

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CAMPUS DE ARARAQUARA

REDES METALO-ORGÂNICAS PARA CARREAMENTO E LIBERAÇÃO DE
FÁRMACOS

Aline Sayuri Mori

Araraquara

2017

Aline Sayuri Mori

REDES METALO-ORGÂNICAS PARA CARREAMENTO E LIBERAÇÃO DE
FÁRMACOS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas de Araraquara.

Orientadora: Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci Favorin

Co-orientadora: Me. Marina Paiva Abuçafy

Araraquara

2017

Agradecimentos

Agradeço a Deus pela minha vida e pela força que me proporcionou para passar por todas as dificuldades que apareceram pelo meu caminho.

À minha família, em especial meus pais Elisabete e Massaro e meus irmãos Laura e Thiago, por me apoiar em todos os momentos e ser motivo de orgulho e uma imagem a se seguir sempre, me ajudando a alcançar todas as conquistas até o momento, sempre com foco e perseverança.

À minha orientadora Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci Favorin por todos os ensinamentos e pela oportunidade única de aprendizado que me proporcionou nos últimos anos.

À minha co-orientadora Marina Paiva Abuçafy por toda a paciência, apoio e companheirismo, me auxiliando sempre com novos conhecimentos e ensinamentos para a vida.

Aos meus companheiros do laboratório de Ciências dos Materiais Aplicados a Farmácia (CMAF) - FCFAR, Bruno Leonardo Caetano, Bruna Lallo, João Oshiro, Eloisa Berbel Manaia e Mariluci Orlando por toda a companhia agradável e momentos de amizade.

À todos os meus amigos que me ajudaram a superar barreiras e alcançar objetivos: Megley Dias, Mateus Natanael, Beatriz Silveira, Tayná Toledo, Bruno Cristóvão e todas as pessoas incríveis que tive o prazer de conhecer ao longo do caminho.

Ao Instituto de Química da UNESP/Araraquara, em especial aos professores Celso V. Santilli e Sandra Helena Pulcineli, pelo espaço cedido no laboratório para a realização de experimentos e pelos funcionários Danúbia e Ricardo.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP - Araraquara por toda a estrutura e apoio durante todos os meus anos de Graduação.

À CNPq, pelo apoio financeiro com a bolsa PIBIC, que permitiu a realização deste trabalho. À todos a minha volta que estiveram ao meu lado e foram de grande importância para o alcance dos meus sonhos e para a realização deste Trabalho de Conclusão de Curso, eu agradeço.

Sumário

1. Introdução	12
2. Objetivo	16
3. Materiais e métodos	17
3.1. Materiais	17
3.2. Métodos	18
3.2.1. Síntese das MOFs.....	18
3.2.2 Caracterização das MOFs.....	19
3.2.2.1 Difrações de Raios X.....	19
3.2.2.2 Análise termogravimétrica (TGA).....	19
3.2.3 Eficiência de encapsulação de fármacos nas MOFs.....	20
3.2.4 Determinação <i>in vitro</i> do perfil de liberação de fármacos das MOFs	21
3.2.5. Síntese de filmes da classe ureasil-poliéter (U-PEO) associadas com as MOFs	21
3.2.6. Determinação do perfil de liberação de fármaco dos filmes da classe ureasil-poliéter (U-PEO).....	22
4. Resultados e discussão	23
4.1. Síntese das MOFs	23
4.2. Caracterização das MOFs	255
4.2.1. Difração de Raios X	255
4.2.2. Análise termogravimétrica (TGA).....	27
4.3. Eficiência de encapsulação de fármacos nas MOFs	30
4.4. Determinação <i>in vitro</i> do perfil de liberação de fármacos das MOFs.....	333
4.5. Síntese de filmes da classe ureasil-poliéter (U-PEO)	366

4.6. Determinação <i>in vitro</i> do perfil de liberação de fármacos dos filmes do tipo U-PEO associadas com MOFs	377
5. Conclusão	422
6. Referências	433

Resumo

Palavras chaves: redes metalo-orgânicas, ciclodextrina, liberação controlada de fármacos

O desenvolvimento e aplicação de sistemas carreadores de liberação controlada de fármacos vêm contribuindo com a melhoria na qualidade de vida dos pacientes por proporcionar maior estabilidade, eficácia terapêutica e diminuição dos efeitos adversos ocasionado pelos medicamentos. Com o objetivo de superar alguns pontos negativos dos carreadores descritos na literatura, busca-se desenvolver novos materiais com maior capacidade de encapsulamento de fármaco e que apresente um perfil de liberação controlada. Dentre os materiais com estas propriedades estão as redes metalo-orgânicas (MOFs), constituídas por ligantes orgânicos e metálicos que formam uma rede altamente porosa e cristalina. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar e caracterizar as MOFs a base de γ -ciclodextrina e diferentes metais. Além disso, visando obter um sistema com perfil de liberação diferenciado e aplicação transdérmica, essas MOFs foram incorporadas em filmes da classe ureasil-polieter que apresentam elevada compatibilidade biointerfacial, comportamento hidrogel e não apresentam toxicidade. As MOFs foram sintetizadas baseando-se em uma metodologia descrita na literatura, com algumas modificações, através da difusão lenta de vapor de metanol. Os difratogramas de Raio X mostraram picos mais acentuados e evidentes no material com 7 dias de síntese e confirmaram a sua cristalinidade. A análise termogravimétrica confirmou a ativação efetiva eliminando resquícios de solvente. O fármaco ibuprofeno foi incorporado nas MOFs, apresentando alta eficiência de encapsulação, superior a 85%. As propriedades de encapsulação e perfil de liberação das MOFs foram comparadas isoladamente entre si e após serem incorporadas nos filmes. Os perfis de liberação obtidos das MOFs demonstraram ter um efeito de controle da liberação do fármaco, e das MOFs com os filmes mostraram maior capacidade de controlar a liberação, sugerindo que ocorra a liberação devido à combinação de dois ou mais mecanismos, como a difusão do fármaco e a erosão das MOFs. Os resultados obtidos evidenciaram a capacidade das MOFs de encapsular grande quantidade de fármaco, além de apresentarem comportamento de liberação controlada isoladamente e quando associadas aos filmes.

Abstract

The development and application of drug delivery systems have been contributing to improvements in patient life because increasing stability, better therapeutic efficacy and decreasing the adverse effects caused by the drugs. In order to overcome negative points of most of drug carriers described in the literature, new materials with greater drug encapsulation capacity and controlled release profile have been developed. Promising materials with these properties are the metal-organic frameworks (MOFs), which consist of organic and metallic linkers that form a highly porous and crystalline framework. Therefore, the aim of this study was to synthesize and characterize MOFs based on γ -cyclodextrin with several metals. Furthermore, to obtain a system with a differentiated release profile and a transdermal application, MOFs were incorporated into films of ureasil-polyether class which presents interfacial compatibility, hydrogel behavior and have no toxicity. MOFs were synthesized based on a methodology described in the literature with some modifications, through a slow diffusion of methanol vapor. The X-ray diffractograms obtained had more pronounced and evident peaks in the MOFs obtained after 7 days of synthesis and confirmed the crystallinity of the material. The thermogravimetric data confirmed the formation of metal-organic framework and that the activation was effective eliminating solvent remnants in the material. The non-steroidal anti-inflammatory ibuprofen was incorporated in the MOFs, presenting high encapsulation efficiency, higher than 85%. The drug encapsulation efficiency and *in vitro* drug release of the MOFs were compared among themselves alone and after being incorporated into the hybrid membranes. The drug release profiles obtained from the MOFs showed a drug release control effect, and the films associated with the MOFs showed a better ability to control the drug release, suggesting that this liberation of the drug occurs due to the combination of two or more mechanisms, such as diffusion of the drug and erosion of metal-organic frameworks. The results evidenced the ability of MOFs to encapsulate high amount of drug, in addition to having a controlled release property of the drug alone and when associated with films.

Lista de figuras

Figura 1. Representação estrutural de uma unidade de rede metalo-orgânica (MOF) (ABUÇAFY, 2015)	12
Figura 2 - Fórmulas estruturais dos antiinflamatórios não-esteroidais: (a) nimesulida (GOUVEIA, 2011), (b) ácido acetilsalicílico (CUNHA, 1977) e (c) ibuprofeno (ANDRIOLI, 2014)	14
Figura 3: Esquema de síntese das redes metalo-orgânicas (ABUÇAFY, 2015)	18
Figura 4. Redes metal-orgânicas sintetizadas a partir de ciclodextrina e potássio (a), sódio (b) e ferro (c), após 7 dias de síntese	24
Figura 5. Difratoograma de Raio X de cristais obtidos após 3 dias de síntese com difusão de vapor de metanol.....	25
Figura 6. Difratoograma de Raio X de cristais obtidos após 5 dias de síntese com difusão de vapor de metanol.....	26
Figura 7. Difratoograma de Raio X de cristais obtidos após 7 dias de síntese com difusão de vapor de metanol.....	26
Figura 8. Difratoogramas de Raios X das redes metalo-orgânicas sintetizadas e da ciclodextrina pura	27
Figura 9. Análise termogravimétrica da rede metalo-orgânica KCD antes e depois da ativação com diclorometano.....	28
Figura 10. Análise termogravimétrica da rede metalo-orgânica NaCD antes e depois da ativação com diclorometano.....	29
Figura 11. Análise termogravimétrica da rede metalo-orgânica FeCD antes e depois da ativação com diclorometano.....	29

Figura 12. Curva de calibração do fármaco ibuprofeno	30
Figura 13. Curva de calibração do fármaco nimesulida.....	31
Figura 14. Curva de calibração do fármaco ácido acetilsalicílico	31
Figura 15. Eficiência de encapsulação (EE%) do fármaco ibuprofeno nas MOFs KCD, NaCD e FeCD.	32
Figura 16. Curvas de liberação do fármaco-modelo ibuprofeno livre (preto) e pelas MOF formadas a partir de ciclodextrina e potássio (vermelho), sódio (azul) e ferro (verde) ...	34
Figura 17. Representação das MOFs sem e com o fármaco incorporado, utilizadas para preparação dos filmes	36
Figura 18. Representação dos filmes preparados	36
Figura 19. Curva de liberação do fármaco modelo ibuprofeno a partir da do filme U-PEO1900 com o fármaco ibuprofeno apenas (preto), com a MOF KCD e o fármaco (vermelho) e com o MOF KCD contendo Ibuprofeno incorporado previamente (azul)...	38
Figura 20. Curva de liberação do fármaco modelo ibuprofeno a partir do filme U-PEO1900 com o fármaco ibuprofeno apenas (preto), com a MOF NaCD e o fármaco (vermelho) e com o MOF NaCD contendo ibuprofeno incorporado previamente (azul).38	38
Figura 21. Curva de liberação do fármaco modelo ibuprofeno a partir do filme U-PEO1900 com o fármaco ibuprofeno apenas (preto), com a MOF FeCD e o fármaco (vermelho) e com o MOF FeCD contendo ibuprofeno incorporado previamente (azul) .39	39

Lista de tabelas

- Tabela 1.** Rendimentos obtidos para as MOFs a base de ciclodextrina e potássio, após intervalos de tempo de 3, 5 e 7 dias de síntese233
- Tabela 2.** Rendimento obtido dos compostos a base de γ ciclodextrina e íons metálicos diferentes: potássio (KCD), sódio (NaCD) e ferro (FeCD) após 7 dias de síntese24
- Tabela 3.** Composição, massa e espessura de cada filme desenvolvido.37

Lista de abreviaturas

MOF - “Metal-organic frameworks”

AINEs - Antiinflamatórios não-esteroidais

DRX - Difração de Raios X

TGA - Análise termogravimétrica

PEO - Precursores híbridos de óxido de etileno

MOF KCD - Rede metalo-orgânica sintetizada a partir de ciclodextrina e potássio

MOF NaCD - Rede metalo-orgânica sintetizada a partir de ciclodextrina e sódio

MOF FeCD - Rede metalo-orgânica sintetizada a partir de ciclodextrina e ferro

Filmes U-PEO – Filmes da classe ureasil-poliéter

1. Introdução

Os sistemas de liberação controlada de fármacos são considerados uma área de grande interesse para pesquisa, uma vez que possibilitam uma elevada eficiência de carregamento de fármacos, controle preciso das doses por um período de tempo prolongado e toxicidade reduzida (SANTILLI et. al, 2009). No entanto, uma limitação comum aos materiais carreadores de fármacos mais conhecidos na literatura (tais como, micelas, nanoemulsões) é a restrição de incorporação apenas de moléculas de fármaco de tamanho reduzido e capacidade de transporte de quantidade de fármaco consideravelmente baixa. Estes problemas podem ser solucionados com a utilização de um novo material poroso denominado redes metalo-orgânicas (MOFs) (HORCAJADA, 2010).

As redes metalo-orgânicas (MOFs) caracterizam-se por sólidos cristalinos com alta porosidade formados por ligações entre íons metálicos e moléculas orgânicas ligantes através de ligações coordenadas. A Figura 1 (ABUÇAFY, 2015) mostra a estrutura de uma rede metalo-orgânica representando os “nós” formados pelos íons metálicos (unidades inorgânicas), as “hastes” formadas pela unidade orgânica ligante e o poro que permite a presença de “moléculas visitantes” como fármacos, por exemplo.

Figura 1. Representação estrutural de uma unidade de rede metalo-orgânica (MOF) (ABUÇAFY, 2015)



Esta nova classe de materiais é considerada um avanço significativo nos estudos envolvendo polímeros de coordenação, podendo ser consideradas materiais ideais para liberação de fármacos por apresentarem uma síntese consideravelmente simples, sendo possível modelar sua estrutura porosa, através da utilização de ligantes orgânicos e metais diferentes, obtendo diferentes tamanhos de poros (podendo variar de ultramicroporos a mesoporos) (RAMOS et al., 2013).

Um ligante orgânico de baixa toxicidade que pode ser utilizado na síntese das redes metal orgânicas é a ciclodextrina, que é um oligossacarídeo cíclico contendo grupamentos -OCCO- ou -OCCN-, e que é capaz de formar uma estrutura tridimensional que resulta em uma maior área de superfície aparente e volume de poros. Além disso, estudos mostram que a ciclodextrina e seus derivados são moléculas seguras, quando administradas oralmente, se assegurando a atoxicidade desta molécula orgânica. Entretanto, existem poucos estudos na literatura sobre a síntese e caracterização de MOFs a base de ciclodextrina. A sua utilização é voltada principalmente a área de retenção de gases poluentes e catalisadores, havendo poucos estudos sobre sua utilização para liberação controlada de fármacos (HAN, 2011; FORGAN, 2012; GASSENSMITH, 2011; SALTÃO, 2001).

O desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos é promissor devido a vários motivos, dentre eles o elevado custo relacionado ao desenvolvimento de novas substâncias ativas e medicamentos, pois o desenvolvimento de um novo sistema que possibilite a vetorização e liberação controlada e/ou sustentada de medicamentos permite resgatar fármacos promissores que foram descartados após grandes investimentos por apresentarem grandes efeitos colaterais, toxicidade ou baixa biodisponibilidade, por exemplo (KESKIN e KIZILEL, 2011).

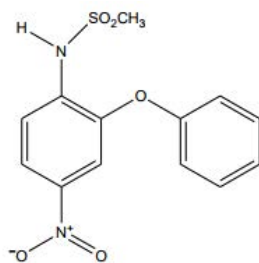
Além da possibilidade de se administrar fármacos através da via oral, como anteriormente mencionado, pode-se realizar a associação das redes metalo-orgânicas com outros sistemas já desenvolvidos anteriormente, para uma aplicação tópica promissora. Dentre os sistemas tópicos que são mais descritos pela literatura, existem as estruturas híbridas orgânica-inorgânicas (O-I) que são muito atrativas. As

propriedades destes materiais correspondem à sinergia das contribuições de cada material (orgânico e inorgânico), possibilitando a criação de materiais multifuncionais. (MOLINA et al., 2010)

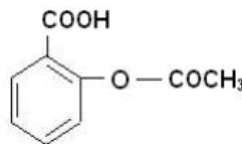
Dentre os materiais híbridos descritos na literatura, os formados a partir de ureasil poliéter apresentam elevada compatibilidade biointerfacial e comportamento hidrogel, o que resulta em um grande potencial para aplicação biológica e o torna promissor para ser associado com as MOFs (SANTILLI et. al, 2009).

Dentre a vasta gama de fármacos que poderiam ser utilizados para o estudo de encapsulação nas MOFs e obtenção de perfis de liberação controlada de fármacos, foram selecionados fármacos da classe dos antiinflamatórios não-esteroidais (nimesulida, ácido acetilsalicílico e ibuprofeno) apresentados na Figura 2, que é uma classe de fármacos com propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas, muito utilizada pela população para redução de dor e inflamação resultante de diversos tipos de lesões e sendo as drogas de primeira escolha no tratamento de doenças reumáticas e não-reumáticas como artrite reumatóide, osteoartrite, contusões e pós-operatórios, por exemplo e sendo utilizadas também como principal tratamento para dores leves e moderadas devido a suas propriedades analgésicas prolongadas (MURI et. al, 2009).

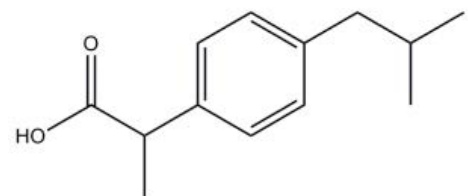
Figura 2 - Fórmulas estruturais dos antiinflamatórios não-esteroidais: (a) nimesulida (GOUVEIA, 2011), (b) ácido acetilsalicílico (CUNHA, 1977) e (c) ibuprofeno (ANDRIOLI, 2014)



(a)



(b)



(c)

Mesmo sendo muito estudado na literatura e amplamente utilizado pela população em geral, a classe dos antiinflamatórios não-esteroidais causam efeitos adversos que se estendem desde problemas gastrointestinais até complicações cardíacas, sendo que estes estão relacionados com a sua ação inespecífica nos sistemas biológicos. Deste modo, o estudo de um sistema de carreamento destes fármacos de forma específica poderia resultar na redução destes efeitos indesejados, uma vez que leva a uma limitação de alvos mais específicos para ação.

2. Objetivo

Este trabalho teve como objetivo sintetizar redes metalo-orgânicas a base de ciclodextrina e diferentes íons metálicos (potássio, sódio e ferro) e avaliar a capacidade de encapsulação e o perfil de liberação de fármacos anti-inflamatórios tanto das redes metalo-orgânicas sozinhas quanto das MOFs incorporadas em filmes orgânicos-inorgânicos da classe ureasil- poliéter.

3. Material e métodos

3.1. Material

- Água purificada, Mili-Q;
- Ciclodextrina gama, Sigma Aldrich;
- Cloreto férrico;
- Diclorometano, JT Baker;
- Hidróxido de sódio, Cinética;
- Hidróxido de potássio, Cinética;
- Ibuprofeno;
- Metanol grau HPLC, JT Baker;
- Poliéter modificado O,O'-bis(2-aminopropil)-poli(óxidopoliétileno) – POE (ou PEO) (MM = 1900g.mol⁻¹);
- Álcool etílico anidro (99,8% v/v), JT Baker;
- Agente cross-link “Isotreos” (3-trietoxirilil propil isocianato)

Equipamentos:

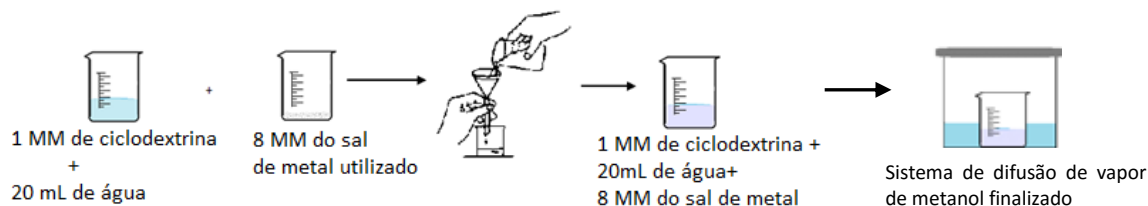
- Balança digital Ohaus;
- Bomba a vácuo. Tecnal – TE- 0,58;
- Centrifuga Fanem Excelsa Baby II, modelo 206- R;
- Sistema de purificação de água Milipore, Mili-Q Plus
- Difratorômetro de Raios- XD-5000, da Siemens;
- Analisador Termogravimétrico SDT 600, da TA Instruments;
- Agitador magnético, IKA C-MAG HS 7
- Espectrômetro de UV-Vis, Agilent Technologies Cary 60

3.2. Métodos

3.2.1. Síntese das MOFs

Para a síntese das redes metalo-orgânicas a metodologia foi baseada na técnica descrita por Smaldone et al. (2010), que consiste na dissolução do equivalente a proporção de 1 mmol de ciclodextrina (molécula orgânica) e 8 mmol do sal de metal de interesse em água destilada seguida da filtração com papel de filtro qualitativo. Em seguida foi montado um sistema de difusão lenta de vapor de metanol na solução aquosa, anteriormente preparada, durante um período de 3, 5 e 7 dias, a fim de se observar o intervalo de síntese mais adequado. O sistema de difusão lenta de vapor para síntese pode ser observado na Figura 3.

Figura 3: Esquema de síntese das redes metalo-orgânicas (ABUÇAFY, 2015)



As fontes de metal alcalino utilizadas para a síntese das MOFs foram o hidróxido de sódio e o hidróxido de potássio, já como fonte de metais de transição utilizou-se o cloreto férrico.

Após a síntese das MOFs, foi realizado processo de ativação. A ativação consiste na retirada de resquícios de solvente presente nos poros, de modo que esta desobstrução permita manter a integridade estrutural e porosidade das redes (LIU et al., 2007). As MOFs ficaram em contato com um solvente de maior polaridade (diclorometano) durante um período de 3 dias, realizando a troca do solvente diclorometano 3 vezes e, posteriormente foi realizada uma secagem à vácuo das MOFs

em estufa de aquecimento por período de 10 horas a temperatura ambiente (30°C) seguido de 12 horas a 45°C. Essa fase da síntese do material é considerada de extrema importância porque a liberação dos poros das redes interfere na futura incorporação do fármaco de interesse (ABUÇAFY, 2015).

3.2.2 Caracterização das MOFs

3.2.2.1 Difrações de Raios X

Para a realização da difração de Raio X do material foi utilizada a amostra em pó, de forma que o teste foi realizado no difratômetro de Raios X, marca SIEMENS, modelo D5000 do Laboratório de Físico Química de Materiais do departamento Físico química do Instituto de Química da UNESP-Araraquara.

Os parâmetros utilizados na análise foram $2\theta = 5 - 50^\circ$; passo $0,005^\circ$; tempo= 1 segundo. As amostras foram submetidas à análise de Raios X em um porta amostra de vidro, a temperatura ambiente.

3.2.2.2 Análise termogravimétrica (TGA)

Para a realização desta análise foi utilizado o equipamento SSDT 600 Simultaneous DTA/TG da TA Instruments, do Laboratório de Físico Químico de Materiais do departamento de Físico Química do Instituto de Química da UNESP Araraquara.

Para a obtenção do termograma as amostras, antes e depois da ativação, foram acondicionadas em cadinhos de alumina de 90 μ L e aquecidas com uma taxa de 5°C/min sob fluxo de ar de 50mL/min. As transformações térmicas foram monitoradas entre 25 e 800°C .

3.2.3 Eficiência de encapsulação de fármacos nas MOFs

Para o estudo da eficiência de encapsulação de fármacos nas redes metalo-orgânicas sintetizadas foram utilizados fármacos da classe dos anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs): ácido acetilsalicílico (massa molecular: 180,157 g/mol), ibuprofeno (massa molecular: 206,27g/mol) e nimesulida (massa molecular: 308,311g/mol).

O procedimento utilizado para incorporação dos fármacos-modelo às MOFs seguiu metodologia descrita por Horcajada et al. (2010) e consiste na dissolução completa do fármaco em etanol, seguida de adição da rede metalo-orgânica, em uma proporção de 3:1 (massa:massa - fármaco e MOFs, respectivamente), este sistema permanece sob agitação magnética constante durante o período de 3 dias a temperatura ambiente, de modo que as MOFs e o fármaco permanecem em contato direto e a saturação do sistema permite a entrada do fármaco envolvido nos poros das redes metalo-orgânicas. Posteriormente, as amostras foram centrifugadas a 5000rpm por 15 minutos a fim de se separar as MOFs com fármaco incorporado do sistema com o excesso de fármaco.

Para quantificar a eficiência de encapsulação foi primeiramente necessário fazer uma curva analítica de cada fármaco estudado com medidas de absorvância realizadas no intervalo de 200- 300nm.

Dessa forma, a partir da quantificação do fármaco livre no sobrenadante foi possível obter, de forma indireta, a avaliação da eficiência de encapsulação em cada um dos sistemas estudados.

A eficiência de encapsulação (EE%) foi calculada de acordo com a Eq. (1).

Equação (1)
$$EE\% = \frac{\text{massa do fármaco encapsulado}}{\text{massa total de fármaco adicionado}} \times 100$$
 Erro!

Fonte de referência não encontrada.

3.2.4 Determinação *in vitro* do perfil de liberação de fármacos das MOFs

O perfil de liberação *in vitro* do fármaco a partir das MOFs foi determinado pelo método de diálise descrito por Santos-Magalhães et al. (2000). As MOFs com o fármaco já incorporado foram adicionadas em um saco de diálise (membrana de celulose 25 x 16mm – Sigma Aldrich) previamente hidratado.

Posteriormente, foram adicionados 30 ml do meio receptor tampão PBS (pH 7.4), onde foram imersos os sacos de diálise contendo 10mg de MOF com fármaco previamente incorporado em cada um. Os sistemas foram mantidos a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ sob agitação constante, garantindo-se a condição *sink*.

Durante o ensaio, a quantificação do fármaco liberado foi realizada pelo método UV/Vis diretamente no meio receptor utilizando uma cubeta de quartzo, sem necessidade de coleta e reposição do meio. A leitura referente ao meio receptor correspondeu ao percentual da quantidade de fármaco liberada capaz de ultrapassar a membrana de diálise.

3.2.5. Síntese dos filmes da classe ureasil-poliéter (U-PEO) associadas com as MOFs

A preparação dos precursores híbridos do filme e a síntese do filme seguiu metodologia descrita por Dahmouche et al. (1999) com algumas modificações.

Para preparação dos precursores híbridos foi realizada solubilização do poliéter modificado O,O'-bis(2-aminopropil)-poli(óxido polietileno) - POE (MM=1900 gmol⁻¹) em álcool etílico anidro (99,8% v/v), sob agitação e refluxo. Quando a reação atingiu cerca

de 60° C, foi adicionado o agente cross-link “Isotreos” (3-trietoxirilil propil isocianato) no meio reacional na razão molar de 1:2 e, quando a reação atingiu cerca de 78 °C, iniciou-se o processo de refluxo, o qual foi mantido por um período de 6 horas.

Durante o desenvolvimento dos filmes, foram adicionadas as MOFs e o fármaco estudado. Foram sintetizadas 3 filmes distintos: filme do tipo UPEO-1900 apenas com o fármaco, filme do tipo U-PEO1900 + fármaco + MOFs separados e filme do tipo U-PEO1900 e MOFs com fármaco previamente incorporado, sendo que as MOFs utilizadas (sem o fármaco e com o fármaco incorporado) foram sintetizadas previamente como descrito nos itens 3.2.1 e 3.2.3., respectivamente.

O precursor híbrido U-PEO 1900 foi mantido sob agitação constante com o material que foi incorporado (com fármaco ibuprofeno; com as MOFs e fármaco separados e com as MOFs com fármaco incorporado previamente), durante um período de 5 a 8 minutos e, em seguida, foi adicionado ácido nítrico (0,5mol/L), mantendo a agitação por mais 5 minutos. A mistura foi posteriormente vertida em uma “forma-suporte” e seca a temperatura ambiente por período de aproximadamente 48 horas.

3.2.6. Determinação do perfil de liberação de fármaco dos filmes da classe ureasil-poliéter (U-PEO)

Para determinação do perfil de liberação *in vitro* do fármaco a partir dos filmes U-PEO foram adicionados 30 ml do meio receptor tampão PBS (pH 7.4), onde foram imersas os filmes (com apenas o fármaco incorporado, fármaco e MOF separados e MOF com fármaco previamente incorporado), os sistemas foram mantidos a 37 ±0,5°C sob agitação constante.

Através da leitura da absorbância por UV/Vis do sobrenadante do sistema, foi possível quantificar o fármaco que foi liberado pelo sistema, resultando na obtenção de um perfil de liberação do fármaco pelos diferentes filmes sintetizados.

Foram avaliados os perfis de liberação dos filmes U-PEO1900 apenas o fármaco; filme U-PEO1900 com fármaco e MOFs separados e filme U-PEO1900 com MOFs com fármaco previamente incorporado.

4. Resultados e discussão

4.1. Síntese das MOFs

Para a determinação do melhor tempo de síntese das redes metalo-orgânicas foram realizadas 3 sínteses de MOFs a base de ciclodextrina e potássio, com intervalos de tempo de 3, 5 e 7 dias, em triplicata. O rendimento destes materiais foi calculado através da comparação, em porcentagem, do material em massa utilizado como reagente e do produto final obtido. Os rendimentos obtidos para cada intervalo de tempo analisado estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Rendimentos obtidos para as MOFs sintetizadas a partir de ciclodextrina e potássio, após intervalos de tempo de 3, 5 e 7 dias de síntese

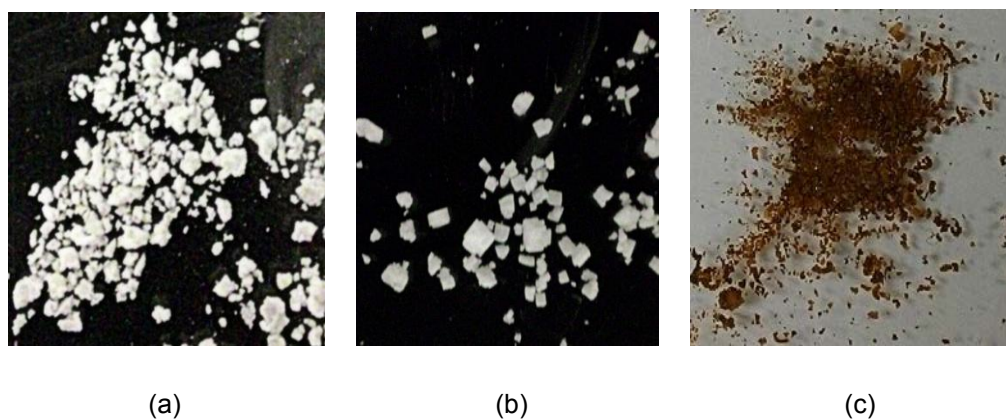
Tempo de síntese (dias)	Rendimento obtido (%)
3	62,2 ± 1,2
5	70 ± 1,03
7	72,4 ± 1,24

A partir dos rendimentos obtidos para cada tempo de síntese analisado é possível perceber que o maior rendimento foi obtido quando o sistema foi mantido em difusão de vapor de metanol por um intervalo de tempo de 7 dias.

Posteriormente foram desenvolvidas, além das MOFs a base de γ -ciclodextrina e potássio (KCD), as MOFs a base de γ -ciclodextrina e sódio (NaCD) e a base de

γ -ciclodextrina e ferro (FeCD). Na figura 4 é possível observar as MOFs (a) KCD, (b) NaCD e (c) FeCD obtidas nas sínteses, respectivamente.

Figura 4. Redes metal-orgânicas sintetizadas a partir de ciclodextrina e potássio (a), sódio (b) e ferro (c), após 7 dias de síntese



Na Tabela 2 é possível observar os diferentes rendimentos obtidos com as redes metal-orgânicas sintetizadas a partir dos diferentes metais utilizados.

Tabela 2. Rendimento obtido dos compostos a base de γ ciclodextrina e íons metálicos diferentes: potássio (KCD), sódio (NaCD) e ferro (FeCD) após 7 dias de síntese

Tipos de MOFs	Rendimento obtido (%)
KCD	72,4
NaCD	72
FeCD	61,3

Todas as sínteses realizadas apresentaram rendimentos superiores a 60%, o que confirma a eficiência do método realizado, sendo que, a diferença de massa entre o início da reação (soma dos reagentes iniciais) e o final da mesma (massa da rede metalo-orgânica formada) pode estar relacionada com o excesso de reagentes que não formaram a rede e que são eliminados durante a etapa de lavagem da rede metalo-orgânica sintetizada.

4.2. Caracterização das MOFs

4.2.1. Difração de Raios X

Pesquisas anteriores desenvolvidas por nosso grupo de pesquisa analisaram a estrutura cristalina das redes metalo-orgânicas desenvolvidas utilizando a técnica de difração de Raios X, que permite obter informações a respeito da estrutura e da cristalinidade do material sintetizado (DO, HOANG E KALIAGUINE, 2011).

As Figuras de 5 a 7 mostram difratogramas de Raios X das redes metalo-orgânicas sintetizadas a base de ciclodextrina e potássio durante o período de 3, 5 e 7 dias.

Figura 5. Difratograma de Raio X de cristais obtidos após 3 dias de síntese com difusão de vapor de metanol

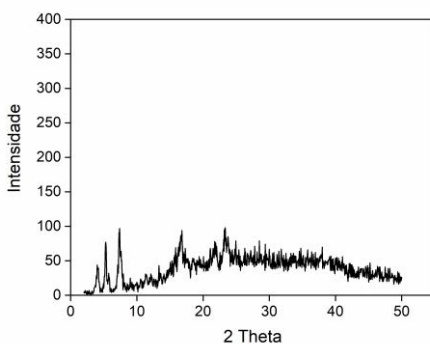


Figura 6. Difratoograma de Raio X de cristais obtidos após 5 dias de síntese com difusão de vapor de metanol

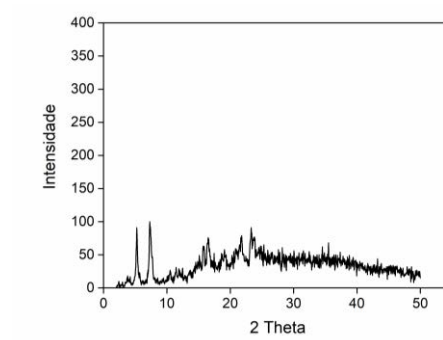
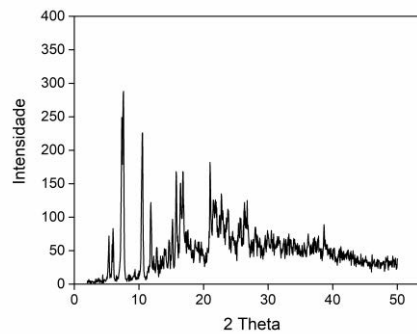


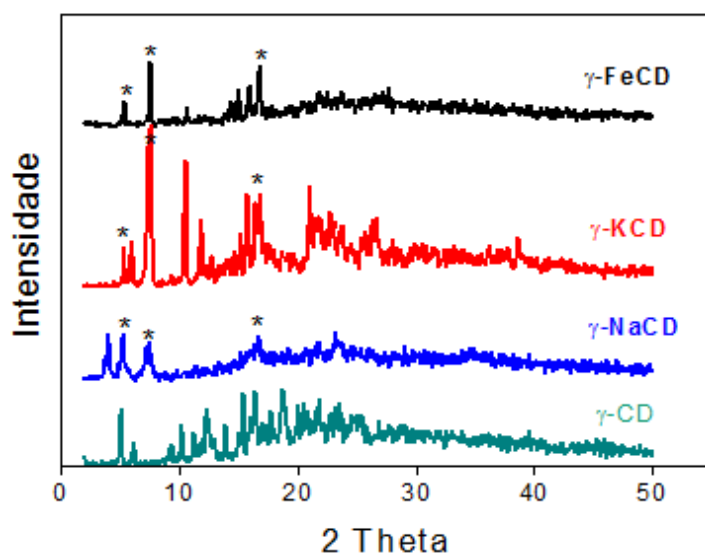
Figura 7. Difratoograma de Raio X de cristais obtidos após 7 dias de síntese com difusão de vapor de metanol



Através dos difratogramas obtidos foi possível realizar uma comparação da cristalinidade do material desenvolvido após períodos de 3, 5 e 7 dias de síntese. As MOFs obtidas com o tempo de síntese de 7 dias apresentaram maior número e picos mais intensos que indicam um material cristalino e que está de acordo com o difratograma retratado previamente na literatura para MOFs a base de ciclodextrina.

A Figura 8 apresenta os difratogramas de Raios X das diferentes MOFs desenvolvidas e a sua comparação com a ciclodextrina pura.

Figura 8. Difratogramas de Raios X das redes metalo-orgânicas sintetizadas e da ciclodextrina pura



Todas as MOFs sintetizadas apresentam picos intensos e bem definidos, característicos de material cristalino. As MOFs apresentam os principais picos identificados previamente na literatura em $2\theta = 5.3^\circ$, 7.4° e 16.6° , confirmando a formação das redes metalo-orgânicas a base de ciclodextrina (SMALDONE et al., 2010).

4.2.2. Análise termogravimétrica (TGA)

Uma característica importante a se considerar seria a estabilidade térmica do material sintetizado. Dessa forma, foi realizado a análise térmica gravimétrica (TGA) das MOFs, que consiste em uma técnica termoanalítica que permite obter informações das

variações da massa da estrutura das redes metalo-orgânicas sintetizadas em função das diferentes temperaturas a que são submetidas de acordo com uma programação controlada e com o monitoramento de uma balança (BERNAL et al., 2002).

A análise termogravimétrica (TGA) foi realizada considerando-se a variação de temperatura ambiente a 800°C, nas condições anteriormente relatadas.

Foi realizada uma análise de comparação das redes metalo-orgânicas desenvolvidas antes e depois de serem ativadas, a fim de se avaliar a perda de massa que ocorreu após a eliminação dos solventes nos poros. As Figuras 9, 10 e 11 mostram as análises termogravimétricas (TGA) do KCD, NaCD e FeCD ativados e não ativados.

Figura 9. Análise termogravimétrica da rede metalo-orgânica KCD antes e depois da ativação com diclorometano

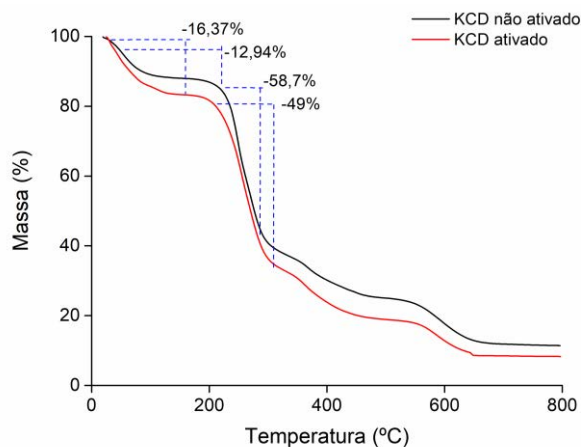


Figura 10. Análise termogravimétrica da rede metal-orgânica NaCD antes e depois da ativação com diclorometano

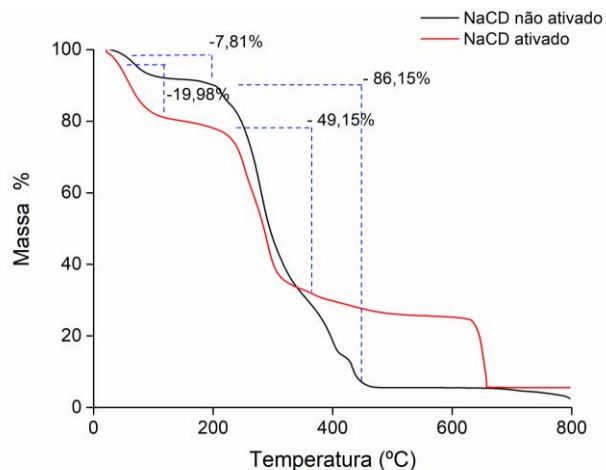
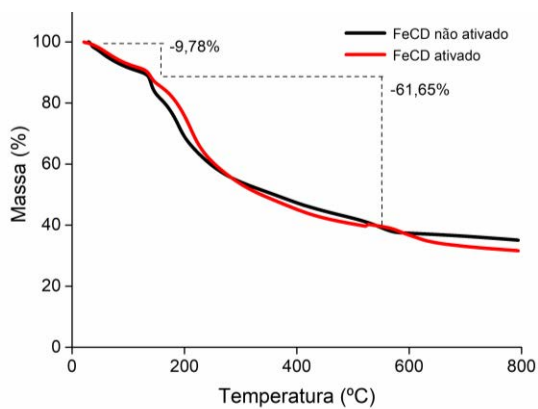


Figura 11. Análise termogravimétrica da rede metal-orgânica FeCD antes e depois da ativação com diclorometano



Através da análise termogravimétrica das MOFs KCD, NaCD e FeCD não ativadas e ativadas foi possível observar duas perdas de massa: a primeira, em torno de 105°C, que corresponde a perda de água de hidratação e a segunda perda de massa é referente à decomposição da amostra, em que fica evidente maior perda de massa

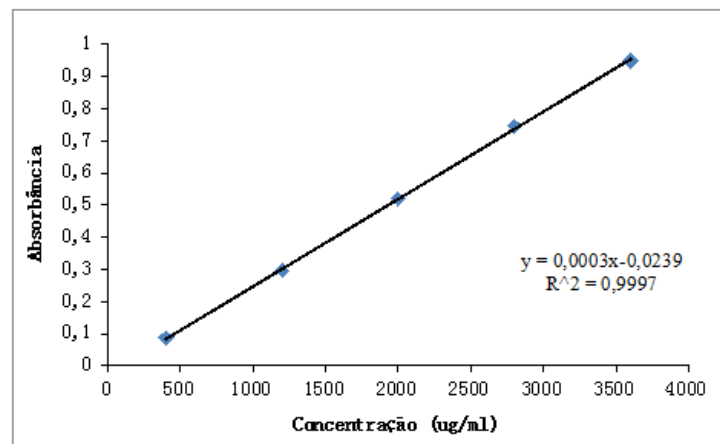
orgânica nas MOFs sem ativação em comparação com as ativadas. Esta diferença de perda de massa ocorre devido à presença de solvente orgânico, no interior dos poros dos materiais, que foram liberados após a ativação. A confirmação da efetiva ativação é muito importante para a aplicação das MOFs como carreadores de fármaco, visto que desta maneira os poros se encontram livres para incorporação do fármaco.

4.3. Eficiência de encapsulação de fármacos nas MOFs

Foram realizados estudos das eficiências de encapsulação dos fármacos: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno e nimesulida. Para a quantificação da eficiência de encapsulação, previamente, foram realizadas curvas de calibração para cada um dos fármacos, sendo que, a partir da curva de calibração foi possível obter a equação da reta para o cálculo da eficiência de encapsulação do referente fármaco e o coeficiente de determinação (R^2), que mostrou a linearidade de todas as curvas.

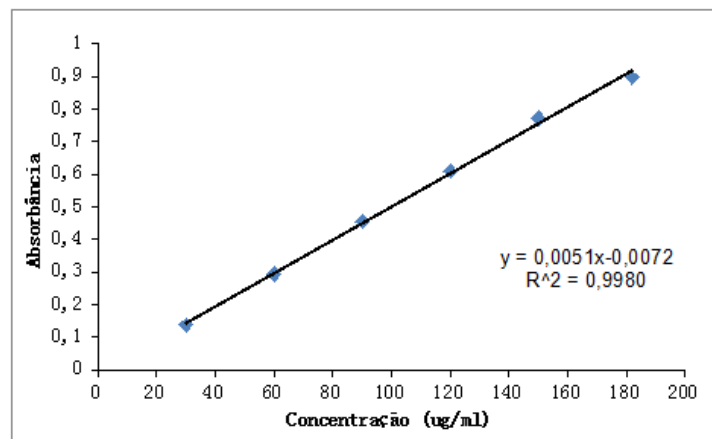
A Figura 12 mostra a curva de calibração do fármaco ibuprofeno, a equação da reta e o coeficiente de determinação.

Figura 12. Curva de calibração do fármaco ibuprofeno



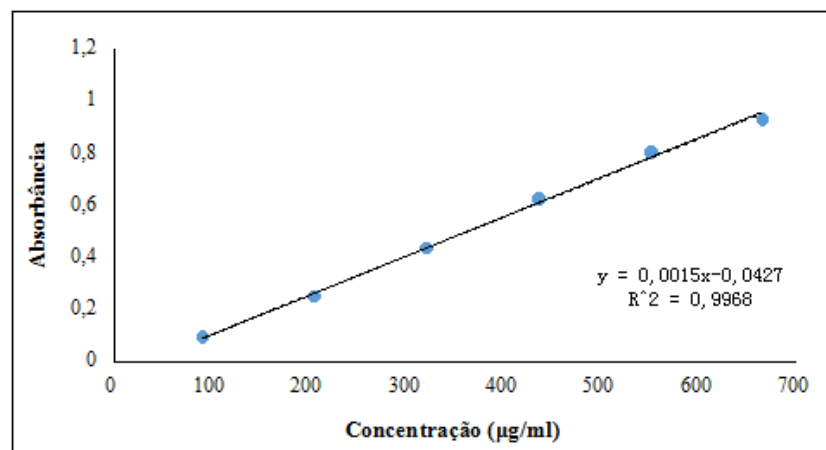
A Figura 13 mostra a curva de calibração do fármaco nimesulida, a equação da reta e o coeficiente de determinação.

Figura 13. Curva de calibração do fármaco nimesulida



A Figura 14 mostra a curva de calibração do fármaco ácido acetilsalicílico, a equação da reta e o coeficiente de determinação.

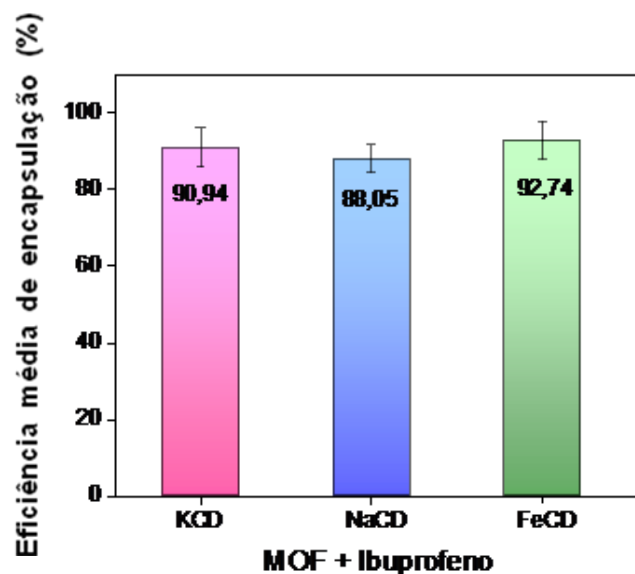
Figura 14. Curva de calibração do fármaco ácido acetilsalicílico



A encapsulação dos fármacos ácido acetilsalicílico e nimesulida não foram concluídas devido a degradação dos mesmos ao permanecerem em contato com etanol durante os dias de experimentos. A leitura no UV/Vis do sobrenadante do sistema mostrou que as curvas destes fármacos tiveram seus perfis modificados, não apresentando mais os seus picos característicos, o que está relacionada com a sua degradação. Desta maneira, seguiram-se os estudos seguintes somente com o fármaco ibuprofeno.

A Figura 15 mostra os resultados obtidos referentes a eficiência de encapsulação do fármaco modelo ibuprofeno nas MOFs KCD, NaCD e FeCD, de maneira que todos os experimentos foram realizados em triplicata.

Figura 15. Eficiência de encapsulação (EE%) do fármaco ibuprofeno nas MOFs KCD, NaCD e FeCD.



Através dos valores de eficiências de encapsulação obtidas é possível observar que as redes metalo-orgânicas possuem uma alta porcentagem de fármaco incorporado em seus poros, uma vez que os três tipos de MOFs sintetizadas apresentaram eficiência

de encapsulação superior a 85% a qual indica que a capacidade de incorporação de fármacos é independente do metal usado para compor a estrutura metalo-orgânica.

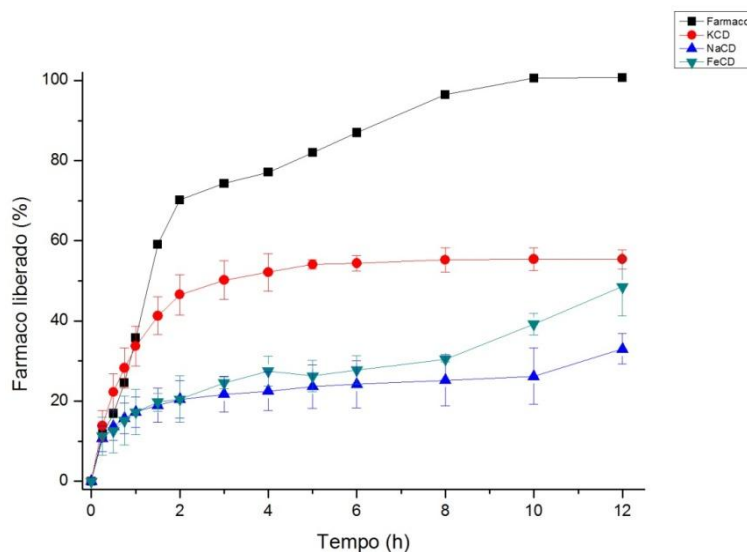
Em relação à classe das redes metalo-orgânicas, mesmo com outros ligantes envolvidos na síntese, os valores da eficiência de encapsulação (EE%) obtidos são, na maioria das vezes, inferiores aos encontrados nas MOFs de ciclodextrina com metais potássio, ferro e sódio sintetizados neste trabalho. Isso pode ser observado, por exemplo, no estudo de IMAZ et al. (2009), que envolve a encapsulação de antineoplásicos em MOFs sintetizados a partir de Zn^{2+} e 1,4-bis-(imidazol-1-ilmetil)-benzeno, que apresentaram uma eficiência de encapsulação (EE%) de aproximadamente 20%.

Estes resultados evidenciaram capacidade das MOFs de incorporarem uma grande quantidade de fármaco nos seus poros, de modo que, esta propriedade, juntamente com os perfis de liberação obtidos pelo teste de determinação *in vitro*, pode levar a mecanismos de liberação diferenciados e um efeito melhorado no sistema de administração de fármacos, resultando em uma menor frequência de administração e um maior conforto do paciente durante o tratamento.

4.4. Determinação *in vitro* do perfil de liberação de fármacos das MOFs

O perfil de liberação *in vitro* do fármaco ibuprofeno incorporado nas diferentes MOFs e do fármaco livre são apresentados na Figura 16.

Figura 16. Curvas de liberação do fármaco-modelo ibuprofeno livre (preto) e pelas MOFs formadas a partir de ciclodextrina e potássio (vermelho), sódio (azul) e ferro (verde)



A partir da curva do fármaco livre, representada pela linha preta, pode-se observar o perfil do fármaco ibuprofeno apenas pelo saco de diálise em que se tem uma rápida liberação do fármaco, chegando a 100% em algumas horas.

Na primeira hora do ensaio de liberação, as MOFs KCD, NaCD e FeCD liberaram cerca de 35%, 18% e 18% de ibuprofeno, respectivamente, demonstrando taxas de liberação reduzida. Após 5 horas de ensaio, as MOFs KCD, NaCD e FeCD liberaram 54%, 23% e 25%, respectivamente. A liberação constante de fármaco é mantida no perfil de liberação da MOF KCD e após 8 horas de ensaio houve um novo aumento da taxa de liberação para cerca de 30% e 40% para NaCD e FeCD, respectivamente. O fármaco livre, no entanto, exibiu alta liberação, sendo que, mais de 80% do fármaco foi liberado nas primeiras 5 horas de teste e conseguiu uma liberação completa em 10 horas. A MOF KCD apresentou uma taxa de liberação maior e mais rápida em relação as outras MOFs sintetizadas provavelmente devido a propriedades características da MOF como uma forma da matriz diferenciada.

A liberação constante de fármaco das MOFs é mantida devido à estrutura compacta e de alta densidade, mostrada anteriormente através de microscopias realizadas pelo nosso grupo de pesquisa (ABUÇAFY, 2015), que deve restringir a entrada do meio, conseqüentemente, reduzir a capacidade de difusão do fármaco para o meio de dissolução, promovendo maior controle de liberação.

Alguns parâmetros podem influenciar a cinética de liberação, entre eles a característica do fármaco, o tamanho da partícula estudada, o grau de cristalinidade, forma da matriz e a quantidade incorporada. A interpretação quantitativa dos valores obtidos através do ensaio de liberação é facilitada pelo uso de equações que traduzem matematicamente a curva de perfil de liberação em função de alguns parâmetros relacionados a forma farmacêutica e, desta maneira, contribuem para o esclarecimento do mecanismo que ocorre a liberação (MANADAS et al, 2002).

Foram aplicados diferentes modelos matemáticos: Higuchi, Hixson-Crowell, Baker-Lonsdal, Korsmeyer-Peppas e Weibull com auxílio do software Sigma Plot 10. Baseando-se no valor de “R²”, o modelo que mais se adequou a liberação do ibuprofeno foi o de Weibull. O valor do parâmetro $b > 1$ indica que a liberação do ibuprofeno das diferentes MOFs seguiu o mecanismo de liberação complexa, em diversos processos, como difusão, entumescimento e erosão, que podem ocorrer simultaneamente durante a liberação do fármaco. Essas descobertas estão de acordo com o conceito de formação da estrutura sólida metalo-orgânica que tem a capacidade de realizar a liberação do fármaco por diferentes mecanismos através dos poros (ABUÇAFU, 2015).

A capacidade de difusão é uma constante de proporcionalidade, que pode ser estabelecida como função de concentração ou variáveis físicas relacionadas a estrutura do material, como o volume livre entre as redes, que permite a difusão do fármaco. Desta maneira, a difusão do fármaco das MOFs está diretamente relacionada com a dessorção de fármacos dos poros formados, difusão do fármaco através das estruturas, erosão do material ou até mesmo a combinação desses processos. Com isso, é possível evidenciar o potencial como transportador de fármacos que esses materiais apresentam.

4.5. Síntese dos filmes da classe ureasil-poliéter (U-PEO)

A Figura 17 mostra esquematicamente as MOFs com e sem o fármaco incorporado utilizadas na preparação dos filmes e a Figura 18 esquematiza os filmes desenvolvidos (filme UPEO-1900 apenas com o fármaco, filme U-PEO1900 e MOF com fármaco incorporado e o filme U-PEO1900 + fármaco + MOF separados).

Figura 17. Representação das MOFs sem e com o fármaco incorporado, utilizadas para preparação dos filmes

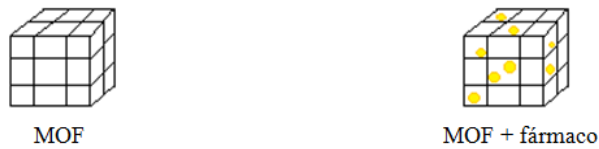
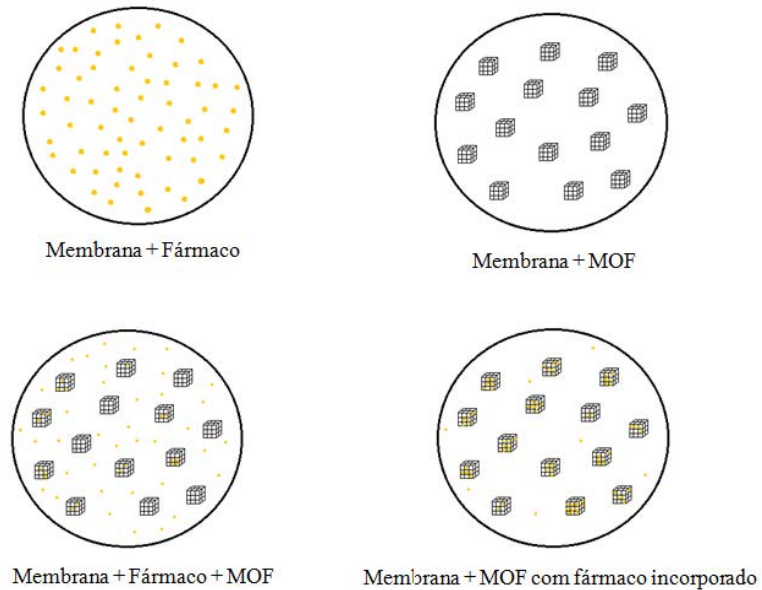


Figura 18. Representação dos filmes preparados



Todos os filmes preparados foram estudados levando em consideração a massa e a espessura do material formado. A Tabela 3 mostra as massas e espessuras finais de cada um dos filmes desenvolvidos.

Tabela 3. Composição, massa e espessura de cada filme desenvolvido

Filme sintetizado	Massa do filme (g)	Espessura do filme (mm)
Filme U-PEO1900 + Ibuprofeno	0,4282	0,47
Filme U-PEO1900 + MOF KCD + Ibuprofeno, separadamente	0,4380	0,57
Filme U-PEO1900 + MOF KCD contendo Ibuprofeno previamente incorporado	0,5007	0,60
Filme U-PEO1900 + MOF NaCD + Ibuprofeno, separadamente	0,4470	0,54
Filme U-PEO1900 + MOF NaCD contendo Ibuprofeno previamente incorporado	0,4897	0,58
Filme U-PEO1900 + MOF FeCD + Ibuprofeno, separadamente	0,4410	0,55
Filme U-PEO1900 + MOF FeCD contendo Ibuprofeno previamente incorporado	0,4980	0,57

4.6. Determinação *in vitro* do perfil de liberação de fármacos dos filmes U-PEO associados com MOFs

O ensaio de liberação *in vitro* do fármaco modelo ibuprofeno pelos diferentes filmes U-PEO1900 estudadas permitiu obter os perfis de liberação representados pelas Figuras 19 a 21.

Figura 19. Curva de liberação do fármaco modelo ibuprofeno a partir do filme U-PEO1900 com o fármaco ibuprofeno apenas (preto), com a MOF KCD e o fármaco (vermelho) e com o MOF KCD contendo ibuprofeno incorporado previamente (azul)

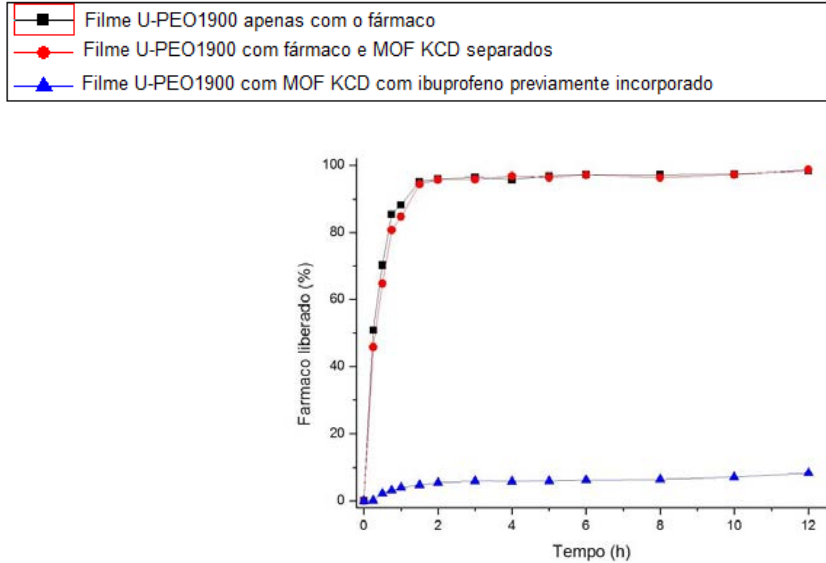


Figura 20. Curva de liberação do fármaco modelo ibuprofeno a partir do filme U-PEO1900 com o fármaco ibuprofeno apenas (preto), com a MOF NaCD e o fármaco (vermelho) e com o MOF NaCD contendo ibuprofeno incorporado previamente (azul)

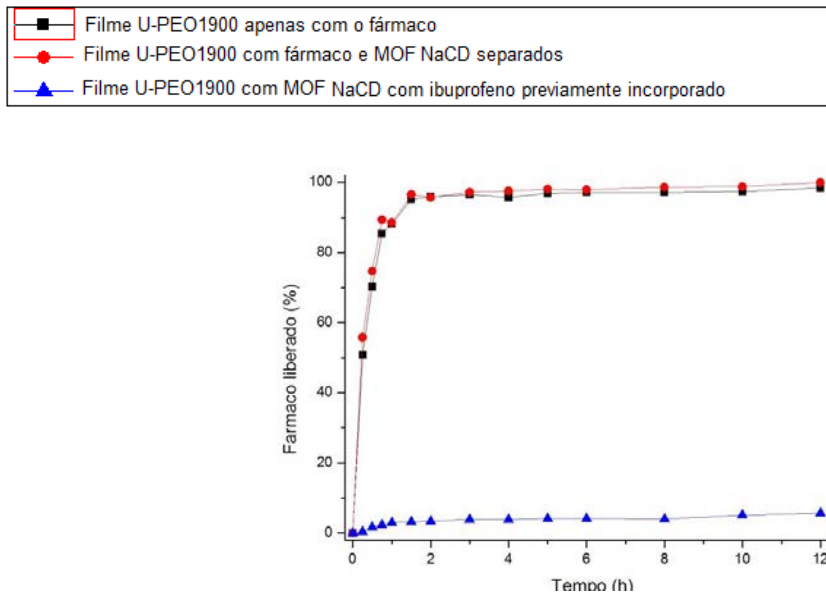
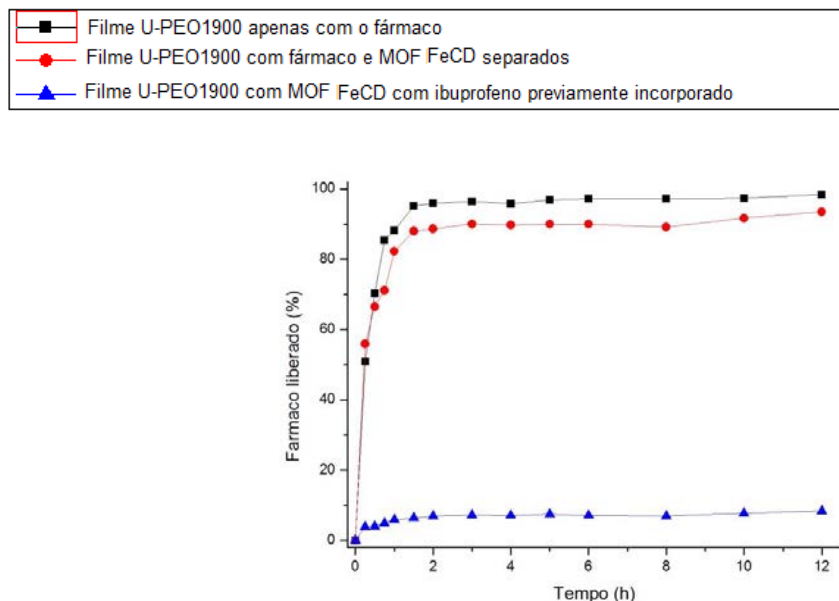


Figura 21. Curva de liberação do fármaco modelo ibuprofeno a partir do filme U-PEO1900 com o fármaco ibuprofeno apenas (preto), com a MOF FeCD e o fármaco (vermelho) e com o MOF FeCD contendo ibuprofeno incorporado previamente (azul)



As figuras 19, 20 e 21 mostram que houve rápida liberação do fármaco tanto pelo filme contendo o fármaco livre quanto pelo filme com o fármaco e as MOFs KCD, NaCD e FeCD, respectivamente, adicionados separadamente, uma vez que após 1 hora de teste houve a liberação de cerca de 98% do fármaco. Os grupos hidrofílicos do filme U-PEO 1900, como a ureia, presentes nas interfaces dos nós de reticulação facilitam a adsorção de moléculas de fármaco dentro das matrizes híbridas, mas a presença de um efeito “burst” mostra que não houve nenhuma ação do sistema em relação ao controle da liberação do fármaco, ou seja, tanto o filme sozinho ou com a rede metalo-orgânica adicionada separadamente do fármaco interagem com este no momento da síntese, mas não foram capazes de controlar sua liberação.

Além disso, trabalhos anteriores realizados pelo grupo de pesquisa mostraram também que essas matrizes de material de híbridos de ureasil-poliéter podem ser usadas para incorporar e liberar medicamentos diferentes, de modo que o filme composto pelo PEO apresenta um perfil de liberação semelhante com outros fármacos, como o

diclofenaco de sódio, comprovando o efeito deste tipo de polímero para a liberação controlada (SANTILLI, et. al, 2009).

O perfil de liberação do filme com as MOFs KCD, NaCD e FeCD contendo o ibuprofeno incorporado previamente apresentam uma taxa de liberação de 6%, 5% e 7%, respectivamente, após 2 horas de teste, de maneira que este valor é mantido até o intervalo de 8 horas de teste, seguido de um gradual aumento de ~1-2% até final do experimento. Desta maneira, a alta capacidade de controlar a liberação do fármaco a longo prazo pode ser atribuída a associação do filme com as MOFs já contendo fármaco, o que resulta em interações entre os componentes ou poros das MOFs e os grupos do filme. Ademais, este perfil de liberação diferenciado pode ser interessante para aplicação para pacientes que necessitem de um tratamento envolvendo liberação sustentada do fármaco.

O resultado dos ensaios de liberação das MOFs e dos filmes associados às MOFs mostrou que é possível obter perfis de liberação diferentes de acordo com o sistema sintetizado. As MOFs sintetizadas a base de ciclodextrina e os diferentes metais mostraram apresentar o controle de liberação chegando a liberar até 54% do fármaco após 8 horas, já quando associadas aos filmes, sendo previamente incorporadas a elas, os perfis de liberação do sistema resultante mostraram que houve a liberação de até 7% após 8 horas de ensaio. Desta maneira, os perfis de liberação das MOFs associadas ou não aos filmes U-PEO1900 podem resultar em efeitos mais rápidos ou mais prolongados sendo adequado para diferentes fármacos de acordo com o tempo de início e duração do efeito desejado.

É interessante ressaltar que a associação do filme com as MOFs também proporciona diferente perfil de liberação do fármaco de quando o sistema é somente o filme que é constituído pelo polímero PEO, hidrofílico, que apresenta rápida hidratação e formação de hidrogeis facilitando a difusão das moléculas do fármaco através do volume livre da rede entumescida, sendo que, nessas condições, este processo de difusão é diretamente dependente do tempo e o perfil de liberação do fármaco envolvido depende principalmente da capacidade de expansão dos híbridos ureasil-PEO. Em estudo

realizado previamente pelo nosso de pesquisa observou-se que o fator entumescimento para híbridos PEO1900 ($MM = 1900\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$) é cerca de cinco vezes superior ao dos híbridos PEO500 ($MM = 500\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$), de modo que o híbrido PEO1900 foi o escolhido para a realização do referido trabalho (SANTILLI et al., 2009).

O uso das MOFs associadas aos filmes U-PEO1900 pode ser voltado para tratamentos que necessitam do uso constante de antiinflamatórios, como algumas doenças crônicas, uma vez que, através de alterações dos componentes envolvidos na síntese do sistema há possibilidade de se controlar a taxa de liberação do fármaco a fim de se obter a liberação sustentada de uma dose adequada de fármaco desde o início do tratamento até um longo período de tempo, sendo uma estratégia muito promissora para o paciente.

Por outro lado, as MOFs isoladamente podem ser utilizadas para tratamentos que necessitam de um primeiro efeito do antiinflamatório mais rapidamente, sendo seguida também de uma liberação controlada por mais um longo período possibilitando que a dose adequada para o paciente seja mantida depois de uma única administração, resultando também em uma maior facilidade e qualidade de vida para o paciente.

Dessa forma, pode-se observar que a simplicidade e flexibilidade das sínteses, a cinética de liberação de fármacos e as características de ambos os sistemas (tais como a estabilidade estrutural e atoxicidade) inspira o desenvolvimento e aprimoramento de dispositivos avançados e promissores para a administração de fármacos.

5. Conclusão

Através deste trabalho foi possível sintetizar as redes metalo-orgânicas a base de ciclodextrina e diversos metais (como o sódio, potássio e ferro), as quais apresentaram rendimentos superiores a 60%, confirmando a eficiência do método realizado.

Os difratogramas de Raios X mostram a cristalinidade dos materiais sintetizados, o que confirma uma das propriedades mais importantes desse tipo de material. Já as análises térmicas mostraram que as redes metalo-orgânica foram adequadamente ativadas, liberando os resquícios de solventes presentes nas suas cavidades, deixando os seus poros livres para posterior encapsulamento e liberação do fármaco.

As MOFs sintetizadas apresentam eficiência de encapsulação de cerca de 90% de fármaco (massa:massa), o que o torna ainda mais promissor para a sua aplicação como carreador.

Além disso, com base no perfil de liberação *in vitro* do ibuprofeno, pode-se concluir que as redes metalo-orgânicas exibiram uma liberação controlada, sendo que cerca de 54% do fármaco foi liberado em 8 horas na γ -KCD. O maior controle da taxa de liberação do fármaco deve ocorrer pela formação das redes metalo-orgânicas que é flexível de acordo com o metal que as constitui, podendo ser mais compacta e resultar em uma menor liberação do fármaco. De acordo com os modelos matemáticos, essa liberação ocorre através de mecanismo complexo, no qual vários processos estão envolvidos, como a difusão e a erosão, que podem ocorrer simultaneamente.

As MOFs associadas ao filme U-PEO1900 que foram previamente incorporadas apresentaram um perfil de liberação muito diferenciado, sendo capaz de liberar baixa quantidade do fármaco por um longo período de tempo.

Desta maneira, as MOFs apresentam diferentes perfis de liberação sendo um material muito promissor para diferentes tipos de tratamentos que necessitam de efeito terapêutico mais rápido ou mais prolongado.

6. Referências

ABUÇAFY, M. *Desenvolvimento de redes metal orgânicas a base de ciclodextrina. Dissertação.* 2005, 86f, Dissertação - Mestrado em Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, UNESP, Araraquara, 2015.

ANDRIOLI, A.; PRADO, L. D.; COSTA, M. A.; ROCHA, H. V. A. Caracterização do insumo e a correlação com propriedades de dissolução e de fluxo. *Rev. Ciênc. Básica Apl.*, v.35, n.3, p. 401-411, 2014.

BERNAL, C.; COUTO, A. B.; BREVIGLIERI, S. T.; VACALHEIRO, E. T. G. Influência de alguns parâmetros experimentais nos resultados de análises calorimétricas diferenciais-DSC. *Química Nova*, São Carlos, Brasil, v.25, n.5, p.849-855, 2002.

CUNHA, F. A. *Farmacopeia Brasileira.* São Paulo, Organização Andrei Editora S.A., 1977.

DAHMOUCHE, K.; SANTILLI, C. V.; PULCINELLI, S. H. Small-angle x-ray scattering study of sol-gel-derived siloxane-peg and siloxane-ppg hybrid materials. *The Journal of Physical Chemistry B.*, Araraquara, Brasil, v.103, n.24, p.4937-4942, 1999.

DO, X.-D.; HOANG, V.-T.; KALIAGUINE, S. MIL-53 (Al) mesostructured metal-organic frameworks. *Microporous and Mesoporous Materials*, v.141, n.1, p.135-139, 2011.

FORGAN, R. S.; SMALDONE, R. A.; GASSENSMITH, J. J.; FURUKAWA, H.; CORDES D. B.; LI, Q.; WILMER, C. E.; BOTROS Y. Y.; SNURR R. Q.; SLAWIN, A. M. Z.; STODDART, J. F. Nanoporous Carbohydrate Metal – Organic Frameworks. *Journal of The American Chemical Society*, Estados Unidos, v.134, p.406- 417, 2012.

GASSENSMITH, J. J.; FURUKAWA H.; SMALDONE, R. A.; FORGAN R. S.; BOTROS, Y. Y.; YAGHI, O. M.; STODDART, J. F. Strong and Reversible Binding of Carbon Dioxide in a Green Metal-Organic Framework, *Journal of The American Chemical Society*, Estados Unidos, v.133, p.312- 315, 2011.

GOUVEIA, M. A. *Obtenção e caracterização de dispersões sólidas de nimesulida*. 2011, 123f, Dissertação - Mestrado em Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, 2011.

HAN, S.; WEI, Y.; VALENTE, C.; FORGAN, R. S.; GASSENSMITH, J. J.; SMALDONE R. A.; NAKANISHI, H.; COSKUN, A.; STODDART, J. F.; GRZYBOWSKI, B. A. Imprinting Chemical and Responsive Micropatterns into Metal- Organic Framework. *Angewandte Chemie*, Estados Unidos, v. 50, p. 276- 279, 2011.

HORCAJADA, P.; CHALATI, T.; SERRE, C.; GILLET, B.; SEBRIE, C; BAATI, T.; EUNANK, J. F.; HEURTAUX, D.; CLAYETTE, P.; KREUZ, C.; CHANG, J.; HWANG, Y. K.; MARSAUD, V.; BORIES, P.; CYNOBER, L.; GIL., S.; FÉREY, G.; COUVREUR, P.; GRAF, R. Porous metal–organic-framework nanoscalecarriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nature Materials*. v.9, p.172- 178, 2010.

IMAZ, I.; HERNANDO , J.; RUIZ-MOLINA, D.; MASPOCH, D. Metal–organic spheres as functional systems for guest encapsulation. *Angewandte Chemie International Edition*, v.48, n.13, p.2325-2329, 2009.

IMAZ, I.; RUBIO-MARTINEZ, M.; GARCIA-FERNANDEZ, L.; GARCIA, F.; RUIZ-MOLINA, D.; HERNANDO, J.; PUNTES, V.; MASPOCH, D. Coordination polymer particles as potential drug delivery systems. *Chem Commun*. v.46, p.4737–4739, 2010.

KESKIN, S.; KIZILEL, S. Biomedical Applications of Metal Organic Frameworks. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, v.50, n.4, p.1799-1812, 2011.

LIU, J.; CULP, J. T.; NATESAKHAWAT, S.; BOCKRATH, B. C.; ZANDE, B.; SANKAR, S. G.; GARBEROGLIO, G.; JOHNSON, J. K. Experimental and theoretical studies of gas adsorption in Cu₃ (BTC) 2: an effective activation procedure. *The Journal of Physical Chemistry C*., v.111, n.26, p.9305-9313, 2007.

MANADAS, R.; PINA, M. E.; VEIGA, F. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, vol.38, n.4, 2002.

MOLINA, E. F.; PULCINELLI, S. H.; SANTILLI, C. V.; BLANCHANDIN, S.; BRIOIS, V. Controlled Cisplatin Delivery from Ureasil – PEO1900 Hybrid Matrix. *J. Phys. Chem. B.*, vol. 114, n. 10, 2010.

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. M.; METSAVAHT, L., Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. *Acta Fisiatr.*; v.16, n.4, p.186-190, 2009.

RAMOS, A. L. D.; TANASE, S; ROTHERNBERG, G. Redes metalorgânicas e suas aplicações em catálise. *Química nova*. São Paulo, v.37, n.1, p.123-133, 2013.

SALTÃO, R.; VEIGA, F., Ciclodextrina em novos sistemas terapêuticos. *Rev. Brasileira de Ciênc. Farmacêuticas*. vol.37, n.1., 2001.

SANTILLI, C. V.; CHIAVACCI, L. A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S. H.; OLIVEIRA, A. G. Controlled Drug Release from Ureasil-Polyether Hybrid Materials. *Chem. Mater.* v.21, n.3, p.463-467, 2009.

SANTOS-MAGALHAES, N. S.; PONTES, A.; PEREIRA, V. M. W.; CAETANO, M. N. P. Colloidal carriers for benzathine penicillin G: nanoemulsions and nanocapsules. *International journal of pharmaceutics*, v.208, n.1, p.71-80, 2000.

SMALDONE, R. A.; FORGAN, R. S.; FURUKAWA, H.; GASSENSMITH, J. J.; SLAWIN, A. M. Z.; YAGHI, O. M.; STODDART, J. F. Metal-organic frameworks from edible natural products. *Angewandte Chemie International Edition*, v.49, n.46, p.8630-8634, 2010.