



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica

MARIANE DIAS VENTURELLI

**NANOPARTÍCULAS DE MOF REVESTIDAS COM QUITOSANA E
CICLODEXTRINA COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO**

Araraquara, SP
2023

MARIANE DIAS VENTURELLI

**NANOPARTÍCULAS DE MOF REVESTIDAS COM QUITOSANA E
CICLODEXTRINA COMO SISTEMA DE LIBERAÇÃO DE FÁRMACO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientadora: Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci Favorin

Coorientadora: Dra. Marina Paiva Abuçafy

**Araraquara, SP
2023**

V468n Venturelli, Mariane Dias.
Nanopartículas de MOF revestidas com quitosana e
ciclodextrina como sistema de liberação de fármaco / Mariane Dias
Venturelli. – Araraquara: [s.n.], 2023.
37 f. : il.

Orientadora: Leila Aparecida Chiavacci Favorin.
Coorientadora: Marina Paiva Abuçafy.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação – Farmácia
Bioquímica) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”. Faculdade de Ciências Farmacêuticas.

1. MOF MIL-100 (Fe). 2. Quitosana. 3. Ciclodextrina. I. Favorin,
Leila Aparecida Chiavacci, orient. II. Abuçafy, Marina Paiva,
coorient. III. Título.

Dedicatória

Dedico este trabalho de conclusão de curso a todos que me ajudaram ao longo da graduação, que me apoiaram e me deram forças para continuar e crescer, obrigada.

*“Não é a força, mas a constância dos bons resultados que conduz os homens à
felicidade.”*

Friedrich Nietzsche

Agradecimentos

Agradeço à minha família pela ajuda e pelo esforço, pelo apoio a todo momento e pela paciência em me ajudar, Pai e Mãe, Daniel e Adriana, vocês são o foco e a tenacidade, com os quais sempre pude contar.

Às minhas amigas, Stephanie, Ingrid, Juliana, muito obrigada por tudo, pelas risadas, bons momentos, comidinhas, alegrias, companhia, choros, vocês me ajudaram a vencer barreiras, adquirir conhecimento, novas experiências e espero que isto tenha sido mútuo, que seja para sempre.

Ao meu noivo, Luís Gabriel, obrigada por sempre estar comigo, ser paciente, me auxiliar e me apoiar em todas as decisões.

À minha orientadora e coorientadora, Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci Favorin e a Dra. Marina Paiva Abuçafy, agradeço pela confiança, pelos ensinamentos, por toda e principalmente pela paciência e aprendizado.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP – Araraquara (FCFAR), obrigada por todo o suporte, ótimos profissionais e estrutura oferecidos ao longo da graduação.

À FAPESP agradeço pelo apoio financeiro com bolsa, processo nº 2019/26748-8, a qual permitiu a realização deste trabalho.

Resumo

As MOFs (Metal-Organic Frameworks) são estruturas cristalinas formadas por ligações coordenadas entre metais e ligantes orgânicos que apresentam alta porosidade e a possibilidade de modificar os seus componentes, variando assim os tamanhos dos poros e estruturas. Principalmente devido à alta porosidade, as MOFs apresentam aplicabilidade na área farmacêutica sendo utilizadas para carrear o princípio ativo e promover uma liberação adequada através dos poros, com capacidade de comportar maior quantidade de fármaco e moléculas maiores. Contudo, apesar das vantagens descritas, algumas MOF possuem um empecilho em relação ao meio fisiológico, podendo ser instável, ocasionando agregação ou desestruturação das partículas, perdendo a função do sistema de liberar o fármaco de forma modificada. Porém, para modificar este cenário tem-se a proposta de modificar a estrutura externamente, por meio da adição de compostos, os quais tem como função garantir a estabilidade da partícula. Dessa forma, o objetivo desse trabalho é realizar o recobrimento da MOF MIL-100 (Fe) com a ciclodextrina e a quitosana otimizando a estabilidade das nanopartículas em meio biológico para futura aplicação como sistema de liberação modificada de fármacos. Foi realizado a síntese da MOF MIL-100 (Fe) e, em seguida, foi feito um estudo de recobrimento da MOF MIL-100 (Fe) com a quitosana e ciclodextrina, e posterior incorporação do fármaco. Os resultados mostram que houve o recobrimento com a quitosana, sem modificar a estrutura cristalina da MOF e ainda mantendo as bandas principais da espectroscopia na região do infravermelho, ou seja, sem alterar as ligações químicas do material previamente sintetizado. O estudo do recobrimento com a ciclodextrina, no entanto, mostrou que houve alteração na estrutura cristalina da MOF. Ademais, realizou-se a incorporação do fármaco 5-Fluorouracil, nas nanopartículas de MOF MIL-100 (Fe) pura, e recobertas com quitosana e ciclodextrina, os meios utilizados foram água e etanol, sendo a água o meio em que a incorporação foi mais favorável. Em comparação com a MOF MIL-100 (Fe) pura, a MOF MIL-100 (Fe) recoberta com quitosana e ciclodextrina incorporaram uma menor quantidade de fármaco.

Palavras-chave: MOF MIL-100 (Fe); quitosana; ciclodextrina.

Abstract

MOFs (Metal-Organic Frameworks) are crystalline nanostructures formed by coordinated bonds between metals and organic ligands that have high porosity, large surface areas, the possibility of varying pore sizes and their structures, chemical and thermal stability. In addition, MOFs can be applied in the pharmaceutical area, favoring some physicochemical characteristics of the incorporated drug, such as permeability, solubility and better bioavailability, they are used to carry the active ingredient and promote an adequate release through the pores, with the ability to contain a greater amount of drug and larger molecules. However, despite the advantages described, MOF nanoparticles have an obstacle in relation to the physiological environment, as in certain concentrations they can be destabilized, causing inefficiency and inefficiency, preventing drug release and promoting particle aggregation. However, to modify this scenario, there is the proposal to modify the structure externally, through the addition of compounds, which have the function of helping the transport in tissues and means that the nanostructure can be destabilized. Thus, the objective of this work is to perform the coating of MOF MIL-100 (Fe) with cyclodextrin and chitosan, optimizing the stability of the nanoparticles in biological media for future application as a modified drug delivery system. At this stage of the work, MOF MIL-100 (Fe) was synthesized using the “one-pot” method and the preparation of MIL capsules by spray drying followed by characterization to confirm its structure. Then, a study of the coating of MOF MIL-100 with chitosan was carried out. The results show that the coating was performed successfully, without modifying the MOF MIL-100 (Fe) crystal structure and still maintaining the infrared spectroscopy, that is, without changing the chemical bonds of the previously synthesized material, with a particle size of 80nm. After selecting the best results, they were used to coat the MOF with cyclodextrin, the infrared spectroscopy was assertive, but the XRD result showed an amorphous particle. In addition, the drug 5-Fluorouracil was incorporated into pure MOF MIL-100 (Fe) nanoparticles, and covered with chitosan and cyclodextrin. more favorable. Compared to pure MOF MIL-100 (Fe), MOF MIL-100 (Fe) coated with chitosan and cyclodextrin incorporated a smaller amount of drug, and the incorporation profile of CS was greater than that of CD. Furthermore, comparing the media, the incorporation made in ethanol was not satisfactory and showed low yield.

Keywords: MOF MIL-100 (Fe); chitosan; cyclodextrin.

Lista de figuras

Figura 1: Esquema de uma estrutura reticular metalorgânica cubica.....	10
Figura 2: representação das MOFs de primeira, segunda, terceira e quarta geração, em que G representa o íon hóspede.....	12
Figura 3: Estrutura química da quitosana.....	14
Figura 4: Representação esquemática da α -CD (a.), β -CD (b.) e γ -CD (c.).....	15
Figura 5: Estrutura do MIL-100 (Fe).....	18
Figura 6: Esquema de uma cápsula de MOF MIL-100.....	19
Figura 7: Representação esquemática de uma partícula de MOF revestida com ciclodextrina.....	20
Figura 8: Difratoograma de raios-X das nanopartículas MIL-100.....	21
Figura 9: Difratoograma de raios-X da MIL-100 (preto) e MIL-100@quitosana (vermelho).....	22
Figura 10: Espectroscopia na região do infravermelho da MIL-100 (azul), quitosana (vermelho) e MIL-100@quitosana (preto).....	23
Figura 11: Espectroscopia na região do infravermelho do MOF MIL-100 (preto), ciclodextrina (azul) e MOF MIL 100-(Fe)-CD (vermelho)	24
Figura 12: Difração de raio X do MOF MIL-100-(Fe) (vermelho) e MOF MIL-100-(Fe) recoberto por ciclodextrina (preto).....	25
Figura 13: Difração de raio X da MOF MIL-100-(Fe) recoberto por ciclodextrina (roxo) e ciclodextrina pura (verde).....	26
Figura 14: Gráfico representativo de curva de calibração do fármaco 5-Fluorouracil em água (laranja) e em etanol (amarelo).....	26
Figura 15: Comparativo do espectro das soluções de 5-FU (Passos, R. A., 2011)	28
Figura 16: Incorporação do 5-Fu nos sorventes: MOF MIL-100-(Fe), MOF MIL-100-(Fe) recoberto com ciclodextrina e MOF MIL-100-(Fe) recoberto com quitosana em água (laranja) e em etanol (amarelo).....	29

Sumário

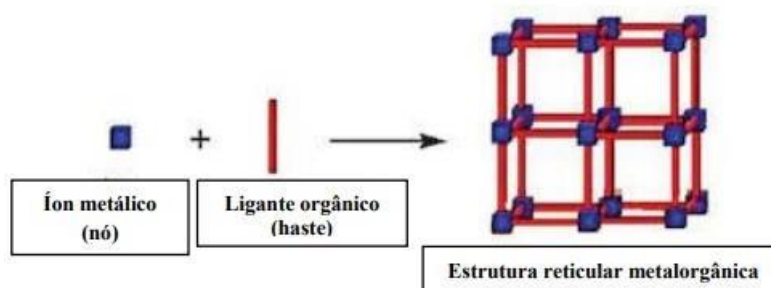
1	Introdução.....	10
2	Objetivo	17
3	Metodologia	18
3.1	Síntese da MOF MIL-100 (Fe).....	18
3.2	Revestimento das nanopartículas com quitosana	19
3.3	Revestimento das nanopartículas com a gama ciclodextrina	19
3.4	Métodos de Caracterização	20
3.5	Resultados e Discussão	21
4	Conclusão.....	32
	Referências	33

1 Introdução

As redes metalorgânicas (MOFs – *Metal-Organic Frameworks*) são materiais altamente cristalinos preparados através do auto arranjo de íons metálicos com ligantes orgânicos que produzem uma rede cristalina, sendo que o tipo de ligação é majoritariamente covalente, ácido-base de Lewis (Robin; Fromm, 2006). As MOFs têm atraído atenção considerável ao longo da última década, devido à sua preparação relativamente fácil, alta porosidade (em grande maioria), grandes áreas superficiais, densidade baixa, a possibilidade de variar o tamanho dos poros e as estruturas tridimensionais, e a estabilidade química e térmica. O que as torna uma alternativa promissora quando comparada com outros materiais transportadores de fármacos descritos na literatura (Keskin; Kizilel, 2011; Abuçafy *et al*, 2022).

As MOFs podem ser aplicadas no armazenamento de compostos, como oxigênio, dióxido de carbono, metano e água, técnicas antifraude e falsificação, com o uso do Espectro Raman, sensores químicos, catálises, ou como carreadores de princípios ativos, em que a molécula fica acondicionada no interior da MOF. Nesta função, de *delivery*, as redes metalorgânicas podem favorecer determinadas características dos fármacos, biomateriais, contrastes, entre outros, como permeabilidade, solubilidade e biodisponibilidade, propriedades físico-químicas, visto que, englobam a molécula protegendo do meio externo (Ma; Moulton, 2011). Na imagem 1 é possível compreender como o interior de uma rede metalorgânica é estruturada.

Figura 1: Esquema de uma estrutura reticular metalorgânica cubica



Fonte: Silva (2019).

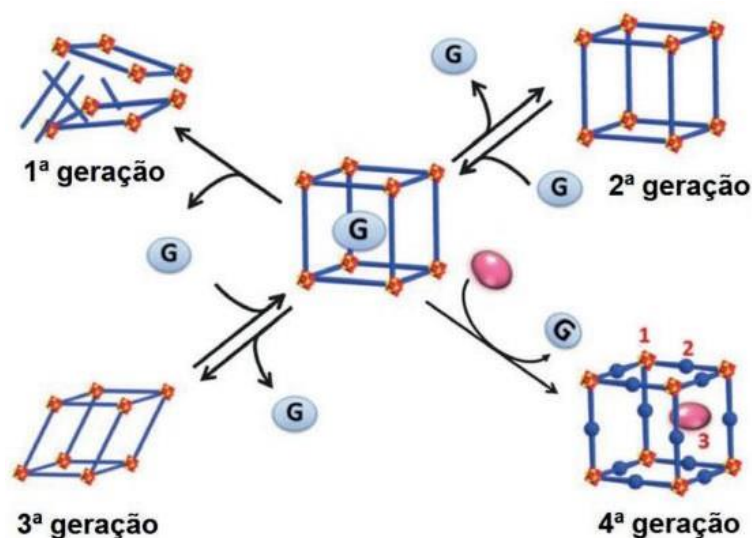
Para a formação das MOFs é necessário a presença de um íon metálico e um

ligante orgânico, que através de ligações covalentes formam estruturas cristalinas. O arranjo final, disposição e ordem da partícula é definido pelas propriedades químicas do metal e dos grupos funcionais no ligante, dentre eles os compostos utilizados na reação, como fósforo, oxigênio, enxofre, estruturas com mais de um grupo funcional, amida, amina, ácido carboxílico, álcool, éter, éster, sulfonatos, entre outros. Os grupamentos, influenciam diretamente na organização das partículas, corroborando para a configuração desta. (Frem *et al*, 2018)

Além dos metais utilizados, durante a reação é importante escolher corretamente os reagentes e solventes, pois podem impactar na formação tridimensional da estrutura da partícula e na formação de uma MOF cuja estrutura seja consolidada, interferindo na organização final das partículas, topologia e geometria (Silva, 2019). Isto, influencia, consequentemente na distância entre o ligante e o íon metálico, alterando a coordenação, funcionalidade e expansão da estrutura (Agostini, 2015).

Ao final da reação, com a diversa possibilidade de reagentes, solventes e metais e ligantes, pode-se obter MOFs com diferentes características, e estas são classificadas em quatro tipos: primeira geração, segunda geração, terceira geração e quarta geração. A MOF de primeira geração possui uma estrutura combalida, com somente um íon metálico em sua disposição, ou seja, esta entra em colapso após uso, a de segunda geração possui uma estrutura diferente da primeira, são mais rígidas com porosidade contínua, as de terceira geração apresentam flexibilidade como propriedade principal, e são conhecidas como MOFs dinâmicas, e as de quarta geração podem ser mudadas após sua síntese sem alteração da topografia (Frem *et al*, 2018).

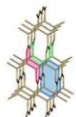
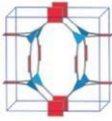
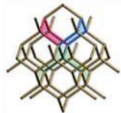
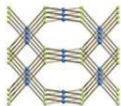
Figura 2: Representação das MOFs de primeira, segunda, terceira e quarta geração, em que G representa o íon hóspede



Fonte: Frem *et al.* (2018).

A forma geométrica da rede metalorgânica será diferente de acordo com os fatores determinantes citados acima, e na tabela 1, podemos identificar as diferenças entre estes.

Tabela 1: Exemplos de topologias comuns e representação da forma da MOF

NC vértices	Forma das <i>SBU</i> s		Rede (código)	Exemplo	Ref.	Representação
3	Triângulo	Triângulo	SrSi ₂ (srs)	[CuL(DMF)(py)] ^a	54	
3	Triângulo	Triângulo	ThSi ₂ (ths)	[(ZnI ₂) ₃ (TPT) ₂] ^b	55	
3,4	Triângulo	quadrado	Pt ₃ O ₄ (pto)	MOF-388	57	
4	Quadrado	quadrado	<i>square lattice</i> (sql)	MOF-118	58	
4	Tetraedro	Tetraedro	<i>diamond</i> (dia)	[CuC(C ₆ H ₄ -CN) ₄] ^c	35	
4,4	Quadrado	Tetraedro	PtS (pts)	[Cu ₂ L'(H ₂ O) ₂] ^c	59	
6	Octaedro	Octaedro	<i>primitive cubic</i> (pcu)	MOF-5	44	

Fonte: Frem *et al.* (2018)

Com isto, observa-se a importância da MOF no ramo científico, com as diversas possibilidades de uso e propriedades favoráveis. No entanto, apesar de todas as vantagens, as MOFs apresentam um desafio pertinente ao seu desempenho, o qual está relacionado às concentrações em meio fisiológico. Sua estabilidade pode ser alterada quando encontrada em altas concentrações em soluções miméticas ao organismo, promovendo uma ineficácia e ineficiência na liberação do princípio ativo. Isto acontece devido à facilidade de agregação das nanopartículas. (Horcajada, 2007)

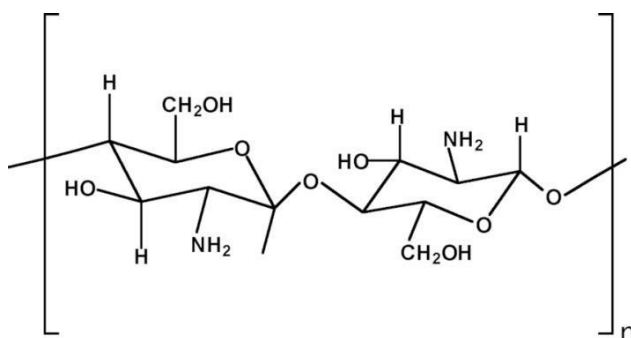
Com o objetivo de superar essas adversidades, pesquisadores têm desenvolvido materiais capazes de recobrir esses nanocarreadores, cuja função é aumentar a estabilidade em meios biológicos. Dentre os materiais utilizados para o recobrimento dos nanocarreadores existem CD (ciclodextrina), PEG (polietilenoglicol) e quitosana (CS), entre outros. (Cutrone; Casas-Solvas; Vargas-Berenguel, 2017; Stjern *et al.*, 2017) Sendo que os materiais que apresentam melhores resultados de recobrimento e desta forma, foram escolhidos para a encapsulação são a quitosana (CS) e a ciclodextrina (CD), ambos apresentam características positivas semelhantes após o recobrimento.

Em estudos, o polietilenoglicol mostrou características desfavoráveis em relação ao recobrimento das cápsulas, sua molécula é menor, comparada a CD, CS, e aos poros do MOF MIL-100 (Fe), desta forma, ao realizar o recobrimento o PEG acabou por ser interiorizado, fazendo com que a nanopartícula perdesse cerca de 10% da capacidade de encapsulação de outras moléculas, além de que, ele não promove a liberação controlada do fármaco, em um período de 5 horas, a nanopartícula teve 80% do seu conteúdo inicial liberado em meio tampão fosfato-salino (PBS). (Aykaç *et al.*, 2015)

A quitosana é um polímero proveniente da quitina, que é um polissacarídeo linear natural sintetizado por vários tipos de organismos vivos, plantas e animais, majoritariamente encontradas no exoesqueleto de organismos marinhos, sendo que sua função é de reforço à estrutura. A estrutura da quitosana, representada na Figura 1, é formada por glucosamina β (1 $\rightarrow$ 4) e N-acetil-glucosamina, representando a família dos glicosaminoglicanos, responsáveis por possuírem atividade biológica,

como atividade antimicrobiana, efeito analgésico e aceleração da cicatrização (Santos, 2015). Ademais, a quitosana apresenta outras características positivas para o recobrindo do MOF MIL-100 (Fe), ela é biocompatível, não tóxica, é mucoadesiva, apresenta baixa imunogenicidade e é biodegradável, além de suas características físico-químicas, como ser uma base fraca. (Ibrahim *et al.*, 2020).

Figura 3: Estrutura química da quitosana



Fonte: Assis; Silva (2005)

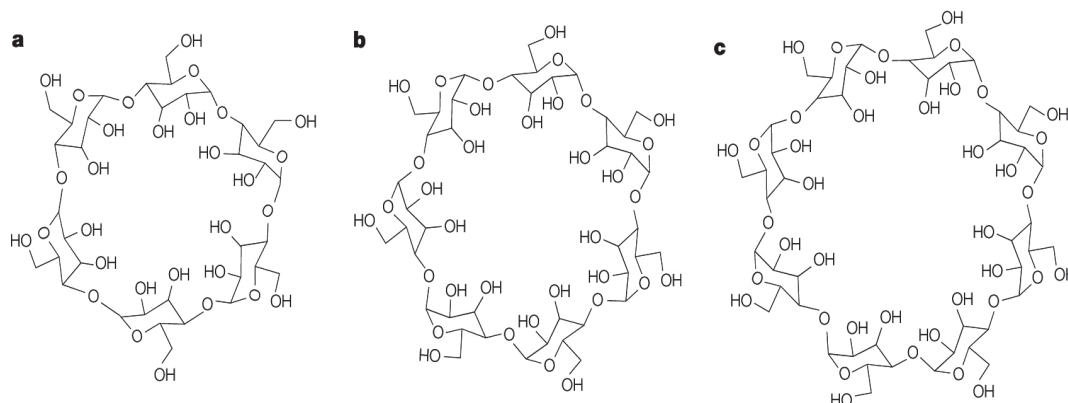
Desta maneira, a quitosana é um material promissor para o recobrimento das cápsulas de MOF, visto que apresenta uma seletividade em relação ao pH do meio, promovendo a dissolução das mesmas em pH ácido, devido a protonação do grupamento amino (NH₂), o que pode levar à uma vetorização dos sistemas de carregamento de fármacos com ação anticancerígena, uma vez que as células cancerígenas apresentam pH extracelular levemente mais ácido, devido a glicólise que é responsável pela produção de prótons aumentando a carga ácida da molécula de câncer e consequentemente reduzindo o pH, que as células saudáveis. (Azevedo, 2019; Silva; Santos; Ferreira, 2006; Ameloot, 2011; Tang *et al.*, 2017, Chen *et al.*, 2012)

Além disso, estudos anteriores relatam que após o recobrimento da MOF com quitosana, a cristalinidade e a porosidade do material foram mantidas, o que é muito importante para não interferir no perfil de liberação controlada do fármaco. (Brannon-Peppas; Blanchette, 2012; Hidalgo *et al.*, 2017).

Outro material que vem sendo muito utilizado para modificar a superfície das MOFs, assegurando maior estabilidade para elas, é a ciclodextrina. Ciclodextrina (CD) é um polímero cíclico composto por 6, 7 e 8 unidades de glicose, ligadas por ligações α (1-4), formando a alfa (α -CD), a beta (β -CD), e a gama (γ -CD), respectivamente,

como exibe a Figura 2. A CD possui um arranjo tridimensional que forma uma estrutura semelhante a um cone, sendo que a parte de fora é composta por hidroxilas (OH), conferindo características hidrofílicas a molécula, enquanto o interior é apolar devido à presença dos anéis (C-H)(Oliveira *et al.*, 2009; Drunkler *et al.*, 1999; Venturini *et al.*, 2008).

Figura 4. Representação esquemática da α -CD (a.), β -CD (b.) e γ -CD (c.)



Fonte: Davis; Brewster (2004).

Segundo relatos da literatura, a utilização da CD para recobrir a MOF não obstrui os poros da mesma, ou seja, permite que a incorporação do fármaco e também permite que ele seja liberado, além disso, tem como função melhorar as características da MOF, proteção frente ao sistema imune, melhoria de biodisponibilidade e farmacocinética do fármaco e (aumentando permanência na circulação sanguínea por mais tempo). Além disso, também pode ser utilizado para imageamento com a conjugação de moléculas fluorescentes, já que a CD é capaz de possuir moléculas alvo. (Aykaç *et al.*, 2015; Qiu *et al.*, 2020)

Pesquisas feitas com a CD recobrindo a nanoMOF MIL-100 (Fe) apresentaram resultados promissores, devido a serem mais volumosas que os poros presentes na estrutura do nanoMOF, cerca de 15,4 x 7,9 vs. 5,6 e 8,6 Å, e o fosfato presente nas CDs interagirem fortemente com os ácidos de Lewis na superfície da MOF (Aykaç *et al.*, 2015). Ademais, os resultados apresentados apontam melhoras na estabilidade da MOF, já que estes agregam em solução aquosa e podem chegar a 500nm, enquanto, com o recobrimento da CD, há apenas uma alteração de 4% no diâmetro. Em questão a liberação de fármacos, houve apenas uma perda de 2,9% do fármaco, azidotimidina, AZT, durante a encapsulação com a MOF-CD e a sua liberação foi prolongada com sucesso devido a interação do fármaco com a CD, isso quando em

comparação da quantidade liberada de fármaco durante um mesmo período de tempo, nas MOFs que não possuíam a CD liberação foi de 83%, enquanto as com CD liberaram 72%, esse aumento no controle da liberação indica que quanto mais a molécula do fármaco interagir com a CD, mais controlada será a liberação. (Aykaç *et al.*, 2017; Cutrone *et al.*, 2019; Agostini *et al.*, 2015)

2 Objetivo

O objetivo deste trabalho foi realizar o revestimento de nanopartículas de MOF MIL-100 (a base de ferro e ácido trimésico) com quitosana e ciclodextrina, e incorporação de fármaco 5-FU.

3 Metodologia

E para alcançar o objetivo proposto, a parte experimental foi dividida em quatro partes:

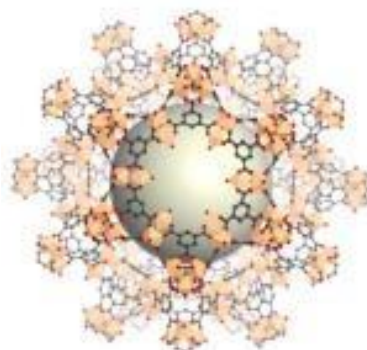
- 1) Síntese das nanopartículas MIL-100 (Fe);
- 2) Revestimento das nanopartículas com a quitosana;
- 3) Revestimento das nanopartículas com a ciclodextrina;
- 4) Caracterização das nanopartículas de MOF antes e depois dos revestimentos.

3.1 Síntese da MOF MIL-100 (Fe)

A obtenção das nanopartículas de MOF vem sendo desenvolvida pelo nosso grupo de pesquisa (Laboratório de Ciências dos Materiais Aplicados à Farmácia-CMAF) e foi o tema de uma tese de doutorado de Marina Abuçafy, 2022.

A figura 5 representa um esquema da estrutura da MOF MIL-100 (Fe)

Figura 5: Estrutura da MOF MIL-100 (Fe)



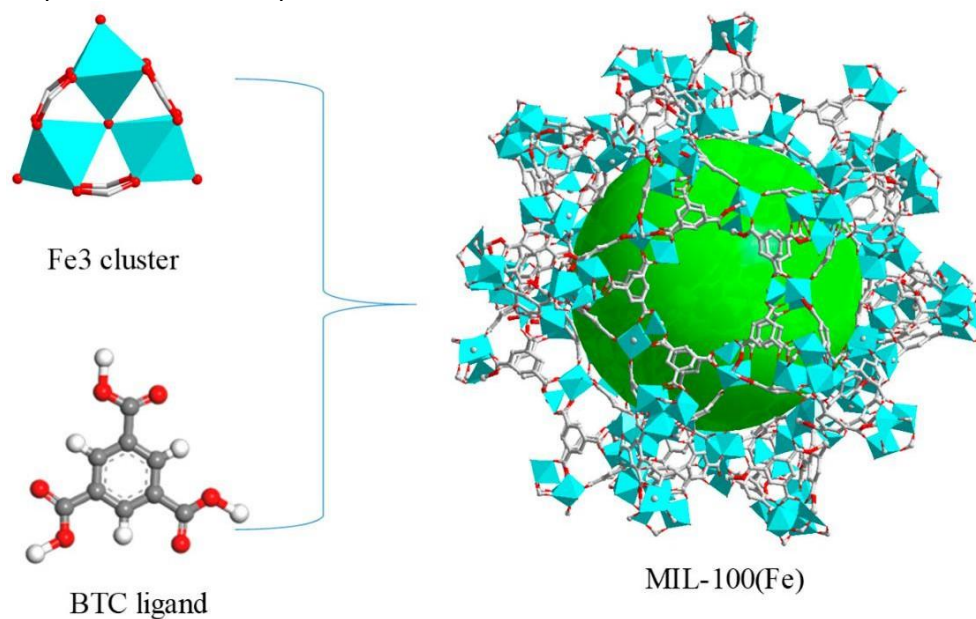
Fonte: Horcajada *et al.*, (2007)

As nanopartículas foram sintetizadas de acordo com protocolos anteriores relatados na literatura (Horcajada *et al.*, 2007), dissolvendo 1,19mmol de ácido trimésico (BTC) em 90 mL de água e em seguida foi adicionado 1,79mmol de nitrato de ferro III. A mistura reacional será mantida em agitação a 300rpm a 60°C durante 4 horas. Em seguida as nanopartículas foram coletadas por centrifugação a 12000 rpm e lavadas duas vezes com água e duas vezes com etanol.

A Figura 6 possui um esquema de como é a estrutura da nanopartícula de

MOFs MIL-100.

Figura 6: Esquema de uma nanopartícula de MOF MIL-100 Fe



Fonte: Chen *et al.* (2019)

3.2 Revestimento das nanopartículas com quitosana

O procedimento de revestimento das NPs com a quitosana seguiu a metodologia anteriormente descrita para o revestimento das nanopartículas MIL-100 (Hidalgo *et al.*, 2017). Foi preparada uma suspensão aquosa de quitosana suspensa em ácido acético 2% (v/v) (Ghaffar *et al.*, 2019), e em seguida adicionada uma suspensão etanólica de NPs de MOF MIL-100 (Fe), sendo que foram testadas diferentes razões de nanopartículas MIL-100/quitosana massa/massa, como 1:1 e 1:2. A mistura foi mantida sob agitação magnética a 300 rpm a temperatura ambiente por 30 minutos, 4 horas e 6 horas. Em seguida, o material foi centrifugado a 5000 rpm por 15 min, o sobrenadante removido e lavado 3 vezes com água Milli Q.

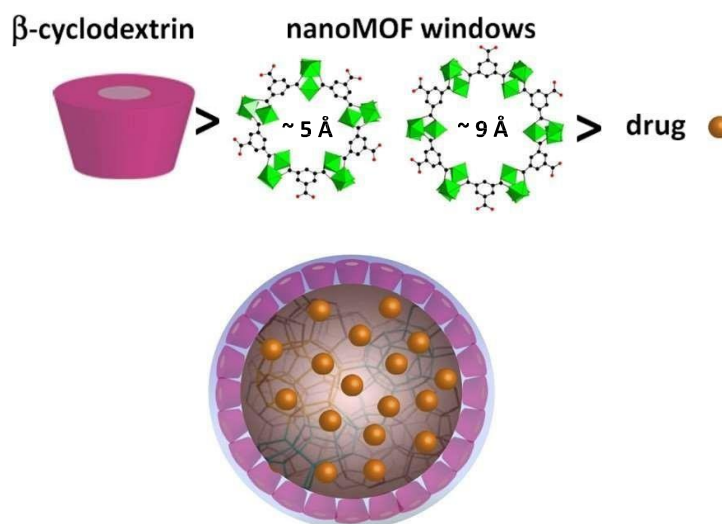
3.3 Revestimento das nanopartículas com a gama ciclodextrina

O revestimento das nanopartículas de MOF MIL-100 (Fe) com a gama ciclodextrina foi baseado na metodologia descrita na literatura (Cutrone *et al.*, 2019). Primeiramente foram preparadas suspensões das nanopartículas de MOF MIL-100 (Fe) e da γ -CD, nas proporções 100:1, 10:1, 5:1 e 3:1, (m/m) respectivamente. Em seguida a mistura reacional foi incubada overnight e agitação magnética à 300 rpm,

cuja temperatura foi controlada, cerca de 70°C (Lajevardi *et al.*, 2018). As partículas formadas foram centrifugadas e lavadas três vezes com etanol.

A Figura 7 é uma representação do recobrimento de uma nanopartícula de MOF com a ciclodextrina.

Figura 7: Representação esquemática de uma partícula de MOF revestida com ciclodextrina



Fonte: Aykaç *et al.* (2017)

3.4 Métodos de Caracterização

Difração de raios-X (DRX): os difratogramas de raios X foram coletados no difratômetro de raios-X com os parâmetros $2\theta = 5 - 50^\circ$; passo $0,005^\circ$; tempo= 1 segundo. Esta técnica fornece importantes informações da estrutura cristalina das partículas desenvolvidas;

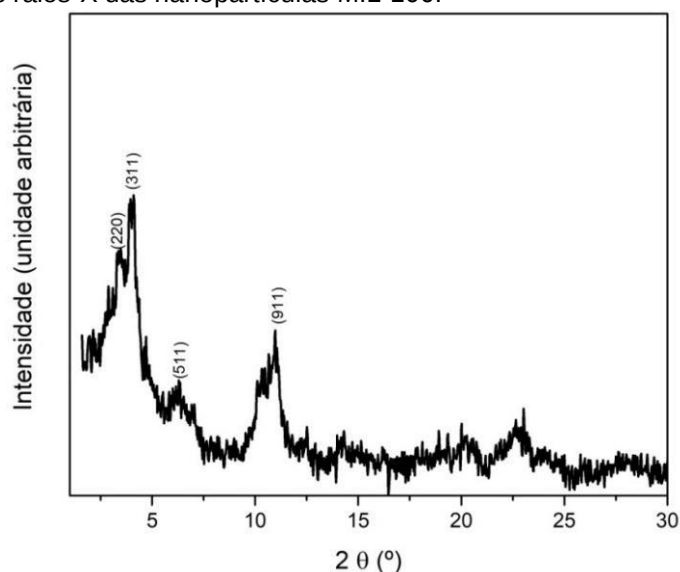
Espectroscopia vibracional na região do Infravermelho (IV): A espectroscopia vibracional na região do IV foi utilizada para avaliar a formação da ligação metal-ligante orgânico para a estruturação da rede metalo-orgânica. Esta análise é útil para avaliar as modificações ocorridas nas redes metalo-orgânicas após o recobrimento com a quitosana e com a ciclodextrina. O equipamento utilizado nas análises de espectroscopia vibracional na região do infravermelho foi o espectrofotômetro Perkin Elmer, System 2000, na região de $370-4000\text{cm}^{-1}$ em modo transmissão, por meio de uma pastilha de KBr;

3.5 Resultados e Discussão

A análise de difração de raios X permite a identificação de materiais pela caracterização de sua estrutura cristalina, desta forma, este método foi utilizado para determinar a cristalinidade das partículas.

A figura 8 mostra o difratograma de raios X das nanopartículas de MIL-100 (Fe):

Figura 8: Difratograma de raios-X das nanopartículas MIL-100.



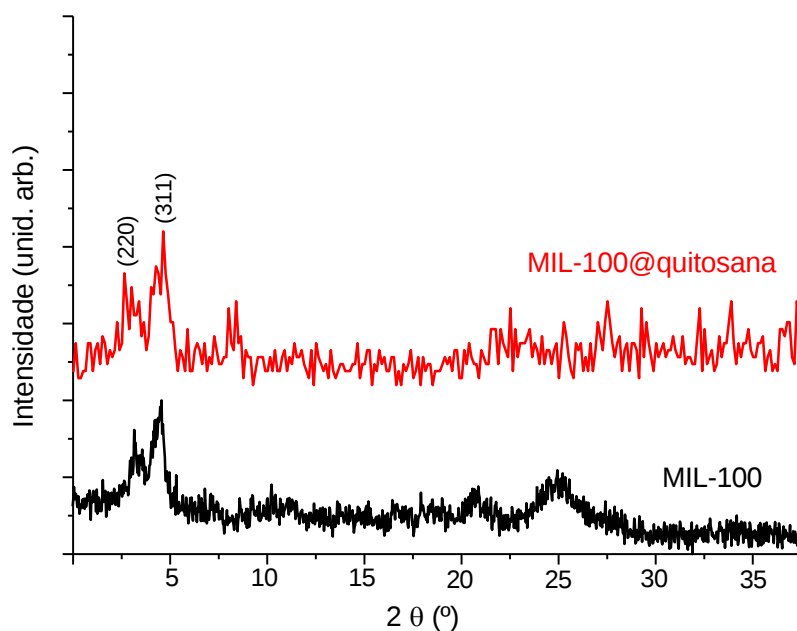
Fonte: o autor

A Figura 8 apresenta picos característicos da MOF MIL-100 (Fe), conforme anteriormente relatado na literatura, com h,k,l (220), (311), (511) e (911) (Horcajada *et al.*, 2010). Dessa maneira, esse resultado confirma a cristalinidade do material obtido e a formação de uma nanopartícula de MOF.

Dando continuidade no objetivo do trabalho proposto, foi realizado o estudo de recobrimento da MOF MIL-100 (Fe) com a quitosana.

A Figura 9 apresenta os difratogramas de raios-X da MOF MIL-100 (Fe) pura e da MOF MIL-100 (Fe) revestida com quitosana, chamada de MIL-100@quitosana.

Figura 9: Difratograma de raios-X da MIL-100 (preto) e MIL-100@quitosana (vermelho).

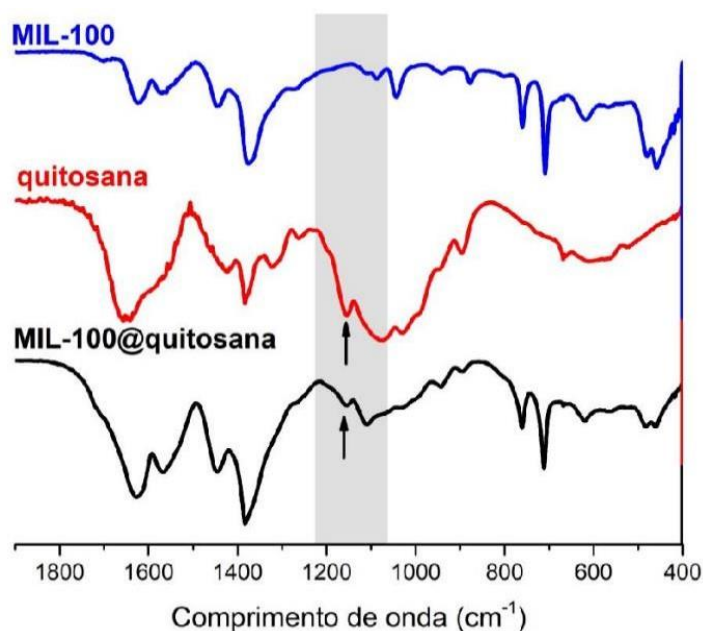


Fonte: autor

É possível observar no difratograma de raios-X, apresentado na figura acima, que o difratograma da MIL-100@ quitosana, em vermelho, não apresenta todos os picos característicos da MOF MIL-100, em preto, o que pode ser justificado pela interferência da quitosana na superfície da MOF, dificultando a identificação das suas fases cristalinas.

Ademais, durante a caracterização feita por IV, o espectro obtido, apresentado na Figura 10, corresponde a MOF MIL-100, quitosana e a MOF MIL-100 com o revestimento da quitosana, chamado de MIL-100@quitosana.

Figura 10: Espectroscopia na região do infravermelho da MIL-100 (azul), quitosana (vermelho) e MIL-100@quitosana (preto).



Fonte: autor

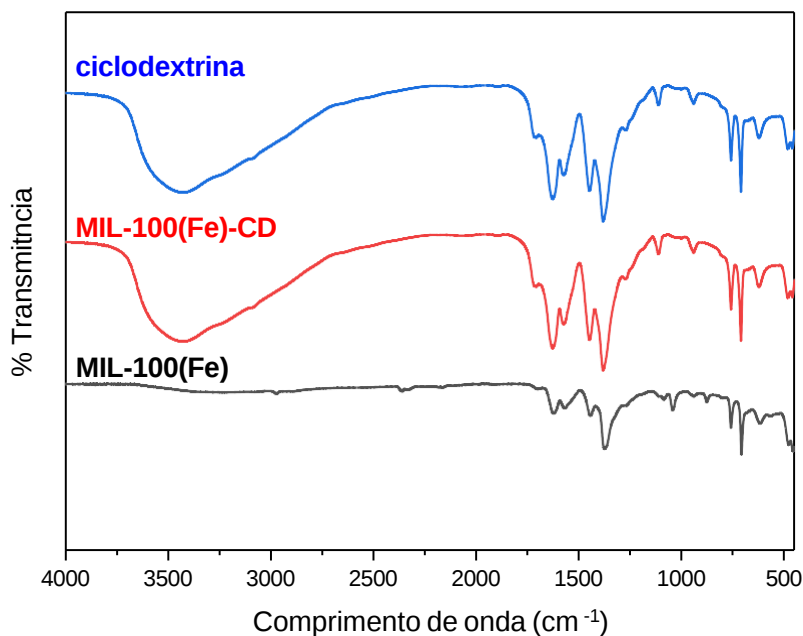
Como pode ser observado na figura 10, o material revestido apresenta as principais bandas de vibração dos grupos carboxilatos da MOF MIL-100 (1570 cm^{-1} e 1450 cm^{-1}) e a estrutura sacarídea (1162 cm^{-1}), destacada com uma seta, pode ser distinguida, confirmando a presença de quitosana na estrutura. A presença da banda glicosídica é muito importante para confirmação do revestimento da MOF MIL-100 (Fe) pela quitosana. A ausência da banda amida da quitosana (1662 cm^{-1} e 1383 cm^{-1}) na MOF MIL-100 (Fe) revestida pode ser justificada pela sobreposição do carboxilato das bandas MIL-100.

Foi realizado, ademais, o estudo do recobrimento da MOF MIL-100 (Fe) com quitosana em que diferentes proporções de massa e tempo de reação foram utilizadas, a fim de identificar qual reação seria ideal e mais adequada para obter um resultado positivo, com melhor recobrimento pela quitosana. As concentrações (m/m) de quitosana e MOF MIL-100 (Fe) utilizadas foram de 1:1 e 1:2 com tempo de reação iguais a 30 minutos, 4 horas e 6 horas.

Em seguida, as nanopartículas foram revestidas com ciclodextrina, como mencionado na metodologia deste relatório. O espectro obtido na região do infravermelho, apresentado na Figura 11, corresponde a MOF MIL-100 (Fe), a MOF

MIL-100 (Fe) com o revestimento da ciclodextrina, chamado de MOF MIL 100-(Fe)-CD e a Ciclodextrina pura.

Figura 11: Espectroscopia na região do infravermelho do MOF MIL-100 (preto), ciclodextrina (azul) e MOF MIL 100-(Fe)-CD (vermelho).

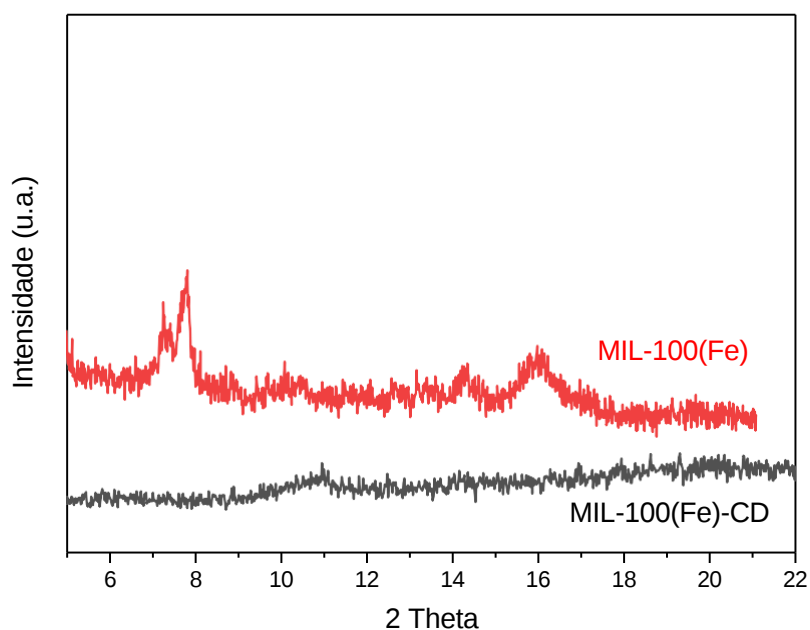


Fonte: autor

Observando a figura, é possível visualizar na amostra MIL-100-(Fe)-CD bandas características da ciclodextrina, como no intervalo de 3600 até 3000cm⁻¹, cuja região observada é do grupamento hidroxila e do intervalo de 1700 a 1500cm⁻¹, associado às ligações realizadas pelo complexo H-O-H, e o material revestido apresenta as principais bandas de vibração dos grupos carboxilados do MOF MIL-100 (Fe), no intervalo de 1570 a 1450cm⁻¹. Dessa maneira, os espectros na região do infravermelho sugerem a presença e o recobrimento da MOF MIL-100 (Fe) com a ciclodextrina.

Com o objetivo de melhor caracterizar o material, foi realizada também a difração de raio-X do MOF MIL-100-(Fe) (vermelho) e MOF MIL-100-(Fe) recoberto por ciclodextrina (preto), como apresenta a Figura 12.

Figura 12: Difração de raio X do MOF MIL-100-(Fe) (vermelho) e MOF MIL-100-(Fe) recoberto por ciclodextrina (preto).

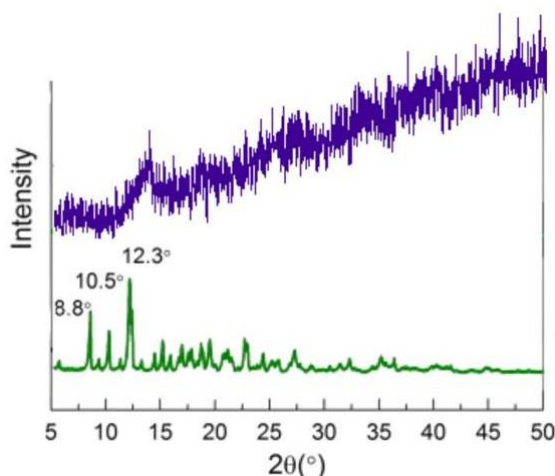


Fonte: autor

O difratograma da MOF, apresentado nesta figura exibe picos característicos da MOF MIL-100-(Fe), conforme apresentado na figura 8. No entanto, ao comparar com a MOF MIL-100 (Fe) recoberta pela CD, representado pela cor preto, na Figura 12, observa-se a ausência de cristalinidade da amostra após o recobrimento, devido à ausência de picos definidos. Essa propriedade pode sugerir a alteração da estrutura depois dessa etapa do trabalho.

Além dos testes citados acima, foi realizada uma comparação da cristalinidade da MOF MIL-100 (Fe) recoberta com a CD e a ciclodextrina pura, como exibe a Figura 13.

Figura 13: Difração de raio X da MOF MIL-100-(Fe) recoberto por ciclodextrina (roxo) e ciclodextrina pura (verde).



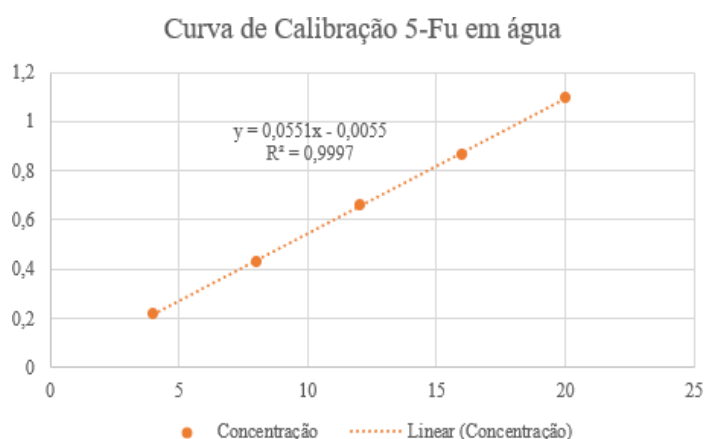
Fonte: autor

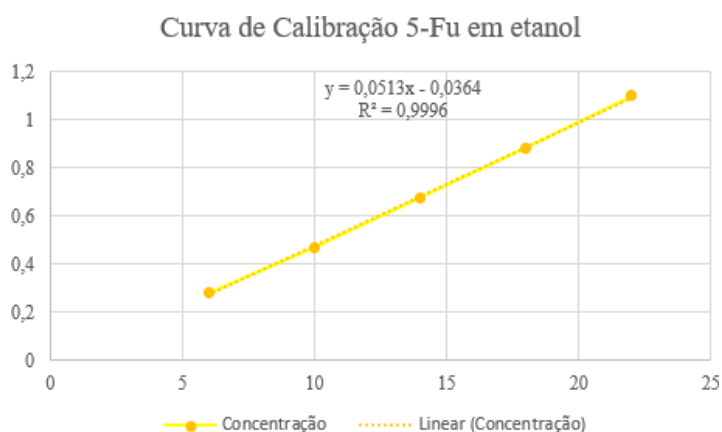
A Figura 13 evidencia que não há presença de picos cristalinos semelhantes entre os dois materiais, a ciclodextrina pura e o MOF MIL-100 recoberto pela CD, devido a formação de uma rede amorfa, e não cristalina.

Após a etapa de caracterização da cristalinidade do material recoberto, foi realizado um estudo da capacidade de incorporação do fármaco 5-Fu no material preparado nesse trabalho.

A incorporação do fármaco 5-Fu iniciou-se com a curva de calibração, em ambiente com água e com etanol, como apresentado na Figura 14. Ambas foram feitas no método espectrofotométrico UV-Vis com o parâmetro de linearidade e ficaram de acordo com a RDC 166 de 2017, BRASIL, 2017, o coeficiente de correlação acima de 0,990, o nível de significância de 5% e o coeficiente angular diferente de 0.

Figura 14: Gráfico representativo de curva de calibração do fármaco 5-Fluorouracil em água (laranja) e em etanol (amarelo).





Fonte: autor

As nanopartículas de MOF puras e modificadas com quitosana e ciclodextrina, foram secas em uma capela de fluxo laminar, e ativadas em uma estufa à vácuo durante 24 horas a 100°C. E o fármaco foi solubilizado em meio aquoso a 60°C, o mesmo para meio contendo etanol. Após esta etapa, as incorporações foram feitas em 3 proporções diferentes para a MOF pura, a fim de identificar a melhor, sendo estas 3:1, 2:1 e 1:1, fármaco/MOF (massa/massa). Ademais, para quantificar a incorporação do 5-Fu, utilizou-se o método indireto através da leitura no UV-Vis para medir a absorbância no comprimento de onda máximo em 265nm, correspondente a absorção máxima do 5-Fluorouracil.

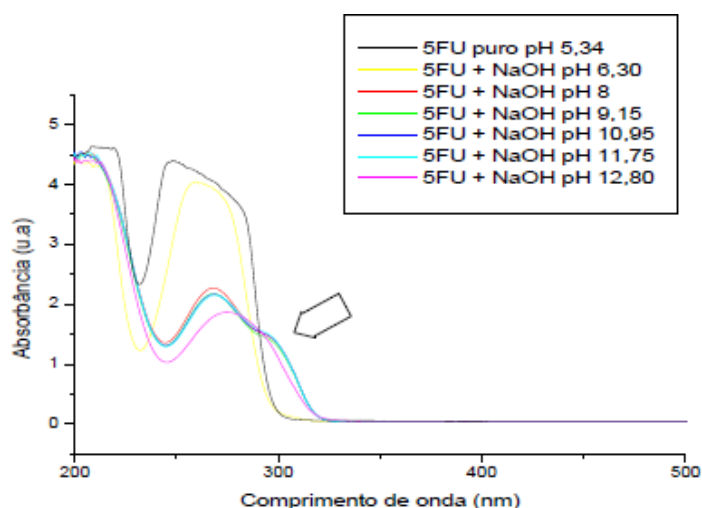
Após a realização dos ensaios de incorporação, foram obtidos valores de absorbância maiores do que a concentração iniciais, sugerindo que a concentração do fármaco haveria aumentado. Desta forma, duas hipóteses foram criadas a fim de entender o porquê, a primeira seria que o fármaco não estava sendo incorporado, no entanto, não explica o aumento final da concentração de fármaco, e a segunda seria que a MOF estaria se decompondo e o comprimento de onda seria o mesmo do fármaco, 265nm.

Assim, com a finalidade de entender melhor a possível degradação da MOF, a MOF foi deixada em suspensão no shaker overnight, tanto em água quanto em etanol. No entanto, ao obter as leituras executadas no UV-Vis, foi possível constatar que não houve absorção no mesmo comprimento de onda do fármaco, desta forma, descartou-se também a segunda hipótese.

Na literatura, (Passos, 2011), constata-se a possibilidade de alterar o comprimento de onda (λ) em que o fármaco 5-Fu é absorvido, a qual de 265nm passa a ser 300nm, e isso ocorre devido a uma alteração de pH do meio, em que este deve ser maior ou igual a 8. A mudança ocorre devido à presença de hidroxilas no meio, e isso provoca a liberação de prótons (H^+) do fármaco para o meio.

A figura 15, (Passos, 2011), demonstra um comparativo em relação a mudança do comprimento de onda perante alteração do pH:

Figura 15: Comparativo do espectro das soluções de 5-FU



Fonte: Passos (2011).

A alteração do comprimento de onda seria um método interessante para resolver o problema da degradação da MOF, no entanto, como constatado experimentalmente, o aumento da concentração final não era causado por este.

Assim, as incorporações do fármaco foram feitas novamente, tanto em água e quanto em etanol, para o MOF puro e recoberto com CD e CS, separadamente, porém, antes da adição do MOF estimou-se a concentração inicial de fármaco puro através da leitura feita no UV-Vis, e a partir disto, fez-se a relação entre a concentração inicial e a concentração final, para identificar a quantidade de fármaco que havia sido incorporado. Com este método, foi possível obter a concentração em miligrama incorporada de 5-Fu por grama de MOF, através da equação 1.

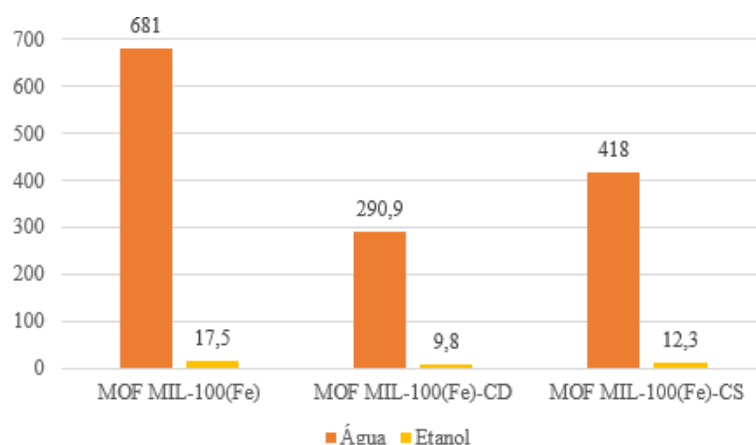
$$q = \frac{(C_i - C_f)V}{w}$$

Equação (1)

A equação 1 foi utilizada para calcular a concentração de fármaco incorporado (mg/g), em que q representa este valor de fármaco incorporado, C_i corresponde a concentração inicial, C_f a concentração final, V o volume em que foi feita a reação e w a quantidade em grama da MOF.

A Figura 16 exibe a quantidade de fármaco (mg/g) incorporado na MOF MIL-100 (Fe) pura, recoberta com CD e com CS, em água e em etanol.

Figura 16: Incorporação do 5-Fu nos solventes: MOF MIL-100-(Fe), MOF MIL-100-(Fe) recoberto com ciclodextrina e MOF MIL-100-(Fe) recoberto com quitosana em água (laranja) e em etanol (amarelo).



Fonte: autor

A partir dos resultados apresentados pela figura acima pode-se concluir que a maior quantidade de fármaco incorporada foi em meio aquoso com a MOF MIL-100 (Fe) pura, cuja incorporação foi de 681mg de para 1g de MOF MIL-100 (Fe), sendo que em porcentagem, o valor equivale a 21% do fármaco inicial. A segunda maior taxa de incorporação obtida, foi com o MOF MIL-100 (Fe) recoberto pela quitosana, 418mg/g, e para a ciclodextrina uma taxa de 290,9mg/g, sendo a menor de todas em meio aquoso.

Para o etanol os valores obtidos na incorporação foram extremamente baixos, a maior taxa de incorporação foi 17,5mg de fármaco para 1g de MOF MIL-100 (Fe) e a menor foi 9,8mg/g, em porcentagem os valores de incorporação são menores que 0,5%.

Um estudo realizado por Caamaño (2022) visava avaliar o uso de MOF MIL-100 (Fe) e seu mecanismo de liberação prolongada para o uso de conservantes alimentícios. A incorporação do conservante testado no MOF MIL-100 (Fe) foi de 42% em comparação com a concentração utilizada do mesmo. Porém, deve-se ressaltar diferenças na metodologia de preparo da MOF MIL-100 (Fe) pura e também de incorporação da substância de interesse. Neste estudo, a incorporação ocorreu em um período de 5 dias, enquanto que neste estudo ela foi feita em 24 horas – aqui é importante destacarmos que o período maior utilizado pode ter sido possível devido a maior estabilidade do conservante quando em comparação com o fármaco aqui utilizado que é instável e difícil de ser incorporado. O tempo então, passa a ser um possível fator que influencie a porcentagem de fármaco incorporado nas nanopartículas, servindo de hipótese para explicar as porcentagens baixas obtidas no experimento.

Além deste estudo, outro produzido por Li (2021) em que o objetivo era a incorporação do fármaco doxorubicina em uma nanopartícula de MOF MIL-100 (Al) também recoberta com CD, apresentou resultados divergentes do obtido neste estudo. A metodologia também difere neste caso, onde o período de incorporação foi de 6 dias – com medições pontuais durante este período. Os resultados obtidos foram de 10% no primeiro dia e ao final do experimento, alcançou 50% de incorporação do fármaco. Pode-se então reforçar mais uma vez que o período de tempo da incorporação pode contar como fator importante, no entanto, difícil a ser contornado quando em consideração da instabilidade deste fármaco. Porém, é importante ressaltar que no caso deste estudo, a nanopartícula de MOF MIL-100 era de alumínio, além de também ser reforçado durante o artigo que o fármaco possui uma afinidade em especial com a CD. Daqui podemos tirar outra hipótese para uma maior eficiência de incorporação, em que na verdade em próximos experimentos deva-se considerar a possibilidade de avaliar a afinidade da substância de interesse e o recobrimento escolhido.

Por fim, Ghaffar (2019) também realizou um estudo com nanopartícula de MOF recoberta com CS e a incorporação do fármaco vancomicina. No caso da MOF MIL-53 (Fe) pura, obteve-se 11,49% de incorporação, e para a MOF MIL-53 (Fe) recoberta de CS 9,87% de incorporação. Apesar da MOF MIL-100 (Fe) pura do nosso laboratório ter tido um desempenho melhor, a comparação não pode ser totalmente direta, pois o

MOF utilizado na incorporação de vancomicina foi o MOF MIL-53 (Fe). Não só isso, a metodologia de incorporação foi diferente, onde ele realiza primeiro a ligação do fármaco ao MOF puro, e em seguida realiza o recobrimento com quitosana – assim como o autor descreve este método pode ter levado a um deslocamento e perda de ligação dos fármacos a estrutura da nanopartícula.

4 Conclusão

Foi possível recobrir as nanopartículas de MOF com os compostos escolhidos que foram a quitosana e a ciclodextrina, dois tipos de polissacarídeos que têm aplicações em diversas áreas, como na indústria alimentícia, farmacêutica e de cosméticos.

No estudo realizado neste trabalho, os resultados obtidos mostram que a nanopartícula e as moléculas de CS e CD após o recobrimento tiveram suas características mantidas. Através da espectrofotometria é possível visualizar, o intervalo de 3600 até 3000cm⁻¹, do grupamento hidroxila e do intervalo de 1700 a 1500cm⁻¹, complexo H-O-H, caracterizando a CD, o MOF MIL 100 (Fe) com as principais bandas vibracionais dos grupos carboxilados, no intervalo de 1570 a 1450cm⁻¹ e da estrutura sacarídea, com banda em 1162cm⁻¹, que caracteriza a CS.

Ademais, as taxas de incorporação obtidas com a nanopartícula revestida com os polissacarídeos. Após o recobrimento, a maior taxa de incorporação foi com a MOF MIL-100 (Fe) recoberta pela quitosana, 418mg/g, e para a ciclodextrina uma taxa de 290,9mg/g, ambas em meio aquoso. Os recobrimentos em meio de etanol, não foram tão promissores quanto em água, e a hipótese sugerida seria de que o tempo de incorporação foi insuficiente.

Em suma, os resultados sugerem que o material desenvolvido é muito promissor para a incorporação de fármacos, mesmo após o recobrimento com Ciclodextrina e Quitosana. Dessa maneira, o produto final pode superar alguns pontos negativos da MOF MIL-100 (Fe) pura, como a instabilidade em meio biológico, e pode apresentar vantagens por ser pH seletivo, comportamento que deverá ser analisado em trabalhos futuros.

Referências

ABUÇAFY, Mariana P.; FREM, Regina C. G.; POLINARIO, Gabriela; PAVAN, Fernando R.; ZHAO, Hongyu; MIELCAREK, Aleksandra; BOISSIERE, Cedric; SERRE, Christian; CHIAVACCI, Leila A. MIL-100(Fe) sub-micrometric capsules as a dual drug delivery system. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 14, 7670, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23147670>.

AGOSTONI, Valeria; HORCAJADA, Patricia; NOIRAY, Magali; MALANGA, Milo; AYKAÇ, Aykut; JICSINSZKY, Laszlo; VARGAS-BERENGUEL, Antonio; SEMIRAMOTH, Nicolas; DAOUD-MAHAMMED, Samia; NICOLAS, Victoria; MARTINEAU, Charlotte; TAULELLE, Francis; VIGNERON, Jean; ETCHEBERRY, Alice; SERRE, Christian; GREF, Ruxandra. A “green” strategy to construct non-covalent, stable and bioactive coatings on porous MOF nanoparticles. **Scientific Reports**, v. 5, n. 7925, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep07925>.

AMELOOT, Rob; VERMOORTELE, Frederik; VANHOVE, Wim; ROEFFAERS, Maarten B. J.; SELS, Bert F.; DE VOS, Dirk. Interfacial synthesis of hollow metal-organic framework capsules demonstrating selective permeability. **Nature Chemistry**, v. 3, n. 5, p. 382-387, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1038/nchem.1026>.

ASSIS, Odilio B. G.; SILVA, Valmir L. da. Caracterização estrutural e da capacidade de absorção de água em filmes finos de quitosana processados em diversas concentrações. **Polímeros**, v. 13, n. 4, p. 223-228, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0104-14282003000400006>.

AYKAÇ, Ahmet; NOIRAY, Magali; MALANGA, Milo; AGOSTONI, Valentina; CASAS-SOLVAS, Juan Manuel; FENYVESI, Éva; GREF, Ruxandra; VARGAS-BERENGUEL, Antonio. A non-covalent “click chemistry” strategy to efficiently coat highly porous MOF nanoparticles with a stable polymeric shell. **Biochimica et Biophysica acta. General Subjects**, v. 1861, n. 6, p. 1606-1616, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.01.016>.

BRANNON-PEPPAS, Lisa; BLANCHETTE, James O. Nanoparticle and targeted systems for cancer therapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 64, p. 206-212, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.033>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 141, p. 87, 25 jul. 2017.

CAAMAÑO, Katia; HERAS-MOZOS, Raquel; CALBO, Joaquín; DÍAZ, Jesús C.; WAERENBORGH, João C.; VIEIRA, Bruno J. C.; Hernández-Muñoz, Pilar; GAVARA, Rafael; GIMÉNEZ-MARQUÉS, Monica. Exploiting the redox activity of MIL-100(Fe) carrier enables prolonged carvacrol antimicrobial activity. **ACS Applied Materials & Interfaces**, v. 14, p. 10758-10768, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.1c21555>.

CHEN, Fang; ZHU, Yingchu. Chitosan enclosed mesoporous silica nanoparticles as drug nano-carriers: Sensitive response to the narrow pH range. **Microporous and Mesoporous Materials**, v. 150, n. 1, p. 83-89, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2011.07.023>.

CHEN, Gongsen; LENG, Xin; LUO, Juyuan; YOU, Longtai; QU, Changhai; DONG, Xiaoxv; HUANG, Hongliang; YIN, Xingbin; NI, Jian. In vitro toxicity study of a porous Iron(III) Metal–Organic Framework. **Molecules**, v. 24, n. 7, 1211, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24071211>.

CUTRONE, Giovanna; CASAS-SOLVAS, Juan M.; VARGAS-BERENGUEL, Antonio. Cyclodextrin-Modified inorganic materials for the construction of nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 531, n. 2, p. 621-639, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.06.080>.

CUTRONE, Giovanna; LI, Xue; CASAS-SOLVAS, Juan M.; MENENDEZ-MIRANDA, Mario; QIU, Jignwen; BENKOVICS, Gábor; CONSTANTIN, Doru; MALANGA, Milo; MOREIRA-ALVAREZ, Borja; COSTA-FERNANDEZ, José M.; GARCÍA-FUENTES, Luis; GREF, Ruxandra; VARGAS-BERENGUEL, Antonio. Design of engineered cyclodextrin derivatives for spontaneous coating of highly porous metal-organic framework nanoparticles in aqueous media. **Nanomaterials**, v. 9, n. 8, p. 1–26, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano9081103>.

DAVIS, Mark E.; BREWSTER, Marcus E. Cyclodextrin-based pharmaceuticals: past, present and future. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 12, p. 1023-1035, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrd1576>.

DRUNKLER, Deisy A.; FETT, Roseane; LUIZ, Marilde T. Bordignon. Cyclodextrin polymers: characteristics, inclusion complex formation and industrial applications. **Boletim Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, v. 17, n. 1, p. 21-32, 1999. DOI: <https://doi.org/10.5380/cep.v17i1.13798>.

GHAFFAR, Iqra; IMRAN, Muhammad; PERVEEN, Samina; KANWAL, Tasmina; SAIFULLAH, Salim; BERTINO, Massimo F.; EHRHARDT, Christopher J.; YADAVALLI, Vamsi K.; SHAH, Muhammad R. Synthesis of chitosan coated metal organic frameworks (MOFs) for increasing vancomycin bactericidal potentials against resistant *S. aureus* strain. **Materials Science and Engineering: C**, v. 105, n. 110111, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110111>.

HIDALGO, T.; GIMÉNEZ-MARQUÉS, M.; BELLIDO, E.; AVILA, J.; ASENSIO, M. C.; SALLES, F.; LOZANO, M. V.; GUILLEVIC, M.; SIMÓN-VÁZQUEZ, R.; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, A.; SERRE, C.; ALONSO, M. J.; HORCAJADA, P. Chitosan-coated mesoporous MIL-100(Fe) nanoparticles as improved bio-compatible oral nanocarriers. **Scientific Reports**, v. 7, n. 43099, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep43099>.

HORCAJADA, Patricia; CHALATI, Tamim; SERRE, Christian; GILLET, Brigitte; SEBRIE, Catherine; BAATI, Tarek; EUBANK, Jarrod F.; HEURTAUX, Daniela;

CLAYETTE, Pascal; KREUZ, Christine; CHANG, Jong-san; HWANG, Young K.; MARSAUD, Veronique; BORIES, Phuong-Nhi; CYNOBER, Luc; GIL, Sophie; FÉREY, Gérard; COUVREUR, Patrick; GREF, Ruxandra. Porous metal-organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging.

Nature Materials, v. 9, p. 172-178, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmat2608>.

HORCAJADA, Patricia; SURBLÉ, Suzy; SERRE, Christian; HONG, Do-Young; SEO, You-Kyong; CHANG, Jong-san; GRENÈCHE, Jean-Marc; MARGIOLAKI, Irene; FÉREY, Gérard. Synthesis and catalytic properties of MIL-100(Fe), an iron (III) carboxylate with large pores. **Chemical Communications**, n. 27, p. 2820-2822, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1039/b704325b>.

IBRAHIM, Yousif H-E. Y.; REGDON JR., Géza; KRISTÓ, Katalin; KELEMEN, András; ADAM, Mohamed E.; HAMEDELNIEL, Elnazeer I.; SOVÁNY, Tamás. Design and characterization of chitosan/citrate films as carrier for oral macromolecule delivery.

European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 146, n. 105270, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105270>.

GHAFFAR, Iqra, Muhammad Imran, Samina Perveen, Tasmina Kanwal, Salim Saifullah, Massimo F. Bertino, Christopher J. Ehrhardt, Vamsi K. Yadavalli, Muhammad Raza Shah, Synthesis of chitosan coated metal organic frameworks (MOFs) for increasing vancomycin bactericidal potentials against resistant S. aureus strain, *Materials Science and Engineering: C*, Volume 105, 2019, 110111, ISSN 0928-4931, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110111>.

KESKIN, Seda; KIZILEL, Seda. Biomedical Applications of Metal Organic Frameworks. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 50, n. 4, p. 1799-1812, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1021/ie101312k>.

LAJEVARDI, Aseman; SADR, Moayad H.; YARAKI, Mohammad T.; BADIEI, Alireaza; ARMAGHAN, Mahsa. A pH-responsive and magnetic Fe₃O₄@silica@MIL-100(Fe)/β-CD nanocomposite as a drug nanocarrier: loading and release study of cephalexin.

New Journal of Chemistry, v. 42, n. 12, p. 9690-9701, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8nj01375f>.

LI, Xue; PORCINO, Marianna; QIU, Jingwen; CONSTANTIN, Doru; MARTINEAU-CORCOS, Charlotte; GREF, Ruxandra. Doxorubicin-loaded Metal-Organic Frameworks nanoparticles with engineered cyclodextrin coatings: insights on location by solid state NMR spectroscopy. **Nanomaterials**, v. 11, n. 945, p. 1-15, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano11040945>.

MA, Zhenbo; MOULTON, Brian. Recent advances of discrete coordination complexes and coordination polymers in drug delivery. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 255, n. 15, p. 1623-1641, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.01.031>.

OLIVEIRA, Rita; SANTOS, Delfim; COELHO, Pedro. Ciclodextrinas: formação de

complexos e sua aplicação farmacêutica. **Revista da Faculdade de Ciências da Saúde**, v. 6, p. 70–83, 2009.

SILVA, Hélio S. R. C.; SANTOS, Kátia S. C. R. dos; FERREIRA, Elizabeth I. Quitosana: derivados hidrossolúveis, aplicações farmacêuticas e avanços. **Química Nova**, v. 29, n. 4, p. 776-785, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422006000400026>.

SILVA, Viviane. Sistemas carreadores de liberação a base de redes metalorgânicas (Metal Organic Frameworks - Mofs) para aplicações biomédicas. **Revista Saúde e Meio Ambiente – RESMA**, Três Lagoas, v. 9, n.2, p. 1-16, ago./dez. 2019.

PASSOS, Renata A. **Adsorção de 5 fluorouracil e 5 clorouracil sobre HOPG**: um estudo da importância do estado de protonação via microscopia de varredura por tunelamento. 2011. Orientador: Prof. Dr. Frederico. Dissertação (Mestrado) – Ciências e Engenharia de Materiais, Universidade Federal de Sergipe, 2011. Disponível em: https://ri.ufs.br/bitstream/riufs/3497/1/RENATA_ALMEIDA_PASSOS.pdf.

QIU, Jingwen; LI, Xue; STEENKESTE, Karine; BARROCA-AUBRY, Nadine; AYMES-CHODUR, Caroline; ROGER, Philippe; CASAS-SOLVAS, Juan M.; VARGAS-BERENGUEL, Antonio; RIHOUEY, Christophe; PICTON, Luc; GREF, Ruxandra. Self-assembled multifunctional core-shell highly porous metal-organic framework nanoparticles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 581, n. 119281, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119281>.

FREM, R. C. G.; ARROYOS, G.; SILVA FLOR, J. B. da; ALVES, R. C.; LUCENA, G. N.; SILVA, C. M. da; COURA, M. F. MOFs (Metal-Organic Frameworks): uma fascinante classe de materiais inorgânicos porosos. **Química Nova**, v. 41, n. 10, p. 1178-1191, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20170285>.

ROBIN, Adeline Y.; FROMM, Katharina M. Coordination polymer networks with O- and N-donors: What they are, why and how they are made. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 250, n. 15-16, p. 2127-2157, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2006.02.013>.

SANTOS, Cleiton P. **Caracterização, biocompatibilidade, perfil de permeação e eficácia anestésica de uma formulação de lidocaína associada a nanopartículas de poli(epsilon-caprolactona)**. Orientadora: Prof. Dra. Maria Cristina Volpato. 2015. Tese (Doutorado em Odontologia) – Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2015. DOI: <https://doi.org/10.47749/T/UNICAMP.2015.960075>.

STJERN, Louise; VOITTONEN, Sandra; WELDEMICHEL, Rahel; THURESSON, Sofia; AGNES, Marco; BENJOVICS, Gabor; FENYVESI, Éva; MALANGA, Milo; YANNAKOPOULOU, Konstantina; FEILER, Adam; VALETTI, Sabrina. Cyclodextrin-mesoporous sílica particle composites for controlled antibiotic release. A proof of

concept toward colon targeting. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 531, n. 2, p. 595-605, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.062>.

TANG, Lei; SHI, Jiafu; WANG, Xiaoli; ZHANG, Shaohua; WU, Hong; SUN, Hongfan; JIANG, Zhongyi. Coordination polymer nanocapsules prepared using metal-organic framework templates for pH-responsive drug delivery. **Nanotechnology**, v. 28, n. 27, 275601, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6528/aa7379>.

VENTURINI, Cristina G.; NICOLINI, Jaqueline; MACHADO, Clodoaldo; MACHADO, Vanderlei G. Propriedades e aplicações recentes das ciclodextrinas. **Química Nova**, v. 31, n. 2, p. 360-368, 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422008000200032>.