

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora, o texto completo desta **Dissertação** será disponibilizado somente a partir de 19/02/2022.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA**

VALESCA ARIANE DOS SANTOS PIZONE

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE REDES METALO-
ORGÂNICAS A BASE DE ÁCIDO TRIMÉSICO**

Araraquara, SP

2020

VALESCA ARIANE DOS SANTOS PIZONE

**DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE REDES METALO-
ORGÂNICAS A BASE DE ÁCIDO TRIMÉSICO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Leila Aparecida Chiavacci Favorin

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Regina Célia Galvão Frem

Araraquara, SP

2020



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: "DESENVOLVIMENTO E CARACTERIZAÇÃO DE REDES METALO-ORGÂNICAS A BASE DE ÁCIDO TRIMÉSICO"

AUTORA: VALESCA ARIANE DOS SANTOS PIZONE

ORIENTADORA: LEILA APARECIDA CHIAVACCI FAVORIN

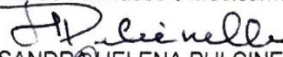
COORDINADORA: REGINA CÉLIA GALVÃO FREM

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área de conhecimento: Sem Área de Conhecimento pela Comissão Examinadora:



Profa. Dra. LEILA APARECIDA CHIAVACCI FAVORIN

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



Profa. Dra. SANDRA HELENA PULCINELLI

Departamento de Físico-Química / Instituto de Química - UNESP - Araraquara



Prof. Dr. FERNANDO LUCAS PRIMO

Departamento de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas - UNESP - Araraquara

Araraquara, 19 de fevereiro de 2020

P695d Pizone, Valesca Ariane dos Santos.
Desenvolvimento e caracterização de redes metalo-orgânicas a base de ácido trimésico / Valesca Ariane dos Santos Pizone. – Araraquara: [S.n.], 2020.
95 f. : il.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas. Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Leila Aparecida Chiavacci Favorin.
Coorientadora: Regina Célia Galvão Frem.

1. MOF. 2. Estrutura cristalina. 3 Incorporação de fármaco. I. Favorin, Leila Aparecida Chiavacci, orient. II. Frem, Regina Célia Galvão, coorient. III. Título.

Agradecimentos

Agradeço à minha família, mãe Cristina, irmão Mairon e tio Júlio pelo incentivo diário e paciência. Agradeço de coração ao meu pai Carlos. Vocês foram essenciais para que eu continuasse a perseguir meus sonhos.

A minha orientadora Prof.^a Dr.^a Leila Aparecida Chiavacci Favorin pelo conhecimento transmitido, amizade e confiança durante o período desse trabalho.

A minha coorientadora Prof.^a Dr.^a Regina Célia Galvão Frem, por todo apoio em momentos de inseguranças e esclarecimentos frente ao assunto pesquisado.

Aos amigos do laboratório Marina, Bruna, Camila e Mariana, e todos aqueles que de forma direta ou indireta colaboraram para a realização desta dissertação.

Ao Instituto de Química da UNESP/Araraquara, em especial a professora Prof.^a Dr.^a Maria Aparecida Zaghete que forneceu os substratos de silício e o alvo de titânio e ouro utilizados neste trabalho.

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

Resumo

As redes metalo-orgânicas (em inglês, Metal-Organic Frameworks ou MOFs) são materiais porosos que apresentam hábitos cristalinos distintos, possuem uma alta área de superfície e um grande volume de poros. Esses materiais podem ser utilizados na área farmacêutica como um sistema carreador e de liberação prolongada de fármacos. Assim sendo, este trabalho teve como objetivo desenvolver materiais baseados em uma MOF de ácido trimésico (1,3,5-benzenotricarboxilato) com íons cobre (II) (conhecida como HKUST-1) de forma a modificar a sua morfologia octaédrica para analisar a citotoxicidade dos diferentes hábitos cristalinos frente a células saudáveis e cancerígenas como também a capacidade desses cristais de transportarem fármacos. Neste trabalho, além da forma padrão, foram sintetizadas partículas na forma de bastões e flores. Os resultados da caracterização por difração de raios-X e espectroscopia no infravermelho, confirmaram a formação da MOF, a cristalinidade e a presença de picos característicos da fase desejada, e as imagens de microscopia eletrônica de varredura a diferenciação da forma das partículas. O efeito citotóxico gerado pelas MOFs na forma de bastões (VCuBTC) e octaédrica (VHKUST) foi avaliado nas linhagens celulares HDFa, HACAT e A-375. Os resultados confirmaram que há diferença na viabilidade celular sendo a forma de bastões a mais tóxica para as células. Finalmente, uma eficiência de encapsulação de 10% (m/m) foi obtida durante os testes de incorporação do fármaco modelo 5-fluorouracil para os materiais VCuBTC e VHKUST, comprovando a eficiência no carregamento de fármaco pelos materiais.

Palavras-chave: MOF, Estrutura cristalina, Incorporação de fármaco

Abstract

Metal-Organic Frameworks (MOFs) are porous materials that have distinct crystalline habits; they have a high surface area and a large pore volume. These materials can be used in the pharmaceutical field as a carrier and extended drug release system. Therefore, this work intended to develop materials based on a copper (II) ions trimesic acid (1,3,5-benzenetricarboxylate) MOF (known as HKUST-1) in order to modify its octameric morphology. The cytotoxicity of these diverse crystalline habits was analyzed against healthy and cancerous cells. The ability of these crystals to carry drugs was also analyzed. In this work, besides the standard form, particles in the rod-like form and flowers-like form were synthesized. The results of the characterization by X-ray diffraction and infrared spectroscopy confirmed the crystallinity and the presence of characteristic peaks of the desired phase and the scanning electron microscopy images showed the particle shape differentiation. The cytotoxic effect generated by MOFs in the form of rods (VCuBTC) and octahedral (VHKUST) was evaluated in the cell lines HDFa, HACAT and A-375. The results confirmed that there is a difference in cell viability with the rod-like form, which is the most toxic to cells. Finally, an encapsulation efficiency of 10% (w / w) was obtained during the incorporation tests of the model 5-fluorouracil drug to the materials VCuBTC and VHKUST, proving the efficiency of drug loading by the materials.

Keywords: MOF, crystalline structure, drug delivery

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema de formação das redes metalo-orgânicas	16
Figura 2: Número de publicações encontradas com o termo "metal-organic frameworks"	18
Figura 3: Número de publicações encontradas com o termo "metal-organic frameworks" e "drug delivery"	18
Figura 4: Representação esquemática das vias de citotoxicidade propostas com morfologia esférica e de fios.....	20
Figura 5: Exemplos de composto que podem ser utilizados como ligantes para a síntese de MOFs	Erro! Indicador não definido.
Figura 6: Estrutura 3D e morfologia dos cristais das MOFs obtidas por MEV da, HKUST-1, MIL-101, UiO-66, MOF-5 e ZIF-8 (10,21,46–48)	Erro! Indicador não definido.
Figura 7: Estrutura da HKUST-1. A esfera azul indica o poro de 0,4 nm, a esfera amarela e a vermelha indicam os poros de 1,0 nm e 1,1 nm respectivamente	Erro! Indicador não definido.
Figura 8 Ativação da HKUST-1 e remoção de moléculas de água coordenados aos átomos de cobre	Erro! Indicador não definido.
Figura 9: Estrutura química do 5-Fu.....	Erro! Indicador não definido.
Figura 10: Ilustração da síntese por metodologia layer-by-layer	Erro! Indicador não definido.
Figura 11: Ilustração da retirada das MOFs do substrato e ativação em estufa a vácuo. A MOF ativada apresenta uma coloração levemente mais escura...	Erro! Indicador não definido.
Figura 12: Esquema das principais etapas do teste de citotoxicidade	Erro! Indicador não definido.
Figura 13: Esquema das principais etapas do teste de citotoxicidade por Alamar blue®	Erro! Indicador não definido.
Figura 14: Fotografia do material policristalino VHKUST antes (A) e após ativação térmica (B)	Erro! Indicador não definido.
Figura 15: Microscopia Eletrônica de Varredura da VHKUST ativada	Erro! Indicador não definido.
Figura 16: Difratoograma de raios-X da VHKUST após ativação (A) e a ficha CIF 2300380 referente à HKUST-1 (B).....	Erro! Indicador não definido.
Figura 17: Espectro infravermelho da MOF VHKUST após ativação	Erro! Indicador não definido.

Figura 18: Imagem de Microscopia eletrônica de varredura das MOFs sintetizadas em substratos submetidos a diferentes técnicas de abrasão. A – água régia; B – lixa d'água; C - bucha tipo Scotch Britte®; D – algodão com água e detergente; E – algodão em metanol; F – metanol com agitação**Erro! Indicador não definido.**

Figura 19: Microscopia eletrônica de varredura dos substratos com depósito de ouro contendo cristais de MOF posicionados no fundo do recipiente que contém o meio reacional (A) e na superfície do meio reacional (B)**Erro! Indicador não definido.**

Figura 20: Imagem MEV do material formado sobre substrato de silício sem recobrimento **Erro! Indicador não definido.**

Figura 21: Microscopia (MEV) das MOFs sintetizadas com auxílio de substrato de silício recoberto com titânio **Erro! Indicador não definido.**

Figura 22: Microscopia MEV da MOF sintetizada sobre substrato de silício recoberto com titânio+ouro no mesmo aumento apresentado para os substratos anteriores (A) e com um aumento de 1.500 vezes (B)**Erro! Indicador não definido.**

Figura 23: Comparação do crescimento dos cristais sobre substrato de titânio+ouro e dos cristais crescidos por substrato de silício somente com ouro **Erro! Indicador não definido.**

Figura 24: Relação entre a distribuição de tamanhos de partículas e vias de administração (82)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 25: Influência da concentração dos reagentes no tipo de partícula formada: Figura (A) síntese com a concentração descrita no subitem 1; Figura (B) síntese com a concentração descrita no subitem 2; Figura (C) síntese com a concentração descrita no subitem 3 **Erro! Indicador não definido.**

Figura 26: Imagem MEV obtida do material retirado do substrato Titânio+Ouro após imersão em 3 mL de meio reacional..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 27: Imagens MEV do material retirado do substrato titânio+ouro após 24 horas (A), 48 horas (B) e 72 horas de imersão em meio reacional**Erro! Indicador não definido.**

Figura 28: Ilustração do mecanismo de formação do cristal em forma de flores (83)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 29: Foto do pó das MOFs VCuBTC antes do processo de ativação (A) e após o processo de ativação (B) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 30: Representação esquemática da nucleação em superfície de substrato..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 31: Fotos do substrato silício recoberto por titânio+ouro após a síntese layer-by-layer (A) e após a síntese de contato direto (B)**Erro! Indicador não definido.**

Figura 32: Imagem MEV da MOF obtida por síntese de layer-by-layer.....**Erro! Indicador não definido.**

Figura 33: Difractogramas de raios-X da MOF VCuBTC após ativação dos poros (A) e o difratograma de raios-X da CIF 7214298. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 34: Espectro vibracional na região do infravermelho da amostra VCuBTC após ativação **Erro! Indicador não definido.**

Figura 35: Curva analítica do 5-Fu em água obtida por UV-Vis e sua equação da reta **Erro! Indicador não definido.**

Figura 36: Espectro infravermelho do fármaco 5-Fu e da MOF VKHUST+5-Fu (A) e do 5-Fu e da MOF VCuBTC+5-Fu (B) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 37: Imagem MEV da MOF VCuBTC antes da incorporação do 5-Fu (A) e após a incorporação do 5-Fu (B) e da MOF VHKUST antes da incorporação do 5-Fu (C) e após a incorporação do 5-Fu (D) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 38: Placa de 96 poços com o tratamento de MTT (A) e após a retirada do tratamento de MTT (B) **Erro! Indicador não definido.**

Figura 39: Viabilidade celular via ensaio colorimétrico para avaliação de citotoxicidade MTT das MOFs VCuBTC e da MOF VHKUST frente a linhagem celular HDFa **Erro! Indicador não definido.**

Figura 40: Fotografia da placa de 96 poços após o tratamento com a resasurina (A) e (B) após a redução da resasurina **Erro! Indicador não definido.**

Figura 41: Gráfico da viabilidade celular (%) das células HaCat (A) e A-375 (B), após o tratamento de 24 horas com 5-Fu, VHKUST+5-Fu, VHKUST, VCuBTC+5-Fu e VCuBTC. Os dados estão expressos pela média \pm desvio padrão de três experimentos independentes. **** Significativamente diferente (Teste t de Student, $p < 0,05$)..... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 42: Gráfico da viabilidade celular (%) das células HaCat (A) após o tratamento de 24 horas com VHKUST e VCuBTC. Os dados estão expressos pela média \pm desvio padrão de três experimentos independentes. **** Significativamente diferente (Teste t de Student, $p < 0,05$).**Erro! Indicador não definido.**

Figura 43: Gráfico da viabilidade celular (%) das células HaCat (A) após o tratamento de 24 horas com VHKUST+5Fu e VCuBTC+5Fu. Os dados estão expressos pela média \pm desvio padrão de três experimentos independentes. ** Significativamente diferente (Teste t de Student, $p < 0,05$).**Erro! Indicador não definido.**

Figura 44: Gráfico da viabilidade celular (%) das células A-375 (B) após o tratamento de 24 horas com VHKUST e VCuBTC. Os dados estão expressos pela média \pm desvio padrão de três experimentos independentes. **** Significativamente diferente (Teste t de Student, $p < 0,05$).**Erro! Indicador não definido.**

Figura 45: Gráfico da viabilidade celular (%) das células A-375 (B) após o tratamento de 24 horas com VHKUST+5Fu e VCuBTC+5Fu. Os dados estão expressos pela média \pm desvio padrão de três experimentos independentes. *** Significativamente diferente (Teste t de Student, $p < 0,05$).**Erro! Indicador não definido.**

Lista de Tabelas

Tabela 1: Determinação da eficiência de encapsulação (EE%) obtida com a MOF VCuBTC e VHKUST após contato com solução contendo 5-Fu **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 2: Resultados de viabilidade celular para a célula HDFa **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 3: Resultados de viabilidade celular para a célula HaCat frente a VHKUST e VCuBTC..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 4 Resultados de viabilidade celular para a célula HaCat frente a VHKUST+5Fu e VCuBTC+5Fu **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 5: Resultados de viabilidade celular para a célula A-375 frente a VHKUST e VCuBTC..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 6: Resultados de viabilidade celular para a célula A-375 frente a VHKUST+5Fu e VCuBTC+5Fu **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 7: Comparativo da citotoxicidade apresentada pelo material em células não tumorais (HaCat) e células tumorais (A-375) na concentração usual para tratamento de câncer de pele..... **Erro! Indicador não definido.**

Lista de Abreviaturas

5-Fu: 5-Fluorouracil

BTC: Ácido Trimésico

CIF: Informações de Artigos Cristalográficos, (Crystallographic Information File)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

CuSO₄: Sulfato de cobre II pentahidratado

DCM: Diclorometano

DMEM: Dulbecco's Modified Eagle Medium

DMF: Dimetilformamida

EE%: Eficiência de encapsulação

HDFa: Fibroblastos dérmicos humanos

HKUST: Hong Kong University of Science and Technology

IUPAC: União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês International Union of Pure and Applied Chemistry)

IV: Infravermelho

MEV: Microscopia eletrônica de varredura

MIL: Materials of Institut Lavoisier

MOF: Redes metalo-orgânicas (do inglês metal-organic framework)

PBS: Tampão fosfato salino

PEG: Polietilenoglicol

PLGA: ácido poli lático-co-glicólico

SBB: blocos de construção supermoleculares (do inglês supermolecular building layer)

SBU: Secondary building units

SURMOF: Surface-mounted metal–organic framework

TS: Timidilato sintase

XRD: Difração de raios X (do inglês X Ray diffraction)

ZIF: Zeolitic imidazole framework

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	16
2. Revisão Bibliográfica	Erro! Indicador não definido.
2.1. Redes metalo-orgânicas – (Metal-Organic Frameworks – MOFs) ..	Erro! Indicador não definido.
2.2. Classificação das MOFs.....	Erro! Indicador não definido.
2.3. Ativação dos poros na rede metalo-orgânica	Erro! Indicador não definido.
2.4. Tamanho e forma das partículas.....	Erro! Indicador não definido.
2.5. Uso de substratos	Erro! Indicador não definido.
2.6. Redes metalo-orgânica HKUST-1	Erro! Indicador não definido.
2.7. Sistema de liberação de fármacos	Erro! Indicador não definido.
2.8. 5- Fluorouracil	Erro! Indicador não definido.
3. OBJETIVO	Erro! Indicador não definido.
4. MATERIAIS E MÉTODOS	Erro! Indicador não definido.
4.1. Materiais.....	Erro! Indicador não definido.

- 4.2. Equipamentos: **Erro! Indicador não definido.**
- 4.3. Métodos experimentais **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1. Sínteses..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.1. Síntese das redes metalo-orgânicas a base de ácido trimésico e acetato de cobre - HKUST-1..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.2. Sínteses em substrato..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.2.1. Limpeza e preparo do substrato de silício**Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.2.2. Limpeza e do substrato de silício para posterior deposição de metais..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.2.3. Preparo do substrato de silício com camadas de ouro**Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.2.4. Preparo do substrato de silício com camadas de titânio e ouro.....**Er ro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.2.4.1. Abrasão do substrato **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.3. Síntese das redes metalo-orgânicas a base de ácido trimésico e sulfato de cobre em substrato – VCuBTC..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.3.1. Síntese de crescimento direto em substrato**Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.1.3.2. Síntese layer-by-layer **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.2. Métodos de caracterização..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.2.1. Difração de Raios X (DRX)..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.2.2. Espectroscopia vibracional na região do infravermelho (IV)..**Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.2.3. Microscopia Eletrônica de varredura (MEV)**Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.3. Avaliação da citotoxicidade **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.3.1. Método colorimétrico por MTT..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.3.2. Método colorimétrico por Alamar blue®**Erro! Indicador não definido.**
 - 4.3.4. Eficiência de incorporação de fármaco nas redes metalo-orgânicas... **Erro! Indicador não definido.**
- 5. RESULTADOS E DISCUSSÕES..... **Erro! Indicador não definido.**
 - 5.1. Síntese de VHKUST..... **Erro! Indicador não definido.**

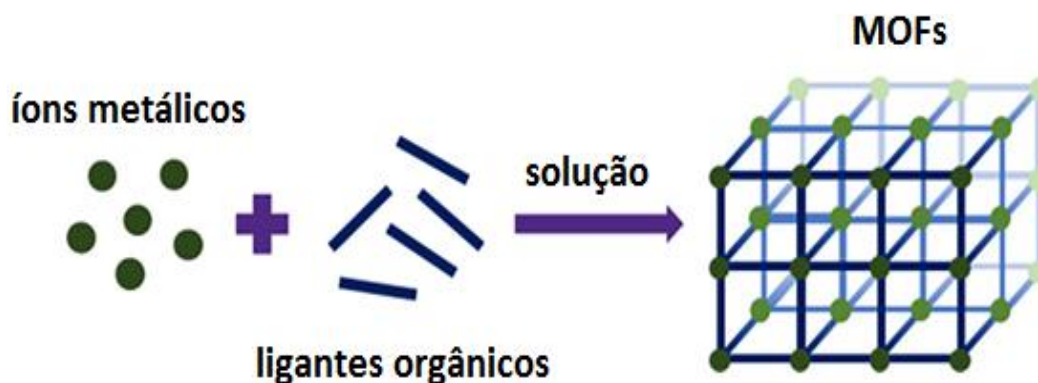
5.2. Síntese das redes metalo-orgânicas sobre substratos (SURMOFs, MOFs on surface)	Erro! Indicador não definido.
5.2.1 Síntese em substrato de silício com deposição de ouro	Erro! Indicador não definido.
5.3. Influência do local de imersão.....	Erro! Indicador não definido.
5.4. Síntese em substrato de silício sem deposição	Erro! Indicador não definido.
5.5. Síntese em substrato de silício com deposição de uma camada de titânio.	Erro! Indicador não definido.
5.6. Síntese em substrato de silício com deposição de uma camada de titânio e ouro	Erro! Indicador não definido.
5.7. Influência da variação da concentração dos reagentes nas propriedades dos cristais obtidos pela síntese de contato direto em substrato de silício recoberto com titânio e ouro.....	Erro! Indicador não definido.
5.8. Síntese de contato direto em substrato de silício com deposição de uma camada de titânio e ouro com variação do volume de solução.....	Erro! Indicador não definido.
5.9. Síntese de contato direto sobre substrato de silício com deposição de titânio e ouro com variação do tempo de contato	Erro! Indicador não definido.
5.10. Ativação dos poros do material VCuBTC	Erro! Indicador não definido.
5.11. Síntese layer-by-layer	Erro! Indicador não definido.
5.12. Ensaio de incorporação do fármaco 5-fluorouracil	Erro! Indicador não definido.
5.13. Avaliação da citotoxicidade	Erro! Indicador não definido.
6. CONCLUSÕES	90
7. REFERÊNCIAS.....	91

1. INTRODUÇÃO

Os materiais sólidos cristalinos porosos estão despertando cada vez mais a atenção da comunidade científica. Uma das classes de materiais porosos que se destaca são as redes metalo-orgânicas (MOFs, do inglês Metal-Organic Frameworks). Atualmente são conhecidas cerca de 10.000 estruturas diferentes para esses materiais (1), os quais possuem uma abrangente aplicação na área farmacêutica, industrial e ambiental (2–6).

As MOFs podem ser definidas como redes de coordenação constituídas por ligantes orgânicos e centros de coordenação baseados em íons metálicos, ou seja, são materiais híbridos (7). A Figura 1 apresenta um esquema ilustrando a formação das redes metalo-orgânicas. Nesta figura os átomos metálicos (representados por pequenos pontos circulares) formam os pontos de coordenação na estrutura (chamados de “nós”) e estão conectados aos ligantes orgânicos (também denominado de espaçadores de rede ou “hastes”).

Figura 1: Esquema de formação das redes metalo-orgânicas



Fonte: Autor

O responsável pelos primeiros relatos na literatura científica sobre as redes metalo-orgânicas foi Tomic (8) em 1965, que descreveu os materiais que hoje em dia seriam denominados MOFs, polímeros metalo-orgânicos ou estruturas supramoleculares.

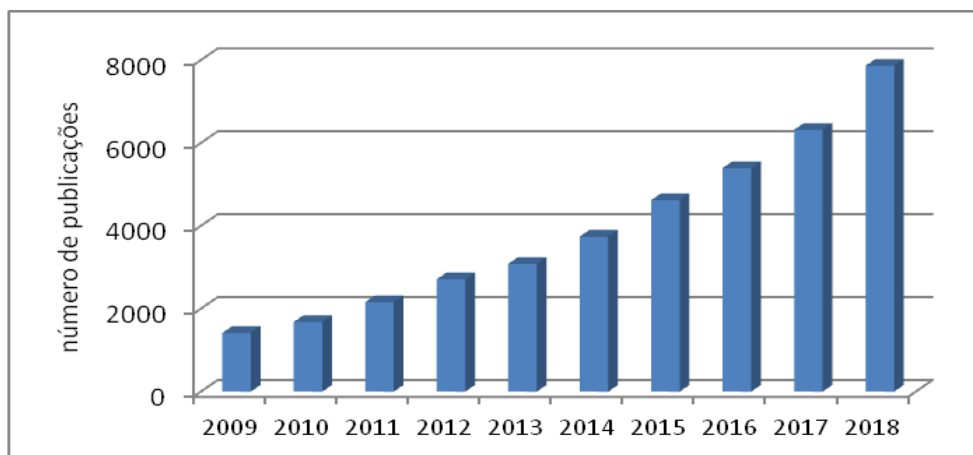
O tema, porém só ganhou atenção no final de 1995, quando a síntese começou a ser baseada no conceito de design reticular, que descrevia a organização de estruturas ordenadas pré-determinadas através de blocos de construção molecular rígidos que se repetem e se mantêm unidos através de fortes ligações covalentes metal-ligante (9,10).

O interesse frente a essa classe de material é consequência das propriedades de cristalinidade, porosidade e forte interação entre o metal e o ligante. Devido à ocorrência simultânea dessas características, muitos estudos destacam a síntese e a caracterização das MOFs sendo direcionada para áreas específicas como o armazenamento de gases (10), catálise (2), e sensor químico (11), entre outras (3,11,12). Em função das propriedades físico-químicas, as MOFs são igualmente promissoras para uso como sistemas de carregamento de fármacos (13,14) e diagnóstico por imagens (4).

O uso da síntese de design reticular, permitiu planejar a estrutura das MOFs, o que influenciou no aumento exponencial do número de publicações sobre o tema nas últimas décadas. O uso das propriedades físico-químicas, como a alta porosidade, atuou no aumento dos estudos das MOFs voltada à finalidade farmacêutica como o transporte de fármaco (4,5,10,15).

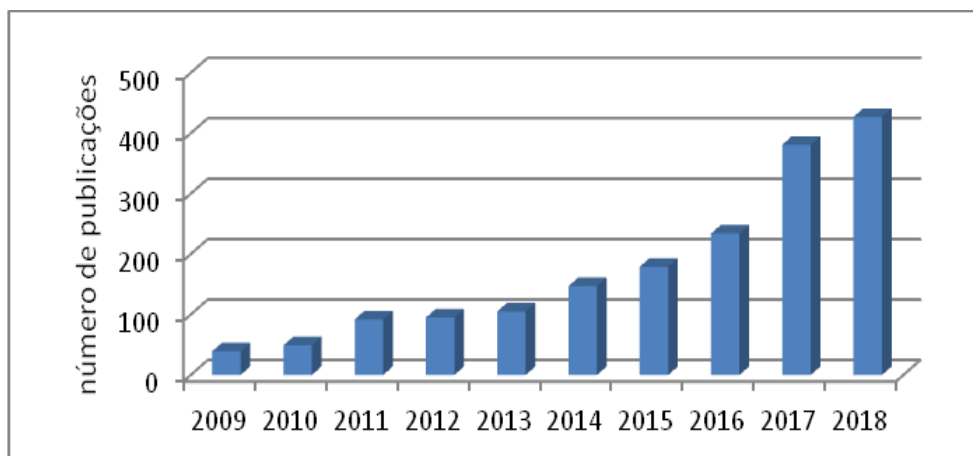
A Figura 2 apresenta a evolução temporal do número de publicações científicas sobre as MOFs e a Figura 3 o crescimento dos estudos na área de transporte de fármacos.

Figura 2: Número de publicações encontradas com o termo "metal-organic frameworks"



Fonte: Web of Science, acessado em 13 de janeiro de 2020 (disponível em: http://apps-webofknowledge.ez87.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=7C6I6xUaeU1FCAKZq1g&preferencesSaved=)

Figura 3: Número de publicações encontradas com o termo "metal-organic frameworks" e "drug delivery"



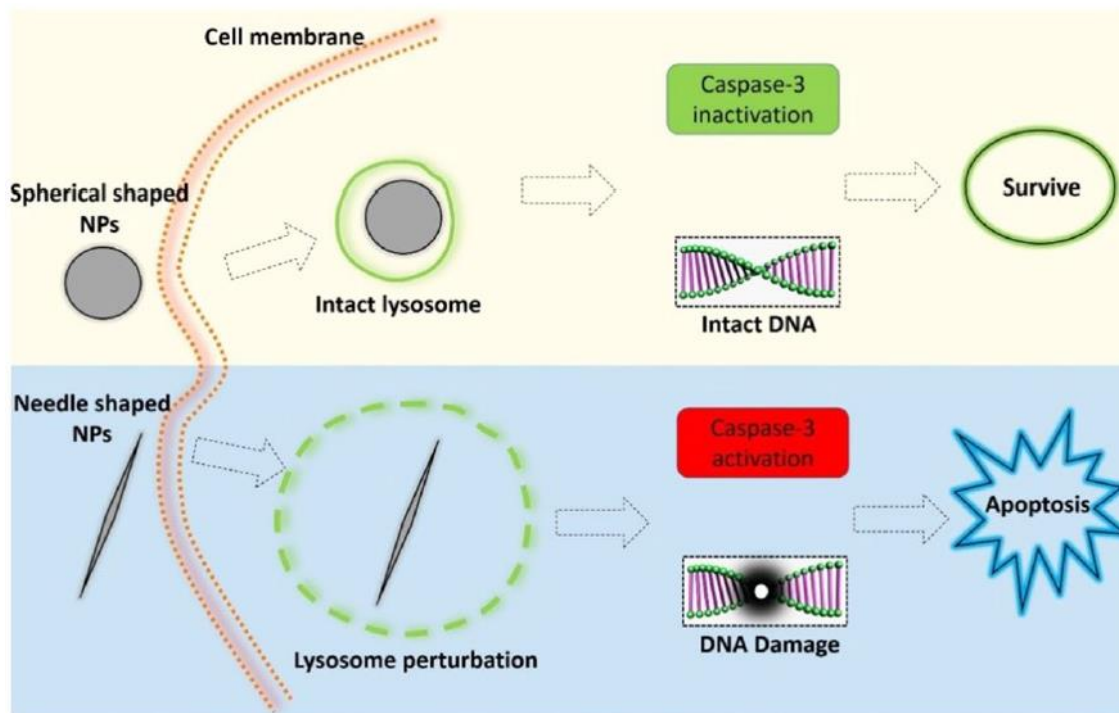
Fonte: Web of Science, acessado em 13 de janeiro de 2020 (disponível em http://apps-webofknowledge.ez87.periodicos.capes.gov.br/WOS_GeneralSearch_input.do?product=WOS&search_mode=GeneralSearch&SID=7C6I6xUaeU1FCAKZq1g&preferencesSaved=)

A grande maioria das MOFs descritas na literatura até o ano 2.000 era composta por moléculas orgânicas derivadas de matérias-primas petroquímicas não renováveis, por metais de transição e de alta toxicidade. Atualmente as MOFs estão sendo constituídas por compostos naturais e biocompatíveis com o sistema biológico (16,17).

Apesar da variedade de estruturas cristalinas e de composição química, ainda não existem muitos estudos a respeito da influência da morfologia dos cristais nas propriedades finais das MOFs, especialmente no caso da citotoxicidade e do perfil de incorporação de fármacos a partir desses materiais. Zhang e colaboradores (14) realizaram um estudo sobre materiais à base de ácido polietilenoglicol (PEG) e ácido poli lático-co-glicólico (PLGA), projetados para terem a morfologia semelhante a fios e morfologia esférica, o que permitiu analisar que a toxicidade dos materiais era dependente da sua morfologia. Os resultados do ensaio de citotoxicidade MTT conduzidos em células de carcinoma hepático (HepG2) demonstraram que a viabilidade celular permaneceu em torno de 84% para materiais de morfologia esféricas porém materiais com morfologia semelhante a fios causaram uma redução da viabilidade celular em 44%, ou seja, a viabilidade celular encontrada foi de 56%. A variação da viabilidade celular pode ser benéfica, por exemplo, para o aumento da morte de células cancerígenas.

A Figura 4 retirada do trabalho de Zhang e colaboradores (14), ilustra a influência da morfologia do material na citotoxicidade celular. Na representação esquemática, é possível observar que quando a célula internaliza partículas esféricas, o lisossoma da célula permanece intacto, a caspase-3 não é ativada, o DNA continua intacto e a célula sobrevive. Entretanto, quando a célula internaliza partículas na forma de fios, ocorre uma perturbação do lisossoma o qual tem capacidade de induzir a ruptura da membrana lisossomal, o que gera uma ativação da caspase-3, ação que causa danos ao DNA, induzindo a célula a apoptose, ou seja, a morte celular.

Figura 4: Representação esquemática das vias de citotoxicidade propostas com morfologia esférica e de fios



Fonte: Zhang (2017)

Com base nesse estudo, foram realizadas análise de citotoxicidade como também a avaliação da incorporação de fármacos em MOFs de diferentes morfologias.

6. CONCLUSÕES

A síntese das redes metalo-orgânicas realizadas nesse trabalho, a base de ácido trimésico e íons de cobre (II) com crescimento em substrato, apresentaram morfologia de bastões confirmando a eficiência do método de trabalho.

A microscopia eletrônica de varredura das MOFs permitiu a visualização de diferentes formas geométricas e as análises dos difratogramas de raios-X comprovaram a cristalinidade do material e a sua semelhança com a MOF padrão HKUST-1.

A espectroscopia vibracional na região do infravermelho revelou que as MOFs submetidas ao processo de incorporação de fármacos apresentaram bandas características do fármaco modelo 5-Fu, sugerindo que o mesmo foi incorporado nos cristais.

A MOF VCuBTC submetidas a testes colorimétricos de citotoxicidade apresentaram uma citotoxicidade maior para as células HDFa, HaCat e A-375 em comparação com a MOF VHKUST, o que evidencia a relação da morfologia da MOF com a sua citotoxicidade.

Além disso, a MOF desenvolvida foi capaz de incorporar o fármaco modelo 5-Fu, sendo assim um material promissor para o carreamento de fármaco.

7. REFERÊNCIAS

1. Long JR, Yaghi OM. The pervasive chemistry of metal–organic frameworks. *Chem Soc Rev*. 2009;38(5):1213.
2. Drout RJ, Robison L, Farha OK. Catalytic applications of enzymes encapsulated in metal–organic frameworks. *Coord Chem Rev* [Internet]. 2019;381:151–60. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2018.11.009>
3. Choi KM, Jeong HM, Park JH, Zhang YB, Kang JK, Yaghi OM. Supercapacitors of nanocrystalline metal-organic frameworks. *ACS Nano*. 2014;8(7):7451–7.
4. Deng K, Hou Z, Li X, Li C, Zhang Y, Deng X, et al. Aptamer-mediated up-conversion core/MOF shell nanocomposites for targeted drug delivery and cell imaging. *Sci Rep*. 2015;5:1–7.
5. Horcajada P, Chalati T, Serre C, Gillet B, Sebrie C, Baati T, et al. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. *Nat Mater* [Internet]. 2010;9(2):172–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nmat2608>
6. Hosseini MS, Zeinali S, Sheikhi MH. Fabrication of capacitive sensor based on Cu-BTC (MOF-199) nanoporous film for detection of ethanol and methanol vapors. *Sensors Actuators, B Chem* [Internet]. 2016;230:9–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.snb.2016.02.008>
7. Faustini M, Nicole L, Ruiz-Hitzky E, Sanchez C. History of Organic–Inorganic Hybrid Materials: Prehistory, Art, Science, and Advanced Applications. *Adv Funct Mater*. 2018;28(27):1–30.
8. Tomic EA. Thermal Stability of Coordination Polymers. *J Appl Polym Sci*. 1965;9:3745–52.
9. Li H, Moler DB, O’Keeffe M, Yaghi OM, Chen B, Reineke TM, et al. Modular Chemistry: Secondary Building Units as a Basis for the Design of Highly Porous and Robust Metal–Organic Carboxylate Frameworks. *Acc Chem Res*. 2002;34(4):319–30.
10. Lu W, Wei Z, Gu ZY, Liu TF, Park J, Park J, et al. Tuning the structure and function of metal-organic frameworks via linker design. *Chem Soc Rev*. 2014;43(16):5561–93.
11. Zou Z, Wang S, Jia J, Xu F, Long Z, Hou X. Ultrasensitive determination of inorganic arsenic by hydride generation-atomic fluorescence spectrometry using Fe₃O₄@ZIF-8 nanoparticles for preconcentration. *Microchem J* [Internet]. 2016;124:578–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.microc.2015.10.005>
12. Nadar SS, Rathod VK. Magnetic-metal organic framework (magnetic-MOF): A novel platform for enzyme immobilization and nanozyme applications. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018;120:2293–302. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.126>
13. Wang Y, Yang J, Liu YY, Ma JF. Controllable syntheses of porous metal-organic frameworks: Encapsulation of Ln(III) cations for tunable

- luminescence and small drug molecules for efficient delivery. *Chem - A Eur J*. 2013;19(43):14591–9.
14. Zhang B, Sai Lung P, Zhao S, Chu Z, Chrzanowski W, Li Q. Shape dependent cytotoxicity of PLGA-PEG nanoparticles on human cells. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-07588-9>
 15. Chowdhury MA. Metal-organic-frameworks for biomedical applications in drug delivery, and as MRI contrast agents. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2017;105(4):1184–94.
 16. Smaldone RA, Forgan RS, Furukawa H, Gassensmith JJ, Slawin AMZ, Yaghi OM, et al. Metalorganic frameworks from edible natural products. *Angew Chemie - Int Ed*. 2010;49(46):8630–4.
 17. Abuçafy MP, Caetano BL, Chiari-Andréo BG, Fonseca-Santos B, do Santos AM, Chorilli M, et al. Supramolecular cyclodextrin-based metal-organic frameworks as efficient carrier for anti-inflammatory drugs. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2018;127(February):112–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2018.02.009>
 18. Breck DW, Eversole WG, Milton RM, Reed TB, Thomas TL. Physical and Inorganic Chemistry: Crystalline Zeolites. I. The Properties of a New Synthetic Zeolite, Type A. *J Am Chem Soc*. 1956;78(23):5963–72.
 19. Wells AF. The geometrical basis of crystal chemistry. Part 2. *Acta Crystallogr* [Internet]. 1954;7(8):545–54. Available from: <http://scripts.iucr.org/cgi-bin/paper?S0365110X54001831>
 20. Yaghi OM, Li H. Hydrothermal Synthesis of a Metal-Organic Framework Containing Large Rectangular Channels. *J Am Chem Soc* [Internet]. 1995;117(41):10401–2. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja00146a033>
 21. Chui SS, Lo SM, Charmant JPH, Orpen AG, Williams ID. REPORTS A Chemically Functionalizable Nanoporous Material. *Science* (80-). 1999;283(February):1148–51.
 22. Li H, Yaghi OM, O’Keeffe M, Eddaoudi M. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework. *Nature*. 1999;402(November):276–9.
 23. Taddei M, Dau P V., Cohen SM, Ranocchiaro M, Van Bokhoven JA, Costantino F, et al. Efficient microwave assisted synthesis of metal-organic framework UiO-66: Optimization and scale up. *Dalt Trans*. 2015;44(31):14019–26.
 24. Islamoglu T, Goswami S, Li Z, Howarth AJ, Farha OK, Hupp JT. Postsynthetic Tuning of Metal-Organic Frameworks for Targeted Applications. *Acc Chem Res*. 2017;50(4):805–13.
 25. Simon-Yarza T, Giménez-Marqués M, Mrimi R, Mielcarek A, Gref R, Horcajada P, et al. A Smart Metal–Organic Framework Nanomaterial for Lung Targeting. *Angew Chemie - Int Ed*. 2017;56(49):15565–9.
 26. Batten SR, Champness NR, Chen XM, Garcia-Martinez J, Kitagawa S, Öhrström L, et al. Coordination polymers, metal-organic frameworks and the need for terminology guidelines. *CrystEngComm*. 2012;14(9):3001–4.
 27. Zhuang JL, Ceglarek D, Pethuraj S, Terfort A. Rapid room-temperature synthesis of metal-organic framework HKUST-1 crystals in bulk and as

- oriented and patterned thin films. *Adv Funct Mater.* 2011;21(8):1442–7.
28. Gomar M, Yeganegi S. Adsorption of 5-fluorouracil, hydroxyurea and mercaptopurine drugs on zeolitic imidazolate frameworks (ZIF-7, ZIF-8 and ZIF-9). *Microporous Mesoporous Mater* [Internet]. 2017;252:167–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micromeso.2017.06.010>
 29. Basolite® [Internet]. Available from: [https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=basolite&interface=All&N=0&mode=match partialmax&lang=pt®ion=BR&focus=product](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/search?term=basolite&interface=All&N=0&mode=match%20partialmax&lang=pt®ion=BR&focus=product)
 30. Kitagawa S, Kitaura R, Noro SI. Functional porous coordination polymers. *Angew Chemie - Int Ed.* 2004;43(18):2334–75.
 31. Gao WY, Chen Y, Niu Y, Williams K, Cash L, Perez PJ, et al. Crystal engineering of an nbo topology metal-organic framework for chemical fixation of CO₂ under ambient conditions. *Angew Chemie - Int Ed.* 2014;53(10):2615–9.
 32. Vagin SI, Ott AK, Rieger B. Paddle-wheel zinc carboxylate clusters as building units for metal-organic frameworks. *Chemie-Ingenieur-Technik.* 2007;79(6):767–80.
 33. Liu J, Thallapally PK, McGrail BP, Brown DR, Liu J. Progress in adsorption-based CO₂ capture by metal-organic frameworks. *Chem Soc Rev.* 2012;41(6):2308–22.
 34. Guillermin V, Kim D, Eubank JF, Luebke R, Liu X, Adil K, et al. A supermolecular building approach for the design and construction of metal-organic frameworks. *Chem Soc Rev.* 2014;43(16):6141–72.
 35. Kojtari A, Ji HF. Metal organic framework micro/nanopillars of Cu(BTC)·3H₂O and Zn(ADC)·DMSO. *Nanomaterials.* 2015;5(2):565–76.
 36. Stock N, Biswas S. Synthesis of Metal-Organic Frameworks (MOFs): Routes to Various MOF Topologies, Morphologies, and Composites. *Chem Rev* [Internet]. 2012;112(2):933–69. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr200304e>
 37. He M, Yao J, Liu Q, Wang K, Chen F, Wang H. Facile synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 from a concentrated aqueous solution. *Microporous Mesoporous Mater* [Internet]. 2014;184:55–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micromeso.2013.10.003>
 38. Li ZQ, Qiu LG, Xu T, Wu Y, Wang W, Wu ZY, et al. Ultrasonic synthesis of the microporous metal-organic framework Cu₃(BTC)₂ at ambient temperature and pressure: An efficient and environmentally friendly method. *Mater Lett* [Internet]. 2009;63(1):78–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2008.09.010>
 39. Carné-Sánchez A, Imaz I, Cano-Sarabia M, MasPOCH D. A spray-drying strategy for synthesis of nanoscale metal-organic frameworks and their assembly into hollow superstructures. *Nat Chem* [Internet]. 2013 Mar 10;5(3):203–11. Available from: <http://www.nature.com/articles/nchem.1569>
 40. Van Assche TRC, Desmet G, Ameloot R, De Vos DE, Terryn H, Denayer JFM. Electrochemical synthesis of thin HKUST-1 layers on copper mesh. *Microporous Mesoporous Mater* [Internet]. 2012;158:209–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micromeso.2012.03.029>
 41. Garcia Marquez A, Horcajada P, Grosso D, Ferey G, Serre C, Sanchez C,

- et al. Green scalable aerosol synthesis of porous metal-organic frameworks. *Chem Commun.* 2013;49(37):3848–50.
42. Mondloch JE, Karagiari O, Farha OK, Hupp JT. Activation of metal-organic framework materials. *CrystEngComm.* 2013;15(45):9258–64.
 43. Kim HK, Yun WS, Kim MB, Kim JY, Bae YS, Lee JD, et al. A Chemical Route to Activation of Open Metal Sites in the Copper-Based Metal-Organic Framework Materials HKUST-1 and Cu-MOF-2. *J Am Chem Soc.* 2015;137(31):10009–15.
 44. Liu B, Wong-Foy AG, Matzger AJ. Rapid and enhanced activation of microporous coordination polymers by flowing supercritical CO₂. *Chem Commun.* 2013;49(14):1419–21.
 45. Li B, Zhang Y, Ma D, Li L, Li G, Li G, et al. A strategy toward constructing a bifunctionalized MOF catalyst: Post-synthetic modification of MOFs on organic ligands and coordinatively unsaturated metal sites. *Chem Commun.* 2012;48(49):6151–3.
 46. Lee J, Farha OK, Roberts J, Scheidt KA, Nguyen ST, Hupp JT. Metal-organic framework materials as catalysts. *Chem Soc Rev.* 2009;38(5):1450–9.
 47. Keeffe O. Texte intégral Systematic Design of Pore Size and Functionality in Isorecticular MOFs and Their Application in Methane Storage Ovid: Systematic Design of Pore Size and Functionality in Isorecticular ... 2010;295(iii):3–8.
 48. R. Banerjee, A. Phan, B. Wang, C. Knobler, H. Furukawa, M. O’Keeffe OMY, Banerjee R, Phan A, Wang B, Knobler C, Furukawa H, et al. High-Throughput Synthesis of Zeolitic. *Science (80-)*. 2008;319(February):939–43.
 49. Rieter WJ, Taylor KML, An H, Lin W, Lin W. Nanoscale metal-organic frameworks as potential multimodal contrast enhancing agents. *J Am Chem Soc.* 2006;128(28):9024–5.
 50. Horcajada P, Serre C, Vallet-Regí M, Sebban M, Taulelle F, Férey G. Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery. *Angew Chemie - Int Ed.* 2006;45(36):5974–8.
 51. Lian X, Huang Y, Zhu Y, Fang Y, Zhao R, Joseph E, et al. Enzyme-MOF Nanoreactor Activates Nontoxic Paracetamol for Cancer Therapy. *Angew Chemie - Int Ed.* 2018;57(20):5725–30.
 52. McGuire C V., Forgan RS. The surface chemistry of metal-organic frameworks. *Chem Commun [Internet]*. 2015;51(25):5199–217. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C4CC04458D>
 53. Farha OK, Hupp JT. Rational design, synthesis, purification, and activation of Metal - Organic Framework Materials. 2010;
 54. Kojtari A, Carroll PJ, Ji HF. Metal organic framework (MOF) micro/nanopillars. *CrystEngComm.* 2014;16(14):2885–8.
 55. Shekhah O, Liu J, Fischer RA, Wöll C. MOF thin films: Existing and future applications. *Chem Soc Rev.* 2011;40(2):1081–106.
 56. Nan J, Dong X, Wang W, Jin W, Xu N. Step-by-step seeding procedure for preparing HKUST-1 membrane on porous α -alumina support. *Langmuir.* 2011;27(8):4309–12.
 57. Meek ST, Greathouse JA, Allendorf MD. Metal-organic frameworks: A

- rapidly growing class of versatile nanoporous materials. *Adv Mater.* 2011;23(2):249–67.
58. Wu D, Guo X, Sun H, Navrotsky A. Thermodynamics of Methane Adsorption on Copper HKUST-1 at Low Pressure. *J Phys Chem Lett.* 2015;6(13):2439–43.
 59. Ke F, Yuan YP, Qiu LG, Shen YH, Xie AJ, Zhu JF, et al. Facile fabrication of magnetic metal-organic framework nanocomposites for potential targeted drug delivery. *J Mater Chem.* 2011;21(11):3843–8.
 60. Hall JN, Bollini P. Structure, characterization, and catalytic properties of open-metal sites in metal organic frameworks. *React Chem Eng.* 2019;4(2):207–22.
 61. Mueller U, Schubert M, Teich F, Puetter H, Schierle-Arndt K, Pastré J. Metal-organic frameworks - Prospective industrial applications. *J Mater Chem.* 2006;16(7):626–36.
 62. Bordiga S, Bonino F, Lillerud KP, Lamberti C. X-ray absorption spectroscopies: Useful tools to understand metallorganic frameworks structure and reactivity. *Chem Soc Rev.* 2010;39(12):4885–927.
 63. Allen TM, Cullis PR. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Drug Discov.* 2014;303(March):1818–23.
 64. Kostarelos K. Rational design and engineering of delivery systems for therapeutics: biomedical exercises in colloid and surface science. *Adv Colloid Interface Sci.* 2003;106(1–3):147–68.
 65. Sahoo SK, Parveen S, Panda JJ. The present and future of nanotechnology in human health care. *Nanomedicine Nanotechnology, Biol Med.* 2007;3(1):20–31.
 66. Allen JR L, Popovich N, Ansel H. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos - 9.* Artmed Editora; 2013.
 67. Férey, G, C.Mellot-Draznieks, C.Serre, F.Millange, J.Dutour, S.Suble IM. A Chromium Terephthalate – Based Solid with Unusually Large Pore Volumes and Surface Area. 2013;2040(2005).
 68. Horcajada P, Serre C, Maurin G, Ramsahye N a, Balas F, Vallet-Regí M, et al. Flexible Porous Metal-Organic Frameworks for a Controlled Drug Delivery. *J Am Chem Soc [Internet].* 2008;130(21):6774–80. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja710973k>
 69. Horcajada P, Horcajada P, Serre C, Serre C, Maurin G, Maurin G, et al. Flexible Porous Metal-Organic Frameworks for a Controlled Drug Delivery. *J Am Chem Soc [Internet].* 2008;130(21):6774–80. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/ja710973k>
 70. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: Mechanisms of Action and Clinical Strategies. *Nat Rev Cancer [Internet].* 2003;3(5):330–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12724731>
 71. Lee JJ, Beumer JH, Chu E. Therapeutic drug monitoring of 5-fluorouracil. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(3):447–64.
 72. Lucena FRS, de Araújo LCC, Rodrigues M do D, da Silva TG, Pereira VRA, Militão GCG, et al. Induction of cancer cell death by apoptosis and slow release of 5-fluoracil from metal-organic frameworks Cu-BTC. *Biomed Pharmacother.* 2013;67(8):707–13.

73. Dietze W, Doering E, Schulz M, Glasow P, Langheinrich W, Ludsteck A, et al. *Technology of Si, Ge, and SiC / Technologie Von Si, Ge und SiC*. Springer Berlin Heidelberg; 1983.
74. Bruggisser R, Von Daeniken K, Jundt G, Schaffner W, Tullberg-Reinert H. Interference of plant extracts, phytoestrogens and antioxidants with the MTT tetrazolium assay. *Planta Med*. 2002;68(5):445–8.
75. Zhang Y, Wu L-J, Tashiro S-I, Onodera S, Ikejima T. Evodiamine induces tumor cell death through different pathways: apoptosis and necrosis. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2004;25(1):83–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704127>
76. Page B, Page M, Noel C. A new fluorometric assay for cytotoxicity measurements in vitro. *Int J Oncol*. 1993;3(3):473–6.
77. De Grandis RA, de Camargo MS, da Silva MM, Lopes ÉO, Padilha EC, Resende FA, et al. Human topoisomerase inhibition and DNA/BSA binding of Ru(II)–SCAR complexes as potential anticancer candidates for oral application. *BioMetals*. 2017;30(3):321–34.
78. Lin KS, Adhikari AK, Ku CN, Chiang CL, Kuo H. Synthesis and characterization of porous HKUST-1 metal organic frameworks for hydrogen storage. *Int J Hydrogen Energy* [Internet]. 2012;37(18):13865–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijhydene.2012.04.105>
79. Lin S, Song Z, Che G, Ren A, Li P, Liu C, et al. Adsorption behavior of metal-organic frameworks for methylene blue from aqueous solution. *Microporous Mesoporous Mater* [Internet]. 2014;193:27–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micromeso.2014.03.004>
80. Song G, Wang Z, Wang L, Li G, Huang M, Yin F. Preparation of MOF(Fe) and its catalytic activity for oxygen reduction reaction in an alkaline electrolyte. *Chinese J Catal* [Internet]. 2014;35(2):185–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1872206712607293>
81. Mahalakshmi G, Balachandran V. FT-IR and FT-Raman spectra, normal coordinate analysis and ab initio computations of Trimesic acid. *Spectrochim Acta - Part A Mol Biomol Spectrosc* [Internet]. 2014;124:535–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.saa.2014.01.061>
82. Shekunov BY, Chattopadhyay P, Tong HHY, Chow AHL. *Expert Review Particle Size Analysis in Pharmaceuticals: Principles, Methods and Applications*. 2007;24(2).
83. Pung S-Y, Lee W-P, Aziz A. Kinetic Study of Organic Dye Degradation Using ZnO Particles with Different Morphologies as a Photocatalyst. *Int J Inorg Chem*. 2012;2012:1–9.
84. Stavila V, Volponi J, Katzenmeyer AM, Dixon MC, Allendorf MD. Kinetics and mechanism of metal-organic framework thin film growth: Systematic investigation of HKUST-1 deposition on QCM electrodes. *Chem Sci*. 2012;3(5):1531–40.
85. Li Y, Li X, Guan Q, Zhang C, Xu T, Dong Y, et al. Strategy for chemotherapeutic delivery using a nanosized porous metal-organic framework with a central composite design. *Int J Nanomedicine*. 2017;12:1465–74.