

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta **Tese** será disponibilizado somente a partir de 08/12/2023.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

GILMAR HANCK DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DO ÁCIDO GÁLICO
ENCAPSULADO EM *METAL-ORGANIC FRAMEWORKS*
FUNCIONALIZADOS COM CETUXIMABE NO
TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

**Araraquara-SP
2021**

GILMAR HANCK DA SILVA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DO ÁCIDO GÁLICO
ENCAPSULADO EM *METAL-ORGANIC FRAMEWORKS*
FUNCIONALIZADOS COM CETUXIMABE NO
TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Coorientadora: Profa. Dra. Regina Célia Galvão Frem

**Araraquara-SP
2021**

H234a Hanck-Silva, Gilmar.
Avaliação do potencial do ácido gálico encapsulado em *metal-organic frameworks* funcionalizados com cetuximabe no tratamento do câncer de próstata / Gilmar Hanck da Silva. – Araraquara: [S.n.], 2021.
140 f. : il.

Tese (Doutorado) – 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.

Orientador: Marlus Chorilli.
Coorientadora: Regina Célia Galvão Frem.

1. Câncer de próstata. 2. MOF. 3. Sistema de liberação de fármaco. 4. Ácido gálico. 5. Cetuximabe. I. Chorilli, Marlus, orient. II. Frem, Regina Célia Galvão, coorient. III. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Avaliação do potencial do ácido gálico encapsulado em Metal-Organic Frameworks funcionalizados com cetuximabe no tratamento do câncer de próstata

AUTOR: GILMAR HANCK DA SILVA

ORIENTADOR: MARLUS CHORILLI

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, área: Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. MARLUS CHORILLI (Participação Virtual)
Departamento de Farmacos e Medicamentos / Faculdade de Ciências Farmacêuticas UNESP Araraquara

Profa. Dra. SÔNIA NAIR BÃO (Participação Virtual)
Departamento de Biologia Celular / Instituto de Ciências Biológicas da Universidade de Brasília

Prof. Dr. RENATO GRILLO (Participação Virtual)
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira - UNESP

Prof. Dr. FLÁVIO DA SILVA EMERY (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Farmacêuticas / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP - Ribeirão Preto

Profa. Dra. SUSANA ISABEL FONSECA DE ALMEIDA SANTOS BRAGA (Participação Virtual)
Departamento de Química / Universidade de Aveiro

Araraquara, 08 de dezembro de 2021

DADOS CURRICULARES

IDENTIFICAÇÃO

Nome: Gilmar Hanck da Silva

Nome em citações bibliográficas: Silva, G. H.; Hanck-Silva, G.

ENDEREÇO PROFISSIONAL

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Departamento de Fármacos e Medicamentos. Rodovia Araraquara-Jaú, Km 01, Laboratório de Pesquisa em Farmacotécnica e Tecnologia Farmacêutica, Sala 227, Campus Ville, CEP: 14801-902 – Araraquara, SP – Brasil

FORMAÇÃO ACADÊMICA/TITULAÇÃO

2017-2021: Doutorado em andamento em Ciências Farmacêuticas

Universidade Estadual Paulista, UNESP-Araraquara.

com **período sanduíche** em Instituto Madrileño de Estudios Avanzados Energía, IMDEA Energía (Orientadora: Patricia Horcajada).

Tese: Avaliação do potencial do ácido gálico encapsulado em *Metal-Organic Frameworks* funcionalizados com cetuximabe no tratamento do câncer de próstata.

Orientador: Prof. Dr. Marlus Chorilli

Coorientadora: Profa. Dra. Regina Célia Galvão Frem

Bolsista: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, FAPESP

2013-2015: Mestrado em Química

Universidade Federal de Santa Catarina, UFSC

Dissertação: Desenvolvimento de sistemas poliméricos nanoparticulados de PS-*b*-PAA com superfície modificada com derivados de quitosana para a encapsulação de minoxidil.

Orientador: Prof. Dr. Edson Minatti

Bolsista: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES

2008-2011: Graduação em Farmácia

Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL

Iniciação Científica: Desenvolvimento de nanoemulsão contendo óleo de copaíba e extrato rico em limonóides de *Melia azedarach* para aplicação larvicida.

Monografia: Avaliação da estabilidade de medicamentos vencidos pelo teor de princípio ativo.

Orientador: Prof. Dr. Patrik Oening Rodrigues

Bolsista: Universidade do Sul de Santa Catarina, UNISUL

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

2019-2020: Estágio Doutorado Internacional

Laboratório da Unidade de Materiais Porosos Avançados do Instituto Madrileno de Estudos Avançados Energia – IMDEA Energia de Móstoles, Madrid, Espanha.

2018-2019: Comissões e Consultoria

Representante discente suplente do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP-Araraquara por um período de 1 ano (agosto 2018/agosto 2019).

2018: Estágio Docência

Estagiário na disciplina de **Farmacotécnica** do curso de Farmácia em um período de 6 meses (1º/2018) na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara (UNESP). Aula ministrada: Operações Farmacêuticas: divisão de partículas sob a supervisão do Prof. Dr. Marlus Chorilli.

2015-2017: Gerente de Assuntos Regulatórios e Garantia da Qualidade

Tauens Farmacêutica Ltda. de Tubarão-SC.

2014-2015: Comissões e Consultoria

Representante discente suplente do colegiado do curso de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química da UFSC por um período de 1 ano (agosto 2014/agosto 2015).

2014: Estágio Docência

Estagiário na disciplina de **Físico-Química Experimental B** do curso de Química em um período de 6 meses (2º/2014) no Departamento de Química (USFC) sob a supervisão do Prof. Dr. Alfredo Tibúrcio Nunes Pires.

2012-2013: Analista de Assuntos Regulatórios e Garantia da Qualidade

Nanovetores Tecnologia S.A. de Florianópolis-SC.

2012: Técnico de Garantia da Qualidade

Austen Farmacêutica Ltda. de Tubarão-SC.

2011: Estágio de Graduação

Estagiário de Garantia da Qualidade na Austen Farmacêutica Ltda. de Tubarão-SC.

2010: Monitor das disciplinas de Hematologia

Monitor da disciplina de **Práticas Farmacêuticas I: Sistema Hematopoiético** do curso de Farmácia e da disciplina de **Hematologia Clínica** do curso de Análises Clínicas em um período de 6 meses (2º/2010) na UNISUL.

2010: Estágio Voluntário

Estagiário dos Laboratórios Didáticos da Saúde da UNISUL.

2009: Monitor da disciplina de Química Orgânica

Monitor da disciplina de **Química Orgânica Básica** do curso de Farmácia em um período de 1 ano (1º/2009 e 2º/2009) na UNISUL.

PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

Artigos completos publicados em periódicos

QUIJIA, C. R.; ALVES, R. C.; HANCK-SILVA, G.; FREM, R. C. G.; ARROYOS, G.; CHORILLI, M. Metal-organic frameworks for diagnosis and therapy of infectious diseases.

Critical Reviews in Microbiology, 2021, 47, 1-36.

FERNANDES, M. A.; HANCK-SILVA, G.; BAVELONI, F. G.; OSHIRO JUNIOR, J. A.; LIMA, F. T.; ELOY, J. O.; CHORILLI, M. A review of properties, delivery systems and analytical methods for the characterization of monomeric glycoprotein transferrin.

Critical Reviews in Analytical Chemistry, 2021, 51, 399-410.

FILIPPO, L. D.; SANTOS, K. C.; HANCK-SILVA, G.; LIMA, F. T.; GREMIÃO, M. P. D.; CHORILLI, M. A critical review of biological properties, delivery systems and analytical/bioanalytical methods for determination of bevacizumab.

Critical Reviews in Analytical Chemistry, 2021, 51, 445-453.

SILVA, P. B.; ARAÚJO, V. H. S.; FONSECA-SANTOS, B.; SOLCIA, M. C.; RIBEIRO, C. M.; SILVA, I. C.; ALVES, R. C.; PIRONI, A. M.; SILVA, A. C. L.; VICTORELLI, F. D.; FERNANDES, M. A.; FERREIRA, P. S.; HANCK-SILVA, G.; PAVAN, F. R.; CHORILLI, M. Highlights regarding the use of metallic nanoparticles against pathogens considered a priority by the World Health Organization.

Current Medicinal Chemistry, 2021, 28, 1906-1956.

OSHIRO-JUNIOR, J. A.; ALVES, R. C.; HANCK-SILVA, G.; SATO, M. R.; RODERO, C. F.; ELOY, J. O.; CHORILLI, M. Stimuli-responsive drug delivery nanocarriers in the treatment of breast cancer.

Current Medicinal Chemistry, 2020, 27, 2494-2513.

HANCK-SILVA, G.; TREVIZAN, L. N. F.; PETRILLI, R.; LIMA, F. T.; ELOY, J. O.; CHORILLI, M. A critical review of properties and analytical/bioanalytical methods for characterization of cetuximab.

Critical Reviews in Analytical Chemistry, 2019, 50, 125-135.

HANCK-SILVA, G.; FERNANDES, M. A.; TREVIZAN, L. N. F.; LIMA, F. T.; ELOY, J. O.; CHORILLI, M. A critical review of properties and analytical methods for the determination of docetaxel in biological and pharmaceutical matrices.

Critical Reviews in Analytical Chemistry, 2018, 48, 517-527.

Artigos aceitos para publicação

HANCK-SILVA, G.; MINATTI, E. Polystyrene-*b*-poly(acrylic acid) nanovesicles coated by modified chitosans for encapsulation of minoxidil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, 2020.

Trabalhos publicados em anais de eventos científicos

HANCK-SILVA, G.; FREM, R. C. G.; CHORILLI, M. One-pot synthesis of gallic acid-loaded ZIF-8 to application in prostate cancer treatment. In: **3rd International Conference on Metal Organic Frameworks and Porous Polymers - EuroMOF**, 2019, Paris.

HANCK-SILVA, G.; DREYER, J. P.; MINATTI, E. Synthesis of chitosan derivates with hydrophilic and hydrophobic groups for application in the decoration of polystyrene-*b*-poly(acrylic acid) vesicles. In: **4th French-Brazilian Meeting on Polymers - FBPOL**, 2014, Florianópolis.

DREYER, J. P.; HANCK-SILVA, G.; MINATTI, E. Electrospinning of poly(ethylene oxide) and cellulose acetate and influence of the incorporation of flavorings in the electrospinning process. In: **4th French-Brazilian Meeting on Polymers - FBPOL**, 2014, Florianópolis.

SILVA, G. H.; RODRIGUES, P. O. Evaluation expired date concordance with the proportion of active principle of seven expired drugs. In: **8th International Congress of Pharmaceutical Sciences**, 2011, Ribeirão Preto.

SILVA, G. H.; RODRIGUES, P. O. Avaliação da concordância do prazo de validade com o teor de princípio ativo em medicamentos vencidos. In: **XV Farmapolis**, 2010, Florianópolis.

BRUSTOLIN, S.; SILVA, G. H.; KANIS, L. A.; PROPHIRO, J. S. Desenvolvimento de nanoemulsão contendo óleo de copaíba e extrato rico em limonóides de *Melia azedarach* para aplicação larvicida. In: **V Jornada Unisul de Iniciação Científica - JUNC e V Seminário de Pesquisa**, 2010, Tubarão.

Apresentação de trabalhos

SILVA, G. H.; RODRIGUES, P. O. Avaliação da estabilidade de medicamentos vencidos pelo teor de princípio ativo. In: **Seminários do Curso de Farmácia**, 2010, Tubarão.

Participação de eventos científicos

1. 3rd International Conference on Metal Organic Frameworks and Porous Polymers - EuroMOF, 2019.
2. EuroMOF 2019 Young Investigator Symposium, 2019.

3. VIII Congresso Farmacêutico da UNESP e IV Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia. Avaliador de resumos e apresentações. 2018.
4. 4th French-Brazilian Meeting on Polymers, 2014.
5. 8th International Congress of Pharmaceutical Sciences, 2011.
6. II Jornada Acadêmica do Curso de Farmácia da Unisul, 2010.
7. I Simpósio Virtual de Farmácia, 2010.
8. V Jornada Unisul de Iniciação Científica - JUNIC e V Seminário de Pesquisa, 2010.
9. XV Farmapolis, 2010.
10. I Jornada Acadêmica do Curso de Farmácia da Unisul, 2009.
11. I Jornada de Virologia e Infectologia da Unisul, 2009.
12. I Oficina FNEPAS Regional da Grande Florianópolis e do Sul de Santa Catarina. 2008.
13. II Seminário Interdisciplinar de Saúde, 2007.

Organização de eventos científicos

1. SOLDI, V.; MINATTI, E.; BORSALI, R.; SILVA, G. H.; GAUCHE, C.; ZEPON, K. M.; SOLDI, M. S. 4th French-Brazilian Meeting on Polymers – FBPOL, 2014.
2. SILVA, G. H.; LEAL, A.; FRITZEN, I. R.; NASCIMENTO, M.; BENINCA, M. C.; CANDIDO, T. N. Ciclo de Palestras na Rede Pública de Educação do Município de Lauro Müller-SC com o Tema: Automedicação e Uso Racional de Medicamentos, 2007.

Dedico este trabalho à minha família, pelo apoio e suporte, sendo sempre o meu porto seguro em todos os momentos necessários. Tudo que faço e conquisto é para vocês!

Dedico especialmente ao meu primo Rogério (*in memoriam*) que infelizmente se tornou estatística neste ano tão caótico.

Por fim, dedico para todas as vidas brevemente ceifadas; aos sonhos interrompidos; aos choros incessantes; e às famílias destruídas. Não existem palavras que possam apaziguar a tristeza e a dor incomensurável oriunda da pandemia de COVID-19.

AGRADECIMENTOS

(A ordem aqui apresentada não representa necessariamente uma ordem de importância hierárquica...).

Aqui estou eu, tentando encontrar palavras para agradecer a cada uma das pessoas que, de alguma forma, passaram pela minha vida durante todo este período que se encerra com a entrega desta tese. Independente das experiências, sejam elas boas ou ruins, fizeram-me aprender muito e me permitiram chegar até este exato momento. Tento não esquecer nenhum nome, coisa praticamente impossível para mim, pois quem me conhece sabe que possuo uma memória terrível. Assim que, neste momento, vejo-me fazendo um retrospecto em minha mente, principiando em meados de 2017 e finalizando neste ano de 2021. O primeiro contato que tive com meu orientador Marlus Chorilli, suas palavras de incentivo para prestar a seletiva naquele mesmo ano. O nervosismo que foi apresentar meu pré-projeto quase sem voz, talvez pela ansiedade, fazendo-me entender com todo o esforço possível. Deixar minha família no interior de Santa Catarina e viajar mais de mil quilômetros até Araraquara e depois quase nove mil quilômetros até Móstoles na Espanha, um oceano inteiro e outro hemisfério. Há quem diga que tenha sido uma aventura e sim realmente foi. Uma das experiências mais intensas e produtivas da minha vida, ter sido apresentado ao fascinante mundo das MOFs, as quais me permitiram viajar e conhecer pessoas de toda parte do mundo, trocar experiências e aprofundar conhecimentos que possibilitaram chegar a este momento de conclusão desta tese de doutorado.

Diante de tudo, não poderia deixar de expressar meus agradecimentos principalmente para mim, pelo esforço e força de vontade que foram extremamente necessários para a conclusão desta tese, impedindo-me por diversas vezes de desistir frente às dificuldades e momentos de desesperança enfrentadas ao longo deste percurso.

Tenho que agradecer muito ao meu orientador Marlus Chorilli, pela oportunidade, orientações, conversas e principalmente pela paciência comigo durante todos estes anos. Pelas palavras de incentivo e pelo apoio nas submissões dos pedidos de bolsas junto à FAPESP, as quais possibilitaram o desenvolvimento deste trabalho.

Minha coorientadora Regina Célia Galvão Frem, por abrir as portas do seu laboratório.

Aos membros da banca examinadora, os professores Flávio da Silva Emery, Renato Grillo, Sônia Nair Bão e Susana Isabel Fonseca de Almeida Santos Braga, por aceitarem prontamente o convite e principalmente pelas considerações nas arguições.

Naturalmente, não poderia deixar de fazer um agradecimento especial para a minha supervisora na Espanha, Patricia Horcajada, a pessoa que eu tive a sorte de conhecer e trabalhar durante este um ano de estágio em seu laboratório de materiais porosos avançados, aprimorando meus conhecimentos sobre as MOFs em colaboração principalmente com a Tania Hidalgo, a “galeguinha” que me auxiliou não somente com o meu “portunhol”, mas também nos vários experimentos realizados. Ambas foram as principais responsáveis pelo sentimento de acolhimento e pertencimento ao grupo “Porosos”, mas sem esquecer dos demais integrantes, Pablo, Giacomo, Gabriel, Antonio, Sara, Ana e Soraya. Muito obrigado por todos os momentos dentro e fora do laboratório. Arrisco-me a dizer em espanhol que “fueron muy buenos los momentos vividos con vosotros. MUCHAS GRACIAS”.

Também gostaria de agradecer a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram com esta tese, a maioria destacada ao longo do texto com o intuito de evitar esquecimentos por minha parte. Todos os técnicos e colegas de trabalho que me auxiliaram com experimentos, análises e discussões. Mas também os demais colaboradores tanto da UNESP, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, do Instituto de Química e do Instituto IMDEA Energia.

Meu muito obrigado se estende também para a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, pela concessão da bolsa de estudos nos primeiros anos de doutorado. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPq). E para a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio do processo nº 2018/17672-5 e processo nº 2019/14124-0, pelo apoio financeiro fundamental para a realização desta tese.

E por fim e mais importante, gostaria de agradecer imensamente toda minha família, principalmente minha mãe Maria Madalena Hanck da Silva, meu pai José da Silva e minha irmã Sandra da Silva, pelo apoio infinito em todos os meus projetos de vida, inclusive este que se encerra agora. Gostaria de agradecer todo esforço e dedicação dos meus pais que nunca mediram esforços para proporcionar o melhor para mim e para minha irmã. Apesar de tudo, podem ter orgulho do primeiro DOUTOR da família!

Sinceramente,

Obrigado a todos!

¡Gracias a todos!

Thank you everyone!

“A ciência é mais que um corpo de conhecimento,
é uma forma de pensar, uma forma cética de
interrogar o universo, com pleno conhecimento da
falibilidade humana. ”

(Carl Sagan)

RESUMO

O câncer de próstata é uma das mais comuns neoplasias e uma das principais causas de morte relacionadas ao câncer em homens no Brasil e no mundo, constituindo um sério problema de saúde pública, sendo que a agressividade desta neoplasia está relacionada principalmente com a superexpressão do receptor EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). O ácido gálico (**GA**), um ácido fenólico natural, tem apresentado vários efeitos biológicos, incluindo atividade anticancerígena, mas seu uso tem algumas limitações principalmente pela alta instabilidade química, levando a uma redução de sua concentração plasmática máxima. Para superar muitos dos problemas de biodisponibilidade, têm-se tornado comum o uso de sistemas de liberação de fármacos (SLF), como as MOFs (*Metal-Organic Frameworks*), que são polímeros de coordenação inorgânicos porosos sintetizados a partir de íons metálicos e ligantes orgânicos. Neste contexto, vale mencionar as MOFs amorfas (*Amorphous Metal-Organic Frameworks*), uma subclasse relativamente recente de MOFs construída de maneira bastante semelhante às MOFs convencionais, mas que passam por processos de amorfização físicos ou químicos durante ou após a síntese. Sendo assim, desenvolveu-se uma MOF sintetizada a partir de íons zinco (Zn), um relevante metal e um componente deficiente na próstata acometida pelo câncer, que em seguida foi funcionalizada com cetuximabe (**CTX**), um anticorpo monoclonal que se liga ao receptor de EGFR, podendo proporcionar a entrega direcionada do **GA**. O objetivo do presente trabalho foi avaliar o potencial do **GA** incorporado em MOFs amorfas funcionalizadas com **CTX** no tratamento do câncer de próstata. Para tanto, sintetizou-se uma MOF híbrida amorfa na presença do **GA** (**aZIF-GA**). Após esta etapa, o material foi funcionalizado com **CTX** (**aZIF-GA/CTX**) pelo método de conjugação química com os reagentes EDC-NHS. Os materiais obtidos foram devidamente caracterizados, calculada a quantidade de **GA** incorporado e liberado nos sistemas desenvolvidos (**aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX**), onde verificou-se uma eficiência de carga de 81,2% e uma capacidade de carga de 25,6% para o sistema **aZIF-GA** e de 75,1% e 23,8% para o sistema **aZIF-GA/CTX**. Os ensaios de liberação foram realizados no meio PBS, com valores de pH 5.0 e 7.4, apresentando maiores taxas de liberação em pH ácido, 88,16% para o sistema não funcionalizado (**aZIF-GA**) e 81,60% para o sistema funcionalizado (**aZIF-GA/CTX**). Os estudos de estabilidade demonstraram que os sistemas **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** possuem excelente estabilidade em meio aquoso. Os ensaios de viabilidade celular 2D, tanto dos precursores quanto dos sistemas (**aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX**), foram avaliados em três linhagens celulares de próstata, uma não tumoral (PNT-2) e duas tumorais (PC-3 e DU-145), mostrando maior seletividade para linhagem PC-3. Os

ensaios de viabilidade celular 3D foram realizados na linhagem DU-145 e os esferoides apresentaram uma redução da viabilidade de $2,61\times$ para o sistema **aZIF-GA** e $8,58\times$ para o sistema **aZIF-GA/CTX**, quando comparados ao **GA** livre. Os ensaios de internalização celular demonstraram que a morte celular está diretamente relacionada com as alterações celulares oriundas da presença dos compostos testados e o tempo de exposição. Os resultados sugerem o potencial do sistema desenvolvido para o tratamento do câncer de próstata.

Palavras-chave: câncer de próstata; MOF; sistema de liberação de fármaco; ácido gálico; cetuximabe.

ABSTRACT

Prostate cancer is one of the most common neoplasms and one of the main causes of cancer-related death in men in Brazil and worldwide, constituting a serious public health problem, and the aggressiveness of this neoplasm is mainly related to the overexpression of the EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*). Gallic acid (**GA**) a natural phenolic acid, has shown several biological effects, including anticancer activity, but its use has some limitations mainly due to its high chemical instability, leading to a reduction in its maximum plasma concentration. To overcome many of the bioavailability problems, it has become common to use drug delivery systems (DDS), such as MOFs (*Metal-Organic Frameworks*), which are porous inorganic coordination polymers synthesized from metal ions and organic linkers. In this context, it is worth mentioning the amorphous MOFs (*Amorphous Metal-Organic Frameworks*), a relatively recent subclass of MOFs built in a very similar way to conventional MOFs, but that go through physical or chemical amorphization processes during or after synthesis. Thus, a MOF synthesized from zinc ions (Zn) was developed, a relevant metal and a deficient component in the prostate affected by cancer, which was then functionalized with cetuximab (**CTX**), a monoclonal antibody that binds to the EGFR receptor, which can provide targeted delivery of the **GA**. The aim of the present study was to evaluate the potential of **GA** incorporated in amorphous MOFs functionalized with **CTX** in the treatment of prostate cancer. Therefore, a new amorphous hybrid MOF was synthesized in the presence of **GA** (**aZIF-GA**). After this step, the material was functionalized with **CTX** (**aZIF-GA/CTX**) by EDC-NHS conjugation chemistry method. The materials obtained were properly characterized, calculated the amount of **GA** incorporated and released in the developed systems (**aZIF-GA** and **aZIF-GA/CTX**) where was verified a load efficiency of 81.2% and a load capacity of 25.6% for the **aZIF-GA** system and 75.1% and 23.8% for the **aZIF-GA/CTX** system. The release assays were performed in PBS medium, at pH 5.0 and 7.4, showing higher release rates in acidic pH, 88.16% for the non-functionalized system (**aZIF-GA**) and 81.60% for the functionalized system (**aZIF-GA/CTX**). Stability studies demonstrated that **aZIF-GA** and **aZIF-GA/CTX** systems have excellent stability in aqueous media. 2D cell viability assays, both precursors and systems (**aZIF-GA** and **aZIF-GA/CTX**), were evaluated in three prostate cell lines, one non-tumor (PNT-2) and two tumors (PC-3 and DU-145), showing higher selectivity for PC-3 line. The 3D cell viability assays were performed in the DU-145 line and the spheroids showed a reduction in viability of $2.61\times$ for the **aZIF-GA** system and $8.58\times$ for the **aZIF-GA/CTX** system, when compared to free **GA**. Cell internalization assays demonstrated that cell death is directly related

to cell changes arising from the presence of the tested compounds and exposure time. The results suggest the potential of the system developed for the treatment of prostate cancer.

Keywords: prostate cancer; MOF; drug delivery system; gallic acid; cetuximab.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1.** Estrutura química básica do ácido gálico (GA) (carbono = cinza, oxigênio = vermelho e hidrogênio = branco). **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 2.** Representação esquemática demonstrando a construção (metal = amarelo, ligante orgânico = azul) e topografia simplificada de uma MOF 1D, uma MOF 2D e uma MOF 3D. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 3.** Representação tridimensional da ZIF-8 (magenta = zinco, cinza = carbono, azul = nitrogênio, vermelho = oxigênio, branco = hidrogênio e amarelo = representação das cavidades/poros). **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 4.** A classificação dos anticorpos monoclonais - A) humano, B) humanizado, C) murino e D) quimérico. A estrutura geral é composta por um domínio de cadeia leve (L, vermelho) e um domínio de cadeia pesada (H, azul). O glicano está representado em verde. As cadeias leves têm duas regiões, uma constante (C_L) e uma variável (V_L). As cadeias pesadas têm quatro regiões (V_H , C_{H1} , C_{H2} e C_{H3}). As regiões de determinantes de complementaridade (CDRs) estão na porção do fragmento variável (F_v) do fragmento de ligação ao antígeno (F_{ab}). Dois F_{ab} s são conectados a um F_c por dobradiças flexíveis (em preto). Pontes dissulfetos (em laranja) estão intercaladas por todo anticorpo para estabilidade adicional. Sítios de clivagem de enzimas e agentes redutores estão destacados em vermelho. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 5.** Difrátogramas de DRX da ZIF-8 simulada (CIF 602542) e da ZIF-8 experimental. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 6.** Difrátogramas de DRX da ZIF-8 sintetizada por diferentes métodos, diferindo pelo solvente utilizado, razão metal:ligante, temperatura e tempo de reação. .. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 7.** Espectros vibracionais na região do infravermelho da ZIF-8 tal como sintetizada (em preto) e ativada (em vermelho), produzidos em pastilhas de KBr. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 8.** Termogramas de TGA (linha preta) e DSC (linha vermelha) da ZIF-8 tal como sintetizada. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 9.** Termogramas de TGA (linha preta) e DSC (linha vermelha) da ZIF-8 ativada. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 10.** Fotomicrografias de MEV em diferentes magnificações da ZIF-8 sintetizada. As barras de escala são de A) 1 micron e B) 100 nanômetros. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 11.** Fotomicrografias de MET em diferentes magnificações da ZIF-8 sintetizada. As barras de escala são de A) 1 micron e B) 200 nanômetros. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 12.** Isotermas de N_2 (adsorção/dessorção) da ZIF-8 ativada e o valor da área superficial específica calculada pelo modelo BET. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 13.** Difrátogramas de DRX das A) diferentes concentrações de ácido gálico (GA) utilizadas, B) ZIF-8 (preto), GA (vermelho) e aZIF-GA (azul) com intensidade normalizada, C) não normalizada e das D) amostras de aZIF-GA produzidas *in situ* e pós-síntese. **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 14.** Espectros vibracionais na região do infravermelho da A) aZIF-GA comparado com a ZIF-8, e B) dos demais precursores: ácido gálico (GA), 2-metilimidazol (2-MI) e nitrato de zinco hexahidratado ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$). **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 15.** Termogramas de TGA (linha preta) e DSC (linha vermelha) do ácido gálico (ga). **Erro! Indicador não definido.**
- Figura 16.** Termogramas de TGA (linha preta) e DSC (linha vermelha) do sistema aZIF-GA. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 17. Termogramas de TGA da A) **aZIF-GA** e **ZIF-8** e B) detalhes da decomposição térmica da **aZIF-GA**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 18. Fotomicrografias de MEV das amostras com diferentes concentrações de ácido gálico (**GA**). A-B) 1,77 mM (ampliações de 20 k e 50 k), C-D) 3,54 mM (ampliações de 10 k e 50 k), E-F) 8,86 mM (**aZIF-GA**) (ampliações de 20 k e 50 k). As barras de escala são de 1 microm (A, C, E) e 100 nanômetros (B, D, F). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 19. Fotomicrografia de MET e o modelo gaussiano calculado por meio da medida de tamanho de partícula da **aZIF-GA**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 20. Espectros de emissão de fluorescência da **aZIF-GA**, ácido gálico (**GA**) e **ZIF-8** obtidos no comprimento de onda de excitação de 280 nm. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 21. Diferenças nas colorações da **ZIF-8**, ácido gálico (**GA**) e **aZIF-GA** em pó. . **Erro! Indicador não definido.**

Figura 22. Espectros de RMN de ^1H da **ZIF-8**, ácido gálico (**GA**) e **aZIF-GA** digeridas em dCl e solubilizadas em DMSO-d_6 **Erro! Indicador não definido.**

Figura 23. Isotermas de N_2 (adsorção/dessorção) da **aZIF-GA** e da **ZIF-8**, com os valores obtidos para as áreas superficiais específicas calculadas pelo modelo BET.... **Erro! Indicador não definido.**

Figura 24. Estrutura minimizada para a molécula de ácido gálico (**GA**) sob uma superfície de carga potencial eletrostática. As regiões parcialmente positivas estão em azul e as regiões parcialmente negativas estão em vermelho. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 25. Representação A) das *voids* da estrutura da **ZIF-8**, B) das cavidades com potencial para receber o ácido gálico (**GA**), C) das 10 melhores poses de ancoragem pontuadas obtidas pelo algoritmo PatchDock, e D) da melhor pose pontuada referente ao complexo de interação entre o **GA** e a **ZIF-8** num sistema do tipo hóspede-hospedeiro. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 26. Fotomicrografias de MEV com diferentes magnificações para análise morfológica do ácido gálico (**GA**). As barras de escala são de A-B) 10 micrômetros. C) difratogramas do **GA** e dos padrões simulados obtidos da base de dados CCDC (CIF 170921) e (CIF 811292) comparando as orientações *hkl* com base nos principais grupos espaciais encontrados no **GA** utilizado neste trabalho ($P\ 2/n^{(13)}$ e $C\ 2/c^{(15)}$, respectivamente). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 27. Representação dos hábitos cristalinos preditos pelo método “*BFDH Crystal Morphology*” disponível no pacote *CSD_materials* para os plausíveis polimorfos do ácido gálico (**GA**). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 28. Classificação dos grupos funcionais do ácido gálico (**GA**) para a formação de ligações de hidrogênio (LH). Os grupos destacados em azul são doadores de LH e o grupo destacado em laranja é aceitador de LH. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 29. Análise de HBP para a forma anidra do ácido gálico (**GA**) (esquerda). O valor da área sob a curva ROC para este modelo corresponde a 0,8907. Representações dos perfis das ligações de hidrogênio (LH) (direita) para os respectivos grupos espaciais $C\ 2/c\ [R_2^2(8)]$ e $P\ 2_1/c$ **Erro! Indicador não definido.**

Figura 30. Análise de HBP para a forma monohidratada do ácido gálico (**GA**) (esquerda). O valor da área sob a curva ROC para este modelo corresponde a 0,8378. Representações dos perfis das ligações de hidrogênio (LH) (direita) para o grupo espacial $P\ 2/n\ [R_4^4(8)]$ **Erro! Indicador não definido.**

Figura 31. Difratogramas de DRX da **aZIF-GA** e da **aZIF-GA/CTX**. .. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 32. Espectros vibracionais na região do infravermelho da **ZIF-8**, do ácido gálico (**GA**), da **aZIF-GA**, do cetuximabe (**CTX**) e da **aZIF-GA/CTX**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 33. Termogramas de TGA (linha preta) e DSC (linha vermelha) do cetuximabe (CTX). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 34. Termogramas de A) TGA (linha preta) e DSC (linha vermelha) do sistema **aZIF-GA/CTX** e B) comparativo entre os termogramas de TGA da **ZIF-8**, **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX**. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 35. Fotomicrografias de MEV A-B) da **aZIF-GA** (ampliações de 20 k e 50 k) e C) da **aZIF-GA/CTX** (ampliação de 15 k). As barras de escala são de 1 micron (A e C) e 100 nanômetros (B). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 36. Espectros de emissão de fluorescência do cetuximabe (CTX), **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** obtidos no comprimento de onda de excitação de 280 nm. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 37. Espectros de RMN de ^1H da **ZIF-8**, ácido gálico (GA), **aZIF-GA**, cetuximabe (CTX) e **aZIF-GA/CTX** digeridas em dCl e solubilizadas em DMSO- d_6 **Erro! Indicador não definido.**

Figura 38. Isoterma de N_2 (adsorção/dessorção) da **ZIF-8**, **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX**, com a área superficial específica calculada pelo modelo BET. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 39. Resultados da distribuição de tamanho de partícula (nm) (na direita) e distribuição de potencial zeta (mV) (na esquerda) realizados por DLS para **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** avaliados durante 24 h a 37 °C em diferentes meios fisiológicos (água, PBS pH 7.4, PBS pH 5.0 e RPMI). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 40. Cinéticas de liberação do A) ácido gálico (GA) e B) 2-metilimidazol (2-MI) realizadas por CLAE para **aZIF-GA** avaliada durante 24 h a 37 °C em diferentes meios fisiológicos (água, PBS pH 7.4, PBS pH 5.0 e RPMI). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 41. Difractogramas de DRX da **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** avaliados após 24 h a 37 °C em diferentes meios fisiológicos (água, PBS pH 7.4, PBS pH 5.0 e RPMI). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 42. Cromatograma típico do GA (40 $\mu\text{g ml}^{-1}$) obtido pelo método cromatográfico em solução de metanol. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 43. Curva analítica do GA em solução de metanol obtido pelo método cromatográfico. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 44. Cromatograma típico do GA (40 $\mu\text{g ml}^{-1}$) obtido pelo método cromatográfico em PBS pH 5.0 (linha preta) e PBS pH 7.4 (linha vermelha). **Erro! Indicador não definido.**

Figura 45. Curvas analíticas do GA nos meios pbs obtidas pelo método cromatográfico: A) PBS pH 5.0 e B) PBS pH 7.4. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 46. Perfis de liberação do GA livre e nos sistemas desenvolvidos sem e com agente funcionalizante (**aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX**, respectivamente) nos meios PBS pH 5.0 e PBS pH 7.4. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 47. Representação gráfica da viabilidade celular para A) os precursores CTX (verde) e 2-MI (roxo) avaliadas nas linhagens PC-3 e DU-145, para B) a **ZIF-8** (preto) avaliada nas linhagens PC-3, DU-145 e PNT-2 e para C) o GA (vermelho) e os sistemas desenvolvidos **aZIF-GA** (azul) e **aZIF-GA/CTX** (laranja) usando as linhagens celulares PC-3, DU-145 e PNT-2 em um modelo de cultura 2D tratado por 72 horas. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 48. Representação gráfica da viabilidade celular para o GA livre (vermelho) e para os sistemas desenvolvidos **aZIF-GA** (azul) e **aZIF-GA/CTX** (laranja) usando a linhagem de células DU-145 em um modelo de cultura 3D tratado por 24 horas. **Erro! Indicador não definido.**

Figura 49. Representação gráfica das células de PC-3 e DU-145 não tratadas (controle negativo) e tratadas com **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** por 24 horas e analisadas por citometria de fluxo. Representando a morfologia celular (A, C e E em ambos) e internalização celular (B, D e F em ambos) representando células não viáveis (quadrante Q1), células não viáveis

internalizadas (quadrante Q2), células viáveis (quadrante Q3) e células viáveis internalizadas (quadrante Q4)..... **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Reagentes e solventes utilizados neste trabalho. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 2.** Comparação dos valores de 2θ obtidos para **ZIF-8** simulada (CIF 602542) e para a **ZIF-8** sintetizada. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 3.** Principais frequências e atribuições na região do infravermelho da **ZIF-8** sintetizada neste trabalho [92], [141], [142], [147]. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 4.** Principais frequências e atribuições na região do infravermelho do **GA**, comparados com a literatura [139], [152]-[155]. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 5.** Principais frequências e atribuições na região do infravermelho do sistema **aZIF-GA** sintetizado neste trabalho..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 6.** Porcentagem dos principais elementos presentes na **ZIF-8** e **aZIF-GA** determinado pela técnica de AE e ICP-OES. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 7.** Parâmetros geométricos, termodinâmicos e eletrônicos obtidos pelo método semi-empírico PM7 para a molécula de ácido gálico (**GA**). **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 8.** Principais frequências e atribuições na região do infravermelho do sistema **aZIF-GA/CTX** sintetizado neste trabalho. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 9.** Porcentagem em massa de componentes orgânicos (ligante, fármaco), inorgânicos (óxido de zinco) e cetuximabe (**CTX**) presentes na **ZIF-8**, **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** determinado pela técnica de TGA. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 10.** Porcentagem dos principais elementos presentes na **ZIF-8**, **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** determinados pela técnica de AE. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 11.** Porcentagem em massa dos principais componentes - 2-metilimidazol (**2-MI**), ácido gálico (**GA**), cetuximabe (**CTX**) e zinco (**Zn**) presentes na **ZIF-8**, **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** determinados pelas técnicas de TGA, CLAE, AE e ICP-OES. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 12.** Resultados de distribuição de tamanho de partícula (DTP) e potencial zeta (ζ) para **ZIF-8**, **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** realizados em DLS com diferentes solventes (metanol, etanol, PBS pH 7.4 e água ultrapura). **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 13.** Valores das áreas referentes aos picos do **GA** em solução de metanol nas diferentes concentrações para a elaboração da curva analítica por CLAE-DAD..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 14.** Análise de variância dos valores das áreas determinadas para a obtenção da curva analítica do **GA** em solução de metanol através da técnica de CLAE-DAD. .. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 15.** Determinação da precisão intracorrida (repetibilidade) do **GA** em solução de metanol através da técnica de CLAE-DAD..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 16.** Determinação da precisão intermediária do **GA** em solução de metanol através da técnica de CLAE-DAD..... **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 17.** Dados referentes a eficiência de carga (DLE) e capacidade de carga (DLC) de diferentes fármacos na **ZIF-8**. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 18.** Valores das áreas referentes aos picos do **GA** em PBS pH 5.0 e PBS pH 7.4 nas diferentes concentrações para a elaboração das curvas analíticas por CLAE-DAD. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 19.** Análise de variância dos valores das áreas determinadas para a obtenção das curvas analíticas do **GA** em PBS pH 5.0 e PBS pH 7.4 através da técnica de CLAE-DAD. **Erro! Indicador não definido.**
- Tabela 20.** Determinação da precisão intracorrida (repetibilidade) do **GA** em meio PBS pH 5.0 e PBS pH 7.4 através da técnica de CLAE-DAD..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 21. Determinação da precisão intermediária do **GA** nos meios PBS pH 5.0 e PBS pH 7.4 através da técnica de CLAE-DAD..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 22. Valores de R^2 referente aos diferentes modelos matemáticos calculados para o estudo de liberação *in vitro* do **GA** livre e para os sistemas **aZIF-GA** e **aZIF-GA/CTX** nos meios PBS pH 5.0 e PBS pH 7.4..... **Erro! Indicador não definido.**

Tabela 23. Valores de IC_{50} dos compostos estudados e seus respectivos valores de índice de seletividade (IS)..... **Erro! Indicador não definido.**

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2-MI	2-metilimidazol
5-FU	5-fluorouracil
AE	Análise Elementar
ANOVA	Análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
aMOF	Amorphous Metal-Organic Framework
aZIF	Amorphous Zeolitic Imidazolate Framework
BCA	Bicinchoninic acid assay
BET	Brunauer-Emmett-Teller
BioMOF	Biocompatible Metal-Organic Framework
CCDC	The Cambridge Crystallographic Data Centre
CIF	Crystallographic Information File
CLAE-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjos de diodos
CMD	Concentração média determinada
CSD	The Cambridge Structural Database
CTX	Cetuximabe
CV	Coeficiente de variação
dCl	Ácido clorídrico deuterado
DDS	Drug delivery system
DiO	Perclorato de 3,3'-dioctadeciloxacarbocianina
DLC	Capacidade de carga
DLE	Eficiência de carga
DLS	Espalhamento de luz dinâmico
DMEM	Dulbecco's modified eagle's medium
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d6	Dimetilsulfóxido deuterado
DP	Desvio padrão
DPR	Desvio padrão relativo
DRX	Difratometria de raios-X
DSC	Calorimetria exploratória diferencial
DTP	Distribuição de tamanho de partícula

EDC	N-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarboiimida
EGFR	Epidermal growth factor receptor
ERO	Espécie reativa de oxigênio
FBS	Soro fetal bovino
FL	Espectroscopia de fluorescência
FTIR	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier
GA	Ácido gálico
HBP	Hydrogen-bonding propensity
HKUST	Hong Kong University of Science and Technology
HPLC	High performance liquid chromatography
IC ₅₀	Concentração inibitória (50% de inibição)
ICH	International Conference on Harmonisation
ICP-OES	Espectrometria de emissão óptica com plasma acoplado indutivamente
IFA	Ingrediente farmacêutico ativo
IgG	Imunoglobulina G
IMDEA	Instituto Madrilenho de Estudos Avançados
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IRMOF	Isorecticular Metal-Organic Framework
IS	Índice de seletividade
LH	Ligação de hidrogênio
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
MEV-FEG	Microscopia eletrônica de varredura com canhão de emissão de campo
MIL	Matériaux de l'Institut Lavoisier
MOF	Metal-Organic Framework
MPM	Metaloproteinase de matriz
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
NHS	N-hidroxissuccinimida
NP	Nanopartículas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PBS	Tampão fosfato salino
PM7	Parametric Method 7
PSA	Antígeno prostático específico

RMN	Ressonância magnética nuclear
RPMI	Roswell park memorial institute 1640 medium
rpm	Rotação por minuto
SIM	Sistema de informação sobre mortalidade
SLF	Sistema de liberação de fármacos
TGA	Termogravimetria
TNM	Tumor nódulo metástase
UiO	Universitetet i Oslo
ULA	Ultra-low attachment
UNESP	Universidade Estadual Paulista
vW	van der Waals
ZIF	Zeolitic Imidazolate Framework

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	26
2 REVISÃO DA LITERATURA	Erro! Indicador não definido.
2.1 CÂNCER DE PRÓSTATA	Erro! Indicador não definido.
2.2 ÁCIDO GÁLICO	Erro! Indicador não definido.
2.3 METAL-ORGANIC FRAMEWORKS COMO SLF	Erro! Indicador não definido.
2.3.1 Zeolitic Imidazolate Framework.....	Erro! Indicador não definido.
2.3.2 MOFs amorfas	Erro! Indicador não definido.
2.4 MODIFICAÇÕES DA SUPERFÍCIE DE SLF.....	Erro! Indicador não definido.
2.5 CETUXIMABE.....	Erro! Indicador não definido.
3 OBJETIVOS	Erro! Indicador não definido.
3.1 OBJETIVO GERAL.....	Erro! Indicador não definido.
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	Erro! Indicador não definido.
4 MATERIAIS E MÉTODOS	Erro! Indicador não definido.
4.1 MATERIAIS	Erro! Indicador não definido.
4.2 MÉTODOS.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.1 Síntese da ZIF-8.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.2 Síntese com GA	Erro! Indicador não definido.
4.2.3 Funcionalização com CTX.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4 Caracterizações físico-químicas	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.1 Difractometria de raios-X de pó (DRX).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.2 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.3 Análises termogravimétrica (TGA) e calorimétrica (DSC).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.4 Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) ..	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.5 Microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.6 Espectroscopia de fluorescência (FL).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.7 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.8 Análise elementar (AE).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.4.9 Análise de fissorção de N ₂	Erro! Indicador não definido.
4.2.5 Estudos <i>in silico</i>	Erro! Indicador não definido.
4.2.5.1 Ancoragem molecular.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.5.2 Análise de polimorfos por propensão de ligações de hidrogênio ..	Erro! Indicador não definido.
4.2.6 Estudos de estabilidade	Erro! Indicador não definido.
4.2.6.1 Estabilidade coloidal.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.6.2 Estabilidade química	Erro! Indicador não definido.
4.2.6.3 Estabilidade estrutural	Erro! Indicador não definido.
4.2.7 Avaliação da eficiência e capacidade de carga do GA	Erro! Indicador não definido.
4.2.7.1 Revalidação do método analítico para quantificação de GA por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjos de diodos (CLAE-DAD).....	Erro! Indicador não definido.
4.2.7.2 Linearidade.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.7.3 Precisão.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.7.3.1 Repetibilidade.....	Erro! Indicador não definido.
4.2.7.3.2 Precisão intermediária	Erro! Indicador não definido.

4.2.8 Ensaio de liberação do GA <i>in vitro</i>	Erro! Indicador não definido.
4.2.9 Ensaio de citotoxicidade/viabilidade celular pelo modelo de cultura de células 2D	Erro! Indicador não definido.
4.2.10 Ensaio de citotoxicidade/viabilidade celular pelo modelo de cultura de células 3D	Erro! Indicador não definido.
4.2.11 Ensaio de internalização celular por citometria de fluxo	Erro! Indicador não definido.
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	Erro! Indicador não definido.
5.1 CARACTERIZAÇÃO DA ZIF-8.....	Erro! Indicador não definido.
5.1.1 Difração de raios-X de pó (DRX)	Erro! Indicador não definido.
5.1.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	Erro! Indicador não definido.
5.1.3 Análises termogravimétrica (TGA) e calorimétrica (DSC)	Erro! Indicador não definido.
5.1.4 Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) .	Erro! Indicador não definido.
5.1.5 Microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	Erro! Indicador não definido.
5.1.6 Análise de fisissorção de N ₂	Erro! Indicador não definido.
5.2 CARACTERIZAÇÃO DA aZIF-GA	Erro! Indicador não definido.
5.2.1 Difração de raios-X de pó (DRX)	Erro! Indicador não definido.
5.2.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	Erro! Indicador não definido.
5.2.3 Análises termogravimétrica (TGA) e calorimétrica (DSC)	Erro! Indicador não definido.
5.2.4 Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) .	Erro! Indicador não definido.
5.2.5 Microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	Erro! Indicador não definido.
5.2.6 Espectroscopia de fluorescência (FL)	Erro! Indicador não definido.
5.2.7 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	Erro! Indicador não definido.
5.2.8 Análise elementar (AE)	Erro! Indicador não definido.
5.2.9 Análise de fisissorção de N ₂	Erro! Indicador não definido.
5.2.10 Estudos <i>in silico</i>	Erro! Indicador não definido.
5.2.10.1 Modelagem molecular	Erro! Indicador não definido.
5.2.10.2 Ancoragem molecular.....	Erro! Indicador não definido.
5.2.10.3 Análise morfológica.....	Erro! Indicador não definido.
5.2.10.4 Propensão de ligações de hidrogênio	Erro! Indicador não definido.
5.3 CARACTERIZAÇÃO DA aZIF-GA/CTX.....	Erro! Indicador não definido.
5.3.1 Difração de raios-X de pó (DRX)	Erro! Indicador não definido.
5.3.2 Espectroscopia vibracional na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).....	Erro! Indicador não definido.
5.3.3 Análises termogravimétrica (TGA) e calorimétrica (DSC)	Erro! Indicador não definido.
5.3.4 Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG) .	Erro! Indicador não definido.
5.3.5 Espectroscopia de fluorescência (FL)	Erro! Indicador não definido.
5.3.6 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).....	Erro! Indicador não definido.
5.3.7 Análise elementar (AE)	Erro! Indicador não definido.
5.3.8 Análise de fisissorção de N ₂	Erro! Indicador não definido.

5.4 ESTUDOS DE ESTABILIDADE	Erro! Indicador não definido.
5.4.1 Estabilidade coloidal	Erro! Indicador não definido.
5.4.2 Estabilidade química	Erro! Indicador não definido.
5.4.3 Estabilidade estrutural.....	Erro! Indicador não definido.
5.5 AVALIAÇÃO DA EFICIÊNCIA E CAPACIDADE DE CARGA DO GA	Erro! Indicador não definido.
5.5.1 Revalidação do método analítico de quantificação de GA por CLAE-DAD em metanol	Erro! Indicador não definido.
5.5.1.1 Linearidade.....	Erro! Indicador não definido.
5.5.1.2 Precisão	Erro! Indicador não definido.
5.5.1.2.1 Repetibilidade.....	Erro! Indicador não definido.
5.5.1.2.2 Precisão Intermediária	Erro! Indicador não definido.
5.5.2 Ensaio de eficiência e capacidade de carga do GA	Erro! Indicador não definido.
5.6 AVALIAÇÃO DA LIBERAÇÃO DO GA <i>IN VITRO</i>	Erro! Indicador não definido.
5.6.1 Revalidação do método analítico de quantificação de GA por CLAE-DAD em PBS	Erro! Indicador não definido.
5.6.1.1 Linearidade.....	Erro! Indicador não definido.
5.6.1.2 Precisão	Erro! Indicador não definido.
5.6.1.2.1 Repetibilidade.....	Erro! Indicador não definido.
5.6.1.2.2 Precisão Intermediária	Erro! Indicador não definido.
5.6.2 Ensaio de liberação do GA <i>in vitro</i>	Erro! Indicador não definido.
5.7 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE/VIABILIDADE CELULAR PELO MODELO DE CULTURA DE CÉLULAS 2D	Erro! Indicador não definido.
5.8 ENSAIO DE CITOTOXICIDADE/VIABILIDADE CELULAR PELO MODELO DE CULTURA DE CÉLULAS 3D	Erro! Indicador não definido.
5.9 ENSAIO DE INTERNALIZAÇÃO CELULAR POR CITOMETRIA DE FLUXO ..	Erro! Indicador não definido.
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
ANEXO.....	Erro! Indicador não definido.

1 INTRODUÇÃO

Um conjunto de mais de 100 doenças, o câncer compartilha como característica comum a divisão celular descontrolável. Sua propriedade expansionista forma uma massa celular chamada de neoplasia ou tumor com a habilidade de infiltrar e se disseminar para outras regiões do corpo (metástase). Um tumor metastático é também conhecido como neoplasia maligna devido sua considerável celeridade de multiplicação, agressividade e habilidade de penetrar tecidos e órgãos vizinhos ou distantes [1].

Dentre os cânceres existentes, o câncer de próstata destaca-se como o segundo tipo mais frequente entre homens. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil avalia-se que o câncer de próstata teve uma incidência de mais de 65 mil novos casos em 2020, ou 29,2 % do total do número de casos de câncer neste mesmo ano [2].

O tratamento do câncer de próstata metastático, na maioria das vezes, utiliza quimioterápicos; contudo, estes possuem muitas limitações, como o desenvolvimento de resistência e o surgimento de inúmeros efeitos colaterais. Desta forma, é de suma importância o desenvolvimento de novas estratégias para avaliação do potencial uso no tratamento como, por exemplo, a associação de fármacos, o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos (SLF) e o uso de compostos baseados em plantas ou produtos naturais, os quais, ao contrário dos fármacos quimioterápicos convencionais, possuem vantagens, como a redução ou eliminação dos efeitos tóxicos para as células não tumorais, além de atuarem no combate do câncer por diversas vias [3].

O ácido gálico (**GA**), um composto polihidroxifenólico natural, é encontrado em uma variedade de plantas e ervas utilizadas na medicina antiga. É também conhecido como ácido 3,4,5-tri-hidroxibenzóico. Seus efeitos benéficos para a saúde são bastante discutidos na literatura, apresentando propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antiviral, antiulcerogênica, antimicrobiana, antifúngica, quimiopreventiva e anticancerígena [4]–[11].

Entretanto, como a maioria dos polifenóis, o **GA** é bastante instável à luz e alguns solventes, principalmente em condições de pH alcalino, além de possuir baixa biodisponibilidade. Embora sua absorção seja rápida, a concentração plasmática máxima alcançada é reduzida [12], [13]. Assim, são necessárias alternativas com o intuito de melhorar estas propriedades físico-químicas desfavoráveis, como o desenvolvimento de SLF, que

contribuem para a melhora da estabilidade, biodisponibilidade, farmacocinética e eficácia terapêutica desta molécula [13], [14].

Dentre os diversos SLF existentes, as redes metal-orgânicas (do inglês *Metal-Organic Frameworks* - MOFs) destacam-se como promissores SLF. As MOFs são uma classe de materiais híbridos porosos sintetizados a partir de íons ou clusters metálicos e ligantes orgânicos, ligados entre si através de ligações de coordenação. Estes sistemas vêm atraindo grande atenção nos últimos anos, devido à sua grande versatilidade de composições (metais, ligantes), e diversidade estrutural (tamanho de poro, topologias), o que possibilita um elevado volume de poros e área de superfície, oferecendo uma elevada capacidade de carga quando comparado com outros SLF. Além disso, permitem a modificação da sua superfície com outros materiais, com o intuito de promover o direcionamento a sítios específicos do organismo, tornando-os ainda mais atraentes como SLF específicos [15]–[22].

As MOFs amorfas ou aMOFs (do inglês *Amorphous Metal-Organic Frameworks* - aMOFs) são uma relativamente recente subclasse de MOFs produzidas de maneira semelhante às MOFs convencionais, com a diferença que, durante ou após o processo de síntese, são amorfizadas [23], [24]. O processo de amorfização pode ser físico ou químico, possuindo vantagens, como a redução da cinética de liberação de fármacos incorporados; e desvantagens, como a redução da porosidade e área superficial específica [24], [25].

Uma outra estratégia recentemente inserida no desenvolvimento de novos SLF é a modificação de superfície pelo emprego do revestimento e/ou funcionalização com diferentes materiais [26]–[30]. As MOFs permitem esta funcionalização, possibilitando o direcionamento seletivo e o reconhecimento por receptores alvos específicos do organismo, a exemplo dos receptores do fator de crescimento epidérmico (do inglês *Epidermal Growth Factor receptor* - EGFR), que são comprovadamente receptores superexpressos na maioria dos cânceres, inclusive no câncer de próstata [31], [32].

A ativação e a superexpressão do receptor EGFR no câncer de próstata tem contribuído para a progressão da doença [33], [34]. A inibição deste receptor pode ser uma ferramenta bastante útil no auxílio do tratamento [35], [36]. O uso do anticorpo monoclonal quimérico do tipo IgG1 cetuximabe (**CTX**) (Erbix[®]) pode contribuir uma vez que o **CTX** se liga seletivamente a domínios extracelulares do EGFR, inibindo a proliferação celular, a angiogênese, a metástase e promovendo a apoptose [34]. Desta forma, a combinação do **CTX**

com outros fármacos antineoplásicos é uma estratégia muito interessante que já é comprovada [34], [37] e a associação com SLF pode potencializar esses benefícios.

Diante disso, este trabalho propõe desenvolver um sistema nanocarreador contendo **GA** incorporado em uma MOF amorfa funcionalizada com **CTX**, de forma a avaliar o sinergismo fármaco-anticorpo no direcionamento e potencialização do tratamento do câncer de próstata.

2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com o exposto, evidenciou-se que o processo de síntese proposto possibilitou a obtenção de uma MOF híbrida amorfa derivada das ZIFs, denominada **aZIF-GA**. O sistema obtido foi devidamente caracterizado, com destaque para a sua alta estabilidade aquosa mesmo após o processo de funcionalização com **CTX**. Sobre o processo de funcionalização, constatou-se principalmente através das técnicas de FTIR, RMN e TGA, que o processo foi efetivo com uma porcentagem de funcionalização de 10,2% sobre a massa total do material final obtido. Os estudos de liberação demonstraram que a liberação foi progressivamente controlada e mais pronunciada em meio de pH mais ácido, evidenciando se tratar de um sistema pH responsivo. Os ensaios de viabilidade celular 2D apresentaram resultados levemente maiores no quesito seletividade para a linhagem celular PC-3, muito embora tenham resultados muito próximos para a linhagem DU-145. Além do mais, a funcionalização com **CTX** proporcionou uma redução considerável no IC₅₀ para todas as linhagens testadas. Os ensaios de viabilidade celular 3D com esferoides de células de DU-145 apresentaram uma redução de 2,61× para os esferoides expostos a **aZIF-GA** e de 8,58× para os expostos a **aZIF-GA/CTX**, quando comparados com o **GA** livre, evidenciando uma potente ação antitumoral dos sistemas funcionalizados com **CTX**, havendo possivelmente um direcionamento aos receptores de EGFR como esperado e demonstrado tanto pelos ensaios 2D quanto pelos ensaios 3D realizados. E por fim, apesar de não haver aparente internalização dos sistemas desenvolvidos, observado por citometria de fluxo, as alterações observadas nas células testadas podem estar relacionadas e serem as principais responsáveis pela morte celular. Desta forma, os resultados evidenciaram a potencial aplicação dos sistemas obtidos no tratamento do câncer de próstata. Como perspectivas, a realização de mais ensaios, a exemplo dos ensaios *in vivo*, pode ser interessante para confirmar a eficácia dos sistemas obtidos, uma vez que infelizmente não foi possível realizar em laboratórios parceiros devido aos problemas gerados pela pandemia de COVID-19.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **O que é o câncer?**. Rio de Janeiro: INCA, 2020. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>>. Acesso em: 18 dez. 2020.

- [2] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estatísticas de câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em: 10 jul. 2021.
- [3] NOBILI, S. *et al.* Natural compounds for cancer treatment and prevention. **Pharmacological Research**, v. 59, n. 6, p. 365–378, 2009.
- [4] AGARWAL, C. *et al.* Gallic acid causes inactivating phosphorylation of cdc25A/cdc25C-cdc2 via ATM-Chk2 activation, leading to cell cycle arrest, and induces apoptosis in human prostate carcinoma DU145 cells. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 5, n. 12, p. 3294–3302, 2006.
- [5] RAINA, K. *et al.* Chemopreventive effects of oral gallic acid feeding on tumor growth and progression in TRAMP mice. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 7, n. 5, p. 1258–1267, 2008.
- [6] MENG, M. Gallic acid suppresses the migration and invasion of PC-3 human prostate cancer cells via inhibition of matrix metalloproteinase-2 and -9 signaling pathways. **Oncology Reports**, v. 26, n. 1, p. 177–184, 2011.
- [7] RUSSELL Jr, L. H. *et al.* Autoxidation of gallic acid induces ROS-dependant death in human prostate cancer LNCaP Cells. **Anticancer Research**, v. 32, n. 5, p. 1595–1602, 2012.
- [8] LIU, K. C. *et al.* Gallic acid provokes DNA damage and suppresses DNA repair gene expression in human prostate cancer PC-3 cells. **Environmental Toxicology**, v. 28, n. 10, p. 579–587, 2013.
- [9] VERMA, S. *et al.* Gallic acid: Molecular rival of cancer. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 35, n. 3, p. 473–485, 2013.
- [10] SUBRAMANIAN, A. P. *et al.* Gallic acid: prospects and molecular mechanisms of its anticancer activity. **RSC Advances**, v. 5, n. 45, p. 35608–35621, 2015.
- [11] FERNANDES, F. H. A. *et al.* Gallic Acid: Review of the methods of determination and quantification. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 46, n. 3, p. 257–265, 2016.
- [12] VOLF, I. *et al.* Thermal stability, antioxidant activity, and photo-oxidation of natural polyphenols. **Chemical Papers**, v. 68, n. 1, p. 121–129, 2014.
- [13] DE CRISTO SOARES ALVES, A. *et al.* Nanoencapsulation of gallic acid and evaluation of its cytotoxicity and antioxidant activity. **Materials Science and Engineering C**, v. 60, p. 126–134, 2016.
- [14] TIWARI, G. *et al.* Drug delivery systems: An updated review. **International Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 2, n. 1, p. 2–11, 2012.
- [15] HORCAJADA, P. *et al.* Porous metal–organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. **Nature Materials**, v. 9, n. 2, p. 172–178, 2010.
- [16] KESKIN, S. *et al.* Biomedical Applications of Metal Organic Frameworks. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 50, n. 4, p. 1799–1812, 2011.
- [17] HORCAJADA, P. *et al.* Metal-organic frameworks in biomedicine. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 2, p. 1232–1268, 2012.
- [18] TAMAMES-TABAR, C. *et al.* MOFs in Pharmaceutical Technology. **Bio-and Bioinspired Nanomaterials**, p. 83–112, 2014.
- [19] LI, S. *et al.* Metal–organic framework composites: from fundamentals to applications. **Nanoscale**, v. 7, n. 17, p. 7482–7501, 2015.
- [20] GAO, X. *et al.* Fabrication of functional hollow microspheres constructed from MOF shells: Promising drug delivery systems with high loading capacity and targeted

- transport. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 1–10, 2016.
- [21] SIMON-YARZA, T. *et al.* The Situation of Metal-Organic Frameworks in Biomedicine. In: DUCHEYNE, P. *et al.* **Comprehensive Biomaterials II**. Amsterdã: Elsevier, 2017. v. 4, cap. 4.38, p. 719–749.
 - [22] WU, M. X. *et al.* Metal-Organic Framework (MOF)-Based Drug/Cargo Delivery and Cancer Therapy. **Advanced Materials**, p. 1–20, 2017.
 - [23] FONSECA, J. *et al.* Metal-organic frameworks (MOFs) beyond crystallinity: amorphous MOFs, MOF liquids and MOF glasses. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 9, n. 17, p. 10562–10611, 2021.
 - [24] BENNETT, T. D. *et al.* Amorphous Metal-Organic Frameworks. **Accounts of Chemical Research**, v. 47, n. 5, p. 1555–1562, 2014.
 - [25] ORELLANA-TAVRA, C. *et al.* Amorphous metal-organic frameworks for drug delivery. **Chemical Communications**, v. 51, n. 73, p. 13878–13881, 2015.
 - [26] AGOSTONI, V. *et al.* A “green” strategy to construct non-covalent, stable and bioactive coatings on porous MOF nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 5, n. 1, p. 1–7, 2015.
 - [27] ZIMPEL, A. *et al.* Imparting Functionality to MOF Nanoparticles by External Surface Selective Covalent Attachment of Polymers. **Chemistry of Materials**, v. 28, n. 10, p. 3318–3326, 2016.
 - [28] LIU, R. *et al.* The preparation of metal-organic frameworks and their biomedical application. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p. 1187–1200, 2016.
 - [29] LÁZARO, I. A. *et al.* Selective Surface PEGylation of UiO-66 Nanoparticles for Enhanced Stability, Cell Uptake, and pH-Responsive Drug Delivery. **Chem**, v. 2, n. 4, p. 561–578, 2017.
 - [30] AZIZI VAHED, T. *et al.* Alginate-coated ZIF-8 metal-organic framework as a green and bioactive platform for controlled drug release, **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 49, p. 570–576, 2019.
 - [31] PARKER, N. *et al.* Folate receptor expression in carcinomas and normal tissues determined by a quantitative radioligand binding assay. **Analytical Biochemistry**, v. 338, n. 2, p. 284–293, 2005.
 - [32] NORMANNO, N. *et al.* Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. **Gene**, v. 366, n. 1, p. 2–16, 2006.
 - [33] DI LORENZO, G. *et al.* Expression of epidermal growth factor receptor correlates with disease relapse and progression to androgen-independence in human prostate cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 8, n. 11, p. 3438–3444, 2002.
 - [34] CATHOMAS, R. *et al.* Efficacy of cetuximab in metastatic castration-resistant prostate cancer might depend on EGFR and PTEN expression: Results from a phase II Trial (SAKK 08/07). **Clinical Cancer Research**, v. 18, n. 21, p. 6049–6057, 2012.
 - [35] PENG, D. *et al.* Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 up-regulates p27KIP1 and induces G1 arrest in prostatic cancer cell line DU145. **Cancer Research**, v. 56, n. 16, p. 3666–3669, 1996.
 - [36] SLOVIN, S. F. *et al.* Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab plus Doxorubicin in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. **Clinical Genitourinary Cancer**, v. 7, n. 3, p. E77-82, 2009.
 - [37] CUNNINGHAM, D. *et al.* Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 4, p. 337–345, 2004.
 - [38] WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global cancer rates could increase by 50%**

- to 15 million by 2020.** Genebra: WHO, 2003. Disponível em: <<https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/>>. Acesso em: 15 jul. 2019.
- [39] INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Tipos de câncer - Câncer de próstata.** Rio de Janeiro: INCA, 2021. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata>>. Acesso em: 10 jul. 2021.
- [40] YIN, M. *et al.* Prevalence of Incidental Prostate Cancer in the General Population: A Study of Healthy Organ Donors. **The Journal of Urology**, v. 179, n. 3, p. 892–895, 2008.
- [41] BELL, K. J. L. *et al.* Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. **International Journal of Cancer**, v. 137, n. 7, p. 1749–1757, 2015.
- [42] MAZHAR, D. Prostate cancer. **Postgraduate Medical Journal**, v. 78, n. 924, p. 590–595, 2002.
- [43] BETIOL, J. C. *et al.* Rastreo do câncer de próstata: Revisão sistemática da literatura sobre as perspectivas mundiais, **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 16, n. 55, 2018.
- [44] WILT, T. J. *et al.* Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 3, p. 203–213, 2012.
- [45] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (Itália). **Strategies for the management of localized prostate cancer: a guide for radiation oncologists.** Vienna: IAEA, 2014. Disponível em: <<https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/Pub1646web-26036235.pdf>>. Acesso em: 15 jul 2021.
- [46] FIGUEIREDO, R. T. *et al.* Câncer de próstata. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 9, s. 1, p. 20–27, 2010.
- [47] BACELAR JÚNIOR, A. J. *et al.* Câncer de Próstata: Métodos de Diagnóstico, Prevenção e Tratamento. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 10, n. 3, p. 40–46, 2015.
- [48] STAMEY, T. A. *et al.* Prostate-Specific Antigen as a Serum Marker for Adenocarcinoma of the Prostate. **New England Journal of Medicine**, v. 317, n. 15, p. 909–916, 1987.
- [49] DIAMANDIS, E. P. *et al.* Nonprostatic sources of prostate-specific antigen. **Urologic Clinics of North America**, v. 24, n. 2, p. 275–282, 1997.
- [50] GALIĆ, J. *et al.* Comparison of digital rectal examination and prostate specific antigen in early detection of prostate cancer. **Collegium Antropologicum**, v. 27, n. 1, p. S61–S66, 2003.
- [51] CATALONA, W. J. *et al.* Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. **The Journal of Urology**, v. 197, n. 2, p. S200–S207, 2017.
- [52] SOBIN, L. H. *et al.* **TNM classification of malignant tumours.** 6. ed. New York: Wiley-Blackwell. UICC International Union Against Cancer, 2009.
- [53] DORNAS, M. C. *et al.* Câncer de Próstata. **Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 7, p. 100–107, 2008.
- [54] SLOVIN, S. F. Immunotherapy in metastatic prostate cancer. **Indian Journal of Urology**, v. 32, n. 4, p. 271–276, 2016.
- [55] BRAWLEY, S. *et al.* Localized Prostate Cancer: Treatment Options. **American Family Physician**, v. 97, n. 12, p. 798–805, 2018.

- [56] BADHANI, B. *et al.* Gallic acid: A versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications. **RSC Advances**, v. 5, n. 35, p. 27540–27557, 2015.
- [57] KAHKESHANI, N. *et al.* Pharmacological effects of gallic acid in health and disease: A mechanistic review. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 22, n. 3, p. 225–237, 2019.
- [58] PUBCHEM (Estados Unidos da América). **Gallic acid**. Bethesda: NIH. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gallic-acid>>. Acesso em: 15 ago. 2019.
- [59] JANG, Y.-G. *et al.* Gallic acid, a phenolic acid, hinders the progression of prostate cancer by inhibition of histone deacetylase 1 and 2 expression. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 84, p. 108444, 2020.
- [60] CHEN, H.-M. *et al.* Gallic acid, a major component of Toona sinensis leaf extracts, contains a ROS-mediated anti-cancer activity in human prostate cancer cells. **Cancer Letters**, v. 286, n. 2, p. 161–171, 2009.
- [61] KAUR, M. *et al.* Gallic acid, an active constituent of grape seed extract, exhibits anti-proliferative, pro-apoptotic and anti-tumorigenic effects against prostate carcinoma xenograft growth in nude mice. **Pharmaceutical Research**, v. 26, n. 9, p. 2133–2140, 2009.
- [62] VELURI, R. *et al.* Fractionation of grape seed extract and identification of gallic acid as one of the major active constituents causing growth inhibition and apoptotic death of DU145 human prostate carcinoma cells. **Carcinogenesis**, v. 27, n. 7, p. 1445–1453, 2006.
- [63] NAGPAL, K. *et al.* Nanoparticle mediated brain targeted delivery of gallic acid: In vivo behavioral and biochemical studies for improved antioxidant and antidepressant-like activity. **Drug Delivery**, v. 19, n. 8, p. 378–391, 2012.
- [64] DORNIANI, D. *et al.* Graphene Oxide-Gallic Acid Nanodelivery System for Cancer Therapy, **Nanoscale Research Letters**, v. 11, n. 1, 2016.
- [65] SHARMA, S. *et al.* Copper-Gallic Acid Nanoscale Metal-Organic Framework for Combined Drug Delivery and Photodynamic Therapy. **ACS Applied Bio Materials**, v. 2, n. 5, p. 2092–2101, 2019.
- [66] LEONG, W. L. *et al.* One-dimensional coordination polymers: Complexity and diversity in structures, properties, and applications. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 2, p. 688–764, 2011.
- [67] CHAKRABORTY, G. *et al.* Two-Dimensional Metal-Organic Framework Materials: Synthesis, Structures, Properties and Applications. **Chemical Reviews**, v. 121, n. 7, p. 3751–3891, 2021.
- [68] WEE, L. H. *et al.* 1D-2D-3D transformation synthesis of hierarchical metal-organic framework adsorbent for multicomponent alkane separation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 2, p. 819–828, 2017.
- [69] ROJAS, S. *et al.* Metal-Organic Frameworks for the Removal of Emerging Organic Contaminants in Water. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 16, p. 8378–8415, 2020.
- [70] BAVYKINA, A. *et al.* Metal-Organic Frameworks in Heterogeneous Catalysis: Recent Progress, New Trends, and Future Perspectives. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 16, p. 8468–8535, 2020.
- [71] LI, H. *et al.* Recent advances in gas storage and separation using metal–organic frameworks. **Materials Today**, v. 21, n. 2, p. 108–121, 2018.
- [72] QIAN, Q. *et al.* MOF-Based Membranes for Gas Separations. **Chemical Reviews**, v. 120, n. 16, p. 8161–8266, 2020.

- [73] KRENO, L. E. *et al.* Metal-Organic Framework Materials as Chemical Sensors. **Chemical Reviews**, v. 112, p. 1105–1125, 2012.
- [74] ZHU, L. *et al.* Design and Property Modulation of Metal-Organic Frameworks with Aggregation-Induced Emission. **ACS Materials Letters**, v. 3, n. 1, p. 77–89, 2021.
- [75] LAWSON, H. D. *et al.* Metal-Organic Frameworks for Drug Delivery: A Design Perspective. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 13, n. 6, p. 7004–7020, 2021.
- [76] FREM, R. C. G. *et al.* MOFs (Metal-Organic Frameworks): A fascinating class of porous inorganic materials. **Química Nova**, v. 41, n. 10, p. 1178–1191, 2018.
- [77] JIAN, M. *et al.* Water-based synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 with high morphology level at room temperature. **RSC Advances**, v. 5, n. 60, p. 48433–48441, 2015.
- [78] SAFAEI, M. *et al.* A review on metal-organic frameworks: Synthesis and applications. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 118, p. 401–425, 2019.
- [79] QUIJIA, C. R. *et al.* Metal-organic frameworks for diagnosis and therapy of infectious diseases. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 47, p. 1–36, 2021.
- [80] HORCAJADA, P. *et al.* Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery. **Angewandte Chemie**, v. 45, n. 36, p. 5974–5978, 2006.
- [81] BELLIDO, E. *et al.* Understanding the colloidal stability of the mesoporous MIL-100(Fe) nanoparticles in physiological media. **Langmuir**, v. 30, n. 20, p. 5911–5920, 2014.
- [82] HIDALGO, T. *et al.* Chitosan-coated mesoporous MIL-100(Fe) nanoparticles as improved bio-compatible oral nanocarriers. **Scientific Reports**, v. 7, n. 43099, p. 1–14, 2017.
- [83] ROJAS, S. *et al.* Toward Understanding Drug Incorporation and Delivery from Biocompatible Metal-Organic Frameworks in View of Cutaneous Administration. **ACS Omega**, v. 3, n. 3, p. 2994–3003, 2018.
- [84] FERNÁNDEZ-PAZ, C. *et al.* Metal-Organic Framework Microsphere Formulation for Pulmonary Administration. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 12, n. 23, p. 25676–25682, 2020.
- [85] BOTET-CARRERAS, A. *et al.* Improving the genistein oral bioavailability via its formulation into the metal-organic framework MIL-100(Fe). **Journal of Materials Chemistry B**, v. 9, n. 9, p. 2233–2239, 2021.
- [86] MALEKI, A. *et al.* The Progress and Prospect of Zeolitic Imidazolate Frameworks in Cancer Therapy, Antibacterial Activity, and Biomineralization. **Advanced Healthcare Materials**, v. 9, n. 2000248, p. 1–42, 2020.
- [87] YANG, J. *et al.* Metal–Organic Frameworks for Biomedical Applications. **Small**, v. 16, n. 1906846, p. 1–24, 2020.
- [88] TAMAMES-TABAR, C. *et al.* Cytotoxicity of nanoscaled metal–organic frameworks. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 2, n. 3, p. 262–271, 2014.
- [89] COSTELLO, L. C. *et al.* The clinical relevance of the metabolism of prostate cancer; zinc and tumor suppression: Connecting the dots. **Molecular Cancer**, v. 5, p. 1–13, 2006.
- [90] CHEN, B. *et al.* Zeolitic imidazolate framework materials: Recent progress in synthesis and applications. **Journal of Materials Chemistry A**, v. 2, n. 40, p. 16811–16831, 2014.
- [91] FENG, S. *et al.* Zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) for drug delivery: A critical review. **Frontiers of Chemical Science and Engineering**, v. 15, n. 2, p. 221–237, 2021.

- [92] PARK, K. S. *et al.* Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 27, p. 10186–10191, 2006.
- [93] LIÉDANA, N. *et al.* CAF@ZIF-8: One-Step Encapsulation of Caffeine in MOF. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 4, n. 9, p. 5016–5021, 2012.
- [94] SUN, C. Y. *et al.* Zeolitic imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle. **Dalton Transactions**, v. 41, n. 23, p. 6906–6909, 2012.
- [95] HAO, J. *et al.* Effects of Zeolite as a Drug Delivery System on Cancer Therapy: A Systematic Review. **Molecules**, v. 26, n. 20, p. 1–33, 2021.
- [96] SAPNIK, A. F. *et al.* Mixed hierarchical local structure in a disordered metal–organic framework. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 1–12, 2021.
- [97] CHAPMAN, K. W. *et al.* Pressure-induced amorphization and porosity modification in a metal-organic framework. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 48, p. 17546–17547, 2009.
- [98] ZHOU, H. *et al.* Amorphous Intermediate Derivative from ZIF-67 and Its Outstanding Electrocatalytic Activity. **Small**, v. 16, n. 2, p. 1–9, 2020.
- [99] BENNETT, T. D. *et al.* Facile mechanosynthesis of amorphous zeolitic imidazolate frameworks. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 37, p. 14546–14549, 2011.
- [100] CAO, S. *et al.* Amorphization of the prototypical zeolitic imidazolate framework ZIF-8 by ball-milling. **Chemical Communications**, v. 48, n. 63, p. 7805–7807, 2012.
- [101] CONRAD, S. *et al.* Controlling Dissolution and Transformation of Zeolitic Imidazolate Frameworks by using Electron-Beam-Induced Amorphization. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 57, n. 41, p. 13592–13597, 2018.
- [102] ZHOU, Y. *et al.* Amorphization of metal-organic framework MOF-5 by electrical discharge. **Plasma Chemistry and Plasma Processing**, v. 31, n. 3, p. 499–506, 2011.
- [103] MA, Q. *et al.* Tuning the Adsorption Selectivity of ZIF-8 by Amorphization. **Chemistry - A European Journal**, v. 26, n. 58, p. 13137–13141, 2020.
- [104] TOMINAKA, S. *et al.* Topochemical conversion of a dense metal-organic framework from a crystalline insulator to an amorphous semiconductor. **Chemical Science**, v. 6, n. 2, p. 1465–1473, 2015.
- [105] LIU, C. *et al.* Amorphous Metal–Organic Framework-Dominated Nanocomposites with Both Compositional and Structural Heterogeneity for Oxygen Evolution. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 59, n. 9, p. 3630–3637, 2020.
- [106] ZHANG, X. *et al.* Catalytic oxidation of toluene using a facile synthesized Ag nanoparticle supported on UiO-66 derivative. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 571, p. 38–47, 2020.
- [107] BENNETT, T. D. *et al.* Structure and properties of an amorphous metal-organic framework. **Physical Review Letters**, v. 104, n. 11, p. 2–5, 2010.
- [108] KEEN, D. A. *et al.* Structural investigations of amorphous metal-organic frameworks formed: Via different routes. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 20, n. 11, p. 7857–7861, 2018.
- [109] ORELLANA-TAVRA, C. *et al.* Biocompatible, Crystalline, and Amorphous Bismuth-Based Metal-Organic Frameworks for Drug Delivery. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 12, n. 5, p. 5633–5641, 2020.
- [110] WU, X. *et al.* Packaging and delivering enzymes by amorphous metal-organic frameworks. **Nature Communications**, v. 10, n. 1, p. 1–8, 2019.
- [111] GINDY, M. E. *et al.* Multifunctional nanoparticles for imaging, delivery and targeting

- in cancer therapy. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 6, n. 8, p. 865–878, 2009.
- [112] BOGART, L. K. *et al.* Nanoparticles for imaging, sensing, and therapeutic intervention. **ACS Nano**, v. 8, n. 4, p. 3107–3122, 2014.
- [113] MCGUIRE, C. V. *et al.* The surface chemistry of metal–organic frameworks. **Chemical Communications**, v. 51, n. 25, p. 5199–5217, 2015.
- [114] TANABE, K. K. *et al.* Postsynthetic modification of metal-organic frameworks - A progress report. **Chemical Society Reviews**, v. 40, n. 2, p. 498–519, 2011.
- [115] COGSWELL, C. F. *et al.* Tuning of Metal-Organic Frameworks by Pre- and Post-synthetic Functionalization for Catalysis and Separations. In: GARCÍA, H.; NAVALÓN, S. **Metal-Organic Frameworks: Applications in Separations and Catalysis**, 1. ed. Weinheim: John Wiley & Sons, Inc., 2018, p. 297–339.
- [116] HERMANSON, G. T. **Bioconjugate Techniques: The Reactions of Bioconjugation**. 3. ed. Amsterdã: Elsevier, 2013. p. 229–258.
- [117] SALCEDO-ABRAIRA, P. *et al.* Redes Metal-Orgánicas: Tipos, síntesis, modificaciones y materiales compuestos. **Anales de Química de la RSEQ**, v. 117, n. 2, p. 92–99, 2021.
- [118] COHEN, S. M. Postsynthetic methods for the functionalization of metal-organic frameworks. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 2, p. 970–1000, 2012.
- [119] QI, X. *et al.* Harnessing surface-functionalized metal-organic frameworks for selective tumor cell capture. **Chemistry of Materials**, v. 29, n. 19, p. 8052–8056, 2017.
- [120] WANG, S. *et al.* General and Direct Method for Preparing Oligonucleotide-Functionalized Metal-Organic Framework Nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 139, n. 29, p. 9827–9830, 2017.
- [121] DEEPAGAN, V. G. *et al.* *In vitro* targeted imaging and delivery of camptothecin using cetuximab-conjugated multifunctional PLGA-ZnS nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 7, n. 4, p. 507–519, 2012.
- [122] HERMANSON, G. T. **Bioconjugate Techniques: Antibody Modification and Conjugation**. 3. ed. Amsterdã: Elsevier, 2013. p. 867–920.
- [123] JANIN-BUSSAT, M.-C. *et al.* Cetuximab Fab and Fc N-Glycan Fast Characterization Using IdeS Digestion and Liquid Chromatography Coupled to Electrospray Ionization Mass Spectrometry. In: BECK, A. **Glycosylation Engineering of Biopharmaceuticals**, 1. ed. Berlin: Springer Nature, 2013, p. 93–113.
- [124] HANCK-SILVA, G. *et al.* A Critical Review of Properties and Analytical/Bioanalytical Methods for Characterization of Cetuximab. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, v. 50, n. 2, p. 125–135, 2020.
- [125] SALOMON, D. S. *et al.* Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 19, n. 3, p. 183–232, 1995.
- [126] PETRILLI, R. *et al.* Cetuximab Immunoliposomes Enhance Delivery of 5-FU to Skin Squamous Carcinoma Cells. **Anti-Cancer Agents in Medical Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 301–308, 2017.
- [127] MILENIC, D. E. *et al.* Cetuximab: preclinical evaluation of a monoclonal antibody targeting EGFR for radioimmunodiagnostic and radioimmunotherapeutic applications. **Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals**, v. 23, n. 5, p. 619–631, 2008.
- [128] DILNAWAZ, F. *et al.* Transferrin-conjugated curcumin-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles induce augmented cellular uptake and apoptosis in K562 cells. **Acta Biomaterialia**, v. 8, n. 2, p. 704–719, 2012.
- [129] CUI, Y. *et al.* Transferrin-conjugated magnetic silica PLGA nanoparticles loaded with

- doxorubicin and paclitaxel for brain glioma treatment. **Biomaterials**, v. 34, n. 33, p. 8511–8520, 2013.
- [130] ALTUNBEK, M. *et al.* Role of modification route for zinc oxide nanoparticles on protein structure and their effects on glioblastoma cells. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 118, n. 2017, p. 271–278, 2018.
- [131] SCHEEREN, L. E. *et al.* Transferrin-conjugated doxorubicin-loaded PLGA nanoparticles with pH-responsive behavior: a synergistic approach for cancer therapy. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 22, n. 3, 2020.
- [132] STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: More modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. **Journal of Molecular Modeling**, v. 19, n. 1, p. 1–32, 2013.
- [133] SCHNEIDMAN-DUHOVNY, D. *et al.* PatchDock and SymmDock: Servers for rigid and symmetric docking. **Nucleic Acids Research**, v. 33, n. suppl. 2, p. 363–367, 2005.
- [134] NAUHA, E.; BERNSTEIN, J. ‘Predicting’ polymorphs of pharmaceuticals using hydrogen bond propensities: Probenecid and its two single-crystal-to-single-crystal phase transitions. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 6, p. 2056–2061, 2015.
- [135] MACRAE, C. F. *et al.* Mercury 4.0: From visualization to analysis, design and prediction. **Journal of Applied Crystallography**, v. 53, p. 226–235, 2020.
- [136] AL-RIMAWI, F.; ODEH, I. Development and validation of an HPLC-UV method for determination of eight phenolic compounds in date palms. **Journal of AOAC International**, v. 98, n. 5, p. 1335–1339, 2015.
- [137] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017**. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. Brasília: ANVISA, 2017. Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2721567/RDC_166_2017_COMP.pdf/d5fb92b3-6c6b-4130-8670-4e3263763401>. Acesso em: 15 jul. 2019.
- [138] INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICAL FOR HUMAN USE (Bélgica). **Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1)**. Bruxelas: ICH, 2005. Disponível em:
<https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>>. Acesso em: 15 jul. 2019.
- [139] ABDU, E. M. *et al.* Gallic acid–PAMAM and gallic acid–phospholipid conjugates, physicochemical characterization and in vivo evaluation. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 23, n. 1, p. 55–66, 2018.
- [140] GERLIER, D. *et al.* Use of MTT colorimetric assay to measure cell activation. **Journal of Immunological Methods**, v. 94, n. 1–2, p. 57–63, 1986.
- [141] JAFARI, S. *et al.* Effects of Post-Synthesis Activation and Relative Humidity on Adsorption Performance of ZIF-8 for Capturing Toluene from a Gas Phase in a Continuous Mode. **Applied Sciences**, v. 8, n. 2, p. 310, 2018.
- [142] BUSTAMANTE, E. L. *et al.* Influence of the solvent in the synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanocrystals at room temperature. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 424, p. 37–43, 2014.
- [143] HE, M. *et al.* Facile synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 from a concentrated aqueous solution. **Microporous Mesoporous Materials**, v. 184, p. 55–60, 2014.
- [144] HADI, A. *et al.* Parametric study on the mixed solvent synthesis of ZIF-8 nano- and

- micro-particles for CO adsorption: A response surface study. **Frontiers of Chemical Science and Engineering**, v. 14, n. 4, p. 579–594, 2020.
- [145] GUO, H. *et al.* Mixed Solvent Method for Improving the Size Uniformity and Cargo-Loading Efficiency of ZIF-8 Nanoparticles. **Langmuir**, v. 37, n. 33, p. 10089–10099, 2021.
- [146] AKHUNDZADEH TEZERJANI, A. *et al.* Different view of solvent effect on the synthesis methods of zeolitic imidazolate framework-8 to tuning the crystal structure and properties. **RSC Advances**, v. 11, n. 32, p. 19914–19923, 2021.
- [147] ORDÓÑEZ, M. J. C. *et al.* Molecular sieving realized with ZIF-8/Matrimid® mixed-matrix membranes. **Journal of Membrane Science**, v. 361, n. 1–2, p. 28–37, 2010.
- [148] LEE, T. *et al.* Thermosensitive structural changes and adsorption properties of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8). **The Journal of Physical Chemistry C**, v. 119, n. 15, p. 8226–8237, 2015.
- [149] ZHANG, Y. *et al.* Influence of the 2-methylimidazole/zinc nitrate hexahydrate molar ratio on the synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 crystals at room temperature. **Scientific Reports**, v. 8, n. 1, p. 1–7, 2018.
- [150] ZHENG, M. *et al.* One-Step Synthesis of Nanoscale Zeolitic Imidazolate Frameworks with High Curcumin Loading for Treatment of Cervical Cancer. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 7, n. 40, p. 22181–22187, 2015.
- [151] HU, M. *et al.* Void Engineering in Metal–Organic Frameworks via Synergistic Etching and Surface Functionalization. **Advanced Functional Materials**, v. 26, n. 32, p. 5827–5834, 2016.
- [152] HIRUN, N. *et al.* Characterization of freeze-dried gallic acid/xyloglucan. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 41, n. 2, p. 194–200, 2015.
- [153] NAZ, S. *et al.* Synthesis of Highly Stable Cobalt Nanomaterial Using Gallic Acid and Its Application in Catalysis. **Advances in Chemistry**, v. 2014, p. 1–6, 2014.
- [154] LAM, P. L. *et al.* Development of formaldehyde-free agar/gelatin microcapsules containing berberine HCl and gallic acid and their topical and oral applications. **Soft Matter**, v. 8, n. 18, p. 5027–5037, 2012.
- [155] MOHAMMED-ZIEGLER, I.; BILLES, F. Vibrational spectroscopic calculations on pyrogallol and gallic acid. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 618, n. 3, p. 259–265, 2002.
- [156] ALBERTI, A. *et al.* Modelling the thermal decomposition of 3,4,5-trihydroxybenzoic acid using ordinary least square regression. **International Food Research Journal**, v. 23, n. 1, p. 30–33, 2016.
- [157] POLEWSKI, K. *et al.* Gallic acid, a natural antioxidant, in aqueous and micellar environment: spectroscopic studies. **Current Topics in Biophysics**, v. 26, n. 2, p. 217–227, 2002.
- [158] TIWARI, A. *et al.* Curcumin encapsulated zeolitic imidazolate frameworks as stimuli responsive drug delivery system and their interaction with biomimetic environment. **Scientific Reports**, v. 7, n. 12598, p. 1–12, out. 2017.
- [159] LÓPEZ-MARTÍNEZ, L. M. *et al.* A ¹H NMR investigation of the interaction between phenolic acids found in mango (*Mangifera indica* cv Ataulfo) and papaya (*Carica papaya* cv Maradol) and 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radicals. **PLoS One**, v. 10, n. 11, p. 1–11, 2015.
- [160] ANWAR, T. *et al.* Modern Tools and Techniques in Computer-Aided Drug Design. In: COUMAR, M. S. **Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design: Fundamentals, Techniques, Resources and Applications**. Amsterdã: Elsevier, 2021.

cap. 1, p. 1–30.

- [161] RAMASWAMY, A. *et al.* Biomolecular Talks-Part 1: A Theoretical Revisit on Molecular Modeling and Docking Approaches. In: COUMAR, M. S. **Molecular Docking for Computer-Aided Drug Design: Fundamentals, Techniques, Resources and Applications**. Amsterdã: Elsevier, 2021. cap. 2, p. 31–55.
- [162] SILAKARI, P. K.; SINGH, O. **Concepts and Experimental Protocols of Modelling and Informatics in Drug Design**. 1. ed. Amsterdã: Elsevier, 2021.
- [163] FELDBLUM, E. S.; ARKIN, I. T. Strength of a bifurcated H bond. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 11, p. 4085–4090, 2014.
- [164] OKABE, N. *et al.* Gallic acid monohydrate. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 57, n. 8, p. o764–o766, 2001.
- [165] ZHAO, J. *et al.* Gallic acid. **Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online**, v. 67, n. 2, 2011.
- [166] FOKOUE, H. *et al.* Há algo novo no reconhecimento molecular aplicado à química medicinal? **Química Nova**, v. 43, n. 1, p. 78–89, 2020.
- [167] ROWLAND, R. S.; TAYLOR, R. Intermolecular nonbonded contact distances in organic crystal structures: Comparison with distances expected from van der Waals Radii. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 100, n. 18, p. 7384–7391, 1996.
- [168] BONDI, A. van der Waals Volumes and Radii. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 68, n. 3, p. 441–451, 1964.
- [169] HEALY, C. *et al.* The thermal stability of metal-organic frameworks. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 419, p. 213388, 2020.
- [170] CARRILLO-CARRIÓN, C. *et al.* Aqueous Stable Gold Nanostar/ZIF-8 Nanocomposites for Light-Triggered Release of Active Cargo Inside Living Cells. **Angewandte Chemie**, v. 131, n. 21, p. 7152–7156, 2019.
- [171] BUMSTEAD, A. M. *et al.* Investigating the melting behaviour of polymorphic zeolitic imidazolate frameworks. **CrystEngComm**, v. 22, n. 21, p. 3627–3637, 2020.
- [172] ASHWORTH, C. Characterizing amorphous MOFs. **Nature Reviews Chemistry**, v. 5, n. 5, p. 298–298, 2021.
- [173] TREVIZAN L. N. F. *et al.* Anti-EGFR liquid crystalline nanodispersions for docetaxel delivery: Formulation, characterization and cytotoxicity in cancer cells. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 613, p. 1–12, 2021.
- [174] BAJAJ, S. *et al.* Stability testing of pharmaceutical products. **Journal of Applied Pharmaceutical Sciences**, v. 2, n. 3, p. 129–138, 2012.
- [175] SCHREYER, M. *et al.* Simultaneous determination of several crystal structures from powder mixtures: The combination of powder X-ray diffraction, band-target entropy minimization and Rietveld methods. **Journal of Applied Crystallography**, v. 47, n. 2, p. 659–667, 2014.
- [176] TORDJMAN, I. *et al.* Structure Cristalline du Monophosphate de Zinc-Potassium: $\text{Zn}_2\text{KH}(\text{PO}_4)_2 \cdot \frac{5}{2}\text{H}_2\text{O}$. **Acta Crystallographica Section B: Structural Science**, v. 31, n. 4, p. 1143–1148, 1975.
- [177] HUANG, J. *et al.* Metal organic framework-coated gold nanorod as an on-demand drug delivery platform for chemo-photothermal cancer therapy. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 1–13, 2021.
- [178] TIAN, Z. *et al.* Metal-Organic Framework/Graphene Quantum Dot Nanoparticles Used for Synergistic Chemo- and Photothermal Therapy. **ACS Omega**, v. 2, n. 3, p. 1249–1258, 2017.
- [179] SHI, L. *et al.* In Situ Biomimetic Mineralization on ZIF-8 for Smart Drug Delivery.

- ACS Biomaterials Science & Engineering**, v. 6, n. 8, p. 4595–4603, 2020.
- [180] BI, J. *et al.* Synthesis of Folic Acid-Modified DOX@ZIF-8 Nanoparticles for Targeted Therapy of Liver Cancer. **Journal of Nanomaterials**, v. 2018, p. 2–7, 2018.
- [181] LI, S. *et al.* Tailored synthesis of hollow MOF/polydopamine Janus nanoparticles for synergistic multi-drug chemo-photothermal therapy. **Chemical Engineering Journal**, v. 378, n. 122175, 2019.
- [182] ZHANG, H. *et al.* Rational Design of Metal Organic Framework Nanocarrier-Based Codelivery System of Doxorubicin Hydrochloride/Verapamil Hydrochloride for Overcoming Multidrug Resistance with Efficient Targeted Cancer Therapy. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 9, n. 23, p. 19687–19697, 2017.
- [183] CHU, H. *et al.* Biodegradable iron-doped ZIF-8 based nanotherapeutic system with synergistic chemodynamic/photothermal/chemo-therapy. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 628, n. 127388, 2021.
- [184] SOOMRO, N. A. *et al.* Natural drug phycion encapsulated zeolitic imidazolate framework, and their application as antimicrobial agent. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 182, n. 110364, 2019.
- [185] XU, M. *et al.* Rationally designed rapamycin-encapsulated ZIF-8 nanosystem for overcoming chemotherapy resistance. **Biomaterials**, v. 258, n. 120308, 2020.
- [186] ZHANG, H. *et al.* A Versatile Prodrug Strategy to In Situ Encapsulate Drugs in MOF Nanocarriers: A Case of Cytarabine-IR820 Prodrug Encapsulated ZIF-8 toward Chemo-Photothermal Therapy. **Advanced Functional Materials**, v. 28, n. 35, p. 1–10, 2018.
- [187] LIU, Y. *et al.* Hyaluronic acid-coated ZIF-8 for the treatment of pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 155, p. 103–109, 2020.
- [188] CHEN, X. *et al.* MOF Nanoparticles with Encapsulated Autophagy Inhibitor in Controlled Drug Delivery System for Antitumor. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 10, n. 3, p. 2328–2337, 2018.
- [189] TABOSA, A. É. G. A. *et al.* Prolonged Release of Anti-Retroviral Efavirenz From System Using ZIF-8 as Carrier. **Current HIV Research**, v. 18, n. 6, p. 396–404, 2020.
- [190] GANDARA-LOE, J. *et al.* Metal-Organic Frameworks as Drug Delivery Platforms for Ocular Therapeutics. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 11, n. 2, p. 1924–1931, 2019.
- [191] DA COSTA, P. J. C. Avaliação in vitro da lioequivalência de formulações farmacêuticas, **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 2, p. 141–153, 2002.
- [192] LIU, Y. *et al.* Encapsulation and controlled release of fragrances from functionalized porous metal–organic frameworks. **AIChE Journal**, v. 65, n. 2, p. 491–499, 2019.
- [193] PAPADOPOULOU, V. *et al.* On the use of the Weibull function for the discernment of drug release mechanisms. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 309, n. 1-2, p. 44-50, 2006.
- [194] KERN, M. *et al.* Limited stability in cell culture medium and hydrogen peroxide formation affect the growth inhibitory properties of delphinidin and its degradation product gallic acid. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 51, n. 9, p. 1163–1172, 2007.
- [195] CIRILLO, G. *et al.* Biological activity of a gallic acid-gelatin conjugate. **Biomacromolecules**, v. 11, n. 12, p. 3309–3315, 2010.
- [196] ZENG, M. *et al.* Gallic Acid Inhibits Bladder Cancer T24 Cell Progression Through

- Mitochondrial Dysfunction and PI3K/Akt/NF- κ B Signaling Suppression. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1–17, 2020.
- [197] DHANYAKRISHNAN, R. *et al.* Morphological and molecular effects of phenolic extract from coconut kernel on human prostate cancer cell growth in vitro. **Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism**, v. 11, n. 1, p. 21–36, 2018.
- [198] KOTA, D. *et al.* Low doses of zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles alter the actin organization and contractility of vascular smooth muscle cells. **Journal of Hazardous Materials**, v. 414, p. 1–13, 2021.