

GUILHERME NUNES LUCENA

Síntese, caracterização e avaliação do potencial em *drug delivery* de BioMOFs (*Biocompatible Metal-Organic Frameworks*) de Zn (II)

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Galvão Frem

Araraquara

2016

FICHA CATALOGRÁFICA

L935s Lucena, Guilherme Nunes
Síntese, caracterização e avaliação do potencial em *drug delivery* de BioMOFs (*Biocompatible Metal-Organic Frameworks*) de Zn (II) / Guilherme Nunes Lucena. – Araraquara : [s.n.], 2016
88 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química
Orientador: Regina Célia Galvão Frem

1. Polímeros organometálicos. 2. Materiais porosos.
3. Adenina. 4. Zinco. 5. Diclofenaco. I. Título.

Elaboração: Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Biblioteca do Instituto de Química, Unesp, câmpus de Araraquara

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Guilherme Nunes Lucena

Nome em citações bibliográficas: Lucena, G. N.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Rua Prof. Francisco Degni, 55, Bairro Quitandinha, CEP: 14800-060 – Araraquara, SP

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2006-2010: Técnico de Nível Médio em Eletrotécnica

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins – *Campus* Palmas.

2010-2014: Bacharelado em Química Ambiental

Universidade Federal do Tocantins – *Campus* Gurupi.

Monografia: *Caracterização espectroscópica e elementar de substâncias húmicas em substratos orgânicos.*

Orientador: Rubens Ribeiro da Silva

2014-2016: Mestrado em Química

Instituto de Química de Araraquara, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Araraquara.

Dissertação: *Síntese, caracterização e avaliação do potencial em drug delivery de BioMOFs (Biocompatible Metal-Organic Frameworks) de Zn (II).*

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Galvão Frem

Bolsa: CNPq

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Trabalhos publicados em anais de eventos científicos

1. SILVA, R. R.; LUCENA, G. N.; MACHADO, A. F.; FREITAS, G. A.; MATOS, A. T.; ABRAHÃO, W. A. P. Caracterização espectroscópica e elementar de substâncias húmicas em substratos orgânicos. **Amazon Soil – I Encontro de Ciência do solo da Amazônia Oriental**, p. 52-63.
2. MACHADO, A. F.; LUCENA, G. N.; CARNEIRO, J. S. S.; NEGREIROS NETO, J. V.; SANTOS, A. C.; NIKKEL, R. R.; LIMA, SO. O. Aproveitamento de rejeito de mineração na blendagem de calcário comercial para correção do solo. **Amazon Soil – I Encontro de ciência do solo da Amazônia Oriental**, p. 17-27.

Apresentações de trabalhos

1. SILVA, R. R.; LUCENA, G. N. Caracterização qualitativa de substâncias húmicas em substratos orgânicos por espectroscopia no UV-Visível. In: 52º Congresso Brasileiro de Química, 2012, Recife.
2. LUCENA, G. N.; SILVA, R.R. Avaliação de sistema Wetland no tratamento de água residuária de frigorífico bovino e da produção da qualidade da forragem. In: VIII Seminário de Iniciação Científica da UFT, 2012, Palmas.
3. LUCENA, N. L.; ABRAHÃO, W. A. P.; MATOS, A. T.; SILVA, R. R. Caracterização qualitativa de substâncias húmicas em substratos orgânicos por espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier. In: XXXIV Congresso Brasileiro de Ciência do Solo, 2013, Florianópolis.
4. LUCENA, G. L.; SILVA, R. R. Avaliação de osmoprotetores em plantas fitoextratoras de água residuária de frigorífico bovino em função da salinidade em sistemas alagado construídos. In: XI Seminário de Iniciação Científica da UFT, 2013, Palmas.
5. LUCENA, G. N.; MACHADO, A. F.; SANTOS, A. C.; NEGREIROS NETO, J. V.; SILVA, R. R. Supercalagem nos atributos químicos pH e Ca^{2+} de um Latossolo Vermelho de Textura Média em profundidades de 0-10 cm. In: 53º Congresso Brasileiro de Química, 2013, Rio de Janeiro.
6. LUCENA, G. N.; FREM, R. C. G.; ALVES, R. C. Synthesis, characterization and luminescent properties of a Bio-Metal Organic Framework based on adenine ligand. In: Workshop Australia-Unesp: building a task force on materials for life, 2015, Araraquara.

Participação em eventos científicos

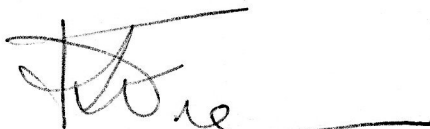
1. VIII Seminário de Iniciação Científica da UFT, 2012, Palmas.
2. 52º Congresso Brasileiro de Química, 2012, Recife.
3. IX Seminário de Iniciação Científica da UFT, 2013, Palmas.
4. XXXIV Congresso Brasileiro de Ciência do Solo, 2013, Florianópolis.
5. 53º Congresso Brasileiro de Química, 2013, Rio de Janeiro.
6. Workshop Australia-Unesp: Materials For Life, 2015, Araraquara.
7. Workshop International Year of Light. 2015, Araraquara.
8. 4th School on X-ray Spectroscopy Methods, 2015, Campinas.

GUILHERME NUNES LUCENA

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Araraquara, 29 de julho de 2016.

BANCA EXAMINADORA



Prof^a. Dr^a. Regina Célia Galvão Frem (Orientadora)
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. Leandro Martins
Instituto de Química – UNESP, Araraquara - SP



Prof. Dr. Roberto Santana da Silva
Faculdade de Ciências Farmacêuticas – USP, Ribeirão Preto - SP

Dedico este trabalho à minha família, pais e irmãos, grandes incentivadores e razão de tudo isso.

Ao infinito... E além!

Buzz Lightyear

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Leopoldino e Maria, e irmãos Ananda e Danillo, por todo apoio, carinho, fé e sacrifício, pois sem eles, nada disso estaria acontecendo.

À minha orientadora professora Regina, que sempre foi mais que uma orientadora, pela amizade, confiança e toda sabedoria transmitida de forma exemplar durante esses dois anos.

Às amigas da época da graduação no Tocantins e hoje companheiras de pós, Mayra e Camila, por toda amizade e companheirismo.

A tão distante, mas sempre presente Luana (Tica), pelo apoio, amizade fiel e por sempre acreditar em mim.

À Renata (Crica), parceira de laboratório, bancada, armário e mestrado, por todo convívio, colaboração, amizade e paciência.

Aos amigos e parceiros de longa data, André, Getúlio e Gilson Luann, pela amizade que será levada para sempre.

Aos amigos de laboratório, Nathália (Naty), Gabriela (Gabi), Marcelo (Morto), Elaine, Jader, Fillipe, Carol, Renan, Thales, Rafael (Rafa), Gislaine (Gi), Ronan, Débora e Marcelo Fávaro, pelo convívio e experiências compartilhadas.

A todos os professores que já tive nessa curta vida acadêmica, por todos os ensinamentos que sempre lembrarei.

Aos docentes e funcionários do Departamento de Química Geral e da biblioteca pela atenção e valorosas colaborações.

Meus agradecimentos se estendem aos vários grupos de pesquisas e professores que colaboram com as medidas realizadas nesse trabalho: Grupo GFQM-IQ (DRX de pó), LATIG (análise térmica), Profa. Dra Leila Aparecida Chiavacci e a Marina Paiva Abuçafy da Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Unesp - Araraquara (ensaios de *drug delivery*), Prof. Dr Wellington Cassinelli (Fisissorção de N₂), Prof. Dra. Maria Célia Bertolini (microscopia de fluorescência) e a Dra. Silva M. Santagneli (RMN no estado sólido).

Ao CNPq pela bolsa concedida e ao IQ pela oportunidade de realização desse trabalho.

Enfim, a Deus, pela bondade em me conceder tudo isso.

O início, o fim e o meio.

Raul Seixas

Ore, lê, lê, relê, trabalhe e encontrarás.

Um Alquimista

Pois não interessa o que eu tenho e sim o que possa fazer com o que eu tenho.

Jorge Ben

RESUMO

Metal-Organic Frameworks (MOFs) são polímeros ou redes de coordenação que possuem estrutura aberta contendo poros potencialmente disponíveis. Por serem cristalinos, porosos, leves e possuírem valores elevados de área específica e considerável estabilidade térmica, essa nova classe de compostos vem sendo estudada em diversas áreas como armazenamento e separação de gases, catálise heterogênea, *drug delivery*, sensores químicos, entre outras. A possibilidade de construção desses materiais porosos usando bioelementos e ligantes orgânicos biocompatíveis ou com atividade biológica deu origem aos BioMOFs (*Biocompatible Metal-Organic Frameworks*). Esses compostos, além das características já descritas anteriormente, possuem baixa ou nenhuma citotoxicidade frente a células humanas, sendo adequados então para serem investigadas em *drug delivery*. Desta forma, objetiva-se neste trabalho realizar a síntese, caracterização e avaliação do potencial em *drug delivery* de BioMOFs baseados no ligante adenina e íons zinco (II). Na primeira etapa do trabalho foi investigado o efeito de alterações nas condições de síntese de um sistema já estudado na literatura (**BioMOF-1** e **BioMOF-100**), incluindo pH e razão CTAB:Zn. Medidas de difração de raios-X do pó e ressonância magnética nuclear no estado sólido mostraram que, de uma maneira geral, as mudanças nesses parâmetros levaram à formação de um mesmo produto, o **BioMOF-1**. No entanto, medidas de fisissorção de N₂ e fotoluminescência evidenciaram um material com porosidade e luminescência, respectivamente, distintas das observadas em seus análogos. Incrementos no pH da síntese diminuíram nucleação dos cristais do **BioMOF-Zn** levando a obtenção de cristais de até 31,11 µm em pH 6,75. A presença do surfactante CTAB também influenciou a nucleação dos cristais de **BioMOF-Zn**, sendo possível obter partículas de até 46,73 µm com o uso da razão CTAB:Zn igual a 1. Experimentos de fisissorção de N₂ revelaram a natureza micro e mesoporosa do **BioMOF-Zn**, com diâmetros de porode 5,70 nm e área específica de 350,71 m² g⁻¹. Esse composto também apresenta forte emissão no visível em 465 nm quando excitado com radiação UV ($\lambda_{ex} = 365$ nm). Ensaio de *drug delivery* mostraram que o **BioMOF-Zn** tem alta capacidade de adsorção de diclofenaco de sódio (1,78 g do fármaco por grama de material em 7 dias de encapsulamento). Aliado a isto, o perfil de liberação do diclofenaco em tampão PBS pH 7,4 (56% após 48 horas) revela que este material pode ser considerado um promissor candidato a carregador de fármacos aniônicos em sistemas de *drug delivery*.

Palavras Chave: Transportadores de fármacos. Biocompatíveis. Adenina.

ABSTRACT

Metal-Organic Frameworks (MOFs) are coordination polymers that have an open structure, containing potentially void porous. Being crystalline, porous, light and have high values of specific area and a considerable thermal stability, this new class of compounds has been studied in various fields such as storage and separation gas, heterogeneous catalysis, drug delivery, chemical sensors, among others. The possibility of construction of porous materials using bioelements and biocompatible organic ligands with biological activity provided the called BioMOFs (Biocompatible Metal-Organic Frameworks). Moreover, these class of materials has a low or none cytotoxicity against human cells, being suitable to be investigated in drug delivery systems. Thus aim of this study is synthesis, characterization and evaluation potential of drug delivery of BioMOFs based on adenine linker and zinc (II). In the first stage of the work was investigated the effect of changes in conditions of synthesis of a system have reported, the **BioMOF-1** and **BioMOF-100**, including pH and CTAB:Zn ratio. Powder x-ray diffraction and nuclear magnetic resonance measurements showed that in general, changes in these parameters led to the formation of a single product, the **BioMOF-1**. However, nitrogen adsorption and photoluminescence measurements showed a material with porosity and luminescence, respectively, different of the analogues it. Increase in pH of the synthesis decreased nucleation of **BioMOF-Zn** crystals, leading to obtaining crystals of up 31,11 μm at pH 6,75. The presence of CTAB surfactant also influenced **BioMOF-Zn** crystals nucleation, it is possible to obtain particles of up to 46,73 μm using the CTAB:Zn ratio equal to 1. Nitrogen adsorption studies showed a micro and mesoporous nature of **BioMOF-Zn**, with average pore size of 5.70 nm and BET surface area of 350 $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$. These material also shows stronger emission in visible at 465 nm upon excited with UV lighth ($\lambda_{\text{ex}} = 365 \text{ nm}$). Drug delivery experiments showed that **BioMOF-Zn** has a high capacity for adsorption of diclofenac (1,78 drug per gram of material). Allied to this, the release profile of diclofenac in PBS buffer pH 7,4 (56% after 48 hours) reveals that this material it is a promising candidate for anionic molecules carrier in drug delivery systems.

Keywords: Drug carriers. Biocompatible. Adenine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Topologias de MOFs de primeira geração. Ligantes orgânicos (azul) conectam íons metálicos (vermelho) formando redes de coordenação com diferentes topologias.	17
Figura 2 – Principais SBUs para construção de MOFs. a) cluster <i>paddle-wheel</i> quadrado de fórmula geral $[M_2(O_2CR)_4L_2]$ (M= metal de transição, L= ligante axial); b) cluster trimetálico μ_3 -oxo do tipo $[M_3O(O_2CR)_6L_3]$, podendo atuar como um triângulo molecular ou um prisma triangular (d); c) cluster tetrametálico μ_4 -oxo hexacarboxilato, $[M_4O(O_2CR)_6]$, protótipo para um octaedro molecular.....	18
Figura 3 – BioMOF-1: a) cluster oxo-centrado de Zn_4O onde cada par de Zn^{2+} é ligado em ponte pelos nitrogênios N3 e N9 de duas adeninas; b) gaiola formada por quatro adeninas em faces opostas do octaedro e oito Zn^{2+} tetraédricos; c) SBU infinita do BioMOF-1; d) Estrutura tridimensional da rede BioMOF-100; e) unidades de construção octaédricas de adeninato de zinco (ZABU); b) as unidades ZABU são conectadas à outras quatro unidades ZABU via 12 ligantes bpdc; c) longos canais do BioMOF-100 ao longo dos planos [110], [101] e [011].	19
Figura 4 – Algumas SBBs utilizadas na construção de MOFs de terceira geração. a: em cima: nanobola metalorgânica com 24 trímeros tetrazólicos de Cu^{2+} (triângulos vermelhos no esquema). Em baixo: um único trímero conectado a três nanobolas SBBs; b) hierarquia da construção de MOFs de terceira geração.	20
Figura 5 – Publicações na Web of Science sobre uso de MOFs em Drug Delivery.	22
Figura 6 – MOFs em sistemas de <i>drug delivery</i> : a) fármaco utilizado como ligante; b) fármaco adsorvido na estrutura porosa do MOF.....	23
Figura 7 – Principais modos de coordenação da adenina.....	25
Figura 8 – Os quatro tautômeros mais estáveis da adenina. O termo anti é referente à posição dos prótons nos nitrogênios N1 e N6.	26
Figura 9 – DRX de pó do BioMOF-1, BioMOF-100 e BioMOF-Zn.....	34
Figura 10 – Espectros de RMN de 1H e ^{13}C no estado sólido do ligante bpdc.....	36
Figura 11 – Espectros de RMN de ^{13}C , 1H e ^{15}N no estado sólido do ligante adenina.	38
Figura 12 – Espectros de RMN de ^{13}C e ^{15}N no estado sólido do BioMOF-Zn.....	40
Figura 13 – Espectros vibracionais no infravermelho dos ligantes adenina e bpdc.....	42
Figura 14 – Espectro vibracional no infravermelho para o BioMOF-Zn.....	44
Figura 15 – Espectros vibracionais no infravermelho do BioMOF-Zn, BioMOF-1-ativado e compostos sob influência do pH e do surfactante CTAB.	46
Figura 16 – Imagens de MEV-FEG do BioMOF-Zn, pH 1,5: a) antes; b) após a ativação.	47
Figura 17 – Esquema das fases do desdobramento de um cristal.....	48
Figura 18 – Imagens de MEV-FEG do BioMOF-Zn-pH 3,3: a) 5000x; b) 10.000x.....	48
Figura 19 – Imagens de MEV-FEG do BioMOF-Zn-pH-4,6: a) 1.600x; b) 5.000; c) 5.000.	49
Figura 20 – Imagens de MEV-FEG do BioMOF-Zn-pH 5,75: a) 500x; b) 5.000x.....	49
Figura 21 – Imagens de MEV-FEG do BioMOF-Zn-pH 6,75: a) 500x; b) 5.000x.....	50
Figura 22 – Influência do pH no crescimento dos cristais de um MOF.....	51

Figura 23 – Imagens MEV-FEG do BioMOF-Zn-Surfac-0,5: a) 1.000x; b) 5.000x.	52
Figura 24 – Imagens MEV-FEG do BioMOF-Zn-Surfac-1: a) 500x; b) 1.000x.	52
Figura 25 – Imagens de MEV-FEG do BioMOF-Zn-Surfac-2: a) 500x; b) 1.000x.....	53
Figura 26 – Proposta para o crescimento cristalino do BioMOF sob efeito de diferentes concentrações de CTAB.....	54
Figura 27 – Padrão de difração de raios-X de pó para o BioMOF-Zn e BioMOF-Zn-Ativado.	55
Figura 28 – Padrão de difração de raios-X de pó para o BioMOF-Zn e compostos obtidos com variações no pH inicial da síntese.	56
Figura 29 – Padrão de difração de raios-X de pó para os BioMOFs-Zn sintetizado sem e com diferentes quantidades do surfactante CTAB.....	57
Figura 30 – Curvas TG e DTG obtidas para o BioMOF-Zn.	58
Figura 31 – Curvas TA e DTA obtidas para o BioMOF-Zn-Ativado.	59
Figura 32 – Microscopia de fluorescência do BioMOF-Zn utilizando filtro DAPI.	60
Figura 33 – Espectros de fotoluminescência obtidos à temperatura ambiente e no estado sólido para: a) adenina; b) bpdc; c) BioMOF-Zn.	62
Figura 34 – Espectros de emissão obtidos à temperatura ambiente e no estado sólido do BioMOF-Zn e BioMOF-Zn-ativado.	64
Figura 35 – Espectros de emissão ($\lambda_{ex} = 365 \text{ nm}$) à temperatura ambiente e no estado sólido e diagrama de cromaticidade CIE dos BioMOFs-Zn sintetizados em diferentes pH. 65	65
Figura 36 – Espectros de emissão ($\lambda_{ex} = 365 \text{ nm}$) à temperatura ambiente e no estado sólido e diagrama de cromaticidade CIE dos BioMOFs-1 sintetizados em razões CTAB:Zn.	66
Figura 37 – Isoterma de fissiorção de N_2 para o BioMOF-Zn-ativado.....	67
Figura 38 – Curva de distribuição do diâmetro de poro (BJH) para o BioMOF-Zn-ativado...68	68
Figura 39 – Diclofenaco Sódico.	69
Figura 40 – Padrão de difração de raios-X de pó para o DS@BioMOF-Zn-4D e DS@BioMOF-Zn-4D.	70
Figura 41 – Espectros no infravermelho para o DS@BioMOF-Zn-4D, DS@BioMOF-Zn-7D, diclofenaco sódico e BioMOF-Zn-Ativado.	71
Figura 42 – Curvas TG e DTA dos compostos DS@BioMOF-Zn-4D e DS@BioMOF-Zn-7D.	72
Figura 43 – Curvas TG e DTA do diclofenaco sódico.	73
Figura 44 – Espectro de absorção eletrônica no ultravioleta do diclofenaco.	73
Figura 45 – Curva de calibração do diclofenaco de sódio, em solução aquosa.	74
Figura 46 – Perfil de liberação do diclofenaco a partir do DS@BioMOF-Zn-4D.	77

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados referentes ao uso de MOFs em <i>drug delivery</i> com o fármaco adsorvido.....	24
Tabela 2 – Reagentes e solventes utilizados nas sínteses.....	28
Tabela 3 – BioMOFs-Zn sintetizam diferentes valores de pH.....	29
Tabela 4 – BioMOFs-Zn sintetizados em diferentes concentrações de CTAB.....	29
Tabela 5 – Parâmetros de síntese do BioMOF-1, BioMOF-100 e BioMOF-Zn.....	33
Tabela 6 – Resumo dos dados referentes aos espectros de RMN no estado sólido dos ligantes adenina e bpdc e do BioMOF-Zn.....	41
Tabela 7 – Atribuição dos modos vibracionais ativos no infravermelho dos ligantes bpdc e adenina.	43
Tabela 8 – Atribuição dos principais modos vibracionais dos ligantes bpdc e adenina no BioMOF-Zn.	44
Tabela 9 – Tamanho dos cristais dos BioMOFs-Zn sintetizados em diferentes pH.....	50
Tabela 10 – Tamanho dos cristais dos BioMOFs-Zn sintetizados em diferentes razões CTAB:Zn.....	54
Tabela 11 – Dados obtidos nos espectros de FL do BioMOF-Zn, adenina e bpdc.	62
Tabela 12 – Dados obtidos pela medida de fisissorção de N ₂ para o BioMOF-Zn-ativado.....	68
Tabela 13 – Resumo dos dados do ensaio de encapsulação do diclofenaco após 4 e 7 dias de experimento.....	74
Tabela 14 – Dados referentes ao encapsulamento do diclofenaco em diferentes matrizes.....	75

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	Design de MOFs.....	17
1.2	Sistemas <i>de drug delivery</i>	21
1.3	MOFs em sistemas <i>de drug delivery</i>	23
1.4	Biomoléculas como ligantes para a construção de BioMOFs: bases nitrogenadas....	25
2	OBJETIVOS	27
2.1	Objetivos específicos.....	27
3	PARTE EXPERIMENTAL	28
3.1	Reagentes.....	28
3.2	Sínteses	28
3.2.1	BioMOF-Zn.....	28
3.2.2	BioMOF-Zn-pH.....	29
3.2.3	BioMOF-Zn-surfactante	29
3.3	Caracterizações.....	30
3.3.1	Espectroscopia vibracional no infravermelho com transformada de Fourier.....	30
3.3.2	Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG).....	30
3.3.3	Difração de raios-X de pó (DRX)	30
3.3.4	Análise térmica.....	30
3.3.5	Análise elementar	30
3.3.6	Ressonância magnética nuclear no estado sólido.....	30
3.3.7	Espectroscopia de luminescência	31
3.3.8	Fisissorção de N ₂	31
3.4	Ensaio de encapsulação do fármaco diclofenaco sódico.....	31
3.5	Ensaio de <i>drug delivery</i> do fármaco diclofenaco sódico.....	31
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1	Síntese	33
4.2	Ressonância magnética nuclear no estado sólido.....	35
4.3	Espectroscopia vibracional na região do infravermelho	42
4.3.1	Efeito da ativação, do pH e da presença de surfactante	44
4.4	Microscopia eletrônica de varredura	47
4.4.1	Efeito do pH	47

4.4.2	Efeito do surfactante CTAB	52
4.5	Difração de raios-X de pó	55
4.5.1	Efeito da ativação	55
4.5.2	Efeito do pH	55
4.5.3	Efeito do surfactante CTAB	56
4.6	Análise térmica.....	58
4.7	Estudo das propriedades luminescentes	60
4.7.1	Efeito da ativação	63
4.7.2	Efeito do pH	64
4.7.3	Efeito do surfactante CTAB	65
4.8	Avaliação textural.....	66
4.9	Ensaio de encapsulação do fármaco diclofenaco sódico.....	69
4.10	Ensaio de liberação do fármaco diclofenaco sódico	76
5	CONCLUSÕES	78
6	PERSPECTIVAS	79
	REFERÊNCIAS	80
	ANEXOS	86

1 INTRODUÇÃO

Polímeros de coordenação contendo entidades que se estendem em uma, duas ou três dimensões, têm atraído muita atenção devida sua estrutura porosa e cristalina, funcionalidades e potenciais aplicações.¹ A variedade de íons/*clusters* metálicos, ligantes orgânicos e padrões estruturais proporcionam um número quase infinito de combinações possíveis.²

Dentro dessa ampla classe de compostos estão inseridos os *Metal-Organic Frameworks* (MOFs) que são sólidos de coordenação porosos com estrutura tridimensional. Sua relevância não está relacionada somente à sua concepção e síntese, mas também ao fato de apresentarem elevada área específica, com dimensão e funcionalidade dos poros ajustáveis, implicando na possibilidade de acomodar uma grande variedade de diferentes hóspedes nessas cavidades.³

Em função dessa capacidade de armazenamento de diferentes espécies, os MOFs vêm apresentando diversas aplicações que variam desde armazenamento e adsorção seletiva de gases, catálise, sensores, armazenamento e liberação de fármacos (*drug delivery*), entre outras.⁴

Dentre essas aplicações, o armazenamento e a liberação controlada de fármacos vem ganhando cada vez mais destaque, pois a ação dessas espécies no organismo, quando administradas pela via convencional, pode ser limitada por fatores como baixa solubilidade, necessidade de altas dosagens, elevada toxicidade, tempos de meia vida pequenos e/ou degradação *in vivo*. Nesse sentido, a liberação controlada poderá possibilitar que o fármaco atue no seu sítio de ação específico e em uma concentração segura, diminuindo principalmente os riscos de intoxicação com super dosagens, efeitos colaterais e a degradação do fármaco no organismo.⁵

Nessa direção, os MOFs exibem muitas características que se deseja para um bom transportador de fármacos, incluindo sua excepcional área específica, biodegradabilidade intrínseca – dependendo do metal e ligantes utilizados – e possibilidade de funcionalização pós-síntese, o que pode melhorar tanto a interação do fármaco com o MOF, bem como a interação com as células alvos. Alguns desses sistemas já tiveram sua eficiência comprovada por meio de estudos da liberação de agentes terapêuticos como ibuprofeno, procainamida e óxido nítrico.⁶

Dentro desse contexto, recentemente o estudo da liberação controlada de aspirina pelo MOF **MIL-100(Fe)** (MIL: *Materials of Institut Lavoisier*) evidenciou o grande potencial desse material não tóxico em *drug delivery*. Aspirina foi carregada numa proporção de 125

mg.g⁻¹ de **MIL-100(Fe)** e sua cinética de liberação foi investigada em tampão PBS pH 7,4 (*Phosphate Buffered Saline*). Após 264 horas (11 dias) de experimento, 35% da aspirina foram liberadas, mostrando que essa liberação lenta do fármaco contido nos poros do MOF seria um benefício quando quantidades elevadas do fármaco forem administradas, diminuindo seus efeitos citotóxicos e melhorando sua atividade terapêutica.⁷

Em função da aplicação biológica, é necessário que a estrutura dos MOFs seja construída por unidades (íons ou clusters metálicos e ligantes polidentados) biológica e ambientalmente compatíveis. Neste intuito, vem ganhando cada vez mais espaço o projeto de MOFs biocompatíveis, os chamados **BioMOFs**, obtidos pelo emprego de metais como zinco, ferro, cobre, níquel e cobalto, e principalmente pelo uso de biomoléculas como ligantes tais como aminoácidos, peptídeos, proteínas, sacarídeos e bases nitrogenadas.⁸

Nesse sentido, o **BioMOF-1**, formado por gaiolas (*cages*) de adeninato de zinco do tipo $[Zn_8(\text{adenina})_4]$ interligadas pelo ácido orgânico 4-4'-bifenildicarboxílico teve o seu potencial como carregador da procainamida avaliado. O fármaco foi carregado numa proporção de 0,22 g.g⁻¹ de material e sua cinética de liberação avaliada em tampão PBS. A liberação manteve-se constante até 20 horas, atingindo 100% a partir de 60 horas. A liberação da procainamida ocorre neste caso por troca catiônica, evidenciando que este processo pode ser ativado pela concentração fisiológica de cátions como Na⁺ e K⁺.⁹

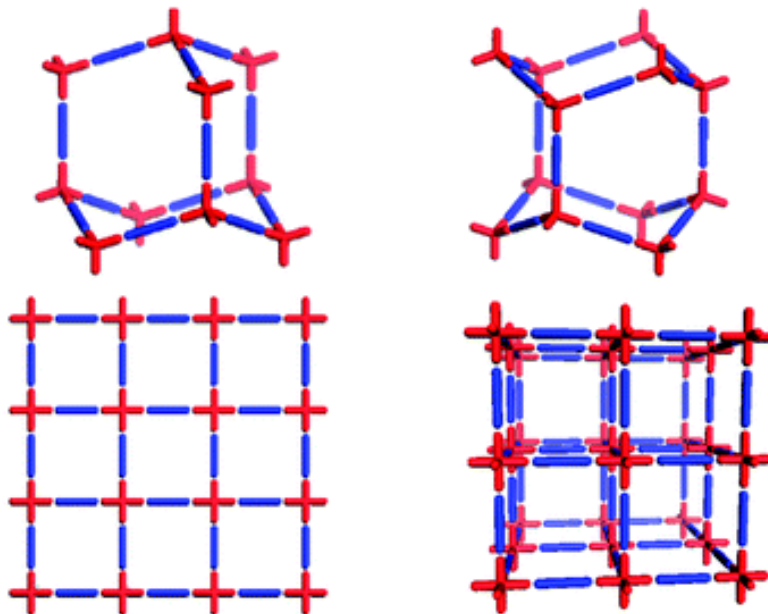
Desta forma, o *design* e a síntese de BioMOFs com capacidade de armazenar e liberar fármacos de forma controlada, aliada à sua potencial biocompatibilidade, permitem que essa nova classe de materiais possa ser explorada como novos sistemas para *drug delivery* de espécies ativas (fármacos, vacinas, genes, etc.), abrindo novas e promissoras perspectivas nos campos da medicina, farmacologia e cosmética.

1.1 Design de MOFs

De maneira geral, em função da natureza do centro metálico e das características eletrônicas e estruturais dos ligantes, os MOFs podem ser classificados como de primeira, segunda ou terceira geração.

Os MOFs de primeira geração consistem em compostos nos quais íons metálicos funcionam como vértices, interconectados por ligantes com mais de um sítio de coordenação disponível, formando uma rede de coordenação porosa tridimensional como mostrado na **Figura 1**.¹⁰

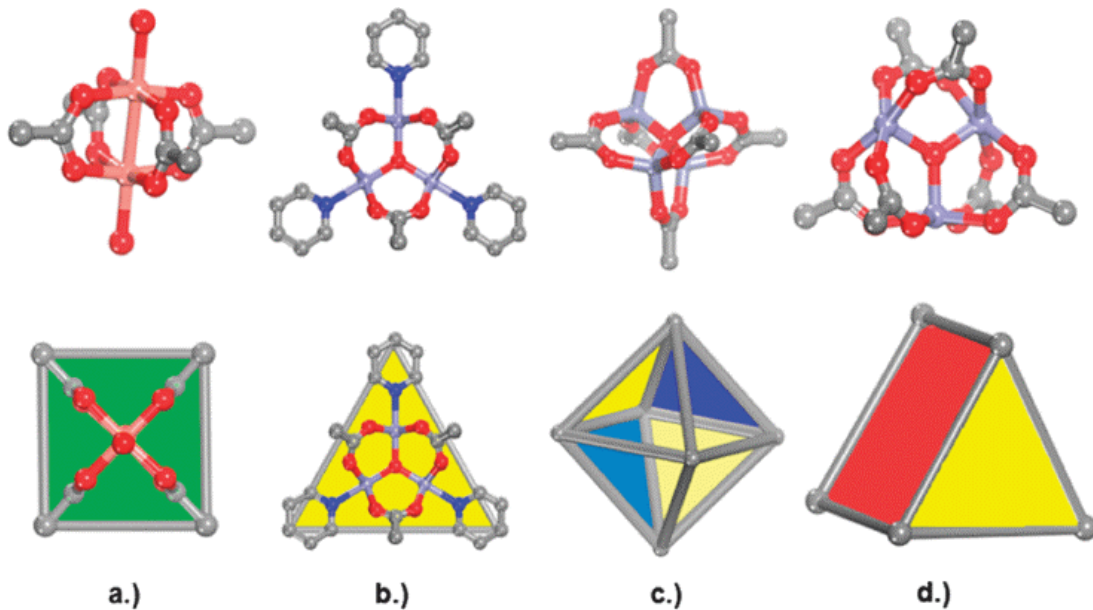
Figura 1 – Topologias de MOFs de primeira geração. Ligantes orgânicos (azul) conectam íons metálicos (vermelho) formando redes de coordenação com diferentes topologias.



Fonte: Perry et al., 2009.¹⁰

Nas estruturas de segunda geração, os vértices da rede de coordenação são formados por clusters de íons metálicos de diferentes geometrias, chamados *Secondary Building Units* – *SBU*s (**Figura 2**). Esses blocos de construção conferem uma maior estabilidade térmica aos MOFs em comparação aos de primeira geração, devido a maior robustez alcançada pela presença dos clusters.¹¹

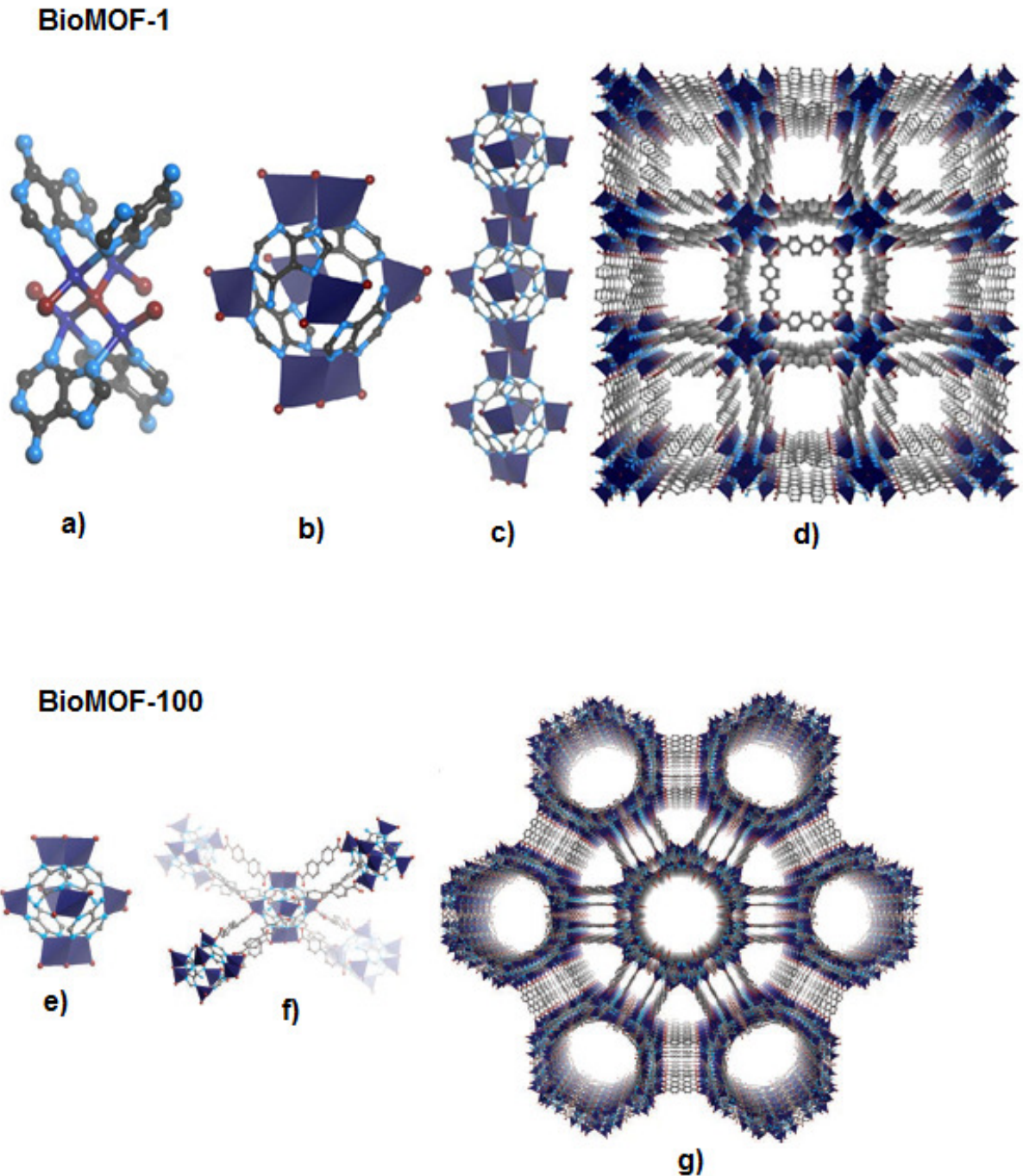
Figura 2 – Principais SBUs para construção de MOFs. a) cluster *paddle-wheel* quadrado de fórmula geral $[M_2(O_2CR)_4L_2]$ (M= metal de transição, L= ligante axial); b) cluster trimetálico μ_3 -oxo do tipo $[M_3O(O_2CR)_6L_3]$, podendo atuar como um triângulo molecular ou um prisma triangular (d); c) cluster tetrametálico μ_4 -oxo hexacarboxilato, $[M_4O(O_2CR)_6]$, protótipo para um octaedro molecular.



Fonte: Perry et al., 2009.¹⁰

Exemplos típicos de MOFs de segunda geração são os análogos **BioMOF-1**, $[Zn_8(ad)_4(bpdc)_6O.2Me_2NH_2,8DMF,11H_2O]$ (ad: adenina; bpdc: ácido 4-4'-bifenildicarboxílico) que possui como principais características área específica de $1.700\text{ m}^2\text{g}^{-1}$ e natureza microporosa;⁹ e **BioMOF-100**,¹² $[Zn_8(ad)_4(bpdc)_6O.4Me_2NH_2,49DMF,31H_2O]$, de natureza mesoporosa e com $4.300\text{ m}^2\text{g}^{-1}$ de área específica. A estrutura cristalina do **BioMOF-1** e do **BioMOF-100** estão representados na **Figura 3**.

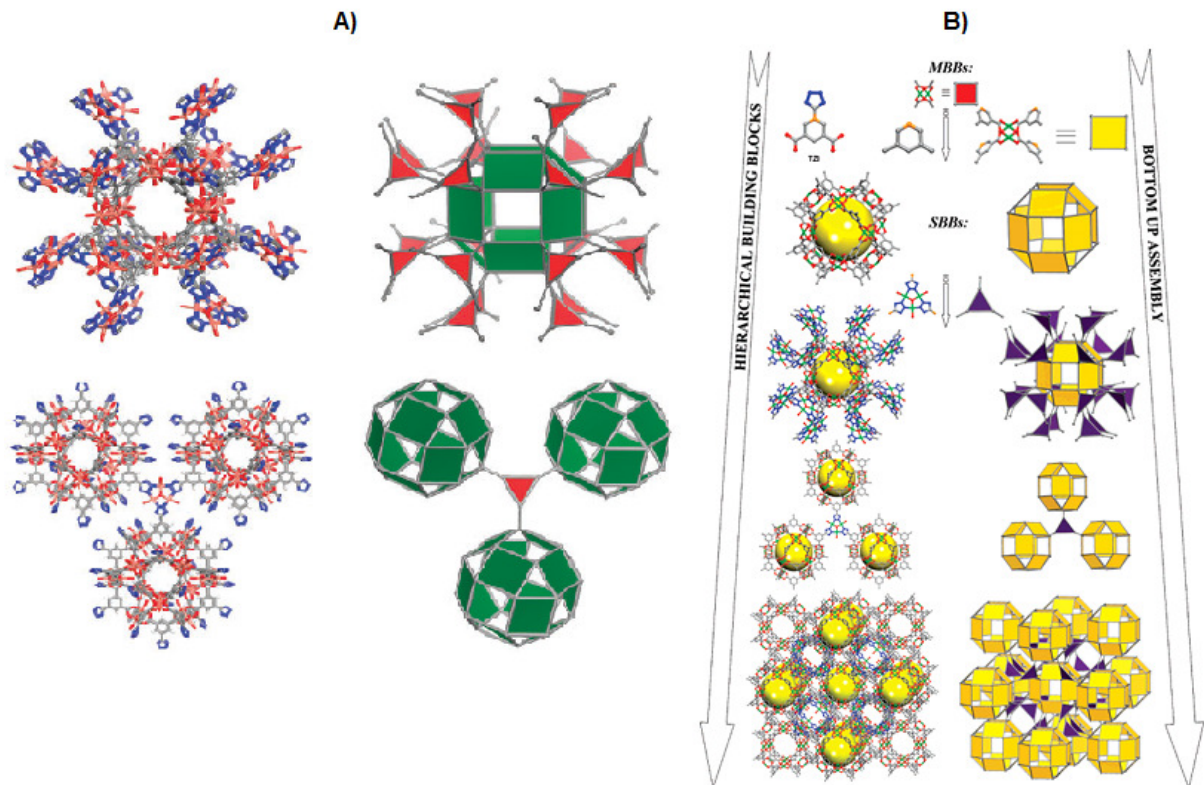
Figura 3 – BioMOF-1: a) cluster oxo-centrado de Zn_4O onde cada par de Zn^{2+} é ligado em ponte pelos nitrogênios N3 e N9 de duas adeninas; b) gaiola formada por quatro adeninas em faces opostas do octaedro e oito Zn^{2+} tetraédricos; c) SBU infinita do BioMOF-1; d) Estrutura tridimensional da rede. **BioMOF-100:** e) unidades de construção octaédricas de adeninato de zinco (ZABU); b) as unidades ZABU são conectadas à outras quatro unidades ZABU via 12 ligantes bpdc; c) longos canais do BioMOF-100 ao longo dos planos [110], [101] e [011].



Fonte: An et al., 2009⁹ e An et al., 2011¹²

Nos MOFs de terceira geração, blocos de construção maiores e de alta simetria chamados *Metal Organic Polyhedra (MOPs)* são usados para a construção dessa classe de materiais porosos, como ilustrado na **Figura 4**. Essas unidades de construção têm sido chamadas por alguns autores de *Supramolecular Buildings Blocks (SBBs)*. A intenção de adotá-los está ligada à possibilidade de um controle maior sobre a topologia, assim como a obtenção de um novo nível de escala para o sólido resultante.¹⁰

Figura 4 – Algumas SBBs utilizadas na construção de MOFs de terceira geração. a: em cima: nanobola metalorgânica com 24 trímeros tetrazólicos de Cu^{2+} (triângulos vermelhos no esquema). Em baixo: um único trímero conectando a três nanobolas SBBs; b) hierarquia da construção de MOFs de terceira geração.



Fonte: Perry et al., 2010.¹⁰

1.2 Sistemas de drug delivery

Quando um fármaco é administrado, apenas uma pequena fração da dose atinge o tecido alvo. A maior parte, devido à sua distribuição por outros tecidos e metabolização ou excreção antes de atingir o local de ação, é desperdiçada.¹³ Além disso, alguns fármacos apresentam um baixo tempo de meia-vida e após sua administração, por via oral ou intravenosa, atingem um pico após o qual sua ação diminui.

Neste sentido, é crescente a busca por soluções terapêuticas que permitam manter as concentrações plasmáticas do fármaco em níveis ideais de tratabilidade. A diminuição das flutuações de doses administradas podem eliminar a necessidade de administrações frequentes, melhorando a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, busca-se controlar a capacidade e o tempo de liberação do fármaco em áreas específicas do organismo para que, os benefícios clínicos destes, sejam maximizados e os efeitos colaterais minimizados.¹⁴

Assim, sistemas de carregamento e liberação controlada de fármacos apresentam algumas vantagens sobre os métodos convencionais que liberam o agente ativo em um curto período de tempo. Entre elas estão: a manutenção de níveis constantes de droga no organismo, aplicação do agente diretamente no sítio de ação, levando a altas concentrações localizadas e evitando efeitos colaterais sistêmicos e menor frequência de administração, o que pode aumentar o conforto do paciente e a eficácia do tratamento.¹⁵

Alguns fatores devem ser levados em consideração no desenvolvimento de sistemas de *drug delivery*, entre eles a estrutura da matriz, a cinética de liberação, os mecanismos para controlar a liberação do fármaco como erosão, difusão, intumescimento, a natureza química e as propriedades dos materiais utilizados.¹⁶ Cabe salientar que outros fatores como a porosidade e a capacidade de adsorção, afetam a liberação de fármacos a partir de biomateriais.¹⁷⁻¹⁸

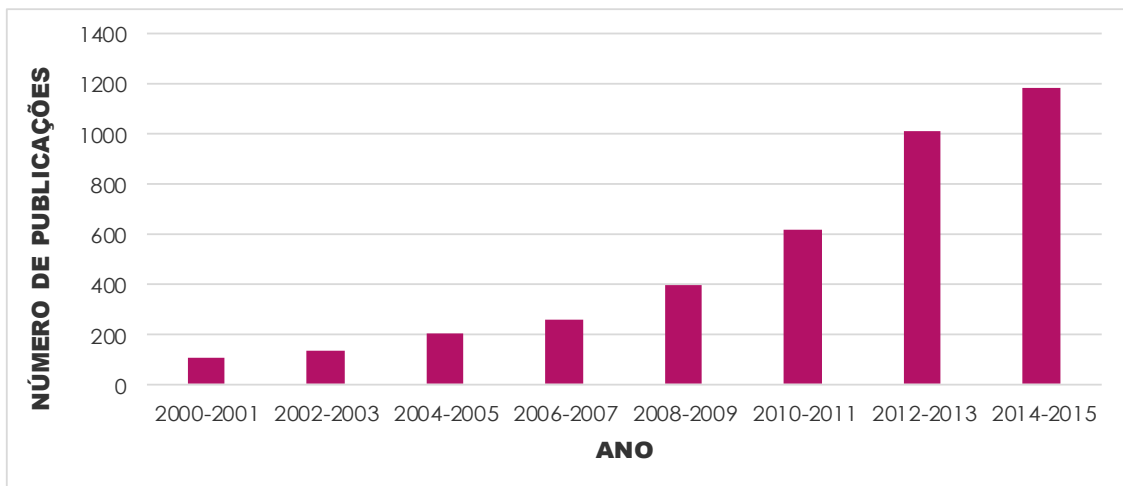
Diversos sistemas têm sido desenvolvidos para o emprego no carregamento e liberação controlada dos mais diferentes fármacos. Cabe destacar aqui o emprego de nanopartículas de sílicas mesoporosas no carregamento do fármaco anticâncer camptotecina;¹⁹ nanopartículas poliméricas no carregamento do anticâncer docetaxel;²⁰ nanopartículas de ouro no *drug delivery* de proteínas funcionais;²¹ ciclodextrina no *drug delivery* do antibiótico eritromicina.²²

Nas últimas décadas, comparados a esses sistemas Transportadores de fármacos, uma rota alternativa e híbrida tem sido o desenvolvimento de materiais porosos do tipo MOF. Estes materiais oferecem várias vantagens além já citadas anteriormente, como ajuste da estrutura e tamanho de poro através da mudança dos centros metálicos e/ou ligantes orgânicos, elevado volume de poro, porosidade regular, presença de sítios de ligação ativos

dentro da estrutura o que permite uma fácil adsorção de moléculas hóspedes e oferece uma oportunidade sem precedentes para seu uso em áreas como medicina e biomedicina.²³⁻²⁴

Em decorrência disso, têm sido observados grandes avanços na pesquisa e desenvolvimento de sistemas Transportadores de fármacos baseados em MOFs. Como atesta a **Figura 5**, é crescente o número de publicações nessa área apenas realizando uma busca rápida no *Web of Science* contendo as palavras-chaves *Metal-Organic Framework and drug delivery*.

Figura 5 – Publicações na Web of Science sobre uso de MOFs em Drug Delivery.

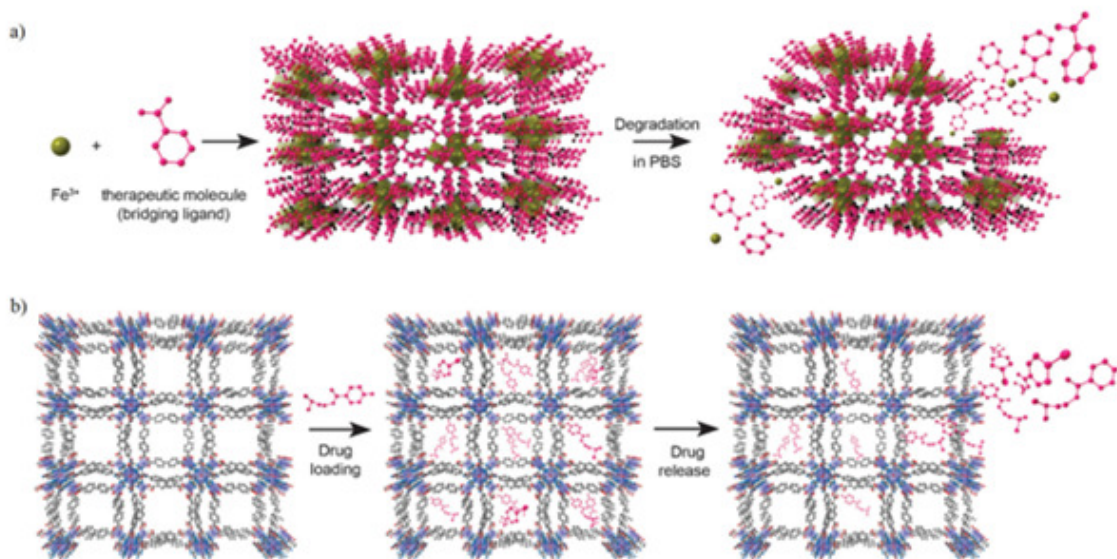


Fonte: web of sciences

1.3 MOFs em sistemas de drug delivery

Diferentes estratégias têm sido desenvolvidas para incorporar espécies farmacológicas dentro da estrutura porosa dos MOFs. Como mostra a **Figura 6**, estes métodos de carregamento se enquadram em duas estratégias gerais: uma quando o próprio ligante apresenta atividade terapêutica, e a outra, mais comum e a utilizada neste trabalho, quando o fármaco é adsorvido na estrutura porosa do MOF.

Figura 6 – MOFs em sistemas de *drug delivery*: a) fármaco utilizado como ligante; b) fármaco adsorvido na estrutura porosa do MOF.



Fonte: Imaz et al., 2011.⁸

Recentemente, a possibilidade do uso de fármacos como ligantes foi testada com o uso da curcumina, um agente terapêutico natural conhecido por suas propriedades anti-oxidantes, anti-inflamatórias, anti-cancerígenas e anti-HIV, na construção de um MOF a base de íons zinco(II).²⁵ O BioMOF obtido, foi chamado de **medi-MOF-1**, cuja fórmula mínima é $[Zn_3(\text{curcumina})_2] \cdot 7\text{DMA} \cdot 3\text{EtOH}$, possuindo uma área superficial de $3.002 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ e tamanho de poro de $9,2 \text{ \AA}$. O estudo da biodegradabilidade *in vitro* do **medi-MOF-1** evidenciou que o processo de degradação ocorre de maneira rápida, sendo que na primeira hora 30,5% da quantidade total do ligante curcumina foi liberado.

Já quando um fármaco é adsorvido na estrutura do MOF, vários fatores podem influenciar a cinética de liberação de fármacos, entre eles a concentração, íons exógenos, pH e temperatura. Recentemente foi relatado que a liberação do fármaco 5-Fluoruracil a partir do MOF **UiO-66-NH₂** é simultaneamente controlada pelo pH e pela concentração de Ca^{2+} em

células tumorais ósseas, sendo que a liberação máxima ocorre em pH 2 (~60%, 60 min) e em 600 mmol.L⁻¹ de íons cálcio (~80%, 160 min).²⁶

Recentemente vários estudos vêm mostrando o potencial da aplicação de MOFs no carregamento de fármacos. Cabe destacar aqui o do composto **MIL-100 (Fe)** para liberação do agente anticâncer doxorrubicina em tampão Tris;²⁷ delivery da droga anticâncer busofan em tampão PBS por um MOF baseado em zinco e nos ligantes 5-nitroisoftálico e 2,2'-dimetil-4,4'-bipiridina;²⁸ liberação controlada de 5-fluoruracil;²⁹ e a liberação controlada de ibuprofeno pelo **MOF-74-Fe(III)**.³⁰

A **Tabela 1** resume importantes dados desses estudos, como o tipo de MOF, o fármaco utilizado, a capacidade carregamento, além do período de tempo e meio reacional no qual ocorreu a liberação do fármaco.

Tabela 1 – Dados referentes ao uso de MOFs em *drug delivery* com o fármaco adsorvido

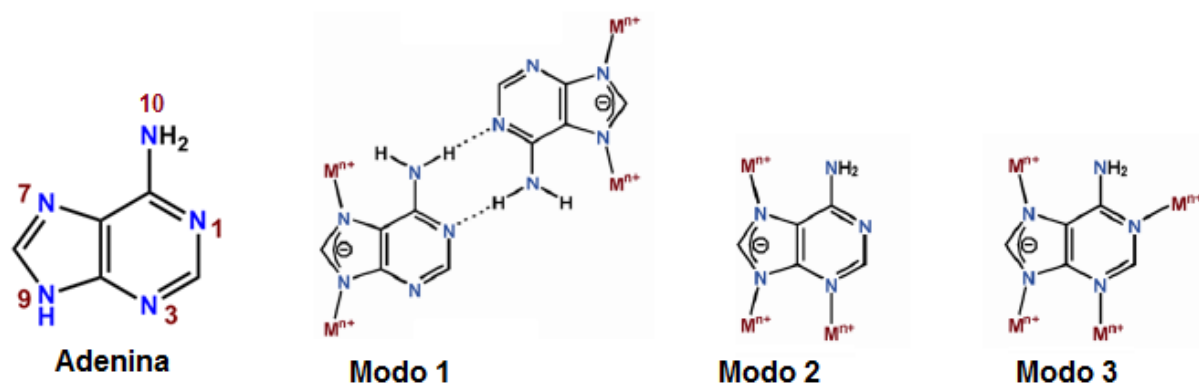
MOF	Fármaco/Atividade	Carregamento	Liberação	Meio	Ref
[Zn(NO ₂ DC)(dmbpy) _{0,5} ·(C ₂ H ₆ O)·(H ₂ O)] _n	Busofan/anticâncer	0,17 g.g ⁻¹	45% - 0-20h 55% - 20-36h	PBS	28
NH ₂ (CH ₃) ₂ [Zn ₃ (L) ₂ ·3.5D MF]	5-Fluoruracil/ anticâncer	0,22 g.g ⁻¹	92% - 120 h	PBS	29
MOF-74	Ibuprofeno/antiinflamatório	0,21 g.g ⁻¹	50% - 4horas	PBS	30
Zn ₂ (1,4-bdc) ₂ (dabco) _n	Ibuprofeno/antiinflamatório	0,15 g.g ⁻¹	80% - 12 dias	SBF	31
BioMOF-1	Procainamida/arritmia cardíaca	0,22 g.g ⁻¹	100% - 72 h	PBS	9
MIL-53-Fe	Ibuprofeno/antiinflamatório	0,21 g.g ⁻¹	100% - 21 dias	SBF	32
[Cu(L)(4,4'-bipy)(H ₂ O)] _n 1.5nCH ₃ CN	5-fluorouracil/ anticâncer	0,27 g.g ⁻¹	61% - 95 h	PBS	33

1.4 Biomoléculas como ligantes para a construção de BioMOFs: bases nitrogenadas

Bases nitrogenadas possuem átomos de nitrogênio e oxigênio com pares de elétrons isolados que permitem a essas biomoléculas agirem como ligantes multidentados. Assim, sua rica capacidade de ligar-se a metais, assim como de formar ligações de hidrogênio, aliada à rigidez de sua estrutura molecular, fazem delas ligantes ideais para a construção de diversos BioMOFs.³⁴ Dentro desse contexto, a adenina, um ligante rígido com cinco potenciais sítios de coordenação a metais: dois N imidazólicos, dois N pirimidínicos e um grupo NH_2 .³⁵ tem sido a base nitrogenada mais extensivamente utilizada na construção de BioMOFs devido sua grande variedade de modos de coordenação (ver **Figura 7**).⁸ Alguns exemplos mostram a obtenção de MOFs para aplicações em *drug delivery*, sensores fotoluminescentes e armazenamento de gases.^{2,3,9}

No modo de coordenação 1, os nitrogênios imidazólicos (N7 e N9) da adenina coordenam-se aos íons metálicos, enquanto que os nitrogênios N1 e N10 podem fazer ligações de hidrogênio que podem ser importantes para a estabilização da estrutura no estado sólido. No Modo 2, os nitrogênios imidazólicos N7 e N9 coordenam os íons metálicos juntamente com nitrogênio pirimidínico N3, deixando o N1 não coordenado. Diferente do modo 1, o nitrogênio N1 dificilmente forma ligações de hidrogênio, provavelmente devido ao fato de estar fixado em uma posição por três sítios coordenantes que impedem seu movimento. Já no modo 3, todos os nitrogênios heterocíclicos coordenam-se aos íons metálicos, exceto o nitrogênio N10. No entanto, poucas estruturas têm sido sintetizadas utilizando o modo 3 de coordenação, devido a impedimentos estéricos do nitrogênio N1 em proximidade com o nitrogênio N10.

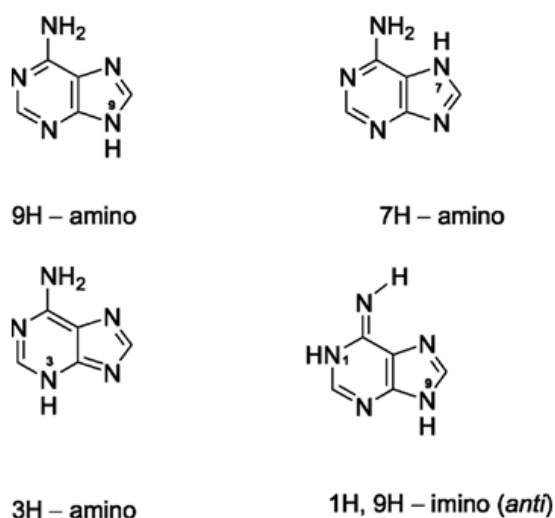
Figura 7 – Principais modos de coordenação da adenina.



Fonte: Sivakova & Rowanl, 2005.¹²

Além desses três modos de coordenação possíveis, a adenina apresenta ainda 14 tautômeros não substituídos, dos quais o 9H-amino é a espécie mais estável em fase gasosa, em água e no estado sólido. O segundo tautômero mais estável em fase gasosa e aquosa é a espécie 7H-amino. De acordo com cálculos teóricos, o tautômero 3H-amino e 1H,9H-imino são os próximos nessa ordem de estabilidade (**Figura 8**).³⁶

Figura 8 – Os quatro tautômeros mais estáveis da adenina. O termo anti é referente à posição dos prótons nos nitrogênios N1 e N6.



Fonte: Lippert & Gupta, 2009.¹³

O equilíbrio entre esses quatro tautômeros da adenina pode ser afetado por fatores como temperatura, polaridade do solvente, pKa do próton “móvel” e modificações químicas no esqueleto. Desta forma, a alteração em seu equilíbrio tautomérico, aliada a possibilidade de três diferentes modos de coordenação, faz da adenina um ligante ideal na obtenção de MOFs, uma vez que pequenas modificações em parâmetros de síntese como solvente, pH e temperatura podem conduzir à formação de compostos com topologias e propriedades distintas.

Diante disso, esse trabalho propõe um estudo detalhado da influência de diversos parâmetros experimentais na síntese de BioMOFs baseados no sistema Zn, adenina, e no ácido 4-4'-bifenildicarboxílico (bpdc). Em seguida, avaliar as propriedades de luminescência e porosidade aparente dos sólidos de coordenação obtidos e finalmente, investigar o potencial desse tipo de composto no encapsulamento e liberação do fármaco diclofenaco de sódio.

2 OBJETIVOS

O objetivo geral desse trabalho é sintetizar e caracterizar um BioMOF baseado em íons zinco (II), adenina e no ácido 4-4'-bifenildicarboxílico (bpdc), bem como investigar seu potencial como *drug delivery* do fármaco diclofenaco sódico.

2.1 Objetivos específicos

-Estudar efeito de modificações em parâmetros de síntese dos compostos **BioMOF-1** e **BioMOF-100** na estrutura e propriedades dos materiais obtidos.

-Investigar diferentes parâmetros como pH inicial de síntese e a presença do surfactante CTAB nos BioMOFs obtidos.

- Investigar as propriedades luminescentes dos BioMOFs.
- Estudar a porosidade do BioMOF sintetizado.
- Estudar a capacidade do BioMOF obtido em encapsular o fármaco diclofenaco.
- Avaliar o potencial do BioMOF na liberação controlada do diclofenaco.

3 PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes

Os reagentes e solventes, por apresentarem elevada pureza, foram utilizados sem nenhum tratamento ou purificação prévia (**Tabela 2**).

Tabela 2 – Reagentes e solventes utilizados nas sínteses

Reagente/Solvente	Procedência
N,N-Dimetilformamida (DMF)	Merck
Metanol	Panreac
Ácido Nítrico	Vetec
Ácido 4-4'-Bifenildicarboxílico (bpdc)	Aldrich
Adenina	Aldrich
Acetato de Zinco	Vetec
Hidróxido de Sódio	Vetec

Fonte: Autor

3.2 Sínteses

3.2.1 BioMOF-Zn

Adenina (0,125 mmol), bpdc (0,25 mmol), acetato de zinco dihidratado (0,375 mmol), ácido nítrico (1 mmol), DMF (7 mL) e metanol (7 mL) foram adicionadas a um tubo de teflon[®] e mantidos sob agitação por 30 minutos. O tubo foi então selado em reator para síntese solvotérmica, colocado em estufa de programação controlada e mantidos a 130 °C por 24 horas. O sólido branco obtido foi filtrado e lavado várias vezes com uma solução DMF/metanol (1:1) e seco sob vácuo por 8 horas. Programação da estufa: 30 – 130 °C em 2 horas; 130 °C por 24 horas; 130 – 30 °C em 12 horas. Análise elementar obtida: C (45,190%), H (4,715%) e N (10,450%); calculada: C (45,190%), H (4,715%), N (10,450%), O (21,925%) e Zn (17,71%). Fórmula mínima calculada: C₁₅H₁₈N₃O₅Zn. Após secagem, o **BioMOF-Zn** foi submetido ao processo de ativação para retirada dos solventes presentes nos poros. O processo de ativação deu-se por meio de aquecimento do material a 150 °C por 24 horas sob vácuo. O composto foi então denominado **BioMOF-Zn-ativado**.

3.2.2 BioMOF-Zn-pH

Adenina (0,125 mmol), bpdc (0,25 mmol), acetato de zinco dihidratado (0,375 mmol), DMF (7 mL) e metanol (7 mL) foram adicionados a um tubo de teflon[®]. O pH foi então ajustado com ácido nítrico e hidróxido de sódio 10 mol.L⁻¹. A reação seguiu-se sob condições solvotérmicas em estufa com programação controlada de forma igual que a do **BioMOF-Zn**. Em função do pH, os BioMOFs aqui sintetizados são designados como apresentado na **Tabela 3**.

Tabela 3 – BioMOFs-Zn sintetizam diferentes valores de pH

Composto	pH
BioMOF-Zn-pH 3,3	3,3
BioMOF-Zn-pH 4,6	4,6
BioMOF-Zn-pH 5,75	5,75
BioMOF-Zn-pH 6,75	6,75

Fonte: Autor

3.2.3 BioMOF-Zn-surfactante

Suspensão A: adenina (0,0625 mmol) dispersa em 2 mL de metanol e 35 µL de HNO₃. **Suspensão B:** bpdc (0,125 mmol) disperso em 2 mL de DMF. **Suspensão C:** acetato de zinco dihidratado (0,1875 mmol) em 3 mL DMF/metanol. **Suspensão D:** As suspensões A, B e C foram misturadas e mantidas sob agitação por 10 mim. Foram então preparadas soluções do surfactante CTAB (brometo de hexadeciltrimetilamonio) em 7 mL de hexanol 0,5 mol.L⁻¹ em hexano com diferentes concentrações de CTAB, dando origem às razões CTAB:Zn iguais a 0,5; 1 e 2. Posteriormente a solução de CTAB foi misturada à suspensão D, o meio reacional foi agitado vigorosamente por 30 mim e adicionado a um tubo de teflon[®] e submetido à mesma programação da síntese do **BioMOF-Zn**. Os BioMOFs aqui sintetizados são designados como apresentado na **Tabela 4**.

Tabela 4 – BioMOFs-Zn sintetizados em diferentes concentrações de CTAB

Composto	Razão CTAB:Zn
BioMOF-Zn-Surfac-0,5	0,5
BioMOF-Zn-Surfac-1	1
BioMOF-Zn-Surfac-2	2

Fonte: Autor

3.3 Caracterizações

3.3.1 Espectroscopia vibracional no infravermelho com transformada de Fourier

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram obtidos no espectrofotômetro NICOLET IS5 THERMO SCIENTIFIC (4000-400 cm^{-1}), usando pastilhas de KBr.

3.3.2 Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG)

As imagens de microscopia eletrônica de varredura foram obtidas no microscópio TOPCON SM-300 operando entre 10 e 20 kV. Quando necessário foi feito recobrimento com uma fina camada de carbono.

3.3.3 Difração de raios-X de pó (DRX)

Os difratogramas foram obtidos no difratômetro Siemens, modelo D5000, DIFRAC PLUS XRD COMMANDER, instalado no Departamento de Físico-Química deste instituto.

3.3.4 Análise térmica

As curvas TG-DTA foram obtidas utilizando o equipamento SDTQ600 TA INSTRUMENTS, em cadinhos de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ (40 μL) para amostra e referência, que foram aquecidos desde a temperatura ambiente até 900°C, obedecendo a uma razão de aquecimento de 10°C min^{-1} . Ar sintético foi utilizado como atmosfera do forno, com vazão média de 150 mL min^{-1} .

3.3.5 Análise elementar

Os teores de carbono, hidrogênio e nitrogênio dos compostos foram determinados utilizando o equipamento analisador elementar PERKIN ELMER 2400 SERIES II. Foram utilizados cadinhos de prata e como compostos de referência EDTA, cistina e acetaldéido.

3.3.6 Ressonância magnética nuclear no estado sólido

Os espectros de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N no estado sólido e em temperatura ambiente foram registrados no espectrômetro Avance III 400WB HD de 400 MHz.

3.3.7 Espectroscopia de luminescência

Os espectros de luminescência foram obtidos em estado sólido e a temperatura ambiente usando o espectrofluorímetro JOBIN-YVON MODELO SPEX FLUOROLOG FL3-22, equipado com lâmpada de xenônio de 450W.

3.3.8 Fisissorção de N₂

Foi determinada usando o equipamento ASAP 2010- MICROMETRICS. As amostras foram pré-tratadas a 100°C sob vácuo da ordem de 10⁻³ mmHg, durante 24 h, para eliminar vapores adsorvidos nas cavidades. Importante salientar que antes da realização dessas medidas, os materiais foram previamente ativados em estufa a vácuo, por 24h e temperatura de 150 °C, com a finalidade de retirar as moléculas de solvente presentes nos poros dos MOFs.

3.4 Ensaio de encapsulação do fármaco diclofenaco sódico

Foram dissolvidos 200 mg de diclofenaco sódico (DS) em 42 mL de água Mili-Q (4,7612 mg.mL⁻¹). Posteriormente nesta solução foi disperso 60 mg do **BioMOF-Zn-ativado**. O recipiente foi fechado e mantido sob agitação por um período de 4 e 7 dias. Ao final, a suspensão foi centrifugada a 4.000 rpm por 10 min. O sobrenadante foi recolhido e submetido à análise de absorção molecular no UV para determinação da concentração de diclofenaco no sobrenadante. Para determinação da concentração de diclofenaco foi construída uma curva de calibração nas concentrações de 10; 20; 30; 40 e 50 µg.mL⁻¹ com medidas de absorbância feita de 200-350 nm (máximo de absorção do diclofenaco em $\lambda = 275$ nm), utilizando água Milli-Q como branco. O pellet obtido, designado como **DS@BioMOF-Zn-4D** e **DS@BioMOF-Zn-7D**, após centrifugação foi seco em dessecador e submetido a medidas de infravermelho, difração de raios-x de pó e análise térmica.

3.5 Ensaio de *drug delivery* do fármaco diclofenaco sódico

Em 10 mL de tampão PBS pH 7,4 foram dispersas 5 mg de **DS@BioMOF-4D**. Essa dispersão foi mantida sob agitação branda a temperatura ambiente, e aos tempos de 0,5; 1; 2; 3; 5; 9; 22; 36 e 48 horas, foi centrifugada e uma alíquota de 4 mL do sobrenadante foi

retirada para determinação do teor de diclofenaco sódico e posteriormente foram adicionadas 4 mL de tampão PBS pH 7,4 fresco. As alíquotas retiradas foram então submetidas à análise de espectroscopia de absorção molecular no UV para determinação do teor de diclofenaco e posterior construção da curva de liberação do diclofenaco em função do tempo a partir do **DS@BioMOF-Zn-4D**. Para determinação da concentração de diclofenaco foi construída uma curva de calibração (Anexo A) nas concentrações de 2,5; 5; 15; 25 e 35 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ com medidas de absorbância feita de 200-350 nm (máximo de absorção do diclofenaco em $\lambda = 275$ nm), utilizando tampão PBS pH 7,4 como branco.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Síntese

O material obtido neste trabalho é baseado na síntese de outros dois compostos, o **BioMOF-1**⁹ e o **BioMOF-100**¹². Ambos os MOFs são de zinco e baseados nos ligante adenina e bpdc. A **Tabela 5** resume os dados das condições de síntese dos três compostos.

Tabela 5–Parâmetros de síntese do **BioMOF-1**, **BioMOF-100** e **BioMOF-Zn**

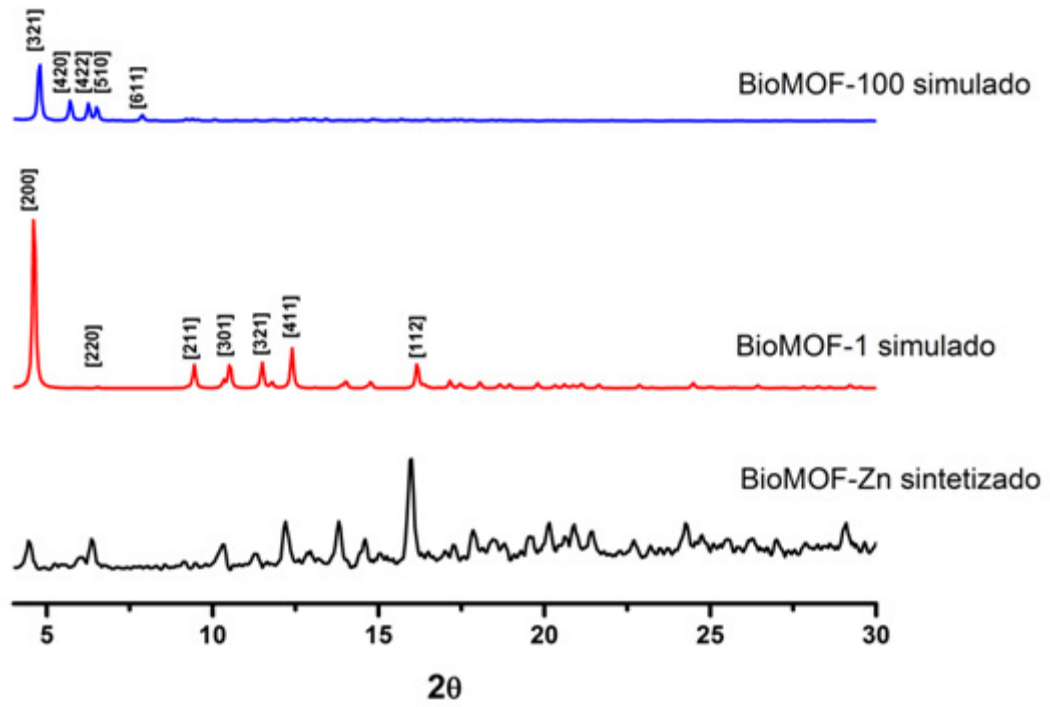
Parâmetro	BioMOF-1 ⁹	BioMOF-100 ¹¹	BioMOF-Zn*
Solventes (mL)	DMF:Água (13:1,5)	DMF:Água	DMF:Metanol (7:7)
Temperatura/horas	130 °C/24 h	90 °C/24 h	130 °C/24 h

* Sintetizado neste trabalho

Fonte: Autor

A reação realizada nesse trabalho sob condições solvotérmicas entre acetato de zinco dihidratado, adenina e bpdc, usando a mistura de solventes DMF:Metanol (1:1) produziu um pó branco e microcristalino. A **Figura 9** apresenta os padrões de difração de raios-X do pó para o composto sintetizado neste trabalho e os padrões simulados para o **BioMOF-1** e **BioMOF-100**. É possível observar diferenças significativas entre o padrão do material obtido neste trabalho e o do **BioMOF-100**, justificado pelas diferenças entre os parâmetros de síntese como temperatura e solvente. Entretanto, não são observadas diferenças significativas quando o padrão de difração de raios-X é comparado ao do **BioMOF-1**, exceto pelo aumento da intensidade do pico referente ao plano [220] e um pequeno deslocamento dos picos dos planos hkl [211], [301], [321] e [411] para regiões de baixo ângulo, o que implica que o material obtido neste trabalho trata-se do **BioMOF-1**. Estudos de ressonância magnética nuclear no estado sólido (ver a seguir), ainda não realizados até então para esse material, ajudaram a confirmar essa hipótese.

Figura 9 – DRX de pó do BioMOF-1, BioMOF-100 e BioMOF-Zn.

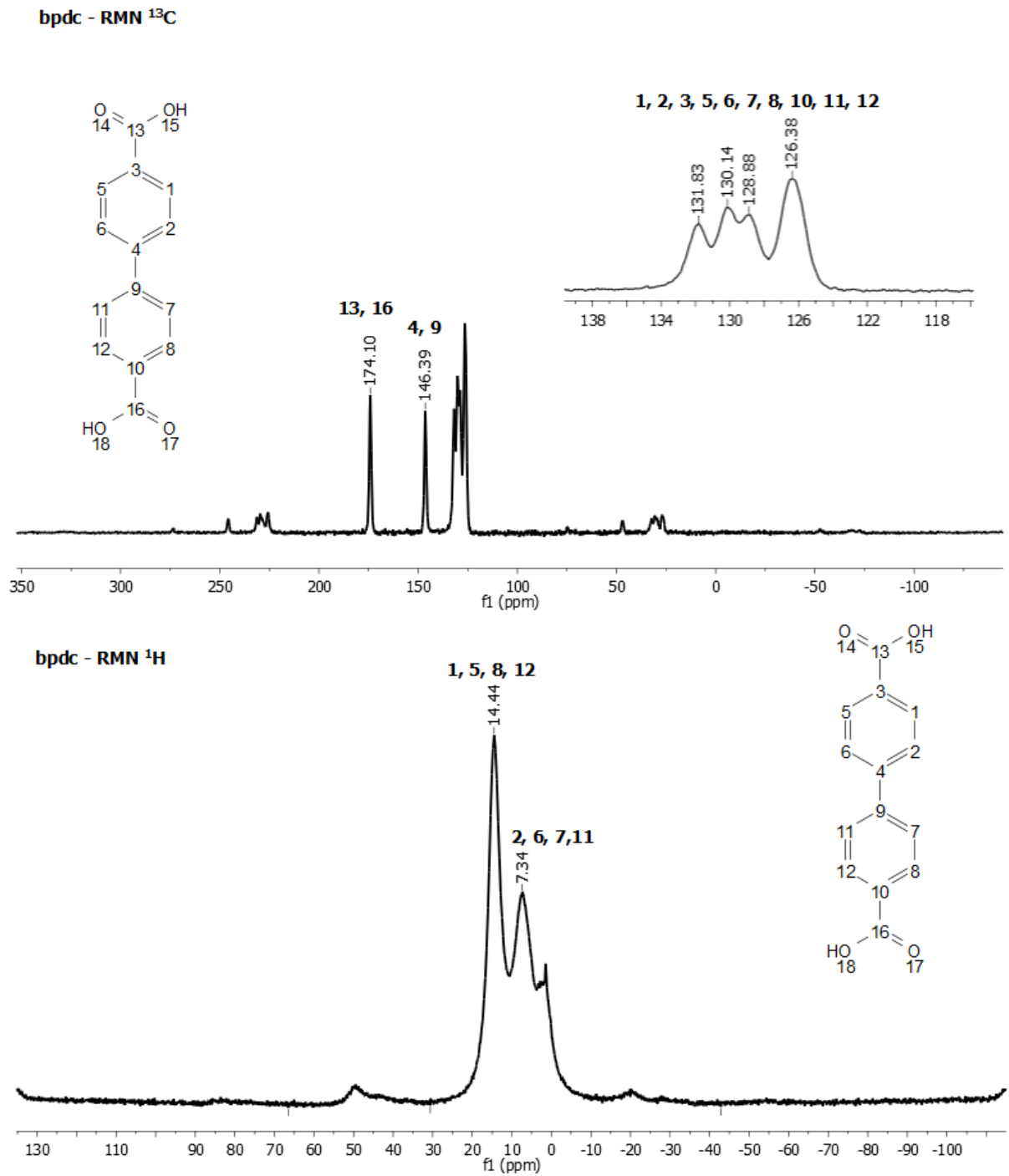


Fonte: Autor

4.2 Ressonância magnética nuclear no estado sólido

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C do ligante bpdc e a atribuição dos sinais, feita com bases nos espectros simulados (Anexo B) são apresentados na **Figura 10**. O ligante bpdc pode-se coordenar a íons metálicos apenas pelos oxigênios dos grupos carboxílicos, sendo que esta coordenação pode ser feita de modo mono ou bidentado. Assim, os sinais mais importantes a serem monitorados são aqueles referentes aos carbonos magneticamente equivalentes 13 e 16 mostrados na **Figura 10**, que são menos blindados devido à densidade eletrônica retirada pelos átomos de oxigênio, sendo observados, portanto, em campo mais baixo em relação aos carbonos dos anéis aromáticos: 174 ppm no espectro de ^{13}C do bpdc, valor condizente com o teórico (168,95 ppm) e com o experimental obtido em solução de CDCl_3 por outros autores (165,70 ppm).³⁷ O restante das atribuições estão ilustradas na própria **Figura 10**.

Figura 10 – Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C no estado sólido do ligante bpdC.



Fonte: Autor

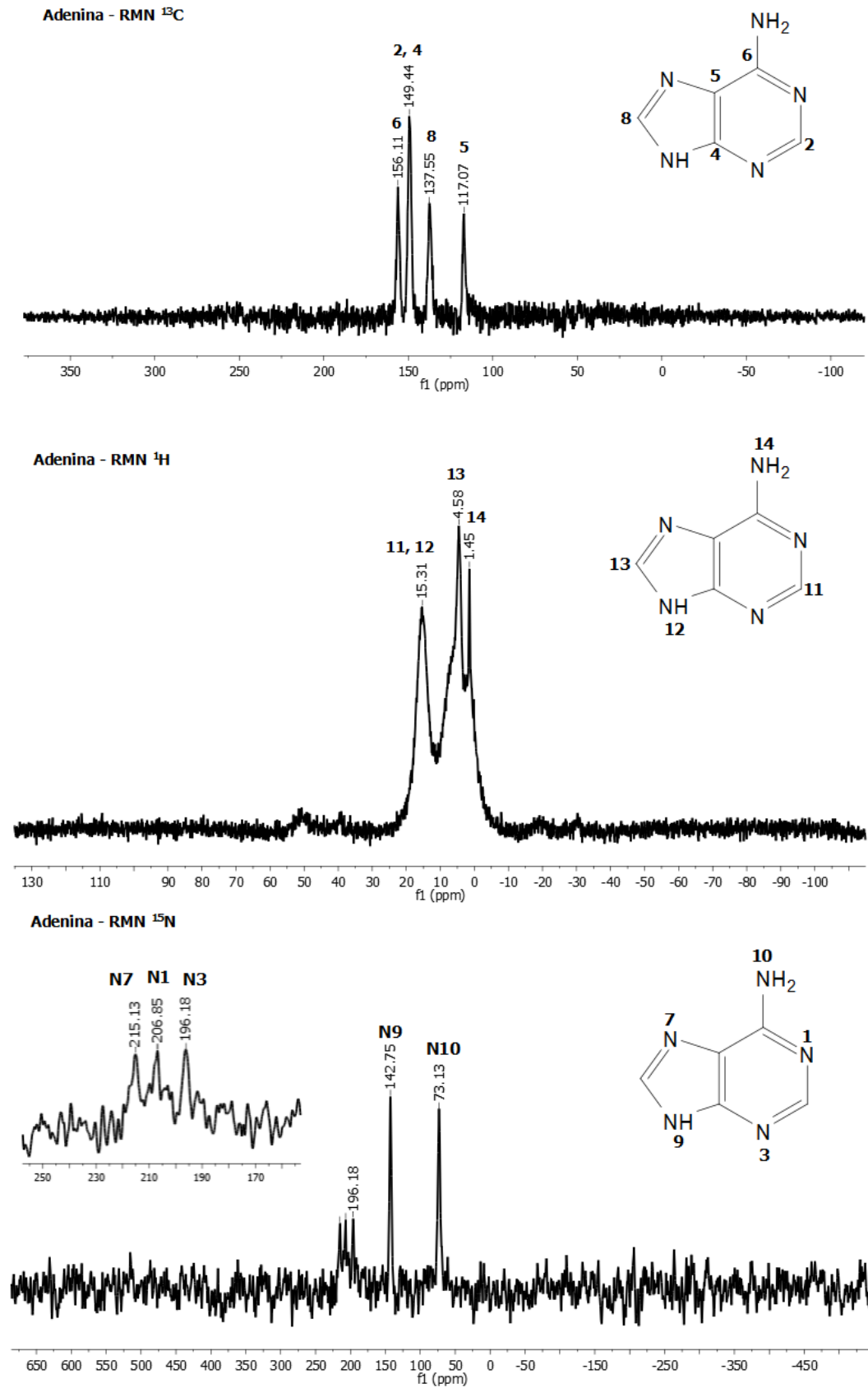
Os espectros de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N do ligante adenina e a atribuição dos sinais com bases em estudos em solução são mostrados na **Figura 11**. A adenina possui em sua estrutura cinco potenciais sítios de coordenação, desta forma, monitorar esses sítios podem ajudar a elucidar o modo no qual a coordenação aos íons zinco (II) pode estar ocorrendo.³⁸

O espectro de RMN de ^{13}C exibe quatro sinais, sendo que o sinal observado em campo mais baixo (156,11 ppm) é referente ao carbono pirimidínico C6; o carbono C5 mais blindado ressona em campos mais altos (117,07 ppm), o carbono imidazólico C8 aparece em 137,55 ppm, e os carbonos C2 e C4 aparecem acoplados em 149,44 ppm. Esses valores são condizentes com os obtidos experimentalmente em DMSO- d_6 .³⁸

O espectro de RMN de ^1H revela um sinal alargado em 15,31 ppm que pode ser referente a um acoplamento dos hidrogênios H11 (pirimidínico) e H12 (imidazólico). Como esperado, o sinal referente aos nitrogênios N14 do grupo amina aparece em campo alto em 1,45 ppm. Já o sinal em 4,58 ppm pode ser atribuído ao hidrogênio imidazólico H13.

Como esperado, cinco sinais podem ser vistos no espectro de RMN de ^{15}N da adenina, cujo espectro no estado sólido foi pela primeira vez obtido neste trabalho. Em campo alto, os dois sinais mais intensos estão relacionados aos átomos de nitrogênio ligados a átomos de hidrogênio, a saber, N9 (imidazólico) e N10 (amino) em 142,75 e 73,10 ppm, respectivamente. Um conjunto de sinais observado em campo baixo em 215,13; 206,85 e 196,18 ppm (ver detalhe na **Figura 11**) refere-se aos nitrogênios N7, N1 e N3, respectivamente.³⁹

Figura 11 – Espectros de RMN de ^{13}C , ^1H e ^{15}N no estado sólido do ligante adenina.



Fonte: Autor

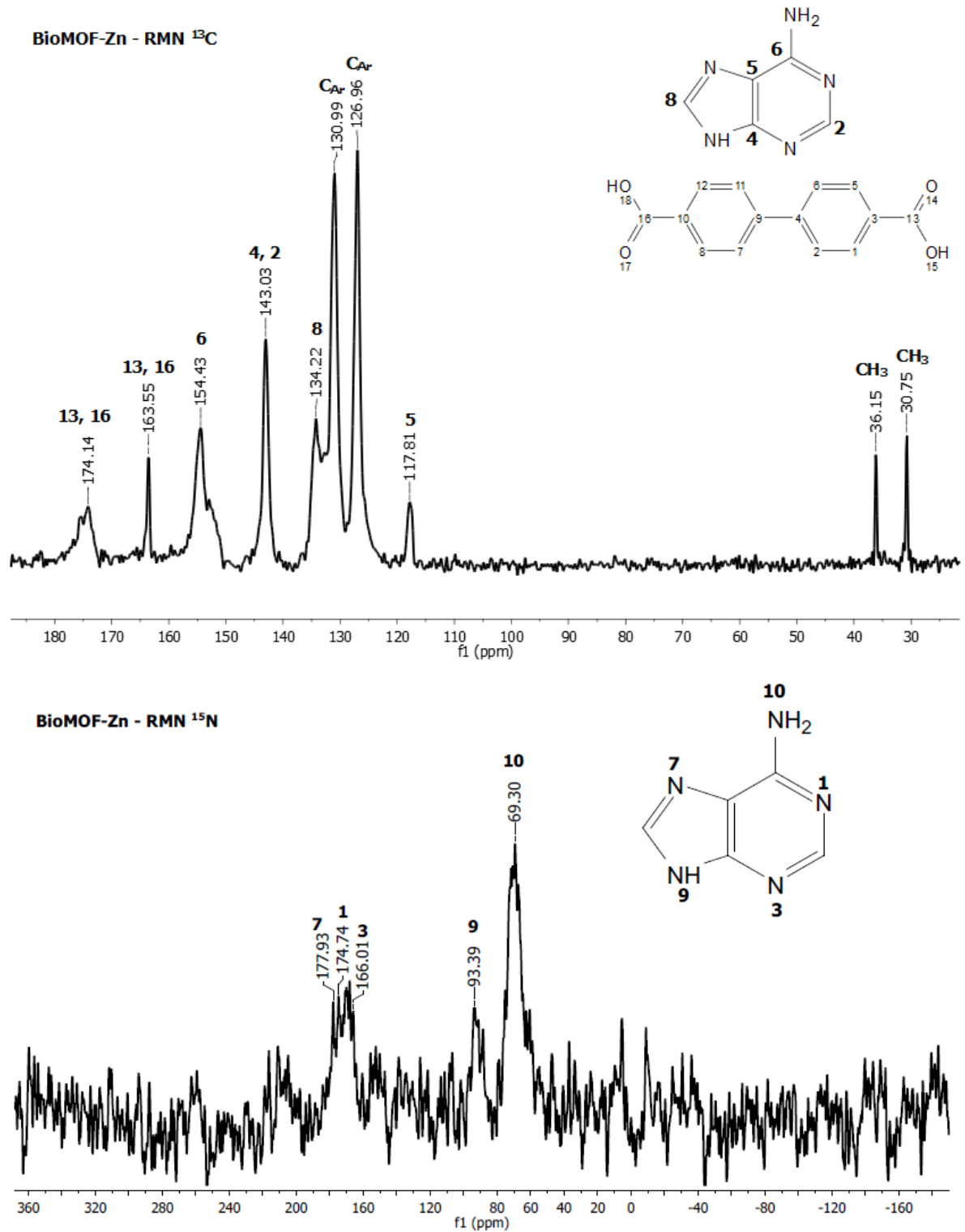
A ressonância magnética de ^{15}N é uma poderosa ferramenta para o auxílio na elucidação estrutural de compostos baseados em biomoléculas contendo átomos de nitrogênio, como é o caso da adenina. De fato, o espectro de RMN de ^{15}N do **BioMOF-Zn** apresentado na **Figura 12** mostra deslocamentos significativos nos sinais de todos os átomos de nitrogênio imidazólicos e pirimidínicos quando comparados aos sinais da adenina livre. Os nitrogênios imidazólicos N7 e N9 deslocam-se para campos mais altos, apresentando-se em 177,93 e 93,39 ppm, respectivamente. Efeito semelhante ocorre com os nitrogênios pirimidínicos N1 e N3 que também são deslocados para campos mais altos (174,74 e 166,01 ppm, respectivamente). Esse deslocamento para campos altos associados aos nitrogênios heterocíclicos indicam a diminuição da ordem de ligação C=N após a coordenação aos íons zinco, devido ao deslocamento da densidade eletrônica desses nitrogênios para o íon metálico.⁴⁰

O espectro de RMN de ^{13}C do **BioMOF-Zn** evidenciam que há um deslocamento para campos mais altos no sinal referente aos carbonos C13 e C16 dos grupos carboxílicos (163,55 ppm), evidenciando a coordenação monodentada desses grupos aos íons zinco (II). Além disso, há um sinal em 174,14 ppm que não está deslocado em relação ao espectro do ligante bpdc livre (ver **Figura 10**), indicando a possível presença de ligante em excesso ou adsorvido nos poros do material. A presença de cátions dimetilamina adsorvidos nos poros, devido a decomposição do solvente DMF em condições solvotérmicas⁹ é evidenciada pela presença dois sinais em 36,15 e 30,75 ppm, característicos de carbonos metílicos.

Os espectros de RMN de ^{13}C , ^{15}N e ^1H (Anexo C) no estado sólido mostram então que a adenina se coordena aos íons zinco através dos nitrogênios N1, N3, N7 e N9, característicos do modo de coordenação 3 (ver **Figura 7**)¹² e que o bpdc se coordena de modo monodentado. Esses resultados, aliados às medidas de difração de raios-X de pó comprovam que, de fato, a metodologia de síntese empregada neste estudo levou à obtenção do composto **BioMOF-1**.

A estratégia utilizada neste trabalho foi baseada na possibilidade de alteração dos modos de coordenação e no equilíbrio tautomérico da adenina através da mudança nos parâmetros de síntese. No entanto, embora alterações na síntese não tenham levado à obtenção de um material com nova estrutura cristalina, as modificações introduzidas nesse trabalho levaram à obtenção de um material com novas propriedades e características quando comparadas a seus análogos, como estabilidade térmica, luminescência, área específica e porosidade, além da adsorção e *delivery* de fármacos aniônicos como o diclofenaco.

Figura 12 – Espectros de RMN de ^{13}C e ^{15}N no estado sólido do BioMOF-Zn.



Fonte: Autor

Uma atribuição mais detalhada dos deslocamentos químicos dos átomos de carbono e nitrogênio nos ligantes adenina e bpdc, antes e após coordenação ao centro metálico de Zn (II) no **BioMOF-Zn** está apresentada na **Tabela 6**.

Tabela 6 – Resumo dos dados referentes aos espectros de RMN no estado sólido dos ligantes adenina e bpdc e do **BioMOF-Zn**

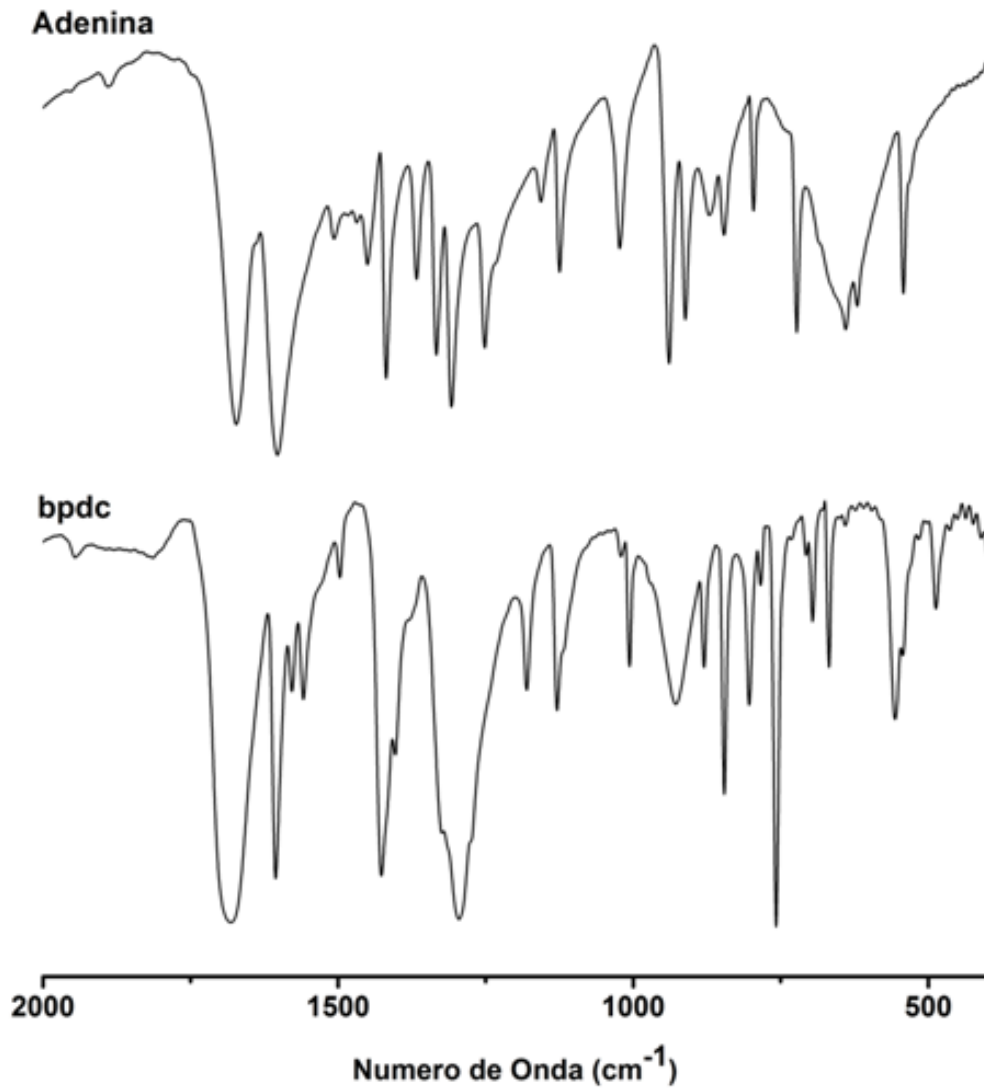
Sinal	Deslocamento Químico (ppm)	
	Adenina	BioMOF-Zn
N1	206,85	174,74
N3	196,18	166,01
N7	215,13	177,93
N9	142,75	93,39
N10	73,13	69,30
C2-C4	143,03	143,03
C5	117,81	117,81
C6	154,43	154,43
C8	134,22	134,22
Sinal	bpdc	BioMOF-Zn
C _{Ar}	126,38 – 131,38	126,96 – 130,99
C4-C9	146,39	
C13-C16	174,10	163,55

Fonte: Autor

4.3 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho

Os espectros vibracionais na região do infravermelho dos ligantes bpdc e adenina estão ilustrados na **Figura 13**.

Figura 13 – Espectros vibracionais no infravermelho dos ligantes adenina e bpdc.



Fonte: Autor

A atribuição dos principais modos vibracionais de cada ligante usados para a construção do MOF de zinco é mostrada na **Tabela 7**.⁴¹⁻⁴³

Tabela 7 – Atribuição dos modos vibracionais ativos no infravermelho dos ligantes bpdc e adenina.

bpdc		Adenina	
Número de onda (cm ⁻¹)	Modos vibracionais	Número de onda (cm ⁻¹)	Modos vibracionais
1680	$\nu_{as}(\text{COO})$	1672	$\delta(\text{NH}_2)$
1603	$\nu(\text{C=O})$	1603	$\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=C})$
1426	$\nu_s(\text{COO})$	1506	$\delta(\text{C-N9-H})$
1292	$\nu(\text{C-O})$	1414	$\delta(\text{N=CH})$
1126	$\delta_{np}(\text{C}_{Ar}-\text{H})$	1365	$\gamma(\text{C8-H}), \gamma(\text{C2-H})$
1023	$\delta_{np}(\text{C}_{Ar}-\text{H})$	1310	$\nu(\text{C-N}), \nu(\text{C=N})$
846	$\delta_{fp}(\text{C}_{Ar}-\text{H})$	1249	$\nu(\text{C-NH}_2)$
757	$\delta_{fp}(\text{C}_{Ar}-\text{C}_{Ar}-\text{C}_{Ar})$		
669	$\delta_{np}(\text{C}_{Ar}-\text{C}_{Ar}-\text{C}_{Ar})$	1121	$\delta(\text{C2-N1=C6})$ $\nu(\text{C5-N7=C8})$
		1024	$\delta(\text{C-N-C})$
		941	$\delta(\text{N-C=C})$
		907	$r(\text{NH}_2)$
		849	Esqueleto, no plano
		638	$\delta(\text{N-C-C})$

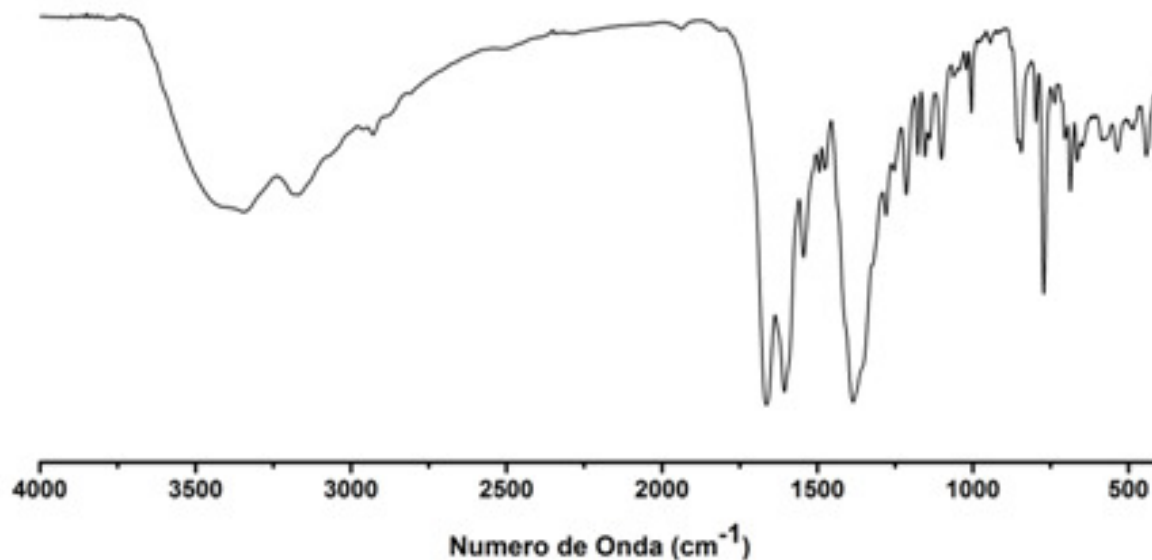
ν = estiramento, δ = deformação angular, γ = deformação fora do plano, r = balanço (rocking), np = no plano, fp : fora do plano

Fonte: Autor

A **Figura 14** ilustra o espectro vibracional no infravermelho do **BioMOF-Zn**. A presença dos ligantes é evidenciada por meio de algumas bandas características, indicativo da coordenação de ambos os ligantes aos íons zinco (II). A presença do ligante bpdc pode estar relacionada às bandas referentes aos modos de deformação angular fora do plano em anéis aromáticos *p*-substituídos em 849 cm⁻¹ ($\delta(\text{C-H})$); deformação angular do sistema aromático no plano ($\delta(\text{C-C-C})$) e deformação angular do sistema aromático fora do plano ($\delta(\text{C-C-C})$). Já a presença do ligante adenina pelos modos de deformação angular fora do plano em 1383 cm⁻¹ ($\gamma(\text{C8-H})$ e $\gamma(\text{C2-H})$).

As principais observações que podem ser extraídas da comparação entre esses espectros vibracionais são: a) ambos ligantes estão presentes na esfera de coordenação do composto; b) o não deslocamento da banda referente ao modo vibracional $\nu(\text{C=O})$, bem como o deslocamento das bandas referentes aos modos vibracionais $\nu_{as}\text{COO}$ (1680 \rightarrow 1665 cm⁻¹) e $\nu_s\text{COO}$ (1426 \rightarrow 1383 cm⁻¹), permitem inferir coordenação monodentada para o grupo carboxilato presente no ligante bpdc, o que também foi evidenciado pelas medidas de RMN de ¹³C.

Figura 14 – Espectro vibracional no infravermelho para o **BioMOF-Zn**.



Fonte: Autor

Uma atribuição mais detalhada dos modos vibracionais dos ligantes bpdc e adenina quando coordenados ao centro metálico no **BioMOF-Zn** está apresentada na **Tabela 8**.

Tabela 8 – Atribuição dos principais modos vibracionais dos ligantes bpdc e adenina no **BioMOF-Zn**

BioMOF-Zn Número de onda (cm ⁻¹)	Modos Vibracionais dos Ligantes	
	bpdc	Adenina
3160	$\nu(\text{C-H})_{\text{Ar}}$	-
1665	$\nu_{\text{as}}(\text{COO})$	$\delta(\text{NH}_2)$
1604	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=N})$ e $\nu(\text{C=C})$
1383	$\nu_{\text{s}}(\text{COO})$	$\nu(\text{C8-H})$ e $\nu(\text{C2-H})$
1213	-	$\nu(\text{C-NH}_2)$
1101	$\delta_{\text{np}}(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H})$	$\delta(\text{C2-N1=C6})$, $\nu(\text{C5-N7=C8})$
1003	$\delta_{\text{np}}(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H})$	$\delta(\text{C-N-C})$
849	$\delta_{\text{fp}}(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H})$	Esqueleto, no plano
772	$\delta_{\text{fp}}(\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}})$	-

Fonte: Autor

4.3.1 Efeito da ativação, do pH e da presença de surfactante

A **Figura 15** apresenta os espectros vibracionais no infravermelho para todos os compostos obtidos neste trabalho. Comparando os espectros no infravermelho do **BioMOF-**

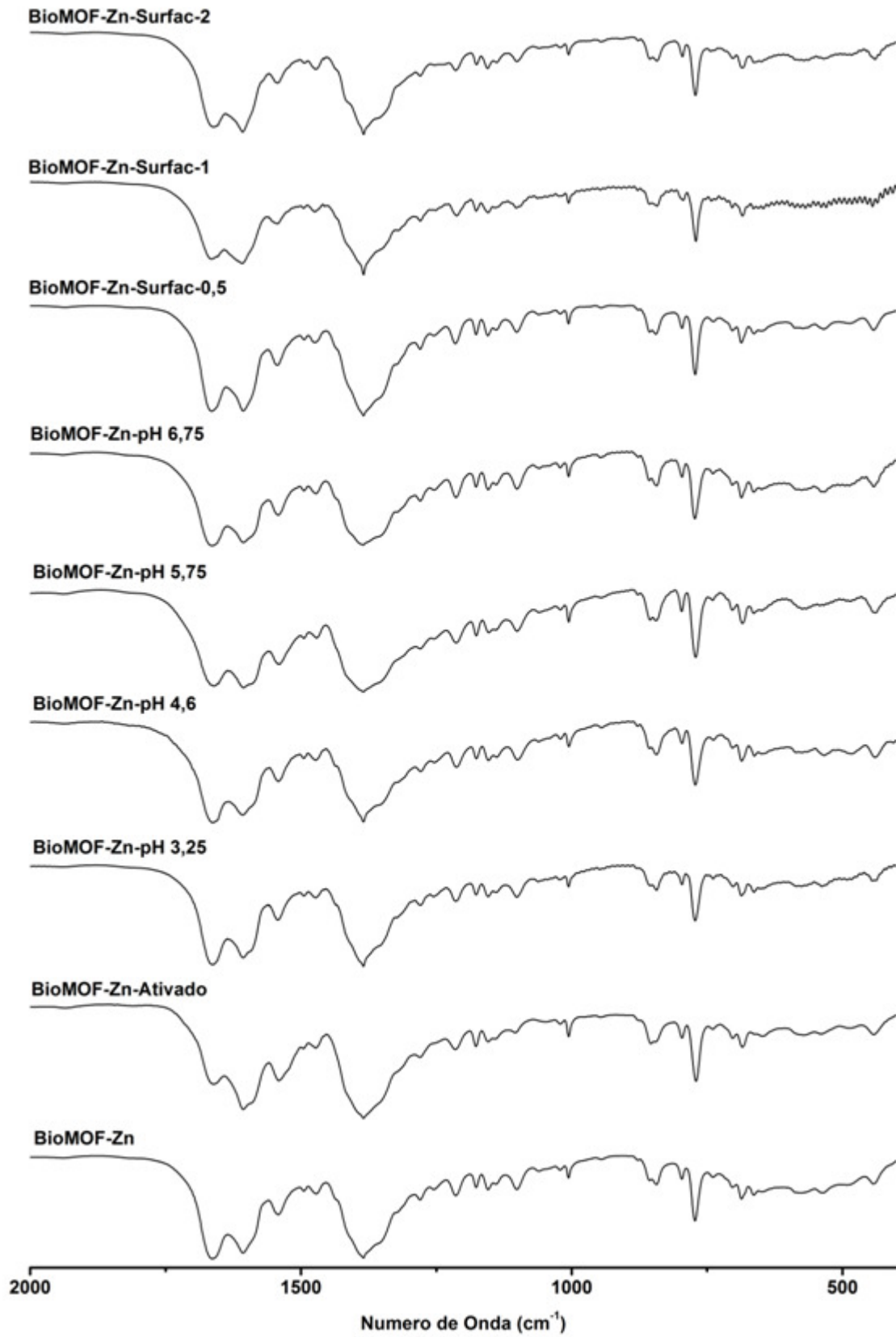
Zn e **BioMOF-Zn-ativado** não é possível observar diferenças significativas. Tal semelhança entre os espectros indica que o tratamento térmico para realizar a ativação (150 °C por 24 h sob vácuo) não afetou a estrutura química do **BioMOF-Zn**.

Variações no pH inicial da síntese também não afetaram o espectro no infravermelho do **BioMOF-Zn**, indicando que independente das condições iniciais de síntese, o produto formado pode ser o mesmo em termos de ligações químicas (**Figura 15**). O pH é um fator importante a ser considerado na síntese de MOFs, pois pode afetar a ionização de grupos funcionais coordenantes e, assim, interferir nos modos de coordenação dos ligantes.⁴⁴ A adenina, por exemplo, possui um pKa de 9,8 para o nitrogênio N9 e um valor de pKa igual a 4,15 para o N1.⁴⁵ Como os valores de pH estudados neste trabalho estão no intervalo de 1,5-6,75 a coordenação ao íon zinco através do N9 da adenina a princípio estaria impedida. No entanto, em condições solvotérmicas, ocorre a decomposição parcial do DMF no cátion dimetilamina, elevando o pH do meio reacional e disponibilizando, portanto, o N9 para a coordenação. A formação dos cátions dimetilamina pode ser evidenciada pela presença da banda referente ao estiramento $\nu(\text{C-H})$ de carbonos alifáticos CH_3 em 2924 cm^{-1} , bem como pelos sinais em 36,15 e 30,75 ppm no espectro de RMN de ^{13}C do BioMOF-Zn já citado anteriormente (ver **Figura 15**).

Nos espectros no infravermelho da **Figura 15** é possível observar um deslocamento da banda referente à deformação angular $\delta(\text{C2-N1=C6})$ e ao estiramento $\nu(\text{C5-N7=C8})$ para menores comprimentos de onda ($1121 \text{ cm}^{-1} \rightarrow 1101 \text{ cm}^{-1}$) quando comparados a adenina livre, indicativo da coordenação do N1 aos íons zinco (II). Já a banda referente ao N9, a deformação angular $\delta(\text{C-N9-H})$ em 1.506 cm^{-1} não é observada nos espectros no infravermelho dos BioMOFs obtidos em diferentes valores de pH, sugerindo também uma possível coordenação do nitrogênio N9, como explicitado no parágrafo anterior.

Em relação ao efeito do surfactante CTAB, a **Figura 15** mostra que não houve alterações em relação ao espectro do **BioMOF-Zn**, independente da proporção CTAB:Zn utilizada.

Figura 15 – Espectros vibracionais no infravermelho do **BioMOF-Zn**, **BioMOF-1-ativado** e compostos sob influência do pH e do surfactante CTAB.



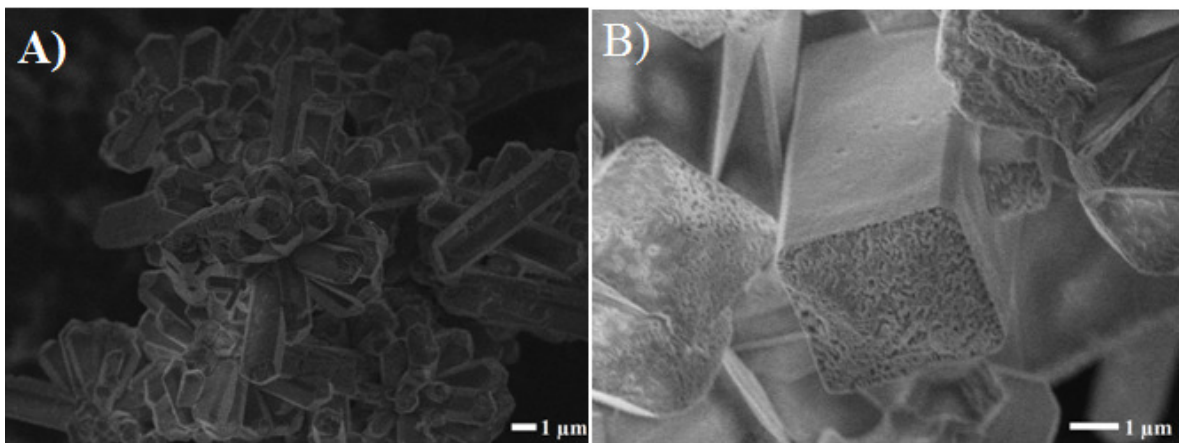
Fonte: Autor

4.4 Microscopia eletrônica de varredura

4.4.1 Efeito do pH

Alterações no pH inicial da síntese proporcionaram mudanças significativas no hábito cristalino e no tamanho dos cristais obtidos. No **BioMOF-Zn** (pH inicial em torno de 1,5), os cristais apresentam-se na forma de bastões de cerca de 5,96 μm de comprimento (ver **Figura 16**), que se organizam para a construção de feixes concêntricos. Portanto, durante o processo de formação desse material nas condições usadas no momento da síntese, podem ter se formado poucos núcleos, cujo crescimento rápido pode ter levado a um tamanho “instável”, tornando-se, portanto, mais favorável para o cristal se desdobrar (*splitting crystal*).

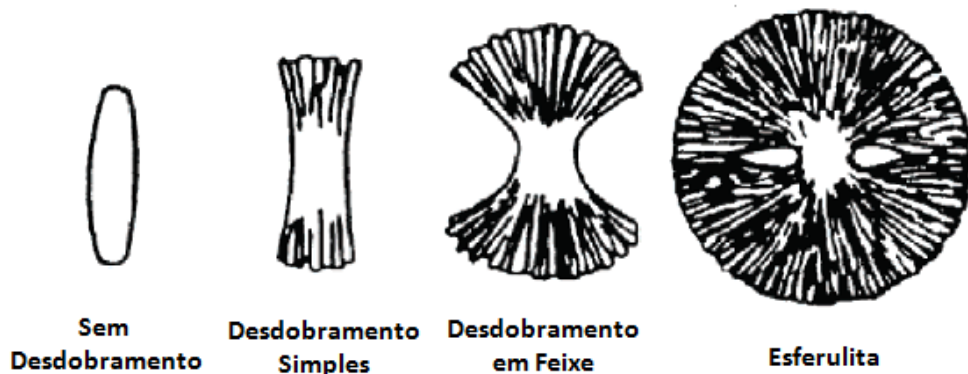
Figura 16 – Imagens de MEV-FEG do **BioMOF-Zn**, pH 1,5: a) antes; b) após a ativação.



Fonte: Autor

A **Figura 17** mostra as sucessivas fases de divisão de um cristal (*splitting crystal*) durante a formação e o crescimento dos núcleos cristalinos. Como ilustrado na figura, um cristal pode dividir-se formando estruturas com desdobramentos simples, em forma de feixe ou em forma de esferas (estrutura do tipo esferulita).⁴⁶

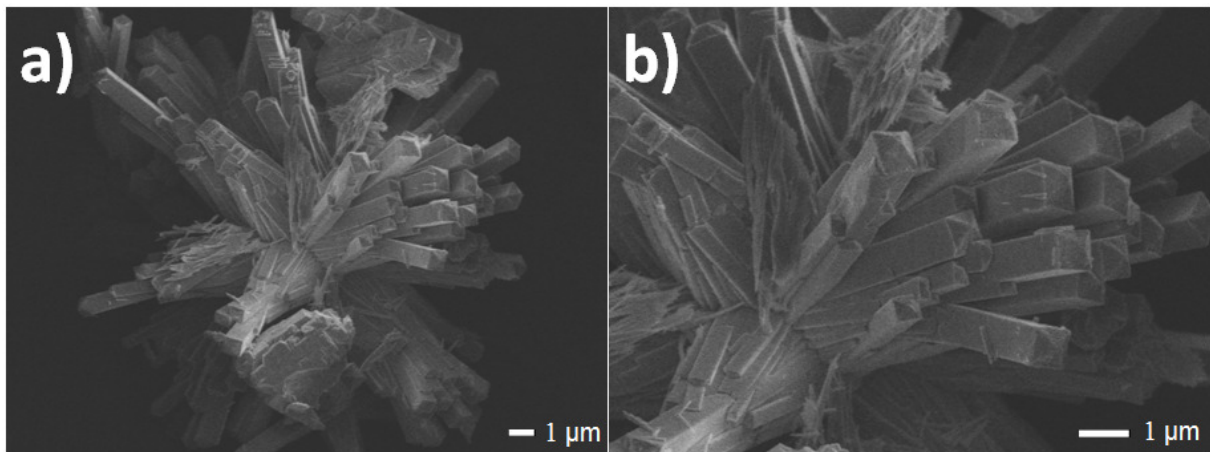
Figura 17 – Esquema das fases do desdobraamento de um cristal.



Fonte: Adaptado de Tang & Alivastos, 2006.⁴⁶

Esta mesma morfologia dos cristais (em forma de feixes concêntricos) também pode ser observada em nosso trabalho quando o pH foi alterado para 3,3 como ilustra a **Figura 18**.

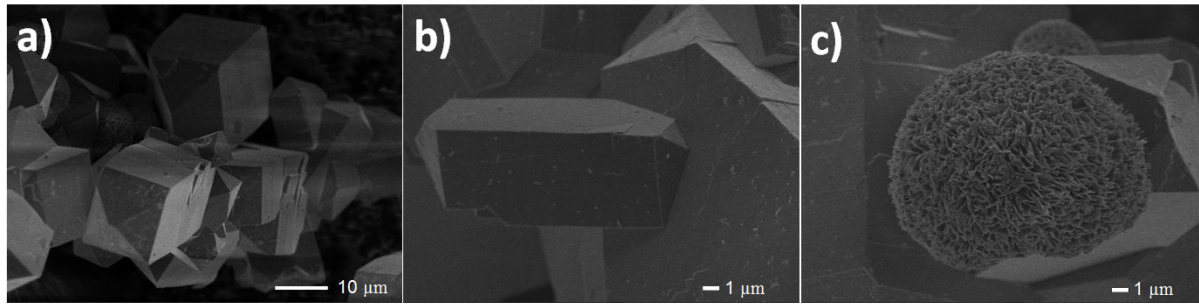
Figura 18 – Imagens de MEV-FEG do **BioMOF-Zn-pH 3,3**: a) 5000x; b) 10.000x.



Fonte: Autor

No entanto, quando o pH inicial subiu para 4,6 três morfologias distintas foram observadas (ver **Figura 19**): cristais cúbicos, cristais em forma de bastões e o desdobraamento de parte deles gerando uma estrutura do tipo esferulita. A presença de estruturas do tipo esferulita evidencia a alta porosidade do **BioMOF-Zn-pH 4,6** forte indicativo do aumento da área superficial em relação ao **BioMOF-Zn**. Esse fato deverá em breve ser confirmado com medidas de adsorção de nitrogênio.

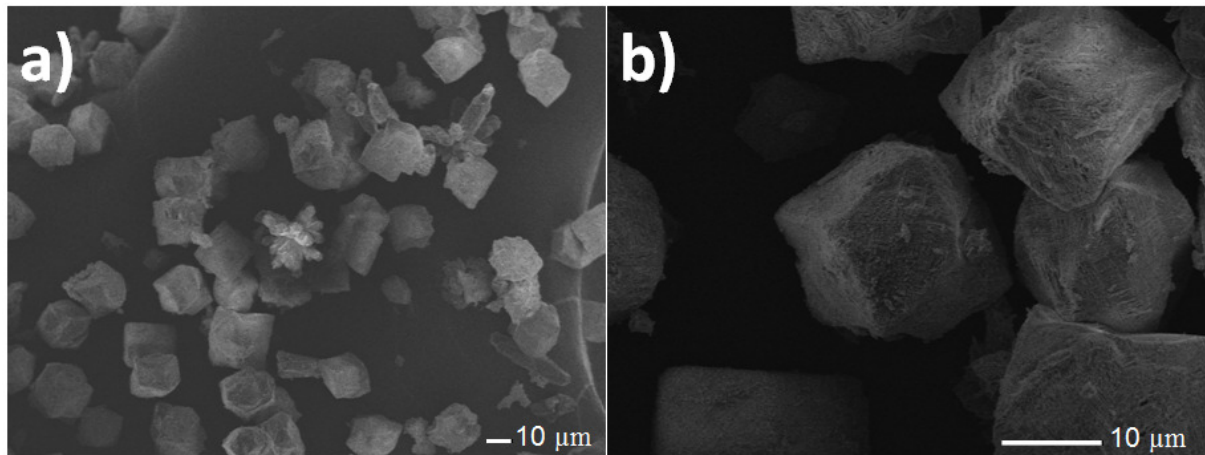
Figura 19 – Imagens de MEV-FEG do **BioMOF-Zn-pH-4,6**: a) 1.600x; b) 5.000; c)5.000.



Fonte: Autor

A **Figura 20** mostra que quando o pH inicial da síntese foi alterado para 5,75 ocorreu também a formação de cristais cúbicos, sendo que tal morfologia foi preponderante nessas condições. Como mostra a figura, apenas algumas estruturas do tipo feixe concêntrico ainda podem ser observadas.

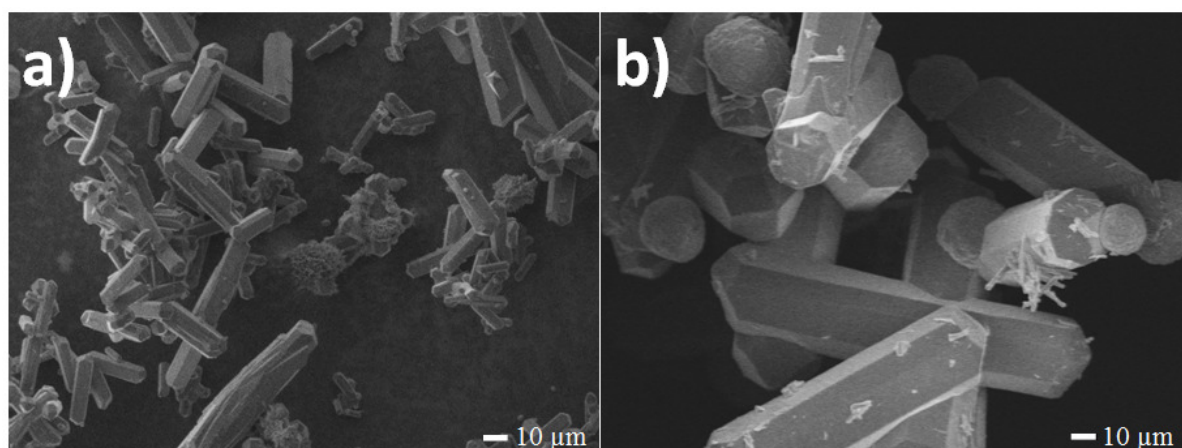
Figura 20 – Imagens de MEV-FEG do **BioMOF-Zn-pH 5,75**: a) 500x; b) 5.000x.



Fonte: Autor

No entanto, quando o pH inicial foi alterado para 6,75 (ver **Figura 21**), é observada a interrupção do desdobramento dos cristais em forma de bastões, gerando monocristais (ainda que algumas estruturas do tipo esferulita ainda podem ser observadas). Isto evidencia a tendência de que o aumento do pH pode levar à formação de monocristais, como foi observado nesse trabalho.

Figura 21 – Imagens de MEV-FEG do **BioMOF-Zn-pH 6,75**: a) 500x; b) 5.000x.



Fonte: Autor

No que concerne ao tamanho dos cristais, as imagens MEV revelaram que houve um aumento substancial no tamanho dos bastões quando o pH foi alterado de 1,5-3,3 para 6,75 conforme mostra a **Tabela 9**. A mesma tendência pode ser observada também para os cristais cúbicos, cujo aumento no tamanho médio ocorre quando o pH foi elevado de 4,6 para 5,75. De qualquer modo, os altos valores de desvio padrão obtidos em ambos os casos mostra que foi possível obter cristais com diferentes tamanhos.

Tabela 9 – Tamanho dos cristais dos BioMOFs-Zn sintetizados em diferentes pH

Composto	Comprimento Médio (μm)	Comprimento Máximo (μm)	Comprimento Mínimo (μm)	Desvio Padrão
BioMOF-Zn (pH 1,5)	5,96	6,84	5,01	1,14
BioMOF-Zn-pH 3,30	5,70	8,55	3,54	2,32
BioMOF-Zn-pH 6,75	23,42	31,11	12,24	6,93
BioMOF-Zn-pH 4,6*	9,17	11,28	9,175	1,01
BioMOF-Zn-pH 5,75*	20,91	25,65	15,89	3,59

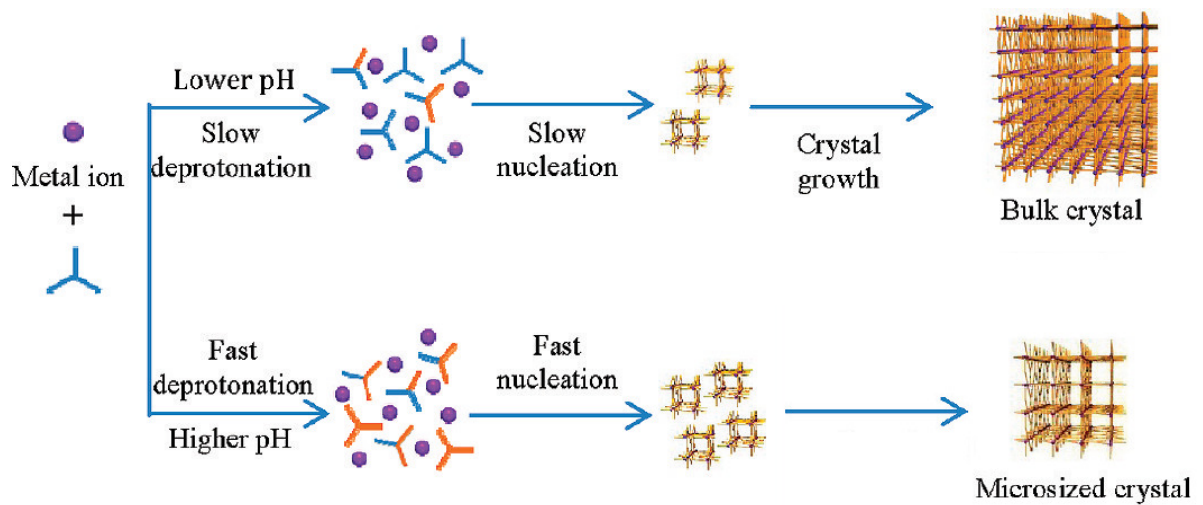
*Cristais com morfologia cúbica

Fonte: Autor

Convém destacar que o comportamento observado neste trabalho é diferente daquele reportado por Seoane et al. (2015), que observaram que o tamanho dos cristalitos do **MIL-100**, um MOF baseado em ácido trimésico e alumínio, diminuiu de 330 ± 70 nm para tamanhos tão pequenos quanto 30 ± 5 nm após elevação do pH ($2,2 \rightarrow 2,6$) com adição da base trimetilamônio. Segundo os autores, a adição de base favoreceu a desprotonação do

ligante orgânico, formando uma solução mais homogênea e levando o sistema a uma nucleação mais rápida, consequentemente, obtêm-se partículas menores.⁴⁴ Guo et al. (2011) também demonstraram para outro MOF à base de ácido trimésico e o íon disprosio que a elevação do pH (3,6 \rightarrow 4,4) aumentou a taxa de nucleação dos cristais, levando consequentemente à formação de cristais menores (40-60 μm \rightarrow 3 μm) (ver esquema na **Figura 22**).⁴⁷ No entanto, cabe destacar que a variação do pH estudada por esses autores é substancialmente menor do que a investigada neste trabalho.

Figura 22 – Influência do pH no crescimento dos cristais de um MOF.

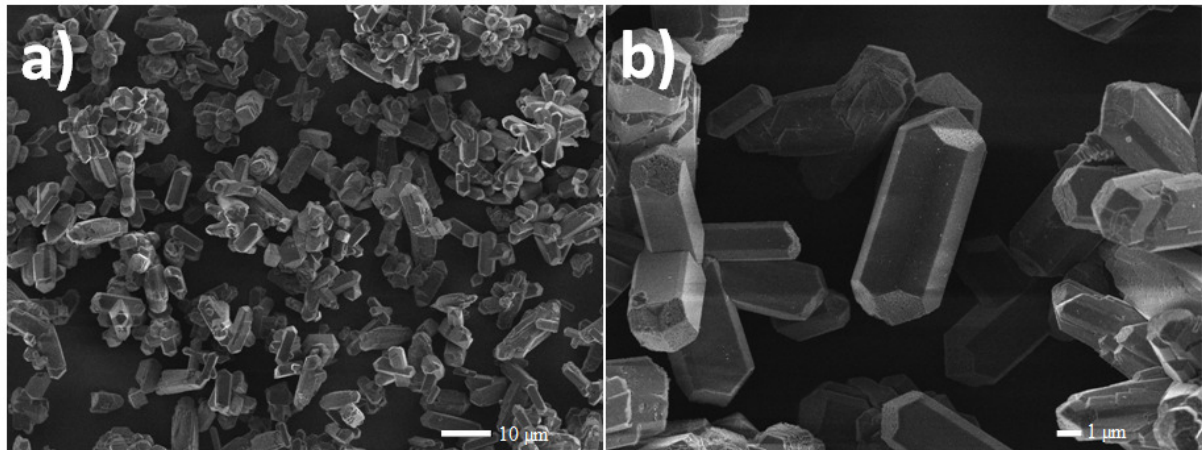


Fonte: Adaptado de Guo et al., 2011.²¹

4.4.2 Efeito do surfactante CTAB

A **Figura 23** mostra que na razão CTAB:Zn igual a 0,5 o composto **BioMOF-Zn-Surfac-0,5** apresentou significativa diminuição no desdobramento dos cristais, quando comparado com o **BioMOF-Zn** (síntese sem surfactante, ver **Figura 16**).

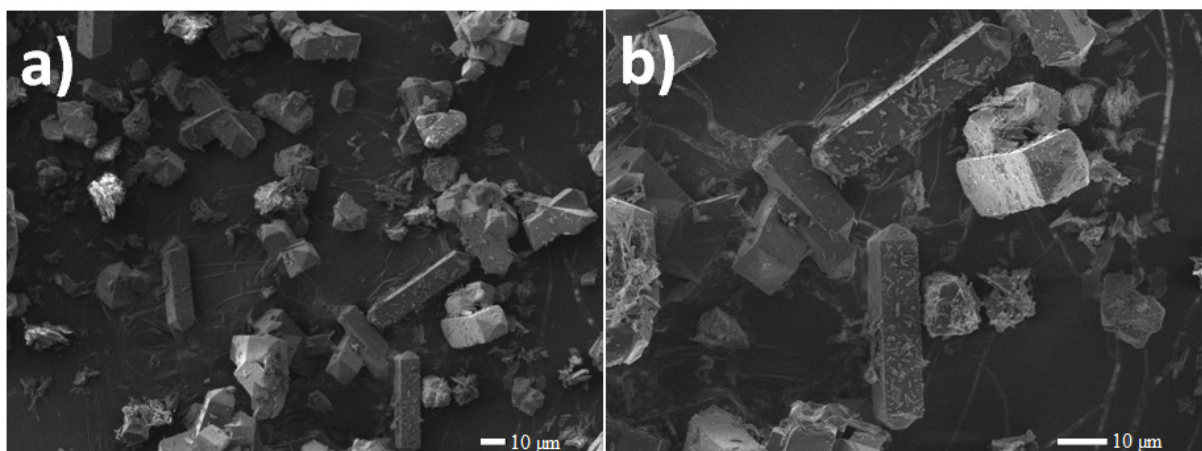
Figura 23 – Imagens MEV-FEG do **BioMOF-Zn-Surfac-0,5**: a) 1.000x; b) 5.000x.



Fonte: Autor

Já na **Figura 24**, onde a razão utilizada CTAB:Zn foi igual a 1, pode-se observar que os cristais do composto **BioMOF-Zn-Surfac-1** mantiveram a tendência na diminuição do desdobramento, no entanto os cristais apresentaram comprimento médio de 31,23 µm.

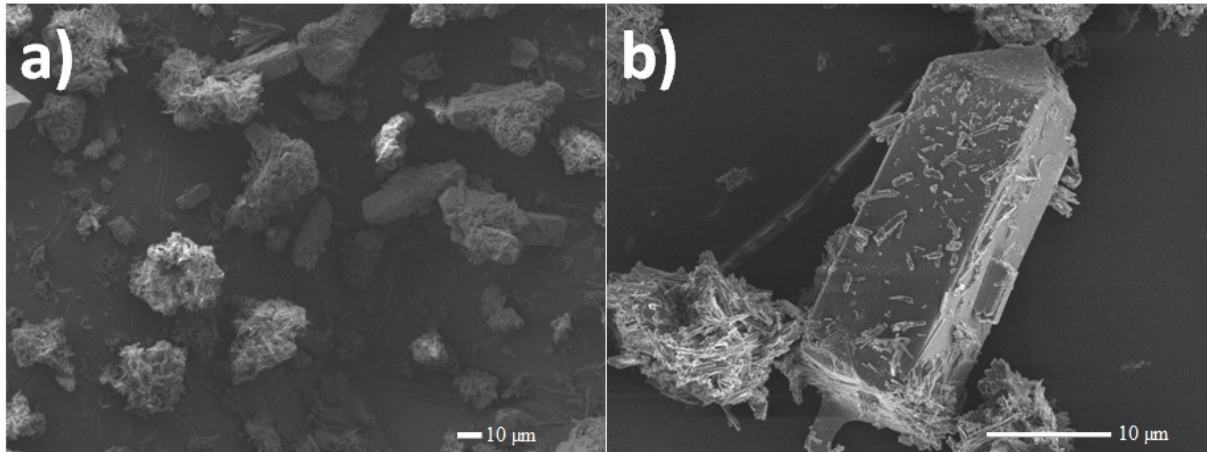
Figura 24 – Imagens MEV-FEG do **BioMOF-Zn-Surfac-1**: a) 500x; b) 1.000x.



Fonte: Autor

Em altas concentrações de CTAB, composto **BioMOF-Zn-Surfac-2** (CTAB:Zn = 2), pode ser observada facilmente a diminuição da cristalinidade. Nessa condição, coexistem, conforme mostra a **Figura 25**, monocristais em forma de bastão (com tamanho médio de 36,22 μm) e aglomerados de partículas.

Figura 25 – Imagens de MEV-FEG do **BioMOF-Zn-Surfac-2**: a) 500x; b) 1.000x.

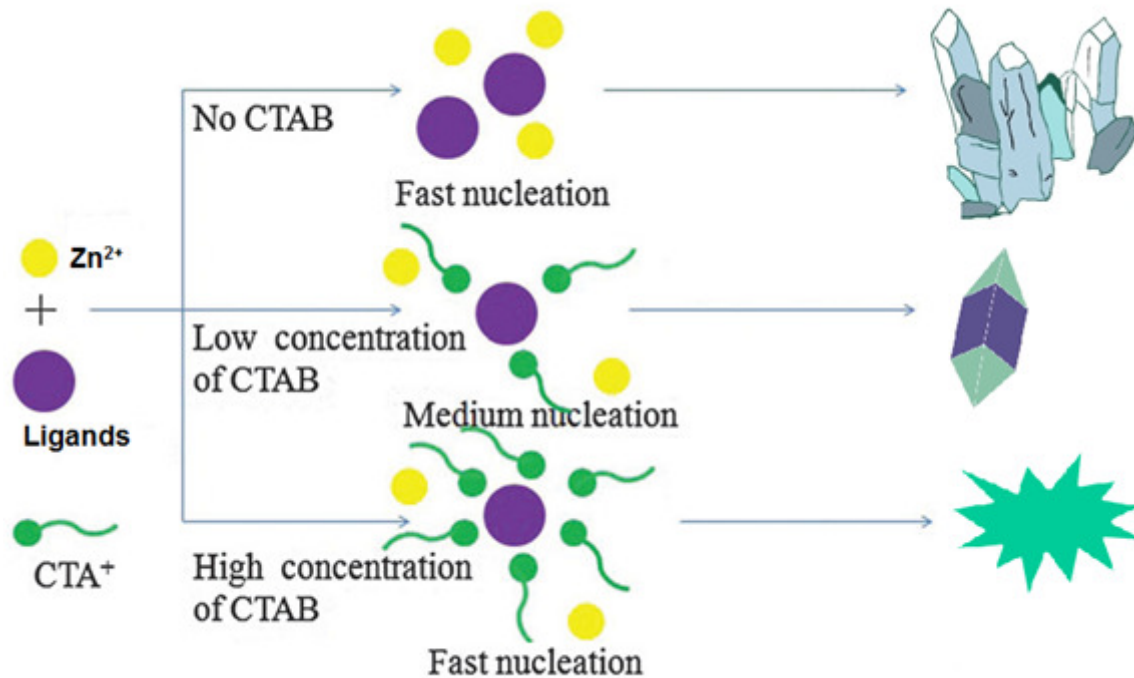


Fonte: Autor

De fato, os surfactantes podem controlar a nucleação e cristalização de materiais com morfologia e orientações espaciais adequadas. Mais importante ainda é que neste trabalho o desdobramento dos cristais pode ser significativamente interrompido na presença de surfactantes, como esperado e já relatado por outros autores.⁴⁸ Por outro lado, apesar de em geral os cristais tornarem-se menores com incrementos na concentração de agentes surfactantes,⁴⁹ essa tendência não foi observada nesse trabalho quando comparamos os compostos **BioMOF-Zn-Surfac-0,5** e **BioMOF-Zn-Surfac-1**.

Liu et al. (2012) também obtiveram resultados semelhantes ao deste trabalho, ao sintetizarem o **HKUST**, um MOF contendo ácido trimésico e íons cobre(II).⁵⁰ Segundo os autores, o surfactante CTAB diminuiu eficientemente a nucleação dos cristais causando significativo aumento no tamanho da partícula. Em solução, o CTAB ioniza-se em CTA^+ e Br^- . O cátion CTA^+ possui uma cabeça positivamente carregada e uma longa cauda hidrofóbica. Devido à presença do CTAB, os ligantes adenina e bpdc são envolvidos pelos cátions CTA^+ por meio de interações eletrostáticas e a porção hidrofóbica dificulta a ligação do cátion metálico aos ligantes. Portanto, a nucleação é diminuída, favorecendo o aumento do tamanho das partículas. O esquema proposto está ilustrado na **Figura 26**.

Figura 26 – Proposta para o crescimento cristalino do BioMOF sob efeito de diferentes concentrações de CTAB.



Fonte: Adaptado de Liu et al., (2012).⁵⁰

A **Tabela 10** resume os dados do crescimento dos cristais do BioMOF sob influência de diferentes concentrações do surfactante CTAB.

Tabela 10 – Tamanho dos cristais dos BioMOFs-Zn sintetizados em diferentes razões CTAB:Zn

Composto	Comprimento		Comprimento Mínimo (µm)	Desvio Padrão
	Médio (µm)	Máximo (µm)		
BioMOF (Surfac-0)	5,96	6,84	5,01	1,14
BioMOF-Zn-Surfac-05	7,04	12,40	4,00	1,89
BioMOF-Zn-Surfac-1	31,23	46,73	13,10	14,44
BioMOF-Zn-Surfac-2	36,22	60,69	14,25	16,94

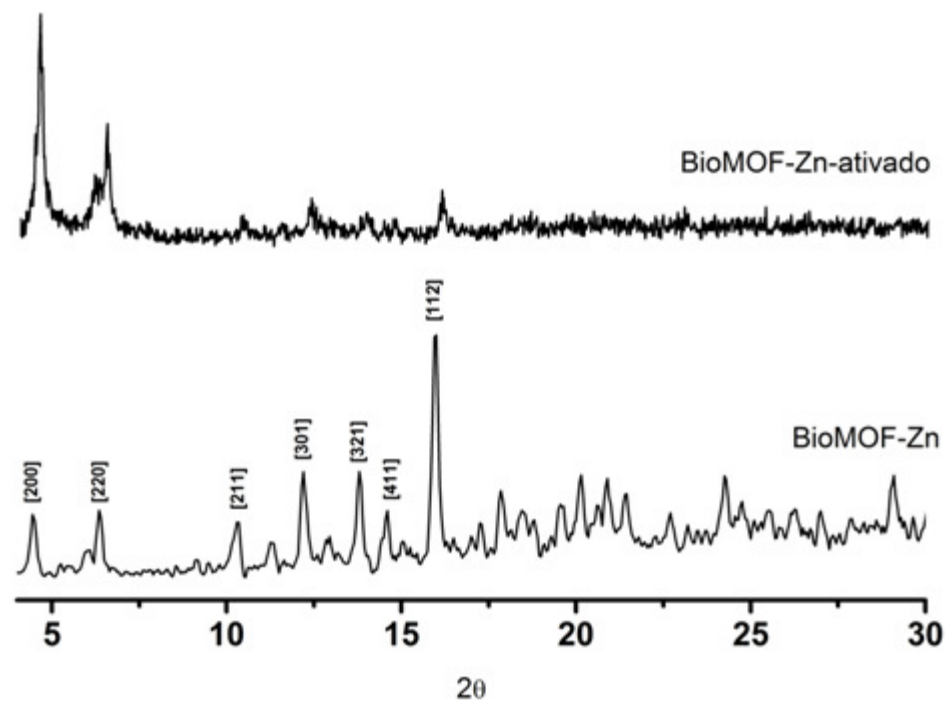
Fonte: Autor

4.5 Difração de raios-X de pó

4.5.1 Efeito da ativação

A **Figura 27** apresenta os difratogramas de raios-X de pó das amostras **BioMOF-Zn** e **BioMOF-Zn-Ativado**. O principal resultado observado indica que o processo de ativação (150 °C, 24 h, vácuo) aplicado ao **BioMOF-Zn** reduziu consideravelmente o grau de cristalinidade do material. A mais baixa cristalinidade do **BioMOF-Zn-ativado** em comparação ao **BioMOF-Zn** deve estar relacionada à criação de defeitos na estrutura do material após o processo de ativação que proporcionou a quebra de ligações químicas e a criação de mesoporos (cerca de 6 nm, ver **Figura 38** a seguir).

Figura 27 – Padrão de difração de raios-X de pó para o **BioMOF-Zn** e **BioMOF-Zn-Ativado**.

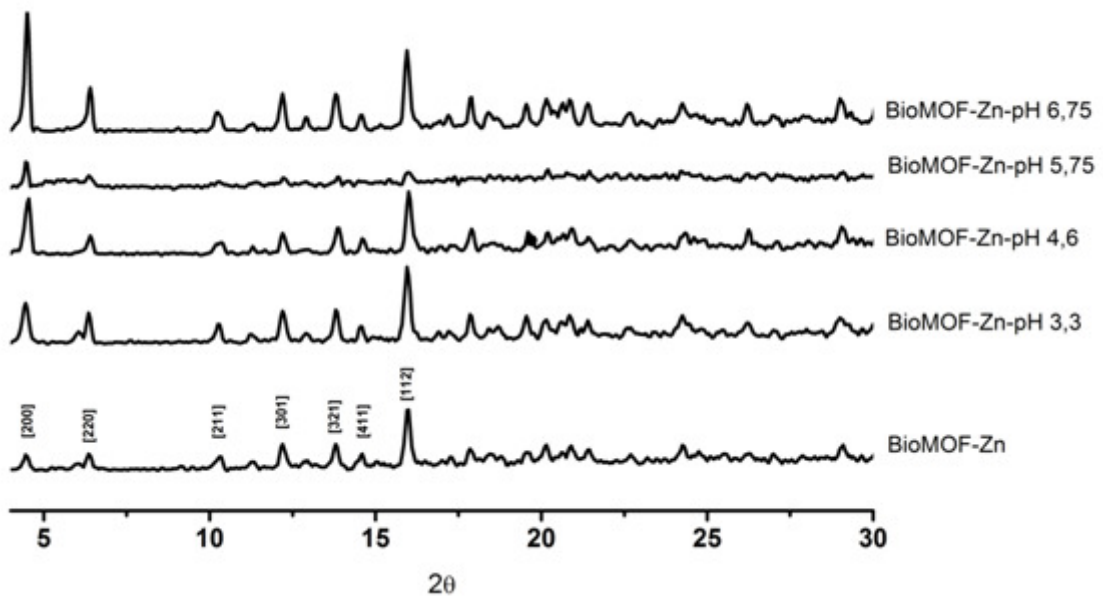


Fonte: Autor

4.5.2 Efeito do pH

A **Figura 28** mostra que independente do pH inicial da síntese, o padrão de difração de raios-X é mantido inalterado, sendo observada apenas uma diminuição no grau de cristalinidade da amostra **BioMOF-Zn-pH 5,75**.

Figura 28 – Padrão de difração de raios-X de pó para o **BioMOF-Zn** e compostos obtidos com variações no pH inicial da síntese.



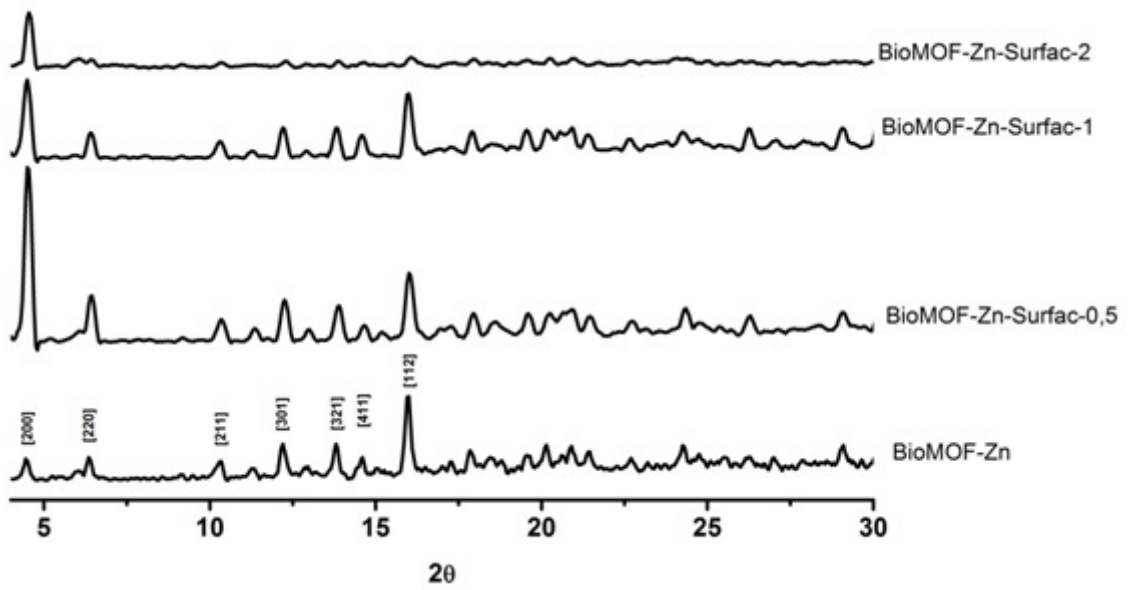
Fonte: Autor

As diferenças na morfologia externa resultam das interações de diversos fatores além da estrutura cristalina interna como, por exemplo, diferentes velocidades de crescimento nas diferentes direções, diferentes taxas de nucleação do cristal, grau de saturação da solução e temperatura. Assim, a presença de estruturas com diferentes morfologias em um mesmo composto não necessariamente significa tratar-se de polimorfos diferentes, uma vez que o termo polimorfismo está relacionado às diferenças em relação à estrutura interna de cristais com a mesma composição.⁵¹

4.5.3 Efeito do surfactante CTAB

Em relação ao uso do surfactante CTAB também não houve diferenças entres os padrões de difração de raios-X de pó dos compostos **BioMOF-Zn-Surfac-0,5** e **BioMOF-Zn-Surfac-1** quando comparados ao **BioMOF-Zn** (ver **Figura 29**). Já o composto **BioMOF-Zn-Surfac-2** apresenta uma diminuição no grau de cristalinidade quando comparados aos seus análogos sintetizados na presença de surfactante provavelmente em função da presença dos diversos aglomerados de partículas apresentadas nas imagens de MEV-FEG (**Figura 25**).

Figura 29 – Padrão de difração de raios-X de pó para os BioMOFs-Zn sintetizado sem e com diferentes quantidades do surfactante CTAB.



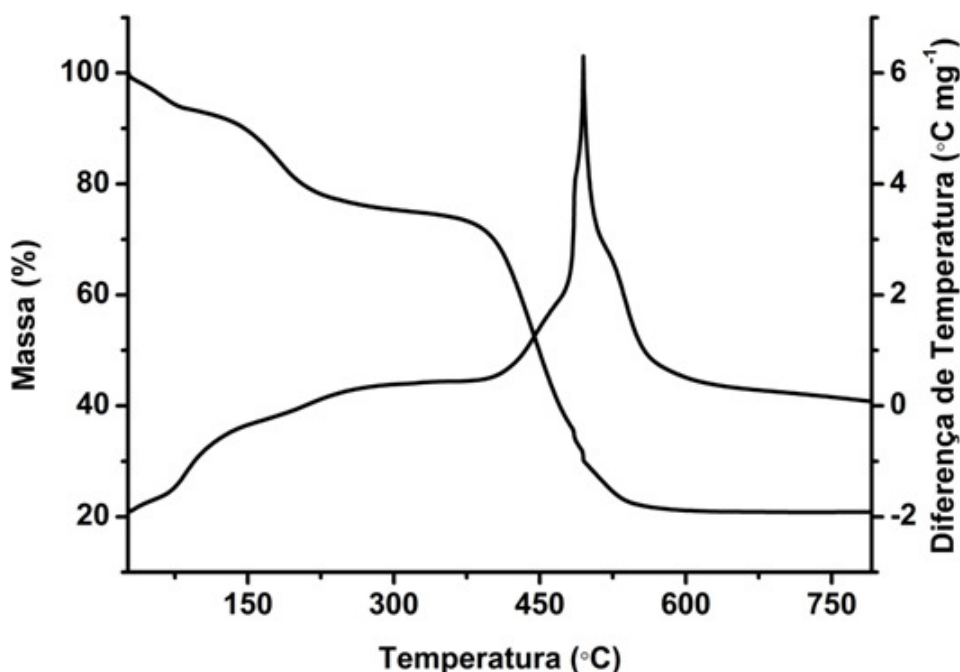
Fonte: Autor

4.6 Análise térmica

A **Figura 30** apresenta as curvas TG e DTA do **BioMOF-Zn**. A perda de 9,93% em massa observada a partir da temperatura ambiente até 143 °C – e acompanhada por processo endotérmico a 70 °C – pode ser atribuída à saída das moléculas do solvente metanol oclusas nos poros da estrutura do material. A segunda perda, correspondente a 20,07% de massa, foi observada entre 143 e 401 °C e pode ser referente à degradação do solvente DMF e de cátions dimetilamina, oriundos da decomposição térmica do DMF em condições solvotérmicas. Já a saída dos ligantes pode ser associada à perda de 48,28% da massa entre 401 e 554 °C, sendo acompanhada por um evento exotérmico em 495 °C. Houve na etapa final da decomposição térmica do material, a formação de óxido de zinco (ZnO) como resíduo (22,06% da massa inicial).

A temperatura *onset* (T_{onset}), que tem sido utilizada como indicativo da estabilidade térmica de um composto, encontrada para o **BioMOF-Zn** sintetizado neste trabalho é de 401 °C, significativamente maior que aquela observada para o **BioMOF-1** (300 °C)⁹ e seu análogo **BioMOF-100** (350 °C).¹²

Figura 30 – Curvas TG e DTG obtidas para o **BioMOF-Zn**.

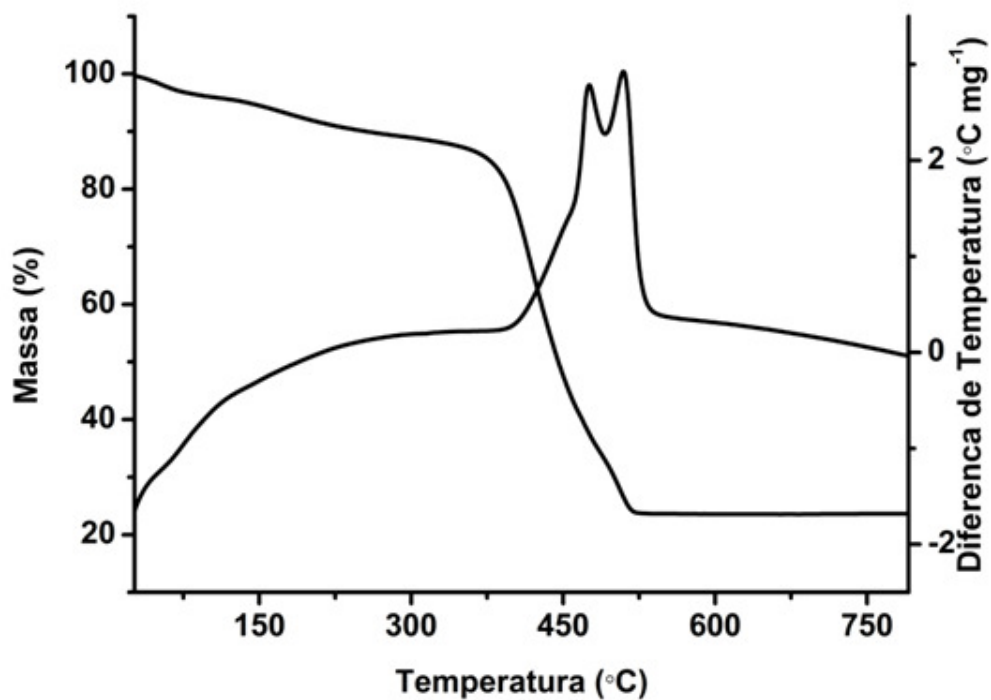


Fonte: Autor

A **Figura 31** mostra as curvas TG e DTA obtidas para o **BioMOF-Zn-Ativado**. Após processo de ativação a 150 °C por 24 horas sob vácuo foi possível observar a variação da

T_{onset} de 401 \rightarrow 385 $^{\circ}\text{C}$ e também uma perda de massa de 16,26% entre a temperatura ambiente e 385 $^{\circ}\text{C}$ referente à saída das moléculas de solvente. Essa perda de 16,26% apresentada na curva TG do **BioMOF-Zn-ativado** é bem inferior aos 30% de perda de massa observada no **BioMOF-Zn** entre a temperatura ambiente e a T_{onset} , mostrando que o processo de ativação foi eficiente (mas não completo, ver a seguir) na remoção das moléculas de solvente oclusas na estrutura porosa do material.

Figura 31 – Curvas TA e DTA obtidas para o **BioMOF-Zn-Ativado**.

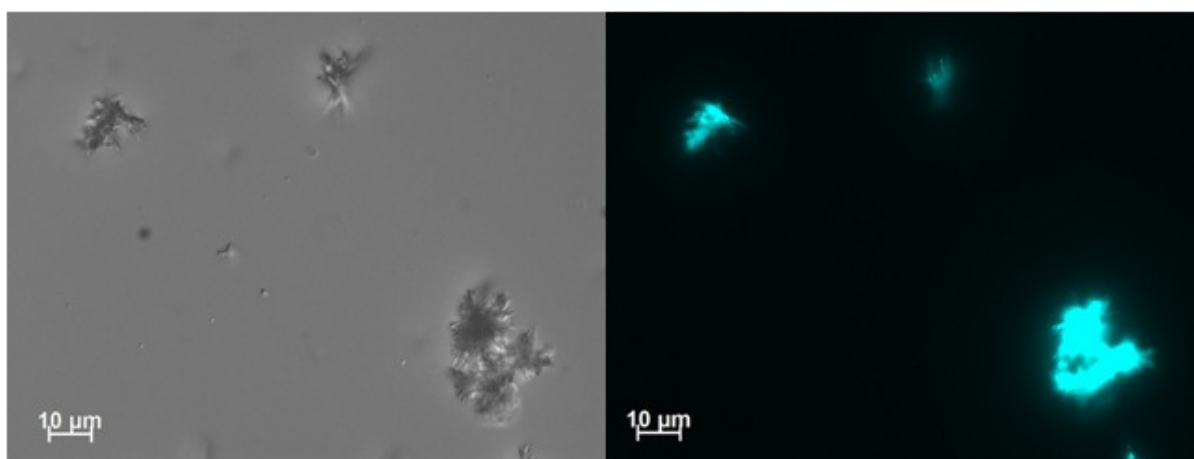


Fonte: Autor

4.7 Estudo das propriedades luminescentes

O **BioMOF-Zn**, sob excitação na região do UV, apresenta excelentes propriedades luminescentes, observadas mesmo quando a visualização ocorre a olho nu ou através de uma microscopia de fluorescência (ver **Figura 32**). Cada vez mais o desenvolvimento de MOFs luminescentes vem ganhando interesse devido à potencialidade de aplicação na produção de filmes luminescentes, em imageamento celular, diodos orgânicos emissores de luz (OLED) e sensores (para espécies químicas, biológicas e fatores físicos como temperatura, pressão de gases e pH).²

Figura 32 – Microscopia de fluorescência do **BioMOF-Zn** utilizando filtro DAPI.



Fonte: Autor

Cabe salientar que o **BioMOF-100** não apresenta propriedades luminescentes no visível e o **BioMOF-1** apresenta uma emissão com a banda centrada na região do azul (Anexo D).

Objetivando a obtenção de BioMOFs emissores de luz visível, várias modificações pós-síntese vêm sendo utilizadas na literatura. Por meio do processo de troca catiônica, por exemplo, foi possível incorporar íons lantanídeos nos poros desse composto, produzindo dessa forma os materiais **Ln³⁺@bio-MOF-1** (Ln³⁺= Tb³⁺, Sm³⁺, Eu³⁺ ou Yb³⁺). Nesse estudo, ficou demonstrado que esses compostos luminescentes podem ser utilizados como sensores versáteis para pequenas moléculas, incluindo o gás oxigênio, devido a sua natureza microporosa e elevada área superficial (1.700 m².g⁻¹).⁵²

Outro exemplo de modificação pós-sintética no **BioMOF-1** para o desenvolvimento de dispositivos luminescentes foi relatado na síntese de um micro-laser do tipo *Two-Photon-Pumped* (TPP). Por meio de troca iônica, o corante piridino-hemicianina (4-[p-

(dimetilamina)estiril]-1-metilpiridino, DMASM) foi introduzido nos poros do composto. O compósito **DMASM@bio-MOF-1** assim formado exibiu fluorescência TPP em 640 nm quando excitado por um laser de pulso em 1,064 nm, mostrando um novo caminho para a criação de dispositivos fotônicos em estado sólido.⁵³

Essas modificações pós-síntese mostram-se importantes na obtenção de MOFs luminescentes. Todavia, o desenvolvimento de materiais como o **BioMOF-Zn** obtido neste trabalho apresenta a vantagem de já possuir luminescência intrínseca e por essa razão, optou-se por fazer um estudo detalhado dessa propriedade, ainda não relatado na literatura.

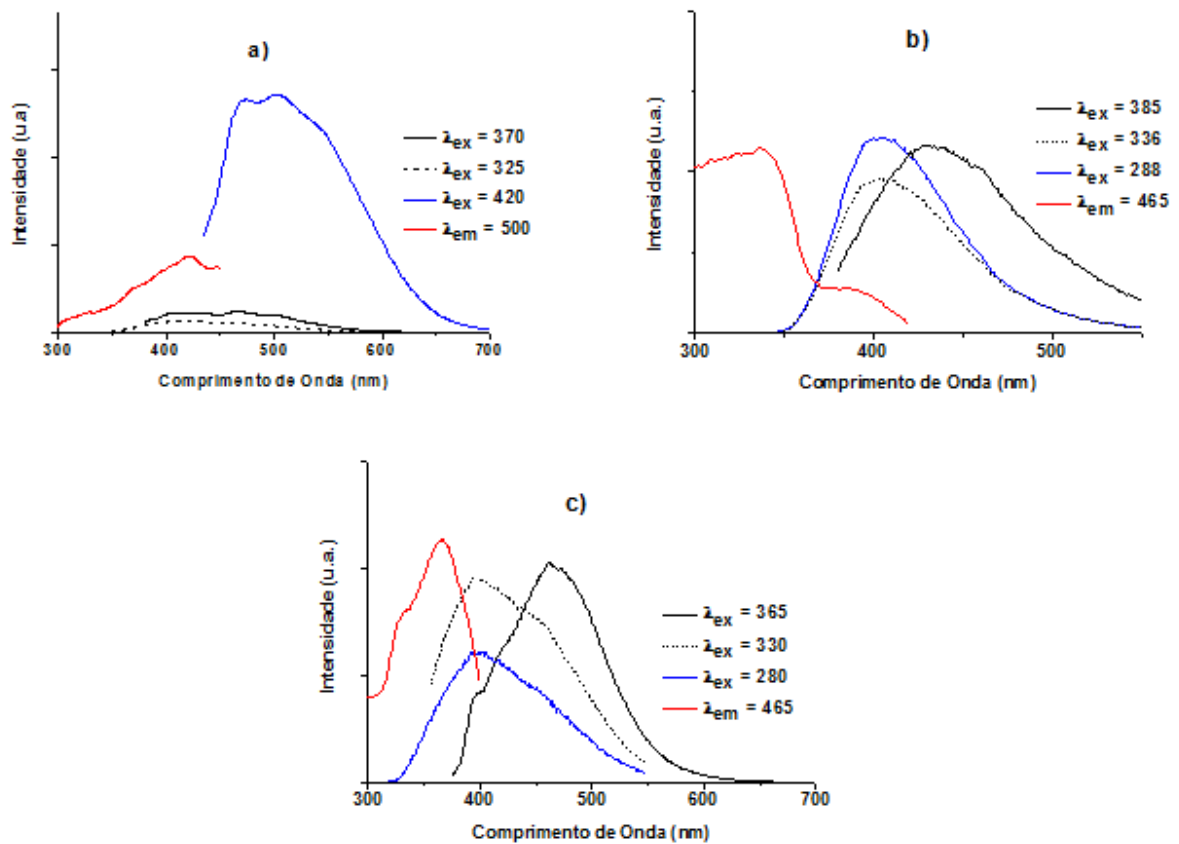
O espectro de luminescência da adenina, ilustrado na **Figura 33a**, mostra uma banda de emissão larga, com máximos em 474 e 503 nm, só observada quando a excitação é fixada em 420 nm. Essas bandas devem estar associadas a transições intraligante (IL) do tipo $\pi^* \rightarrow \pi$ e $\pi^* \rightarrow n$.⁴³

A **Figura 33b** mostra que o ligante carboxílico bpdc também apresenta emissão, cuja energia varia dependendo da energia do fóton de excitação. Quando excitado em 336 e 288 nm, observa-se uma banda larga centrada em 400 nm, associada às transições do tipo $\pi^* \rightarrow \pi$ [2] ou $\pi^* \rightarrow n$.^{2,43} Já quando excitado em 365 nm, a banda de emissão é deslocada para o vermelho, ocorrendo em 430 nm.

A luminescência do **BioMOF-Zn** foi confirmada em seu espectro de fotoluminescência (**Figura 33c**) observando-se uma banda de emissão larga na região do visível (verde-azulada) centrada em 465 nm sob excitação em 365 nm. Essa emissão pode ser atribuída a uma transição de transferência de carga do ligante para o metal (TCLM). Como os íons Zn^{2+} apresentam orbitais *3d* completamente preenchidos, essa transição tem como nível receptor os orbitais *4s* do íon zinco (II).⁵⁴ Logo, a transição pode ser descrita como sendo do tipo TCLM $\pi^*_L \rightarrow 4s_{Zn}$. Vale mencionar que como a adenina não apresenta emissão no visível sob excitação em 365 nm, os orbitais antiligantes podem ser atribuídos ao ligante bpdc. Além disso, o **BioMOF-Zn** não apresenta, de fato, excitação acima de 400 nm (**Figura 33c**), que corresponderia à excitação da molécula de adenina, como observado na **Figura 33a**.

Além da emissão em 465 nm ($\lambda_{ex} = 365$ nm), o espectro do **BioMOF-Zn** exibe um pequeno ombro em 400 nm associado às transições intraligante (IL) localizadas sobre o ligante bpdc. A diminuição significativa da intensidade dessa emissão IL, quando comparada à observada no espectro do bpdc livre, indica uma transferência de energia do ligante para o metal, dando origem à transição de transferência de carga $\pi^*_L \rightarrow 4s_{Zn}$.⁵⁵

Figura 33 – Espectros de fotoluminescência obtidos à temperatura ambiente e no estado sólido para: a) adenina; b) bpdc; c) **BioMOF-Zn**.



Fonte: Autor

A **Tabela 11** resume os dados obtidos nos espectros de FL para o **BioMOF-Zn** e os ligantes adenina e bpdc.

Tabela 11 – Dados obtidos nos espectros de FL do **BioMOF-Zn**, adenina e bpdc

BioMOF-Zn			Adenina			bpdc		
λ_{ex}	λ_{em}	Transição	λ_{ex}	λ_{em}	Transição	λ_{ex}	λ_{em}	Transição
365	465	LMCT $\pi^* \rightarrow 4s$	420	474-503	IL $\pi^* \rightarrow \pi (n)$	385	430	IL $\pi^* \rightarrow \pi (n)$
330	400	IL $\pi^* \rightarrow \pi (n)$	370	*	*	336	400	IL $\pi^* \rightarrow \pi (n)$
280	400	IL $\pi^* \rightarrow \pi (n)$	326	*	*	288	400	IL $\pi^* \rightarrow \pi (n)$

*Não observado devido a baixa intensidade do sinal

Fonte: Autor

Como mencionado anteriormente, a busca por MOFs luminescentes é crescente, e um dos principais interesses é pela possibilidade de usar esses compostos em imageamento celular. E, por se tratar também de um material poroso, a combinação dessas duas propriedades pode levar à descoberta de materiais multifuncionais para teranóstico, ou seja, que sirvam ao mesmo tempo para realizar diagnóstico e efetuar tratamento, via encapsulamento de fármacos.⁵⁶

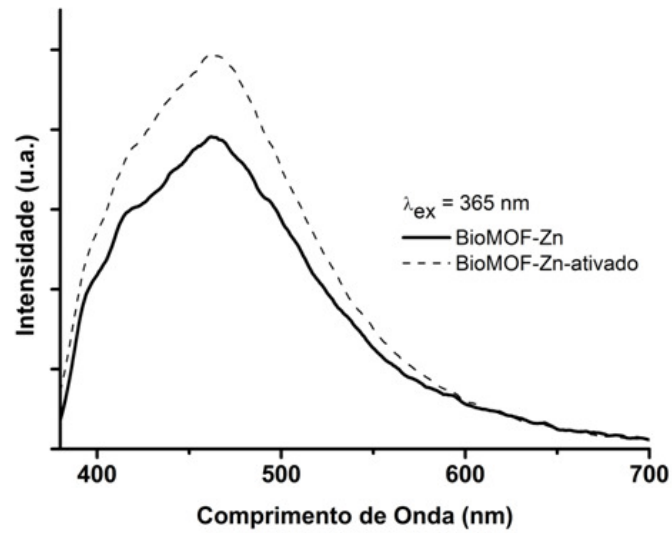
Dentro desse contexto, Kathryn et al. (2009) foram os primeiros a abordarem de forma conjunta as propriedades de diagnóstico e terapia por meio de modificações pós-sintéticas em um MOF baseado em ferro-carboxilato denominado **MIL-101**. A estrutura do **MIL-101** foi carregada com um fluoróforo orgânico Br-BODIPY (1,3,5,7 tetrametil-4,4-difluoro-8-bromometil-4-boro-3a,4a,-diazas-indaceno) e com o pró-fármaco anti-câncer etoxisuccinato-cisplastina, mostrando que este tipo de abordagem permitirá a concepção de uma vasta gama de materiais para imageamento celular e terapia.⁵⁷

Em função da luminescência no visível ser a propriedade desejada para fins de diagnóstico, os espectros de FL dos compostos obtidos neste trabalho após modificações na síntese do **BioMOF-Zn** (ver a seguir), serão apresentados apenas para comprimentos de onda de excitação que proporcionaram emissão nesta faixa do espectro eletromagnético.

4.7.1 Efeito da ativação

A **Figura 34** mostra os espectros de emissão do **BioMOF-Zn-ativado**, antes e após ativação. Como pode ser observado na figura, não houve alteração significativa no perfil de emissão do material após procedimento de ativação (150 °C, 24 h, estufa a vácuo). A banda larga de emissão centrada em 465 nm não sofreu alterações significativas após excitação em 365 nm, embora tenha havido um ganho em sua intensidade, como era esperado, já que no composto ativado há liberação de moléculas de etanol, um supressor conhecido da luminescência.

Figura 34 – Espectros de emissão obtidos à temperatura ambiente e no estado sólido do **BioMOF-Zn** e **BioMOF-Zn-ativado**.

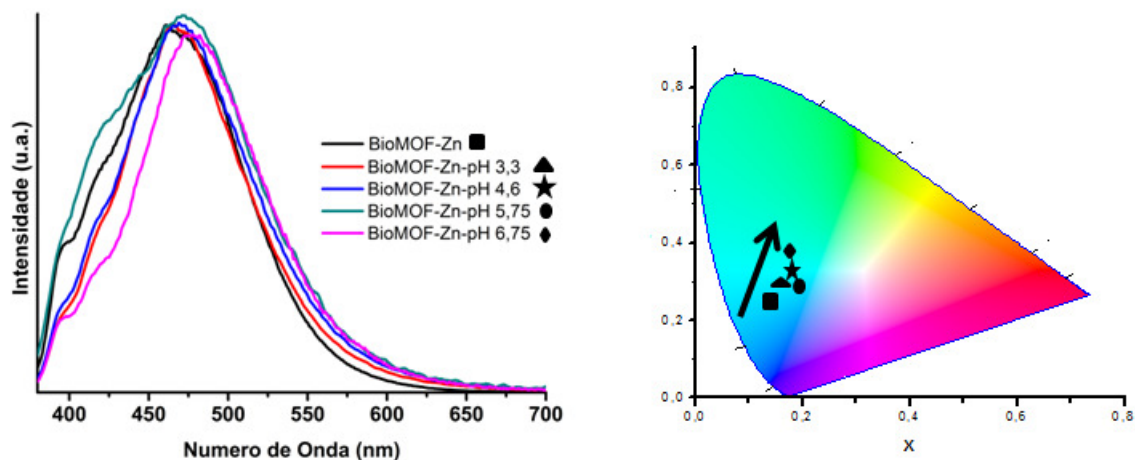


Fonte: Autor

4.7.2 Efeito do pH

A **Figura 35** mostra os espectros de emissão do material sintetizado a diferentes valores de pH. Assim como no caso do **BioMOF-Zn-ativado**, os compostos sintetizados em diferentes valores de pH apresentaram pequenas alterações no espectro de emissão quando comparados ao **BioMOF-Zn**. Foram observados deslocamentos batocrômicos à medida que o pH inicial da síntese foi elevado, como atestado pelos diagramas de cromaticidade CIE (também mostrado na **Figura 35**).

Figura 35 – Espectros de emissão ($\lambda_{ex} = 365$ nm) à temperatura ambiente e no estado sólido e diagrama de cromaticidade CIE dos BioMOFs-Zn sintetizados em diferentes pH.

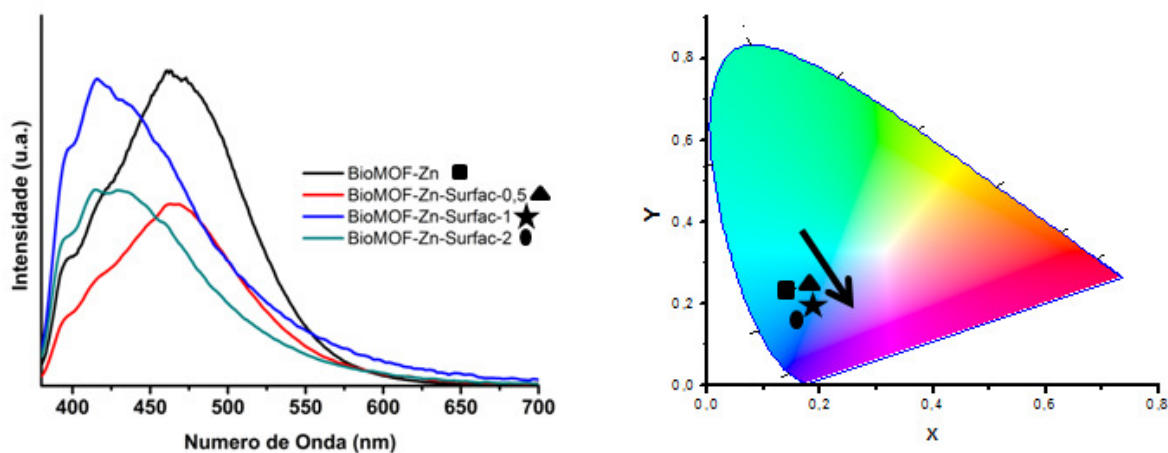


Fonte: Autor

4.7.3 Efeito do surfactante CTAB

A **Figura 36** apresenta os espectros de emissão e os diagramas CIE dos compostos sintetizados na presença do surfactante CTAB. Em baixas concentrações de CTAB, o composto **BioMOF-Zn-Surfac-0,5** manteve o perfil de emissão do BioMOF, apresentando uma banda larga referente a transição do tipo $\pi^*_L \rightarrow 4s_{Zn}$ em 465 nm. No entanto, quando são utilizadas no meio reacional, concentrações mais elevadas de CTAB, a sensibilização ligante-metal é diminuída, provavelmente devido ao aumento da distância proporcionado pela longa cadeia carbônica do surfactante. Esse fato também pode ser observado na **Figura 36**, onde pode ser observado que as amostras **BioMOF-Zn-Surfac-1** e **BioMOF-Zn-Surfac-2** apresentam espectros de emissão muito semelhantes aquele obtido para o ligante bpdc livre (**Figura 33b**). Por essa razão, e como atestado pelos diagramas CIE também mostrados na **Figura 36**, a emissão dessas duas amostras é, portanto, bastante deslocada para a região do ultravioleta.

Figura 36 – Espectros de emissão ($\lambda_{exc} = 365 \text{ nm}$) à temperatura ambiente e no estado sólido e diagrama de cromaticidade CIE dos BioMOFs-1 sintetizados em razões CTAB:Zn.



Fonte: Autor

4.8 Avaliação textural

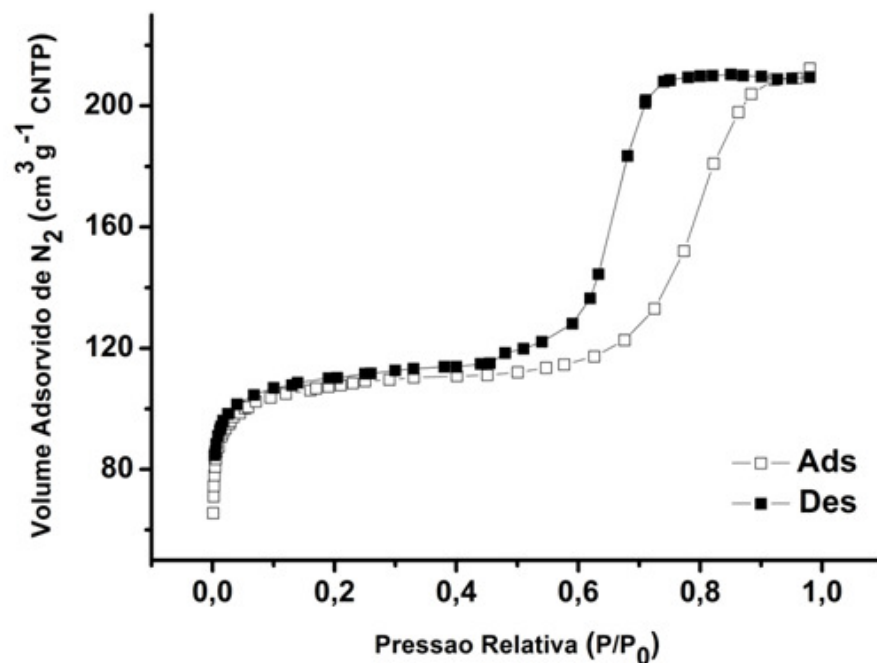
A **Figura 37** ilustra a isoterma de fisissorção de N_2 obtida na temperatura de ebulição do N_2 para o composto **BioMOF-Zn-ativado**. A isoterma obtida apresenta característica do tipo IV, típica de materiais mesoporosos (diâmetro médio entre 2-50 nm) e histerese do tipo H2 que indica a presença de poros com morfologia do tipo garrafa.⁵⁸ As isotermas do tipo IV exibem de forma proeminente uma região na qual a pressão relativa varia pouco e o volume adsorvido aumenta bruscamente. O loop de histerese do tipo H2 traz como resultado o preenchimento completo dos mesoporos em pressão relativa menor que 1. Este tipo de isoterma serve como uma impressão digital da geometria específica da estrutura dos poros, ou seja, tamanho e volume de poro.⁵⁹

O padrão da isoterma obtida para o material revela a presença de duas famílias de poros. O primeiro ponto de inflexão da isoterma corresponde à ocorrência da formação da primeira camada adsorvida que recobre toda a superfície do material. A elevação do volume adsorvido para pequenos valores de pressão relativa indica a presença de microporos. A segunda elevação brusca do volume adsorvido no intervalo de pressões relativas entre 6-8 sugere a existência de mesoporos interconectados aos microporos. Essa família de mesoporos pode ter origem tanto nos defeitos proporcionados pelo processo de ativação à estrutura cristalina do material, como discutido para a **Figura 27**, quanto nos espaços intercrystalinos resultantes do empacotamento das partículas.⁶⁰

Convém destacar mais uma vez que esse resultado difere substancialmente daquele reportado para o **BioMOF-1**, que parece tratar-se de um material essencialmente microporoso

e também difere do **BioMOF-100**, essencialmente mesoporoso. Materiais com mesoporos interconectados por microporos, como é o caso do **BioMOF-Zn** sintetizado nesse trabalho, tem como principal vantagem melhorar a difusão de moléculas em sua estrutura porosa. Embora a limitação difusional seja usada, em alguns casos, para controlar beneficemente a seletividade a uma determinada espécie, a presença dos mesoporos incrementa a difusividade de moléculas volumosas, diminuindo o tempo de residência da espécie nos poros do material, impedindo a ocorrência de possíveis reações indesejáveis.⁶¹

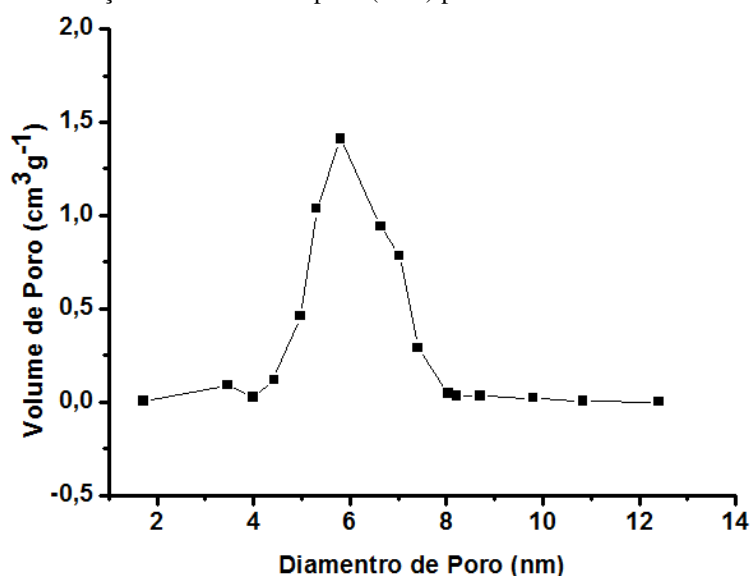
Figura 37 – Isoterma de fisisorção de N₂ para o **BioMOF-Zn-ativado**.



Fonte: Autor

A **Figura 38** mostra a distribuição do diâmetro de poros do **BioMOF-Zn-ativado** obtida pelo método de BJH. O diâmetro dos poros varia de 4 - 8 nm, com diâmetro médio de 5,70 nm, confirmando a característica mesoporosa do material, como previsto pela isoterma do tipo IV. A presença dos microporos não é evidenciada por esta técnica devido às limitações relativas ao uso do gás N₂, sendo que uma estratégia seria substituí-lo por gases de moléculas menores como o argônio.

Figura 38 – Curva de distribuição do diâmetro de poro (BJH) para o **BioMOF-Zn-ativado**.



Fonte: Autor

A **Tabela 12** resume os dados relacionados à porosidade do **BioMOF-Zn-ativado** obtidos pela medida de adsorção de N₂, bem como o valor da área superficial calculada pelo método de BET.

Tabela 12 – Dados obtidos pela medida de fisissorção de N₂ para o **BioMOF-Zn-ativado**

Área Específica (BET)	350,71 m ² g ⁻¹
Volume de Poro (BJH)	0,21 cm ³ g ⁻¹
Volume de Microporo	0,015 cm ³ g ⁻¹
Diâmetro Médio de Poro (BJH)	5,70 nm

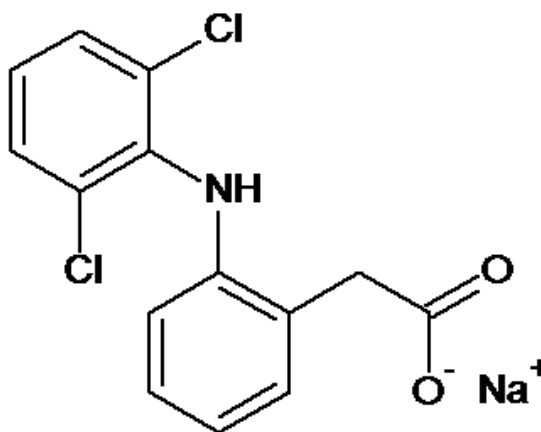
Fonte: Autor

Materiais mesoporos com alta área específica, como o obtido neste trabalho vêm sendo cada vez mais estudados na formulação de agentes de liberação controlada de fármacos em sistemas biológicos. Essa classe de materiais oferece várias características atraentes para a liberação controlada de fármacos, tais como uma alta capacidade de adsorção, capacidade dos mesoporos em alterar o estado cristalino de um fármaco para amorfo, possibilidade de estabilizar drogas carregadas dentro desses poros e a facilidade de alterar as dimensões dos poros para controlar a cinética de liberação de fármacos.⁶² Por essa razão, esse material foi submetido a ensaios de encapsulação e liberação do fármaco diclofenaco de sódio.

4.9 Ensaio de encapsulação do fármaco diclofenaco sódico

Em função das características porosas (micro e meso) do **BioMOF-Zn-ativado**, o mesmo foi submetido a ensaio de encapsulação do fármaco diclofenaco sódico. O diclofenaco sódico, cuja estrutura molecular é apresentada na **Figura 39**, é um agente antiinflamatório não-esteróide, largamente usado na terapia a longo prazo. Diversas pesquisas nas últimas décadas vêm revelando que a maioria das doenças crônicas, incluindo o câncer, doenças cardiovasculares e pulmonares, são causadas por inflamações crônicas.⁶³ A meia-vida biológica do diclofenaco é cerca de 1-2 horas e conseqüentemente requer doses múltiplas para manter o nível terapêutico da droga no sangue. Os efeitos colaterais adversos mais frequentes do diclofenaco na administração por longo prazo são distúrbios gastrointestinais, úlcera péptica e hemorragia gastrointestinal. Além disso, esse fármaco é pouco solúvel em água e em pH ácido (1-3), mas é muito solúvel na faixa de pH entre 5-8. Desta forma, estratégias que possam diminuir a super dosagem de fármacos como o diclofenaco, por meio da liberação controlada, são de extrema importância para aumentar a absorção do fármaco pelo paciente e diminuir os efeitos adversos.⁶⁴

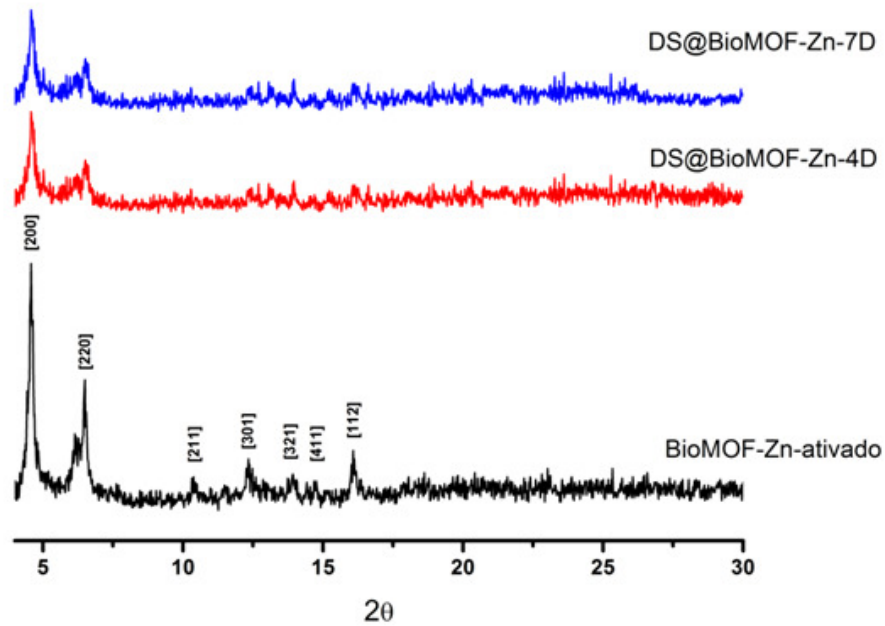
Figura 39 – Diclofenaco Sódico.



Fonte: Autor

A **Figura 40** mostra que após encapsulamento por 4 e 7 dias do fármaco diclofenaco sódico, o padrão de difração de raios-X dos compostos **DS@BioMOF-Zn-4D** e **DS@BioMOF-Zn-7D** manteve-se inalterado nas regiões referentes aos planos [200] e [220] em relação ao composto antes do encapsulamento.

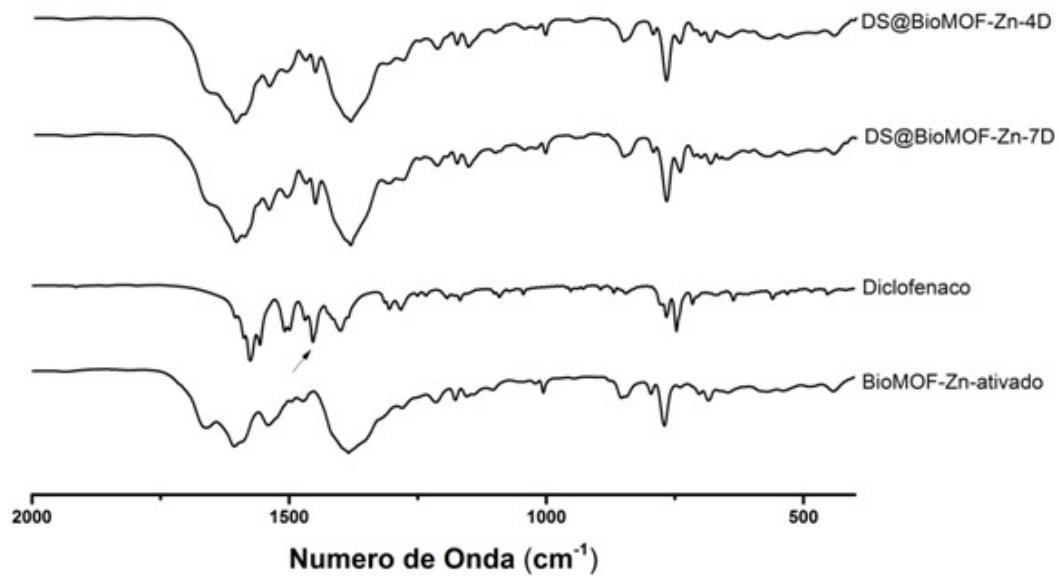
Figura 40 – Padrão de difração de raios-X de pó para o **DS@BioMOF-Zn-4D** e **DS@BioMOF-Zn-7D**.



Fonte: Autor

A **Figura 41** mostra um estudo comparativo entre os espectros no infravermelho do **DS@BioMOF-Zn-4D**, **DS@BioMOF-Zn-7D**, do diclofenaco livre e do **BioMOF-Zn-ativado**. O aparecimento da banda em 1.453 cm^{-1} dos compostos após encapsulamento é referente à deformação angular $\delta(\text{CH}_2)^{65}$ do diclofenaco e pode ser usada como indicativo da presença do fármaco na estrutura do **BioMOF-Zn-ativado**.

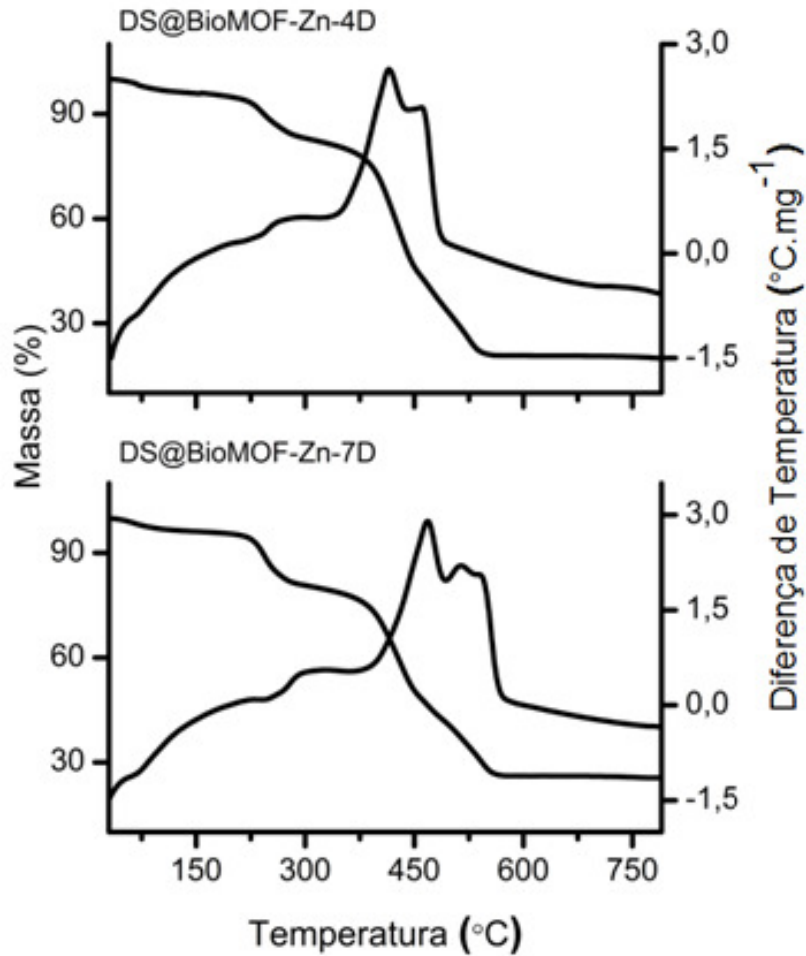
Figura 41 – Espectros no infravermelho para o **DS@BioMOF-Zn-4D**, **DS@BioMOF-Zn-7D**, diclofenaco sódico e BioMOF-Zn-Ativado.



Fonte: Autor

A curva TG do **BioMOF-Zn-Ativado** (ver **Figura 31**) mostrou que a saída das moléculas dos solventes ocorre até 385 °C. A **Figura 42** apresenta as curvas TG e DTA dos compostos após ensaio de encapsulação do fármaco diclofenaco, com dois tempos diferentes de contato, amostras **DS@BioMOF-Zn-4D** e **DS@BioMOF-Zn-7D**. Ambas as curvas evidenciam duas perdas de massa até aproximadamente 385 °C. A primeira perda de massa entre a temperatura ambiente e ~ 215 °C é devida somente à saída das moléculas de solvente. Já a perda de massa entre 215 e 385 °C está relacionada à saída das moléculas de diclofenaco oclusas na estrutura porosa do material.

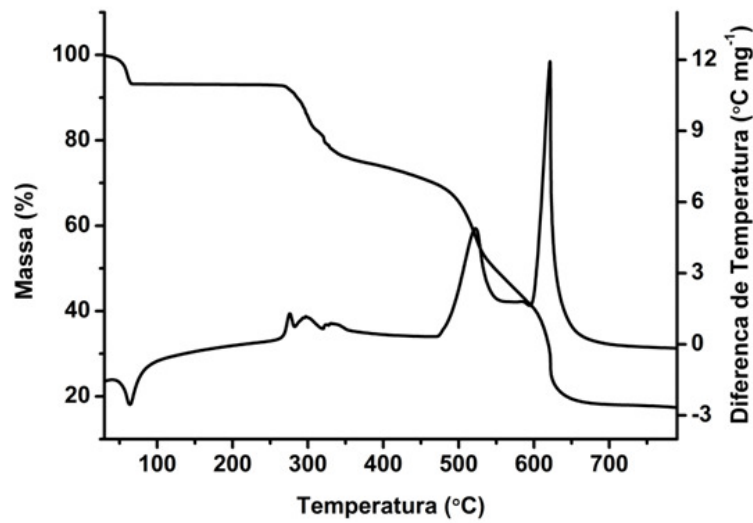
Figura 42 – Curvas TG e DTA dos compostos **DS@BioMOF-Zn-4D** e **DS@BioMOF-Zn-7D**.



Fonte: Autor

Como mostrado na **Figura 43**, a decomposição térmica do diclofenaco sódico livre inicia em 270 °C acompanhada por um processo exotérmico em 275 °C. A decomposição do diclofenaco livre ocorre em temperatura maior do que quando adsorvido, provavelmente em função do fato de as forças intermoleculares serem mais fortes quando o fármaco está em seu estado sólido livre do que quando adsorvido sob sua forma aniônica em uma matriz porosa como a do **BioMOF-Zn-ativado**.

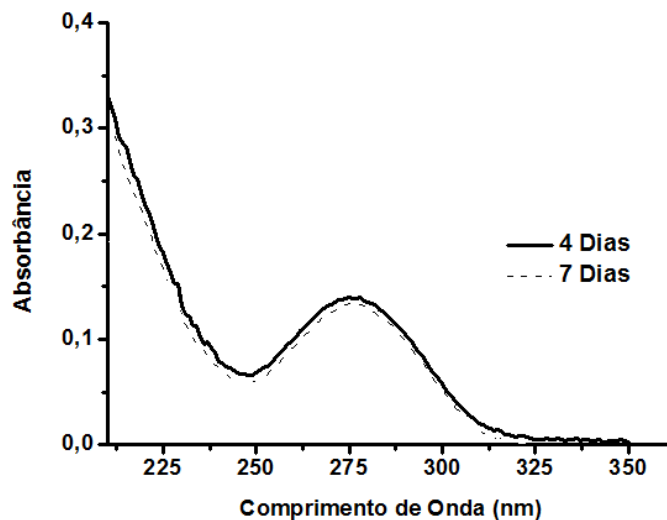
Figura 43 – Curvas TG e DTA do diclofenaco sódico.



Fonte: Autor

A **Figura 44** mostra os espectros de absorção no UV da solução sobrenadante resultante após 4 e 7 dias de contato entre o material poroso ativado e o fármaco. É possível observar que a característica espectral do diclofenaco foi mantida em ambos os ensaios, evidenciando que a interação com o material poroso não degrada a estrutura química do fármaco. A absorbância medida em 275 nm, o máximo de absorção da banda do diclofenaco, foi de 0,1397 e 0,1342 para os compostos **DS@BioMOF-Zn-4D** e **DS@BioMOF-Zn-7D** respectivamente.

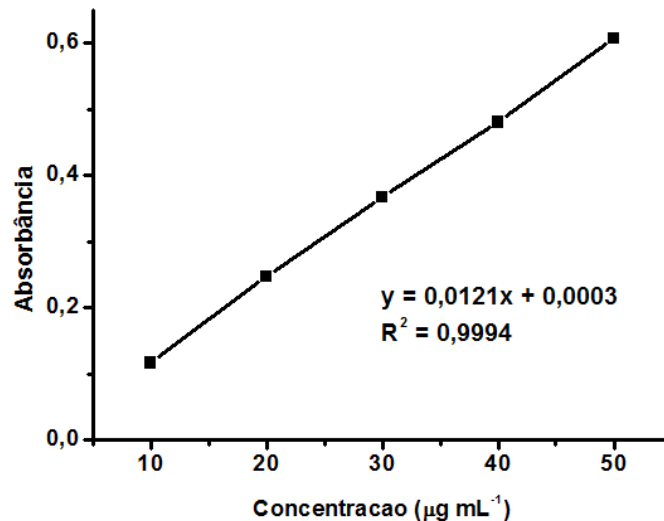
Figura 44 – Espectro de absorção eletrônica no ultravioleta do diclofenaco.



Fonte: Autor

A partir desses resultados, e com a equação da reta mostrada pela curva de calibração obtida e mostrada na **Figura 45**, foi possível determinar a concentração do diclofenaco no sobrenadante e, indiretamente, a quantidade de fármaco adsorvida nos poros do material.

Figura 45 – Curva de calibração do diclofenaco de sódio, em solução aquosa.



Fonte: Autor

Substituindo o valor de y pela absorbância medida e considerando o fator de diluição igual a 200, as concentrações de diclofenaco no sobrenadante dos compostos são 2,3041 e 2,2132 mg.mL⁻¹, **DS@BioMOF-Zn-4D** e **DS@BioMOF-Zn-7D**, respectivamente. Como a concentração inicial do diclofenaco era de 4,7612 mg.mL⁻¹, significa que as concentrações finais do sobrenadante após 4 e 7 dias de encapsulamento correspondem, respectivamente, a 48,3935 e 46,4841% da concentração inicial. Desta forma, o composto **DS@BioMOF-Zn-4D** foi capaz de incorporar 51,6065% do diclofenaco. Já em após 7 dias a incorporação do material **DS@BioMOF-Zn-7D** foi de 53,5160%. A **Tabela 13** resume os dados do ensaio de encapsulação realizados neste trabalho.

Tabela 13 – Resumo dos dados do ensaio de encapsulação do diclofenaco após 4 e 7 dias de experimento.

Tempo de Encapsulação	% de Encapsulamento	Razão diclofenaco:MOF (g.g ⁻¹)
DS@BioMOF-Zn-4D	51,6065	1,7202
DS@BioMOF-Zn-7D	53,5160	1,7838

Fonte: Autor

O grande potencial de encapsulação de diclofenaco apresentado pelo **BioMOF-Zn** sintetizado neste trabalho mostra uma nova possibilidade de emprego desse material na adsorção de outras moléculas aniônicas, uma vez que o mesmo só foi testado, até então, na adsorção de espécies catiônicas como o fármaco procainamida, íons terra raras e corantes orgânicos catiônicos como piridino-hemicianina.

O fármaco diclofenaco vem sendo utilizado em sistemas de *drug delivery* que utilizam diversas matrizes como hospedeiros. Exemplos vão desde nanopartículas à base de amido até os surfactantes não-aniônicos SPAN® 60 e TWEEN® 60. A **Tabela 14** traz alguns resultados de estudos de encapsulamento do diclofenaco, bem como a matriz hospedeira utilizada e a quantidade de fármaco encapsulado (razão fármaco/hospedeiro).

Tabela 14 – Dados referentes ao encapsulamento do diclofenaco em diferentes matrizes.

Hospedeiro	Razão Fármaco/Matriz (g.g-1)	Referência
Nanopartícula de amido	0,0182	66
SPAN® 60 (Estereato sorbitano)	0,073	67
TWEEN® 60 (Monoestereato sorbitano polietileno glicol)	0,020	67
MOF MIL-53(Fe)	0,632	68

Fonte: Autor

Apesar de eficientes no encapsulamento do diclofenaco, pois este fármaco possui caráter anfifílico, podendo interagir com porções hidrofóbicas e hidrofílicas da matriz,⁶⁵ estes hospedeiros apresentam uma eficiência bem menor no encapsulamento de diclofenaco quando comparado aos resultados obtidos neste trabalho.

De fato, nos últimos anos, os MOFs têm sido capazes de encapsular diversos fármacos em sua estrutura porosa e entregá-los de forma eficiente às células em sistemas *in vitro*. Exemplos são os trabalhos de Horcajada et al. (2009) que relataram o encapsulamento de diferentes agentes anticâncer dentro de MOFs;⁶⁹ McKinlay et al. (2008) que encapsularam e verificaram a liberação do agente vasodilatador óxido nítrico (NO)⁷⁰ e He et al. (2014) usando MOF como carregador da molécula anticâncer *cis*-platina, assim como o agente de reconhecimento *siRNA*, com o objetivo de aprimorar as atividades terapêuticas.⁷¹

Algumas das principais vantagens dos MOFs como agentes para *drug delivery* - quando comparados com sistemas orgânicos como lipossomas, micelas e surfactantes ou

inorgânicos como zeólitas e sílicas mesoporosas - são sua alta capacidade de carga, possibilidade de funcionalização pós-síntese e uso de ligantes que podem aumentar a afinidade entre o fármaco e as células alvo.

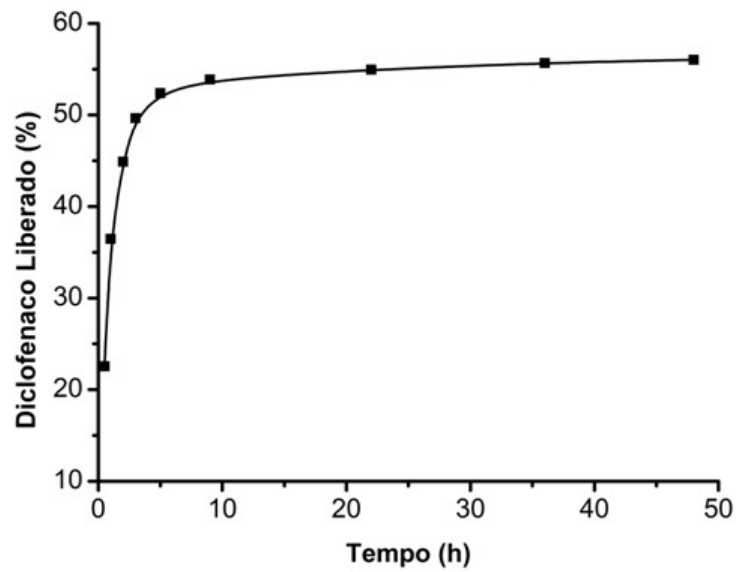
Ainda em relação à capacidade de carregamento de fármacos, foi realizado muito recentemente estudos computacionais mostrando que MOFs podem encapsular 2 g de fármaco por grama de material poroso, uma capacidade, como corrobora nosso trabalho, muito maior que o potencial encontrado em outros carregadores orgânicos e sílicas mesoporosas que apresentam capacidade tipicamente de $0,3 \text{ mg.g}^{-1}$.⁷²⁻⁷³

4.10 Ensaio de liberação do fármaco diclofenaco sódico

Em ambos os experimentos de encapsulação, a capacidade de adsorção de diclofenaco após foi praticamente a mesma, aproximadamente $1,7 \text{ g.g}^{-1}$. Diante disto, nos ensaios de liberação controlada foi utilizado apenas o composto obtido após quatro dias de experimento. O perfil de liberação do diclofenaco a partir do **DS@BioMOF-Zn-4D** foi estudado em tampão PBS pH 7,4 a temperatura ambiente. A **Figura 46** mostra que a liberação do fármaco manteve-se crescente até aproximadamente 5 horas de ensaio, devido provavelmente as moléculas fisicamente adsorvidas na estrutura porosa do material. Esse primeiro estágio de liberação contínua e imediata da dose inicial é necessário para produzir um efeito farmacológico desejado sem causar danos ao paciente.⁷⁴

A liberação máxima do diclofenaco foi próxima a 56% depois de 48 horas de experimento, o que indica uma possível coordenação do fármaco ao um sítio de coordenação vazio dos íons de zinco do **BioMOF-Zn**, isto é, uma adsorção química.

Figura 46 – Perfil de liberação do diclofenaco a partir do **DS@BioMOF-Zn-4D**.



Fonte: Autor

Beneficiados por vantagens únicas, essa classe de materiais porosos inorgânicos sintéticos vem mostrando-se eficiente em aplicações de *drug delivery* de diversos tipos de fármacos. No entanto, esta nova área da pesquisa em química encontra-se apenas no início, e numerosos e detalhados estudos precisam ser feitos antes de aplicações clínicas, tais como, avaliação da toxicidade *in vivo*, elucidação dos mecanismos de degradação, de modo a se determinar a real estabilidade do MOF no organismo, modificação da superfície a fim de melhorar o reconhecimento celular, além de pesquisas referentes à eficiência *in vivo* e farmacocinética.

5 CONCLUSÕES

A metodologia de síntese empregada neste trabalho levou à obtenção de um **BioMOF-Zn** com características de material mesoporoso (5,70 nm de diâmetro médio de poro) e área específica (BET) de 350,71 m² g⁻¹. Em função disso, apresentou excelente resultado quando foi submetido à encapsulação do fármaco diclofenaco sódico em suas cavidades.

O fato de este novo composto ter conseguido incorporar até 1,78 g de diclofenaco por grama de material, quando submetido a sete dias de encapsulamento, aliado ao perfil de liberação do fármaco em tampão PBS pH 7,4, revela seu potencial como um promissor candidato a carregador de fármacos aniônicos em sistemas de *drug delivery*. Além disso, a sua forte emissão na região do visível possibilita o uso desse material como agente de imagem. Portanto, dentro desse contexto, o principal resultado do trabalho aponta para a síntese de um material provavelmente biocompatível, que por apresentar simultaneamente forte emissão no visível, porosidade permanente e grande capacidade de adsorção de diclofenaco, pode ter seu potencial investigado como material teranóstico (composto que alia as propriedades terapêuticas e diagnósticas).

Incrementos nos valores iniciais do pH da síntese diminuíram a nucleação dos cristais proporcionando significativa diminuição do desdobramento e aumento no tamanho dos cristais do **BioMOF-Zn**, sendo possível obter cristais de até 31,11 µm quando o pH inicial foi elevado para 6,75. Por outro lado, a presença do surfactante CTAB também interrompeu o desdobramento dos cristais do material. Na condição molar CTAB:Zn igual a 1, cristais tão grandes quanto 46,73 µm foram obtidos. No entanto, quando essa razão é duplicada, houve uma diminuição de cristalinidade – fato esse também observado com o pH 5,75 – o que foi confirmado por DRX e MEV. No entanto, apesar da diminuição da cristalinidade dessas duas amostras, as alterações no pH inicial da síntese bem como a presença do surfactante tiveram influência na forma dos cristais, mas não afetaram a estrutura cristalina do **BioMOF-Zn** obtido neste trabalho, mostrando a estabilidade desse sistema que independente das alterações realizadas, levou de forma geral, à formação de um mesmo produto.

6 PERSPECTIVAS

- Influencia das diferentes morfologias nas propriedades físicas e biológicas;
- Estudo *in situ* da encapsulação, usando radiação Síncroton (XANES e EXAFS) no LNLS;
- Estudo *in situ* das cinéticas de adsorção e liberação do fármaco, usando espectroscopia no UV-Vis;
- Estudo da influência da temperatura, da concentração do fármaco e do pH na cinética de liberação do diclofenaco;
- Proposição da composição estequiométrica do material encapsulado;
- Encapsulamento e liberação do fármaco procainamida;
- Avaliação da citotoxicidade;
- Obtenção do espectro FL do pellet a fim de investigar a capacidade sensora do material;
- Obtenção do **BioMOF-Zn** em escala nanométrica;
- Imageamento celular via microscopia confocal.

REFERÊNCIAS

- 1 BATTEN, S. R. et al. Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013). **Pure Appl. Chem.**, v. 85, n. 8, p. 1715-1724, 2013.
- 2 SHEN, X.; YAN, B. Photoactive rare earth complexes for fluorescence tuning and sensing cations (Fe^{3+}) and anions ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$). **RSC Adv.**, v. 5, n. 9, p. 6752-6757, 2015.
- 3 VENKATESH, V. et al. Evolution of an adenine-copper cluster to a highly porous cuboidal framework: solution-phase ripening and gas-adsorption properties. **Chem. – Eur. J.**, v. 20, n. 38, p. 12262-12268, 2014.
- 4 XUAN, W. et al. Mesoporous metal-organic framework materials. **Chem. Soc. Rev.**, v. 41, n. 5, p. 1677-1695, 2012.
- 5 ORIVE, G. et al. Drug delivery in biotechnology: present and future. **Curr. Opin. Biotechnol.**, v. 14, n. 6, p. 659-664, 2003.
- 6 HUXFORD, R. C. et al. Metal-organic frameworks as potential drug carriers. **Curr. Opin. Chem. Biol.**, v. 14, n. 2, p. 262-268, 2010.
- 7 SINGCO, B. et al. Approaches to drug delivery: confinement of aspirin in MIL-100(Fe) as aspirin in the de novo synthesis of metal-organic frameworks. **Microporous Mesoporous Mater.**, v. 223, p. 254-260, 2016.
- 8 IMAZ, I. et al. Metal-biomolecule frameworks (MBioFs). **Chem. Commun.**, v. 47, n. 26, p. 7287-7302, 2011.
- 9 AN, J. et al. Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, n. 24, p. 8376-8377, 2009.
- 10 PERRY, J. J. IV.; PERMAN, J. A.; ZAWOROTKO, M. J. Design and synthesis of metal-organic frameworks using metal organic polyhedra as supermolecular building blocks. **Chem. Soc. Rev.**, v. 38, p. 1400-1417, 2009.
- 11 YAGHI, O. M. et al. Synthetic strategies, structure patterns, and emerging properties in the chemistry of modular porous solids. **Acc. Chem. Res.**, v. 31, n. 8, p. 474-484, 1998.
- 12 AN, J. et al. Metal-adeninate vertices for the construction of an exceptionally porous metal-organic framework. **Nat. Commun.**, v. 3, n. 604, p. 1-6, 2011.
- 13 JOÃO, C. A. R. **Encapsulação e libertação controlada de fármacos**. 2013. 99 f. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Biomédica) - Escola Superior de Tecnologia e Gestão, Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, 2013.
- 14 PEZZINI, B. R.; SILVA, M. A. S.; FERRAZ, H. G. Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, v. 43, n. 4, p. 491-502, 2007.

- 15 OGAWA, C. A.; PLEPIS, A. M. Liberação in vitro de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita:colágeno. **Polímeros**, v. 12, n. 2, p. 115-122, 2002.
- 16 OLIVEIRA, E. G. et al. Avaliação da goma guar no desenvolvimento de comprimidos matriciais de liberação controlada de teofilina. **Polímeros**, v. 25, n. esp., p. 54-58, 2015.
- 17 ITOKAZU, M. et al. Development of porous apatite ceramic for local delivery of chemotherapeutic agents. **J. Biomed. Mater. Res., Part A**, v. 39, n. 4, p. 536-538, 1998.
- 18 DIARRA, M. et al. Elaboration and evaluation of an intraoral controlled release delivering system. **Biomaterials**, v. 19, n. 16, p. 1523-1527, 1998.
- 19 KNEŽEVIĆ, N.; LIN, V. S. Y. A magnetic mesoporous silica nanoparticle-based drug delivery system for photosensitive cooperative treatment of cancer with a mesopore-capping agent and mesopore-loaded drug. **Nanoscale**, v. 5, n. 4, p. 1544-1551, 2013.
- 20 ZHANG, X. et al. The effect of autophagy inhibitors on drug delivery using biodegradable polymer nanoparticles in cancer treatment. **Biomaterials**, v. 35, n. 6, p. 1932-1943, 2014.
- 21 RANA, S. et al. Monolayer coated gold nanoparticles for delivery applications. **Adv. Drug Delivery Rev.**, v. 64, n. 2, p. 200-216, 2012.
- 22 HALPERN, J. M. et al. Thermomechanical properties, antibiotic release, and bioactivity of a sterilized cyclodextrin drug delivery system. **J. Mater. Chem. B**, v. 2, n. 18, p. 2764-2772, 2014.
- 23 LU, W. et al. Tuning the structure and function of metal–organic frameworks via linker design. **Chem. Soc. Rev.**, v. 43, n. 16, p. 5561-5593, 2014.
- 24 BAG, P. P. et al. Outstanding drug loading capacity by water stable microporous MOF: a potential drug carrier. **Chem. Commun.**, v. 52, n. 18, p. 3669-3672, 2016.
- 25 SU, H. et al. A highly porous medical metal organic framework constructed from bioactive curcumim. **Chem. Commun.**, v. 51, n. 26, p. 5774-5777, 2015.
- 26 TAN, L. L. et al. Ca²⁺, pH and thermo triple-responsive mechanized Zr-based MOFs for on-command drug release in bone diseases. **J. Mater. Chem. B**, v. 4, p. 135-140, 2016.
- 27 ANAND, R. et al. Host–guest interactions in Fe(III)-trimesate MOF nanoparticles loaded with doxorubicin. **J. Phys. Chem. B**, v. 118, n. 29, p. 8532-8539, 2014.
- 28 MA, D. Y. Hydrostable and nitril/methyl-functionalized metal–organic framework for drug delivery and highly selective CO₂ adsorption. **Inorg. Chem.**, v. 54, n. 14, p. 6719-6726, 2015.
- 29 LI, Q. L. et al. A new (4,8)-connected topological MOF as potential drug delivery. **Inorg. Chem. Commun.**, v. 55, p. 8-10, 2015.
- 30 HU, Q. et al. A low cytotoxic cationic metal–organic framework carrier for controllable drug release. **J. Med. Chem.**, v. 57, n. 13, p. 5679-5685, 2014.

- 31 MOTAKEF-KAZEMI, N.; SHOJAOSADATI, S. A.; MORSALI, A. In situ synthesis of a drug-loaded MOF at room temperature. **Microporous Mesoporous Mater.**, v. 186, p. 73-79, 2014.
- 32 HORCAJADA, P. et al. flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, n. 21, p. 6774-6780, 2008.
- 33 LIU, J. Q. et al. Two isorecticular metal-organic frameworks with CdSO₄-like topology: selective gas sorption and drug delivery. **Dalton Trans.**, v. 43, n. 46, p. 17265-17273, 2014.
- 34 SIVAKOVA, S.; ROWAN, S. J. Nucleobases as supramolecular motifs. **Chem. Soc. Rev.**, v. 34, n. 1, p. 9-21, 2005.
- 35 BURNEO, I. et al. Two new adenine-based Co(II) coordination polymers: synthesis, crystal structure, coordination modes, and reversible hydrochromic behavior. **Cryst. Growth Des.**, v. 15, n. 7, p. 3182-3189, 2015.
- 36 LIPPERT, B.; GUPTA, D. Promotion of rare nucleobase tautomers by metal binding. **Dalton Trans.**, v. 24, p. 4619-4634, 2009.
- 37 DEVASHER, R. B.; MOORE, L. R.; SHAUGHNESSY, K. H. Aqueous-phase, palladium-catalyzed cross-coupling of aryl bromides under mild conditions, using water-soluble, sterically demanding alkylphosphines. **J. Org. Chem.**, v. 69, n. 23, p. 7919-7927, 2004.
- 38 MOHAMED, T. A. et al. Tautomerism, normal coordinate analysis, vibrational assignments, calculated IR, Raman and NMR spectra of adenine. **J. Mol. Struct.**, v. 938, n. 1/3, p. 263-276, 2009.
- 39 LAXER, A. et al. (¹⁵N₅)-labeled adenine derivatives: synthesis and studies of tautomerism by 15N NMR spectroscopy and theoretical calculations. **J. Org. Chem.**, v. 66, n. 16, p. 5463-5481, 2001.
- 40 THOMAZELLA, N. A. **Compostos de paládio (II) contendo ligantes N,S-quelantes: síntese, caracterização e investigação da atividade biológica.** 2016. 93 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2016.
- 41 MATHLOUTHI, M.; SEUVRE, A. M.; KOENIG, J. L. FTIR and laser-Raman spectra of adenine and adenosine. **Carbohydr. Res.**, v. 131, n. 1, p. 1-15, 1984.
- 42 SIENKIEWICZ-GROMIUK, J. et al. Synthesis, structural, spectroscopic and thermal characteristics of disubstituted biphenyl derivative: biphenyl-4,4'-diacetic acid. **J. Mol. Struct.**, v. 1070, p. 110-116, 2014.
- 43 SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos.** 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2005.
- 44 SEOANE, B. et al. Metal organic framework synthesis in the presence of surfactants: towards hierarchical MOFs? **Cryst. Eng. Comm.**, v. 17, n. 7, p. 1693-1700, 2015.

- 45 CAMARGO, A. P. M.; BAUMGÄRTEL, H.; DONNER, C. Coadsorption of the DNA bases thymine and adenine at the Au(III) electrode. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, v. 5, n. 8, p. 1657-1664, 2003.
- 46 TANG, J.; ALIVISATOS, A. P. Crystal splitting in the growth of Bi₂S₃. **Nano Lett.**, v. 6, n. 12, p. 2701-2706, 2006.
- 47 GUO, H. et al. Combining coordination modulation with acid–base adjustment for the control over size of metal–organic frameworks. **Chem. Mater.**, v. 24, n. 3, p. 444-450, 2011.
- 48 LIU, K. et al. Nano/micro-scaled La(1,3,5-BTC)(H₂O)₆ coordination polymer: facile morphology-controlled fabrication and color-tunable photoluminescence properties by co-doping Eu³⁺, Tb³⁺. **J. Solid State Chem.**, v. 183, n. 10, p. 2309-2316, 2010.
- 49 HERMES, S. et al. Trapping metal-organic framework nanocrystals: an in-situ time-resolved light scattering study on the crystal growth of MOF-5 in solution. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 129, n. 17, p. 5324-5325, 2007.
- 50 LIU, Q. et al. Facile fabrication and adsorption property of a nano/microporous coordination polymer with controllable size and morphology. **Chem. Commun.**, v. 48, n. 70, p. 8814-8816, 2012.
- 51 ARAUJO, G. L. B. et al. Polimorfismo na produção de medicamentos. **Ver. Ciênc. Farm. Básica. Apl.**, v. 33, n. 1, p. 27-36, 2012.
- 52 AN, J. et al. Zinc-adeninate metal-organic framework for aqueous encapsulation and sensitization of near-infrared and visible emitting lanthanide cations. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 133, n. 5, p. 1220-1223, 2011.
- 53 YU, J. et al. Confinement of pyridinium hemicyanine dye within an anionic metal-organic framework for two-photon-pumped lasing. **Nature Comm.**, v. 4, n. 2719, 2011. doi: 10.1038/ncomms3719.
- 54 BORDIGA, S. et al. Electronic and vibrational properties of a MOF-5 metal–organic framework: ZnO quantum dot behavior. **Chem. Commun.**, v. 20, n. 20, p. 2300-2301, 2004.
- 55 HAN, Y. F. et al. Syntheses, structures, photoluminescence, and magnetic properties of nanoporous 3D lanthanide coordination polymers with 4,4'-biphenyldicarboxylate ligand. **Crys. Eng. Comm.**, v. 10, n. 9, p. 1237-1242, 2008.
- 56 LIN, W.; RIETER, W. J.; TAYLOR, K. M. Modular synthesis of functional nanoscale coordination polymers. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v. 48, n. 4, p. 650-658, 2009.
- 57 TAYLOR-PASHOW, K. M. L. et al. Postsynthetic modifications of iron-carboxylate nanoscale metal–organic frameworks for imaging and drug delivery. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 131, n. 40, p. 14261-14263, 2009.
- 58 COSTA, A. C. F. M. et al. Síntese e caracterização de nanopartículas de TiO₂. **Cerâmica**, v. 52, n. 324, p. 255-259, 2006.

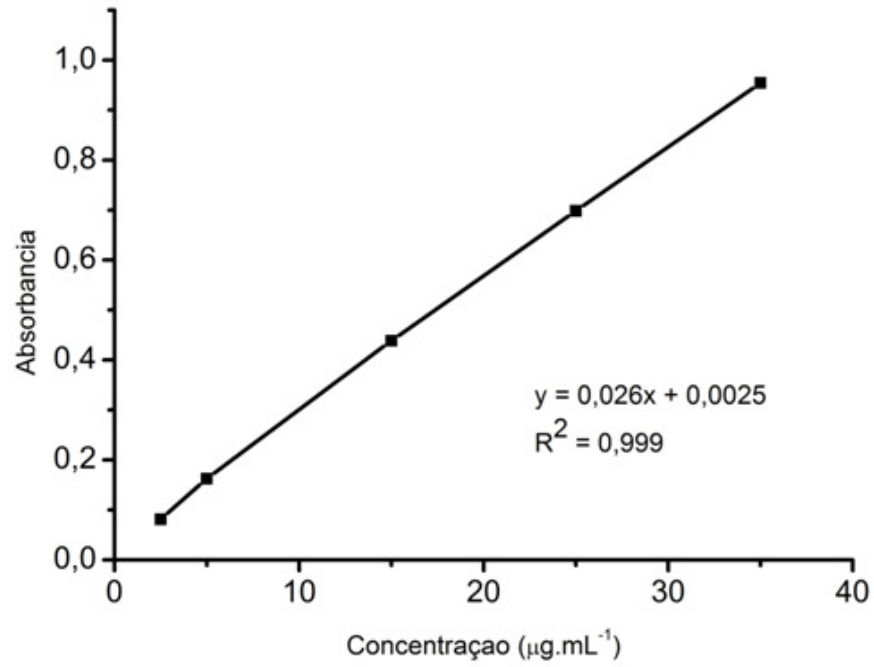
- 59 SING, K. The use of nitrogen adsorption for the characterisation of porous materials. **Colloids Surf., A**, v.187/188, n. 31, p. 3-9, 2001.
- 60 GRECCO, S. T. F.; RANGEL, M. C.; URQUIETA-GONZÁLEZ, E. A. Zeólitas hierarquicamente estruturadas. **Quim. Nova.**, v. 36, n. 1, p. 131-142, 2013.
- 61 MAJANO, G et al. Zeolite beta nanosized assemblies. **Microporous Mesoporous Mater.**, v. 80, p. 227-235, 2005.
- 62 BORBANE, S. A. et al. Design and fabrication of ordered mesoporous alumina scaffold for drug delivery of poorly water soluble drug. **Austin Ther.**, v. 2, n. 1, p. 1015-1019, 2015.
- 63 LUCENA, F. R. S. et al. Induction of cancer cell death by apoptosis and slow release of 5-fluoracil from metal-organic frameworks Cu-BTC. **Biomed. Pharmacother.**, v. 67, n. 8, p. 707-713, 2013.
- 64 MANJUNATHA, K. M.; RAMANA, M. V.; SATYANARAYANA, D. Design and evaluation of diclofenac sodium controlled drug delivery systems. **Indian J. Pharm. Sci.**, v. 69, n. 3, p. 384-389, 2007.
- 65 KOVALA-DEMERTZI, D.; MENTZAFOS, D.; TERZIS, A. Metal complexes of the anti-inflammatory drug sodium 2-(2,6-dichlorophenyl)aminophenylacetate (diclofenac sodium). Molecular and crystal structure of cadmium diclofenac. **Polyhedron**, v. 12, n. 11, p. 1361-1370, 1993.
- 66 EL-NAGGAR, M. E. et al. Synthesis, characterization, release kinetics and toxicity profile of drug-loaded starch nanoparticles. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 81, p. 718-729, 2015.
- 67 LOELE, G. et al. Photostability and ex-vivo permeation studies on diclofenac in topical niosomal formulations. **Int. J. Pharm.**, v. 494, n. 1, p. 490-497, 2015.
- 68 LIU, K. et al. Photoreactivity of metal-organic frameworks in aqueous solutions: metal dependence of reactive oxygen species production. **Environ. Sci. Technol.**, v. 50, n. 7, p. 3634-3640, 2016.
- 69 HORCAJADA, P. et al. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. **Nat. Mater.**, v. 9, n. 2, p. 172-178, 2010.
- 70 McKINLAY, A. C. et al. Exceptional behavior over the whole adsorption-storage-delivery cycle for NO in porous metal organic frameworks. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 130, n. 31, p. 10440-10444, 2008.
- 71 HE, C. et al. Nanoscale metal-organic frameworks for the co-delivery of cisplatin and pooled siRNAs to enhance therapeutic efficacy in drug-resistant ovarian cancer cells. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 136, n. 14, p. 5181-5184, 2014.
- 72 BERNINI, M. C. et al. Screening of bio-compatible metal-organic frameworks as potential drug carriers using Monte Carlo simulations. **J. Mater. Chem. B**, v. 2, n. 2, p. 766-774, 2014.

73 ORELLANA-TRAVA, C. et al. Amorphous metal–organic frameworks for drug delivery. **Chem. Commun.**, v. 51, n. 51, p. 13878-13881, 2015.

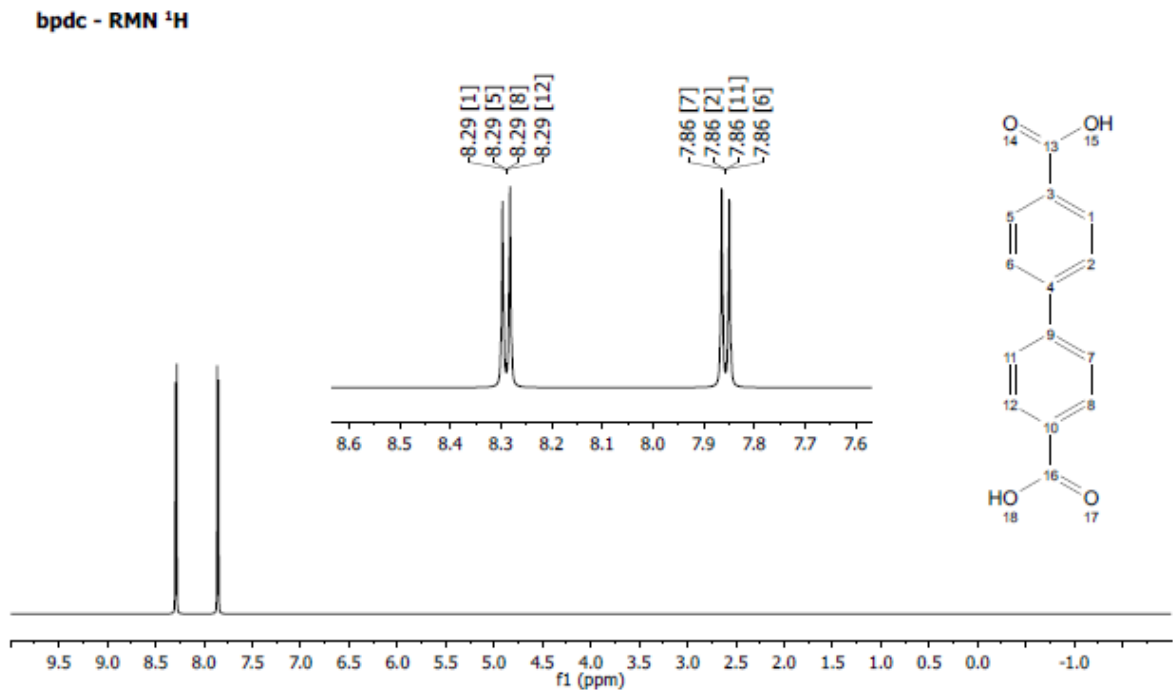
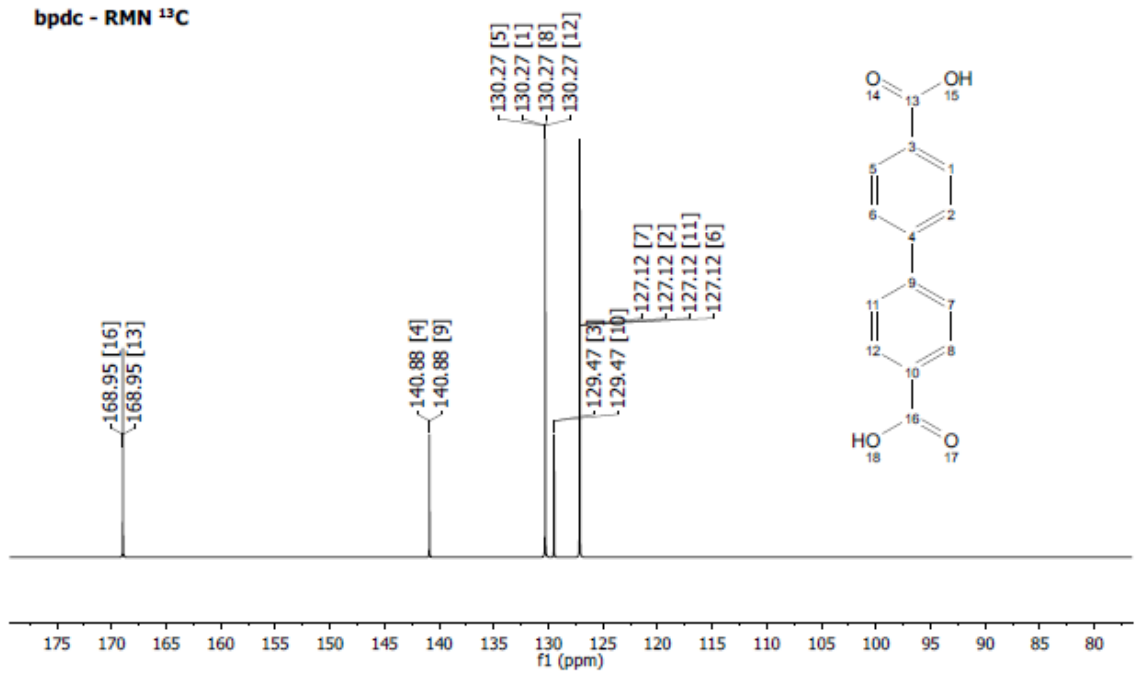
74 ANSEL, H. C.; ALLEN, L. V. Jr.; POPOVICH, N. G. **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

7 ANEXOS

Anexo A – Curva padrão de diclofenaco sódico em PBS pH 7,4.

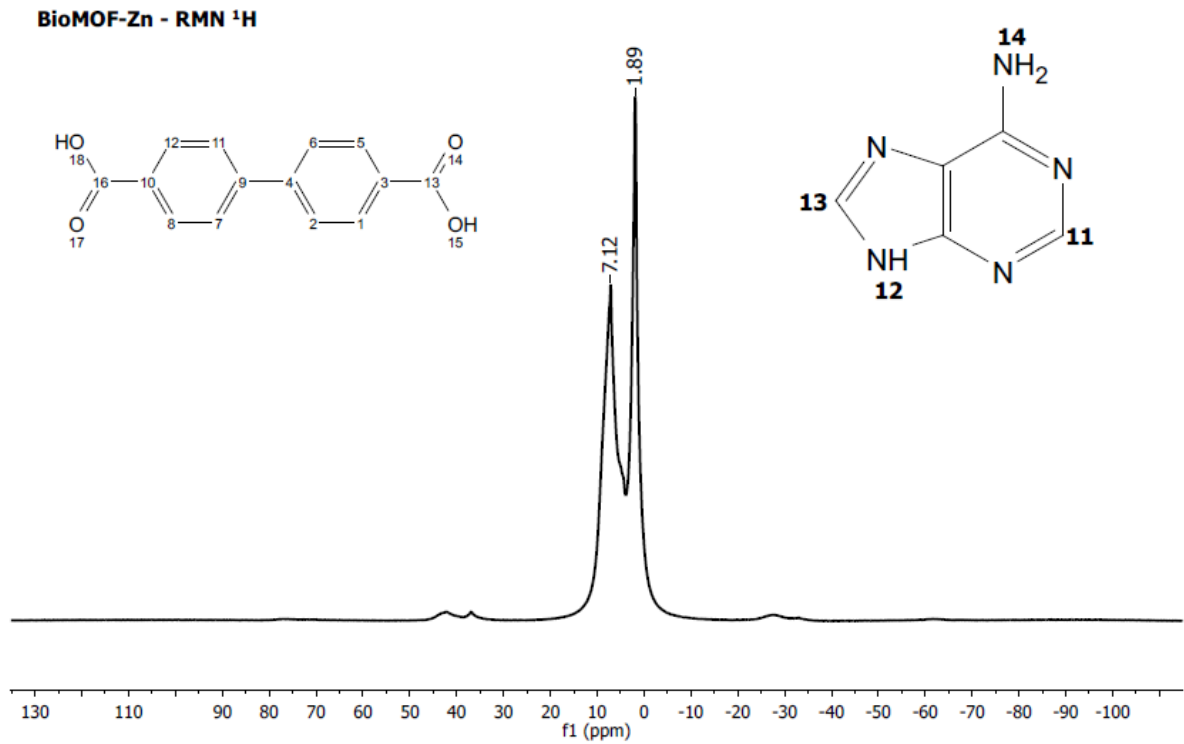


Anexo B – Espectros simulados de RMN de ^1H e ^{13}C do ligante bpdC.



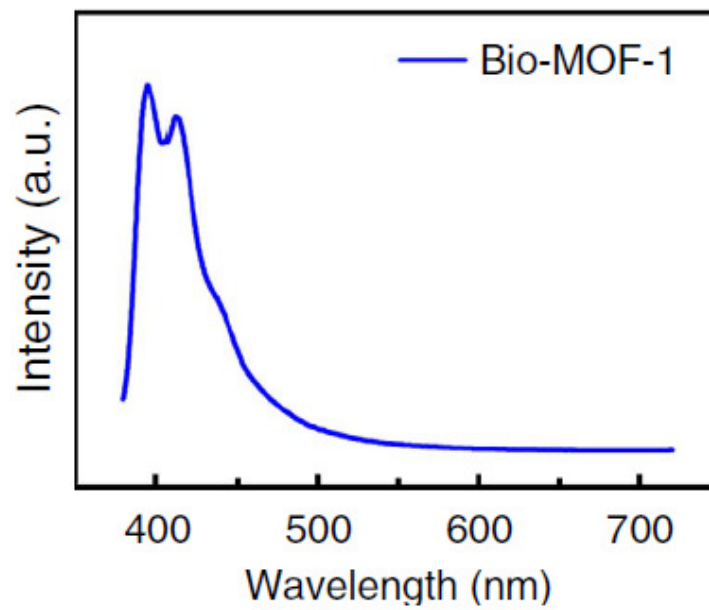
Fonte: MestReNova

Anexo C – Espectro de RMN de ^1H no estado sólido do **BioMOF-Zn**.



Fonte: Autor

Anexo D – Espectro de emissão do BioMOF-1 sintetizado por An et al. (2009) e excitado em ~ 340 nm.



Fonte: Yu et al. (2011)⁵³