que o sistema começa a liberar devagar e depois aumenta (Heredia *et al.*, 2022), conforme pode ser visualizado na transição presente na curva no tempo de 48h (Figura 20).

O modelo de Korsmeyer-Peppas é geralmente usado para analisar a liberação de fármacos a partir de matrizes poliméricas e o valor de n (expoente de difusão) permite caracterizar os mecanismos de liberação. A esponja Z_{5%}EAG_{2,5%}M apresentou valor de $n < 0,45$, o que indica um mecanismo de liberação por difusão de Fick (Muhamad *et al.*, 2025). No modelo de Peppas-Sahlin, as constantes K_1 e K_2 representam, respectivamente, a influência da difusão e do relaxamento do polímero. Um valor maior de K_1 significa uma maior influência do mecanismo de difusão (Peppas; Sahlin, 1989). Sendo assim, um dos principais mecanismos envolvido na liberação do ativo a partir da esponja Z_{5%}EAG_{2,5%}M foi o de difusão e relaxamento da matriz (erosão), este fenômeno pode ser visualizado nas imagens de MEV feitas após o ensaio de liberação (Figura 21).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 3 – Ajuste aos modelos cinéticos das curvas de liberação do ácido elágico a partir das esponjas de zeína. Z_{5%}EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z_{5%}EAG_{2,5%}M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%).

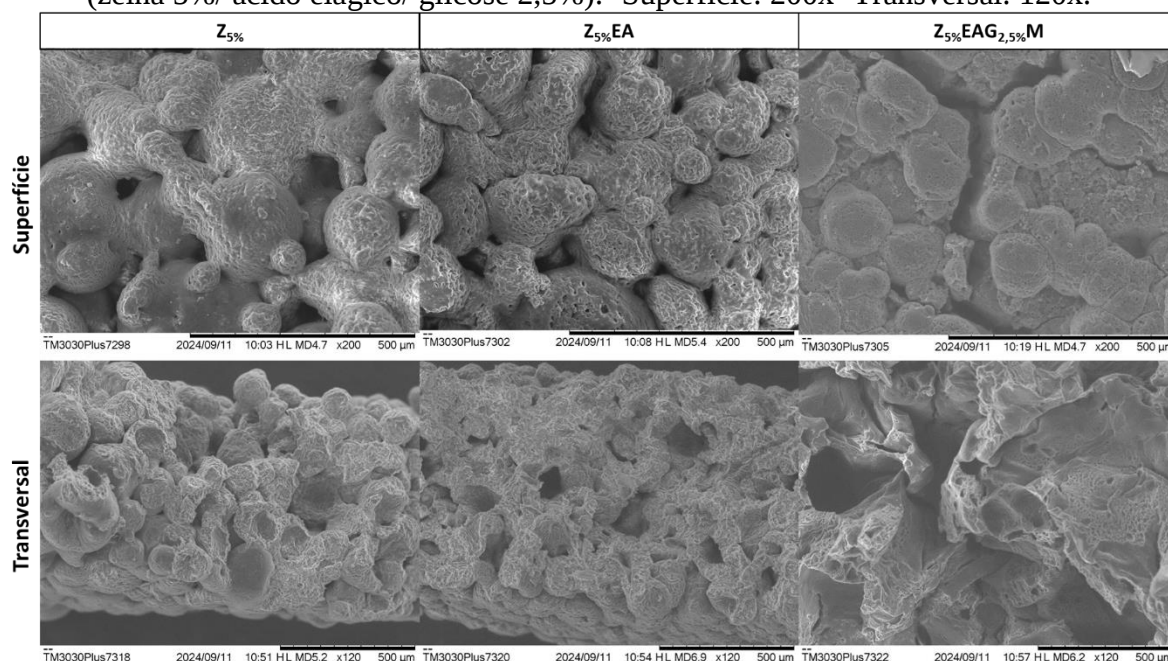
Modelos	Z _{5%} EA				Z _{5%} EAG _{2,5%} M			
	R ² _{adj}	Coeficiente			R ² _{adj}	Coeficiente		
Zero order	0.2957	k₀	c₀		0.7768	k₀	c₀	
First order	0.2699	k₁	c₀		0.6931	k₁	c₀	
Second order	0.4406	a	b	c	0.9247	a	b	c
Logistic	0.7497	M_{inf}	b	t₀	0.9131	M_{inf}	b	t₀
Higuchi	1.6597	k_H			0.5667	k_H		
Hixson-Crowell	0.2781	k_{HC}	q₀		0.7206	k_{HC}	q₀	
Korsmeyer-Peppas	0.6536	k	n		0.9245	k	n	
Weibull	0.6614	α	β		0.9223	α	β	
Gompertz	0.7873	x_{max}	α	β	0.9199	x_{max}	α	β
Peppas-Sahlin	0.7465	k₁	k₂	m	0.9224	k₁	k₂	m
Kopcha	0.2411	a	b		0.8589	a	b	
Makoid-Banakar	0.7265	k_{MB}	n	k	0.9222	k_{MB}	n	k

Fonte: Autoria própria (2025).

A Figura 21 apresenta as imagens de MEV das esponjas após o ensaio de liberação, na qual percebe-se que a estrutura da esponja Z_{5%} manteve-se intacta, sem sinais de erosão. De modo semelhante, a esponja Z_{5%}EA permaneceu quase inalterada, com alguns poros visíveis mesmo após 10 dias de ensaio. Por outro lado, a estrutura da esponja Z_{5%}EAG_{2,5%}M apresentou uma matriz visivelmente mais erodida e porosa, com a presença de grandes cavidades indicando uma degradação significativa da matriz polimérica. Estes achados corroboram com os valores de eficácia de dissolução (DE%) das esponjas Z_{5%}EA e Z_{5%}EAG_{2,5%}M, cujos valores, respectivamente de 25,9% e 39,9%, indicam a contribuição da glicose para aumentar a eficiência de liberação das formulações, possivelmente através do aumento na dissolução e degradação da matriz, demonstrando o seu papel na melhoria das propriedades funcionais das esponjas de zeína.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 21 - Imagens de microscopia eletrônica de varredura da superfície¹ e corte transversal² das esponjas de zeína. Z_{5%} (Zeína 5%), Z_{5%}EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z_{5%}EAG_{2,5%}M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%). ¹Superfície: 200x ²Transversal: 120x.



Fonte: Autoria própria (2025).

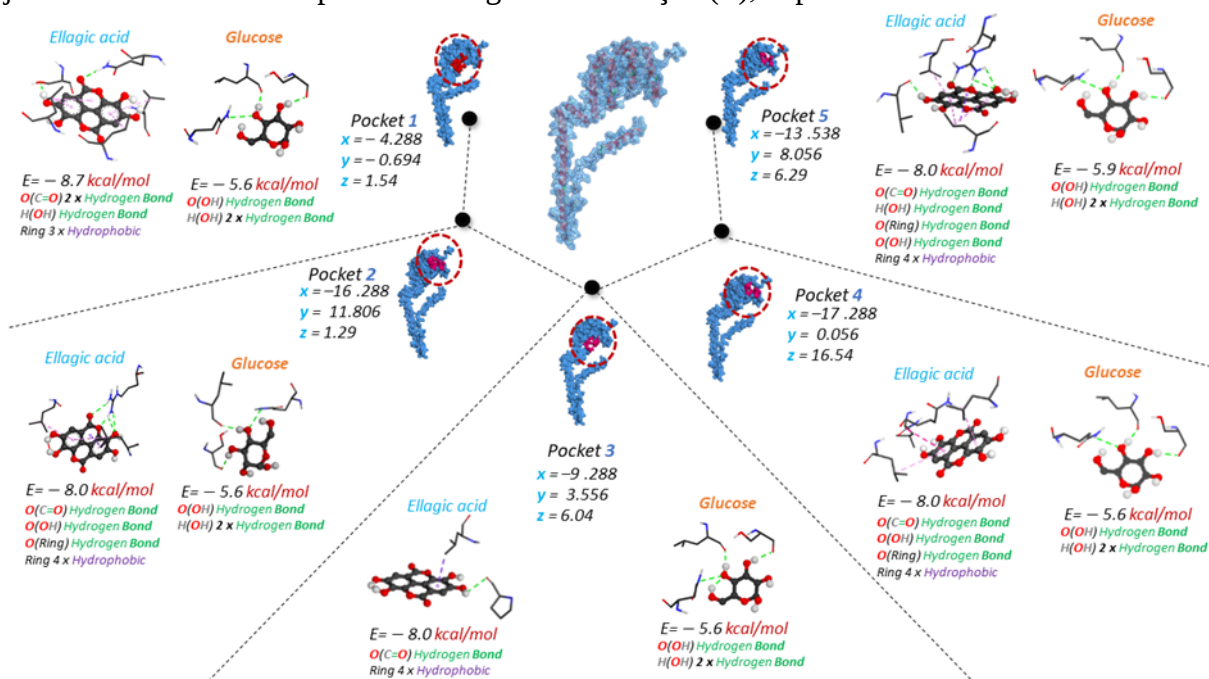
5.4 DOCKING MOLECULAR

Na primeira etapa deste estudo, foram realizadas simulações de docking molecular para avaliar as interações individuais da proteína zeína com os dois ligantes: ácido elágico e glicose. O acoplamento foi conduzido utilizando os cinco sítios de ligação previamente identificados por meio da ferramenta Define Binding Site, implementada no software Discovery Studio, conforme ilustrado na Figura 22.

Os resultados revelaram que o ácido elágico apresenta uma afinidade de ligação mais favorável com a zeína, com energias de interação variando entre $-8,0$ e $-8,5$ kcal/mol, dependendo do sítio de ligação avaliado. Em contraste, a glicose apresentou energias de ligação mais altas (menos favoráveis), com valores médios em torno de $-5,6$ kcal/mol. Esses achados indicam que a interação entre o ácido elágico e a zeína é mais intensa do que aquela observada com a glicose.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Figura 22- Análise de acoplamento molecular do ácido elágico e da glicose com cinco sítios de ligação da macromolécula-alvo zeína. As conformações de ligação do ácido elágico (azul, à esquerda) e da glicose (laranja, à direita) são apresentadas para cada sítio identificado (1–5), juntamente com suas respectivas energias de interação (E), expressas em kcal/mol.



Fonte: Autoria própria (2025).

Análises adicionais dos modos de interação permitem compreender essa diferença de afinidade. Verificou-se que o ácido elágico estabelece múltiplas ligações de hidrogênio, mediadas por seus grupos hidroxila, com resíduos de aminoácidos localizados nas cavidades da zeína. Além disso, interações hidrofóbicas também foram observadas entre os anéis aromáticos do ácido elágico e as regiões apolares da proteína. Estes resultados corroboram com o estudo de Zhao *et al.* (2022), no qual foi demonstrado o que o ácido elágico ocupa os sítios ativos da zeína através das mesmas interações citadas.

Por outro lado, a glicose interagiu majoritariamente por meio de ligações de hidrogênio, sem contribuição significativa de interações hidrofóbicas ou aromáticas, o que justifica sua menor afinidade pela proteína.

A partir da identificação das diferentes afinidades de ligação da zeína com os dois ligantes, por meio do acoplamento molecular, investigou-se o efeito da presença de glicose sobre o perfil de liberação do ácido elágico a partir das esponjas de zeína. Com base em observações experimentais, verificou-se que a adição de glicose à formulação promoveu um aumento significativo na liberação do ácido elágico pelas esponjas.

Algumas hipóteses podem ser propostas para explicar esse fenômeno:

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

1) **Competição pelo sítio de ligação na zeína:** moléculas de glicose poderiam ocupar os sítios de ligação do ácido elágico na proteína, facilitando sua liberação. No entanto, essa hipótese se mostra pouco provável, dado que os resultados de docking demonstraram uma afinidade superior do ácido elágico em comparação à glicose.

2) **Interação direta entre glicose e ácido elágico:** uma forte afinidade eletrostática e química entre essas duas moléculas poderia favorecer a liberação do ácido elágico na presença de glicose.

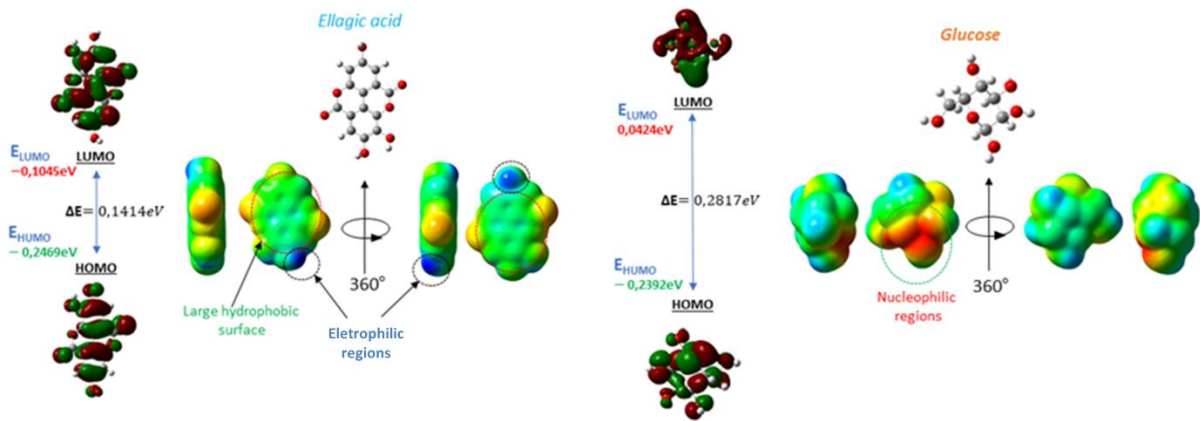
3) **Efeito hidrofílico da glicose:** a alta afinidade da glicose pela água poderia aumentar a presença de moléculas de água ao redor das cavidades de ligação da zeína, promovendo a hidratação local e favorecendo a solubilização e difusão do ácido elágico.

Para investigar a segunda hipótese, foram realizados cálculos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT) utilizando o software Gaussian. As geometrias moleculares da glicose e do ácido elágico foram otimizadas, e descritores moleculares fundamentais, incluindo as energias dos orbitais HOMO e LUMO, foram obtidos para o cálculo do intervalo de energia (ΔE), parâmetro crítico para avaliação da reatividade eletrônica.

Adicionalmente, foram gerados mapas de potencial eletrostático (MEP) (Figura 23) para identificar regiões eletronicamente ricas e deficientes em cada molécula, evidenciando os potenciais sítios de doação e aceitação de elétrons. Os resultados indicaram que o ácido elágico apresenta um menor intervalo de energia em comparação à glicose, sugerindo uma maior tendência à aceitação de elétrons. Em contrapartida, a glicose demonstrou um maior intervalo energético, indicando seu potencial papel como doadora de elétrons para o ácido elágico. Esse perfil eletrônico complementar sugere uma afinidade favorável entre as duas moléculas.

Os mapas de potencial eletrostático (MEP) corroboram ainda mais esses achados: o ácido elágico apresenta extensas regiões hidrofóbicas (áreas verdes), compatíveis com as interações hidrofóbicas observadas nas simulações de docking molecular, além de sítios eletrofílicos (áreas azuis). Por sua vez, a glicose exibe uma região proeminente rica em elétrons (área vermelha), correspondente a sítios doadores de elétrons com potencial para interagir com o ácido elágico.

Figura 23 - Moléculas de ácido elágico e glicose analisadas quanto às propriedades eletrônicas: LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*), ΔE (diferença de energia) e EPS (*Electrostatic Potential Surface*).



Fonte: Autoria própria (2025).

Para aprofundar essa investigação, a energia de interação do complexo glicose–ácido elágico (Tabela 4) foi calculada por meio da Teoria do Funcional da Densidade (DFT), comparando-se a energia do complexo com a soma das energias das moléculas isoladas. Essa análise permite avaliar se a formação do complexo é energeticamente favorável, sustentando a hipótese de uma afinidade eletrônica significativa que pode ter contribuído para o aumento da liberação de ácido elágico pelas esponjas de zeína na presença de glicose.

Tabela 4 - Parâmetros eletrônicos dos monômeros estudados (ácido elágico e glicose) obtidos por cálculos DFT/B3LYP 6-31g(d,p).

Ligantes	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	ΔE (eV)	E_{int} (eV, Kcal/mol)
Ácido elágico	-0.246	-0.1045	0.1414	(-0.01796, -0.4141)
Glicose	-0.239	0.0424	0.2817	

Fonte: Autoria própria (2025).

Esse valor ligeiramente negativo de energia de interação (E_{int}) indica que a formação do complexo glicose–ácido elágico é termodinamicamente favorável, embora fracamente estabilizada. Tal energia de interação reduzida sugere uma afinidade limitada, mas não desprezível, entre as duas moléculas.

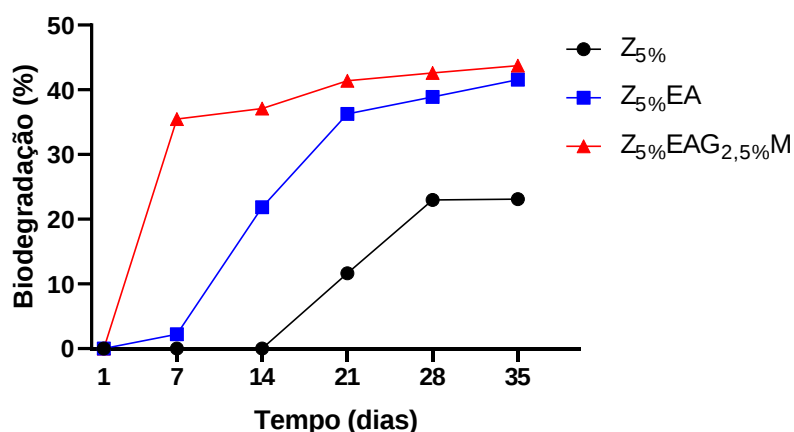
Consequentemente, esses resultados fornecem suporte quantitativo à segunda hipótese, indicando uma afinidade eletrônica entre a glicose e o ácido elágico que pode favorecer sua associação transitória. No entanto, a baixa magnitude da energia de interação também sugere que, embora essa afinidade exista, ela pode não ser o único fator responsável pelo aumento na liberação de ácido elágico na presença de glicose nas esponjas à base de zeína.

Assim, considerando o conjunto dos dados computacionais e experimentais, a hipótese de que a glicose facilita a liberação do ácido elágico por meio de interação molecular direta é plausível, mas possivelmente atua em sinergia com outros mecanismos, como efeitos de hidratação ou dinâmicas competitivas de ligação. Investigações adicionais que incorporem efeitos de solvente e simulações dinâmicas poderão esclarecer melhor a contribuição relativa desses mecanismos.

5.5 ENSAIO DE BIODEGRADAÇÃO

As esponjas de zeína foram avaliadas ao longo de 35 dias quanto a perda de massa em solo (Figura 24). A formulação Z_{5%} foi a que apresentou menor degradação no tempo avaliado, possivelmente devido a estrutura hidrofóbica da zeína e a ausência de grupos polares nesta formulação. Por outro lado, percebe-se que a adição do ácido elágico aumentou significativamente a degradação das esponjas ($p < 0,05$) após 1 semana, o que pode estar relacionado a presença deste ativo que atua como ponto de hidratação, facilitando a entrada de água (Karoyo; Wilson, 2021) e auxiliando no processo de degradação.

Figura 24 - Biodegradação das esponjas de zeína carregadas com ácido elágico. Z_{5%} (zeína 5%), Z_{5%}EA (zeína 5%/ ácido elágico) e Z_{5%}EAG_{2,5%}M (zeína 5%/ ácido elágico/ glicose 2,5%).



Fonte: Autoria própria (2025).

Em contrapartida, a esponja Z_{5%}EAG_{2,5%}M apresentou uma acelerada biodegradação, especialmente nos primeiros 7 dias, alcançando após 35 dias a perda de mais de 40% da sua massa inicial. Este resultado estaria relacionado ao aumento da solubilidade desta formulação após a adição de glicose. Além disso, a presença de glicose nesta esponja atua como fonte de carbono para microrganismos e reações enzimáticas, estimulando a sua degradação (Folino; Pangallo; Calabrò, 2023). Os resultados encontrados corroboram com o ensaio de liberação *in vitro*, uma vez que a biodegradação controlada possibilita modular a liberação do princípio ativo.

5.6 POTENCIAL IRRITATIVO DAS ESPONJAS

O ensaio HET-CAM tem sido empregado como um teste preliminar aos estudos *in vivo* para avaliar o potencial irritante de substâncias na pele e membranas mucosas (Balestrin *et al.*, 2021; Ruscinc *et al.*, 2024). Tendo em vista a aplicabilidade das esponjas para o tratamento de feridas, este ensaio foi empregado para avaliar o potencial irritante *in vitro* das formulações desenvolvidas com e sem a presença do ácido elágico (Z_{5%}EA e Z_{5%}).

Os resultados do ensaio HET-CAM encontram-se dispostos na Tabela 5 e são ilustrados na Figura 25. Inicialmente o protocolo foi validado pelos efeitos vasculares produzidos pelos controles positivo e negativo. O controle positivo (Lauril sulfato de sódio a 1% p/v) apresentou score maior que 9, o que indica o seu alto poder irritante. Por outro lado, o controle negativo (NaCl 0,9% p/v) apresentou score menor do que 9, o que indica que esta substância não causa irritação severa.

As esponjas Z_{5%} e Z_{5%}EA apresentaram pouca ou nenhuma alteração vascular na membrana corioalantóide e, portanto, obtiveram score menor que 9 sendo classificadas como irritantes não severos. Estes dados reforçam a biocompatibilidade e segurança da zeína quando em contato com membranas biológicas (Jaski *et al.*, 2022) e evidenciam o potencial das esponjas desenvolvidas para uso como curativos. Isso porque a ausência de alterações vasculares significativas na membrana corioalantóide indica baixa irritabilidade dérmica, uma vez que estas alterações estão entre os primeiros sinais de irritação.

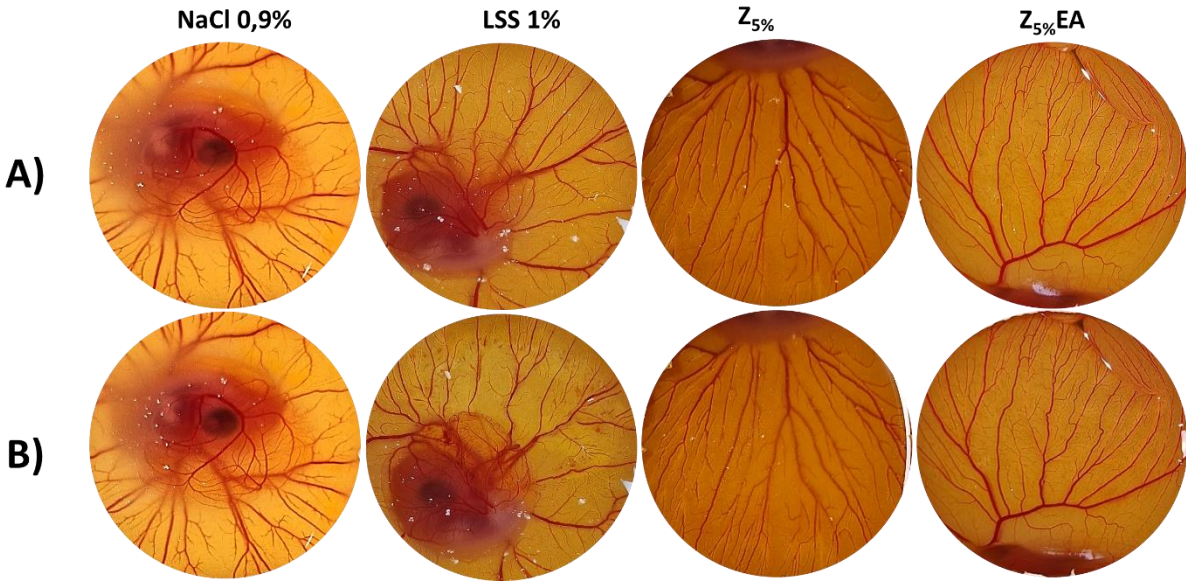
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 5 - Score e classificação do potencial irritante das esponjas de zeína carregadas com ácido elágico pelo método HET-CAM. Z_{5%} (zeína 5%) e Z_{5%}EA (zeína 5% / ácido elágico).

Formulação	Score	Classificação ICCVAM (NIH)
NaCl 0,9% (Controle negativo)	0 ± 0	Irritante não severo
Lauril sulfato de sódio 1% (Controle positivo)	21 ± 0	Irritante severo
Z _{5%}	5 ± 0	Irritante não severo
Z _{5%} EA	7 ± 1,41	Irritante não severo

Fonte: Autoria própria (2025).

Figura 25 - Imagens da membrana corioalantóide de ovo embrionado antes de adicionar as esponjas de zeína carregadas com ácido elágico e os respectivos controles (A) e após 5 min de contato (B).



Fonte: Autoria própria (2025).

As esponjas de zeína apresentaram uma estrutura microporosa. O aumento na concentração deste biopolímero resultou na formação de uma estrutura mais compacta, conforme visualizado nas imagens de microscopia. Dentre as esponjas formuladas somente com zeína, a esponja Z_{5%} foi a que apresentou melhores características físicas como homogeneidade, consolidação e maleabilidade. Além disso, apresentou baixa permeabilidade ao vapor de água, alta sorção e adequada solubilidade, características ideais para manutenção do ambiente úmido no leito da ferida e promoção da cicatrização. Diante dessas características favoráveis, a mesma foi escolhida para testar a incorporação de glicose e posterior carregamento com ácido elágico.

A modificação da zeína com glicose, por meio da reação de Maillard, conferiu as esponjas uma melhora significativa nas propriedades estruturais e funcionais, contribuindo para manter a alta sorção e estabilidade das esponjas, bem como, contribuiu para aumentar a liberação do ácido elágico. A incorporação de glicose resultou em maior eficiência de liberação e melhor ajuste aos modelos cinéticos de segunda ordem, Weibull, Korsmeyer-Peppas e Peppas-Sahlin, sugerindo um perfil de liberação controlada predominantemente por difusão e relaxamento da matriz polimérica, que como consequência melhoraram a eficácia de dissolução. Ainda, o estudo de docking molecular revelou uma afinidade transitória entre a glicose e o ácido elágico, a qual pode ter contribuído para o aumento da liberação do composto ativo.

A incorporação do ácido elágico favoreceu a biodegradação das esponjas de zeína. E a funcionalização com glicose e posterior reação de Maillard contribuíram para aumentar a velocidade de degradação das esponjas. Ademais, as esponjas de zeína carregadas com ácido elágico demonstraram características compatíveis com uma aplicação tópica segura, conforme observado no ensaio HET-CAM. Dessa forma, os dados obtidos indicam que as esponjas de zeína funcionalizadas com glicose e carregadas com ácido elágico representam uma plataforma promissora para aplicação no tratamento de feridas, reunindo propriedades estruturais e funcionais desejáveis para curativos modernos.

-
- AABAZARI, M. *et al.* A Systematic Review on Classification, Identification, and Healing Process of Burn Wound Healing. **The International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 21, n. 1, p. 18–30, 2022.
- ABD-ELGHANY, A.; MOHAMAD, E. Chitosan-Coated Niosomes Loaded with Ellagic Acid Present Antiaging Activity in a Skin Cell Line. **ACS Omega**, v. 8, n. 19, p. 16620–16629, 2023.
- AHMAD, N. In Vitro and In Vivo Characterization Methods for Evaluation of Modern Wound Dressings. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, 2023.
- AL-OBAIDI, M. *et al.* Protective effect of ellagic acid on healing alveolar bone after tooth extraction in rat—A histological and immunohistochemical study. **Archives of Oral Biology**, v. 59, n. 9, p. 987–999, 2014.
- ARAUJO, J. *et al.* Development of anacardic acid-loaded zein nanoparticles: Physical chemical characterization, stability and antimicrobial improvement. **Journal of Molecular Liquids**, v. 332, p. 115808, 2021.
- ASTM INTERNATIONAL. Standard Test Methods for Water Vapor Transmission of Materials. **ASTM E96/E 96M - 05**. West Coshocken: ASTM International, p. 1–8, 1995.
- BAKR, R. O. *et al.* In-vivo wound healing activity of a novel composite sponge loaded with mucilage and lipoidal matter of Hibiscus species. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 135, 2021.
- BALESTRIN, L. A. *et al.* Achyrocline satureioides (Lam.) dc (asteraceae) extract-loaded nanoemulsions as a promising topical wound healing delivery system: In vitro assessments in human keratinocytes (hacat) and het-cam irritant potential. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 8, 2021.
- BISWAS, A. *et al.* Use of sugar on the healing of diabetic ulcers: A review. **Journal of Diabetes Science and Technology**, v. 4, n. 5, p. 1139–1145, 2010.
- BOXBERGER, M. *et al.* Challenges in exploring and manipulating the human skin microbiome. **Microbiome**, v. 9, n. 1, p. 125, 2021.
- CAZÓN, P. *et al.* Measurement of the Water Vapor Permeability of Chitosan Films: A Laboratory Experiment on Food Packaging Materials. **Journal of Chemical Education**, v. 99, n. 6, p. 2403–2408, 2022.
- CECI, C. *et al.* Ellagic Acid Inhibits Bladder Cancer Invasiveness and In Vivo Tumor Growth. **Nutrients**, v. 8, n. 11, p. 744, 2016.
- CHANG, H.; WANG, Y. Cell Responses to Surface and Architecture of Tissue Engineering Scaffolds. *In: REGENERATIVE MEDICINE AND TISSUE ENGINEERING - CELLS AND BIOMATERIALS: InTech*, 2011.
- CHOU, S.; CARSON, D.; WOODROW, K. A. Current strategies for sustaining drug release from electrospun nanofibers. **Journal of Controlled Release**, v. 220, p. 584–591, 2015.
- CLIENT BIOVIA, Dassault Systèmes. **Discovery Studio Visualizer**. San Diego: Dassault Systèmes, 2025.
- CORRADINI, E. *et al.* Recent advances in food-packing, pharmaceutical and biomedical
-

-
- applications of zein and zein-based materials. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 12, p. 22438–22470, 2014.
- CORRÊA, T. O.; TAVARES, W. S.; SOUSA, F. O. Ellagic acid-loaded poly-methyl vinyl ether-co-maleic anhydride (Gantrez®) - gelatin sponges for wound bandaging: Preparation, characterization and ex-vivo antibiofilm activity. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 102, 2024.
- DE SOUSA, F. O. *et al.* Effect of zein on biodegradable inserts for the delivery of tetracycline within periodontal pockets. **Journal of Biomaterials Applications**, v. 27, p. 187–200, 2012.
- DEMIR, Merve *et al.* Zein-based composites in biomedical applications. **Journal of Biomedical Materials Research - Part A**, v. 105, n. 6, p. 1656–1665, 2017.
- DENG, L. *et al.* Study on wettability, mechanical property and biocompatibility of electrospun gelatin/zein nanofibers cross-linked by glucose. **Food Hydrocolloids**, v. 87, p. 1–10, 2019.
- DENG, X.; GOULD, M.; ALI, M. A review of current advancements for wound healing: Biomaterial applications and medical devices. **Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials**, v. 110, n. 11, p. 2542–2573, 2022.
- DONG, S. *et al.* Surface modification via atmospheric cold plasma (ACP): Improved functional properties and characterization of zein film. **Industrial Crops and Products**, v. 115, p. 124–133, 2018.
- EL-LAKANY, S. A. *et al.* α -Bisabolol-loaded cross-linked zein nanofibrous 3D-scaffolds for accelerating wound healing and tissue regeneration in rats. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 8251–8270, 2019.
- EVTYUGIN, D. D.; MAGINA, S.; EVTUGUIN, D. V. Recent Advances in the Production and Applications of Ellagic Acid and Its Derivatives. A Review. **Molecules**, v. 25, n. 12, 2020.
- FALANGA, Vincent *et al.* Chronic wounds. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 8, n. 1, 2022.
- FENG, Y. *et al.* Mechanically robust and flexible silk protein/polysaccharide composite sponges for wound dressing. **Carbohydrate Polymers**, v. 216, p. 17–24, 2019.
- FOLINO, A.; PANGALLO, D.; CALABRÒ, P. S. Assessing bioplastics biodegradability by standard and research methods: Current trends and open issues. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 11, n. 2, 2023.
- GHANBARZADEH, B. *et al.* Effect of plasticizing sugars on water vapor permeability, surface energy and microstructure properties of zein films. **LWT - Food Science and Technology**, v. 40, n. 7, p. 1191–1197, 2007.
- GOBI, R. *et al.* Biopolymer and synthetic polymer-based nanocomposites in wound dressing applications: A review. **Polymers**, v. 13, n. 12, p. 1–23, 2021.
- GOPALAKRISHNAN, L. *et al.* Ellagic acid encapsulated chitosan nanoparticles as anti-hemorrhagic agent. **Carbohydrate Polymers**, v. 111, p. 215–221, 2014.
- HEREDIA, N. S. *et al.* Comparative statistical analysis of the release kinetics models for nanoprecipitated drug delivery systems based on poly(lactic-co-glycolic acid). **PLoS ONE**, v. 17, n. 3, p. 1–28, 2022.
-

ICCVAM. Recommended Test Method Protocol : Hen ' s Egg Test – Chorioallantoic Membrane (HET-CAM) Test Method. **ICCVAM Test Method Evaluation Report**, v. 13, n. 10, 2010.

JASKI, A. C. *et al.* Zein - a plant-based material of growing importance: New perspectives for innovative uses. **Industrial Crops and Products**, v. 186, p. 115250, 2022.

KACZMAREK-SZCZEPAŃSKA, Beata *et al.* Hyaluronic Acid/Ellagic Acid as Materials for Potential Medical Application. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 11, p. 1–14, 2024.

KAROYO, A. H. A Review on the Design and Hydration Properties of Natural Polymer-Based Hydrogels; WILSON, Lee D. A Review on the Design and Hydration Properties of Natural Polymer-Based Hydrogels. **Materials**, v. 14, n. 5, p. 1095, 2021.

KASAAI, M. R. Zein and zein -based nano-materials for food and nutrition applications: A review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 79, p. 184–197, 2018.

KIM, S. *et al.* A chitosan/ β -glycerophosphate thermo-sensitive gel for the delivery of ellagic acid for the treatment of brain cancer. **Biomaterials**, v. 31, n. 14, p. 4157–4166, 2010.

KIMNA, C.; TAMBURACI, S.; TIHMINLIOGLU, F. Novel zein-based multilayer wound dressing membranes with controlled release of gentamicin. **J Biomed Mater Res B Appl Biomater**, v. 107, n. 6, p. 2057–2070, 2019.

KIRDPONPATTARA, S.; PHISALAPHONG, M.; KONGRUANG, S. Gelatin-bacterial cellulose composite sponges thermally cross-linked with glucose for tissue engineering applications. **Carbohydrate polymers**, v. 177, p. 361–368, 2017.

LAN, X. *et al.* A review of food preservation based on zein: The perspective from application types of coating and film. **Food chemistry**, v. 424, 2023.

LI, Z. *et al.* Characterization of the human skin resistome and identification of two microbiota cutotypes. **Microbiome**, v. 9, n. 1, p. 47, 2021.

LIANG, Y.; HE, J.; GUO, B. Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. **ACS nano**, v. 15, n. 8, p. 12687–12722, 2021.

LOBO, M. S.; COSTA, P. Modeling and comparison of dissolution profiles ´. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 13, p. 123–133, 2001.

LUEPKE, N. P. Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. **Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association**, v. 23, n. 2, p. 287–291, 1985.

LUÍS, A.; DOMINGUES, F.; RAMOS, A. Production of hydrophobic zein-based films bioinspired by the lotus leaf surface: characterization and bioactive properties. **Microorganisms**, v. 7, n. 8, 2019.

MATICK, A. *et al.* Avaliação da solubilidade e sorção em água de alguns materiais restauradores diretos. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 48, 2019.

MATIN, M. A. *et al.* The Effects of Oxidation States, Spin States and Solvents on Molecular Structure, Stability and Spectroscopic Properties of Fe-Catechol Complexes: A Theoretical Study. **Advances in Chemical Engineering and Science**, v. 07, n. 02, p. 137–153, 2017.

-
- MORRIS, G. M. *et al.* AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of Computational Chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785–2791, 2009.
- MUHAMAD, H. *et al.* Comparative analysis of drug release kinetics in polyethylene oxide and xanthan gum matrices with various excipients. **RSC Pharmaceutics**, v. 2, n. 2, p. 303–317, 2025.
- MUHAMAD, H. *et al.* Pharmaceutics polyethylene oxide and xanthan gum matrices. **RSC Pharmaceutics**, v. 2, p. 303–317, 2025.
- NIE, T. *et al.* Sustained Release Systems for Delivery of Therapeutic Peptide/Protein. **Biomacromolecules**, v. 22, n. 6, p. 2299–2324, 2021.
- NIKOLAOS A. A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 57, p. 169–172, 1989.
- NUUTILA, K.; ERIKSSON, E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. **Advances in Wound Care**, v. 10, n. 12, p. 685–698, 2021.
- PATEL, A. R.; VELIKOV, K. P. Zein as a source of functional colloidal nano- and microstructures. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 19, n. 5, p. 450–458, 2014.
- PÉREZ-GUZMÁN, C.; CASTRO-MUÑOZ, R. A Review of Zein as a Potential Biopolymer for Tissue Engineering and Nanotechnological Applications. **Processes**, v. 8, 2020.
- PRIMARIZKY, H.; YUNIARTI, W.; LUKISWANTO, B. Ellagic Acid Activity in Healing Process of Incision Wound on Male Albino Rats (*Rattus norvegicus*). **KnE Life Sciences**, v. 3, n. 6, p. 224, 2017.
- RAMTEKE, K. H. *et al.* Review Article Mathematical Models of Drug Dissolution : A Review, **Scholars Academic Journal of Pharmacy**. v. 3, n. 5, p. 388–396, 2014.
- RAZIYEVA, K. *et al.* Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. **Biomolecules**, v. 11, n. 5, 2021.
- RÍOS, J. L. *et al.* A Pharmacological Update of Ellagic Acid. **Planta Medica**, v. 84, n. 15, p. 1068–1093, 2018.
- RIVERO, M. N. *et al.* Comparison between HET-CAM protocols and a product use clinical study for eye irritation evaluation of personal care products including cosmetics according to their surfactant composition. **Food and chemical toxicology** , v. 153, p. 112229, 2021.
- RODRIGUES, M. *et al.* Wound Healing: A Cellular Perspective. **Physiological Reviews**, v. 99, n. 1, p. 665–706, 2019.
- RUSCINC, N. *et al.* Challenging the safety and efficacy of topically applied chlorogenic acid, apigenin, kaempferol, and naringenin by HET-CAM, HPLC-TBARS-EVSC, and laser Doppler flowmetry. **Frontiers in Chemistry**, v. 12, p. 1–11, 2024.
- SEDLARIKOVA, J. *et al.* Zein-based films containing monolaurin/eugenol or essential oils with potential for bioactive packaging application. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, 2022.
- SEN, C. K. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. **Advances in Wound Care**, v. 10, n. 5, p. 281–292, 2021.
-

-
- SHAIK, M.; KOWSHIK, M. Ellagic acid containing collagen-chitosan scaffolds as potential antioxidative bio-materials for tissue engineering applications. **International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 68, n. 4, p. 208–215, 2019.
- SHALOM, T. *et al.* Cellulose nanocrystals and corn zein oxygen and water vapor barrier biocomposite films. **Nanomaterials**, v. 11, n. 1, p. 1–16, 2021.
- SHARIFI-RAD, J. *et al.* Ellagic Acid: A Review on Its Natural Sources, Chemical Stability, and Therapeutic Potential. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 1–24, 2022.
- SHI, C. *et al.* Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, p. 1–17, 2020.
- SIDDIQUI, M. *et al.* Current understanding of shale wettability: A review on contact angle measurements. **Earth-Science Reviews**, v. 181, p. 1–11, 2018.
- SIIMON, K. *et al.* Effect of glucose content on thermally cross-linked fibrous gelatin scaffolds for tissue engineering. **Materials Science and Engineering**, v. 42, p. 538–545, 2014.
- SILVA, F.; RABELO, D. O Uso Sustentável de Polímeros. **Revista Processos Químicos**, v. 11, n. 21, p. 9–16, 2017.
- SINGARAVELU, S. *et al.* Biomimetic interconnected porous keratin–fibrin–gelatin 3D sponge for tissue engineering application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 86, p. 810–819, 2016.
- SMANIOTTO, P. *et al.* Tratamento clínico das feridas - curativos. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 3/4, p. 137, 2010.
- SOUSA, F. F.O. *et al.* Sponges containing tetracycline loaded-PLGA-zein microparticles as a periodontal controlled release device. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 59, p. 101858, 2020.
- STOICA, A. ; CHIRCOV, C.; GRUMEZESCU, A. Nanomaterials for Wound Dressings: An Up-to-Date Overview. **Molecules**, v. 25, n. 11, p. 2699, 2020.
- TAVARES, W. *et al.* Design and characterization of ellagic acid-loaded zein nanoparticles and their effect on the antioxidant and antibacterial activities. **Journal of Molecular Liquids**, v. 341, p. 116915, 2021.
- TAVARES, W. *et al.* Design of ellagic acid-loaded chitosan/zein films for wound bandaging. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 59, p. 101903, 2020.
- TAVARES, W. *et al.* Influence of gelatin on the functional characteristics and wound healing potential of chitosan / zein films loaded with ellagic acid nanoparticles. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 88, p. 104942, 2023.
- TAVARES, W. *et al.* Skin repairing potential of ellagic acid-loaded zein nanoparticles: Chemical and biopharmaceutical characterization, enzymatic inhibition and cytotoxicity over keratinocytes. **Journal of Molecular Liquids**, v. 384, p. 1–11, 2023.
- TORTORELLA, S. *et al.* Zein as a versatile biopolymer: different shapes for different biomedical applications. **RSC Advances**, v. 11, n. 62, p. 39004–39026, 2021.
-

-
- VALE, E. *et al.* Cytogenetic and toxicological effects of Punica granatum Linnaeus fruit peel hydroethanolic extract in mice. **South African Journal of Botany**, v. 130, p. 465–470, 2020.
- VALE, E. *et al.* Epigallocatechin-3-gallate loaded-zein nanoparticles: Characterization, stability and associated antioxidant, anti-tyrosinase and sun protection properties. **Journal of Molecular Liquids**, v. 358, p. 119107, 2022.
- VOWDEN, K.; VOWDEN, P. Wound dressings: principles and practice. **Surgery (Oxford)**, v. 35, n. 9, p. 489–494, 2017.
- WAN, Z. *et al.* Controlled Hydrophobic Biosurface of Bacterial Cellulose Nanofibers through Self-Assembly of Natural Zein Protein. **ACS Biomaterials Science and Engineering**, v. 3, n. 8, p. 1595–1604, 2017.
- WANG, Y.; PADUA, G. Formation of Zein Microphases in Ethanol - Water. **Langmuir**, v. 26, n. 17, p. 12897–12901, 2010.
- WANG, Y.; PADUA, G. Nanoscale Characterization of Zein Self-Assembly. **Langmuir**, v. 28, n. 5, p. 2429–2435, 2012.
- WILKINSON, H.; HARDMAN, M. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. **Open Biology**, v. 10, n. 9, 2020.
- XIA, G. *et al.* Preparation of a novel asymmetric wettable chitosan-based sponge and its role in promoting chronic wound healing. **Carbohydrate Polymers**, v. 227, n. 7166, 2020.
- YE, S. *et al.* Development of gelatin/bacterial cellulose composite sponges as potential natural wound dressings. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 133, p. 148–155, 2019.
- YOUNG, D. **Computational Chemistry: A practical guide for applying techniques to real-world problems**. 3. ed. New York: 2004.
- ZHANG, Y. *et al.* Design, fabrication and biomedical applications of zein-based nano/micro-carrier systems. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 513, n. 1–2, p. 191–210, 2016.
- ZHANG, Y. *et al.* Preparation and evaluation of chitosan/polyvinylpyrrolidone/zein composite hemostatic sponges. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 205, p. 110–117, 2022.
- ZHAO, X. *et al.* cryogels with rapid shape recovery for noncompressible hemorrhage and wound healing. **Nature communications**, v. 9, 2018.
- ZHAO, S. *et al.* Explore the Interaction between Ellagic Acid and Zein Using Multi-Spectroscopy Analysis and Molecular Docking. **Foods**, v. 11, n. 18, p. 2764, 2022.
- ZHENG, L. *et al.* An antibacterial hemostatic AuNPs@corn stalk/chitin composite sponge with shape recovery for promoting wound healing. **Carbohydrate Polymers**, v. 296, n. July, 2022.
- ZHOU, L. *et al.* Antibacterial and wound healing-promoting effect of sponge-like chitosan-loaded silver nanoparticles biosynthesized by iturin. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 181, p. 1183–1195, 2021.
-

ANEXO 1 – Normas de publicação da revista *Journal of Drug Delivery Science and Technology*

Aims and scope

The *Journal of Drug Delivery Science and Technology* is an international journal devoted to drug delivery and pharmaceutical technology. The journal covers all innovative aspects of all pharmaceutical dosage forms and the most advanced research on: Controlled release, Bioavailability and drug absorption, Nanomedicines, Gene delivery, Tissue engineering, etc.

Peer review

This journal follows a single anonymized review process. Your submission will initially be assessed by our editors to determine suitability for publication in this journal. If your submission is deemed suitable, it will typically be sent to a minimum of two reviewers for an independent expert assessment of the scientific quality. The decision as to whether your article is accepted or rejected will be taken by our editors.

Writing and formatting

We ask you to provide editable source files for your entire submission (including figures, tables and text graphics). Some guidelines: Save files in an editable format, using the extension .doc/.docx for Word files and .tex for LaTeX files. A PDF is not an acceptable source file. Lay out text in a single-column format. Remove any strikethrough and underlined text from your manuscript, unless it has scientific significance related to your article. Use spell-check and grammar-check functions to avoid errors.

Abstract

You are required to provide a concise and factual abstract which does not exceed 250 words. The abstract should briefly state the purpose of your research, principal results and major conclusions. Some guidelines: Abstracts must be able to stand alone as abstracts are often presented separately from the article. Avoid references. If any are essential to include, ensure that you cite the author(s) and year(s). Avoid non-standard or uncommon abbreviations. If any are essential to include, ensure they are defined within your abstract at first mention.

Tables

Tables must be submitted as editable text, not as images. Some guidelines: Place tables next to the relevant text or on a separate page(s) at the end of your article. Cite all tables in the manuscript text. Number tables consecutively according to their appearance in the text. Please provide captions along with the tables. Place any table notes below the table body. Avoid vertical rules and shading within table cells.

Figures, images and artwork

Figures, images, artwork, diagrams and other graphical media must be supplied as separate files along with the manuscript. We recommend that you read our detailed artwork and media instructions. Cite all images in the manuscript text. Number images according to the sequence they appear within your article. Submit each image as a separate file using a logical naming convention for your files (for example, Figure_1, Figure_2 etc). Please provide captions for all figures, images, and artwork.

<https://www.sciencedirect.com/journal/journal-of-drug-delivery-science-and-technology/publish/guide-for-authors>

ANEXO 2 – Comprovante de Submissão do Artigo

Journal of Drug Delivery Science and Technology
Zein-Based Sponges Functionalized with Glucose and Loaded with Ellagic Acid for
Wound Treatment
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	JDDST-D-25-03494
Article Type:	Research Paper
Keywords:	Ellagic acid; Dressing; Wound; Sponge; Glucose; Zein
Corresponding Author:	Francisco Fabio Oliveira de Sousa, PhD Universidade Federal do Amapá Macapá, Amapá BRAZIL
First Author:	Thayná Oliveira Correa
Order of Authors:	Thayná Oliveira Correa Daniel F. R. Bernal Zakaria Hafidi, PhD Francisco Fabio Oliveira de Sousa, PhD
Abstract:	This study aimed to design and characterize zein sponges functionalized with glucose and loaded with ellagic acid for wound treatment. The sponges were obtained by an easy two-step procedure, consisting of homogenization and freeze-drying of zein-ellagic acid mixtures. Subsequently, glucose solutions were added to the surface of the pre-lyophilized sponges, which were then incubated in an oven at 120°C for 2h to induce the Maillard reaction. The formulations were characterized in terms of thickness, contact angle, water sorption, solubility, scanning electron microscopy (SEM), release kinetics, docking molecular, biodegradability, and irritative potential using the HET-CAM assay. The sponges obtained presented a homogeneous aspect, appropriate mechanical resistance with a highly hydrophilic (contact angle < 44°) and porous surface. All formulations presented a high sorption capacity, together with a limited solubility, vital aspects for the clinical applicability of wound dressing materials. The functionalization with glucose enhanced their solubility and also the ellagic acid release. The formulation with glucose exhibited a sustained release, reaching 47% after 240 hours. Molecular docking revealed a transient affinity between glucose and ellagic acid, which may have contributed to the increased release observed. Also, ellagic acid contributed to increase the biodegradation rate of the sponges, reaching 40% after 35 days. The HET-CAM assay showed minimal irritant effects, supporting their topical application. The zein-based sponges containing ellagic acid represent a promising alternative as bioactive wound dressings. They combine suitable morphological properties, controlled release of ellagic acid, high exudate absorption capacity, low solubility, minimal irritancy potential and fast biodegradability, highlighting their potential in advanced wound care applications.
Opposed Reviewers:	


Journal of Drug Delivery Science and Technology

Thayná Corrêa ▾ | Logout

Home Main Menu Submit a Manuscript About ▾ Help ▾

← Submissions Being Processed for Author ⓘ

Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Results per page 10 ▾

Action 	Manuscript Number 	Title 	Authorship 	Initial Date Submitted 	Status Date 	Current Status 
Action Links	JDDST-D-25-03494	Zein-Based Sponges Functionalized with Glucose and Loaded with Ellagic Acid for Wound Treatment	Other Author	Jul 16, 2025	Jul 28, 2025	Under Review