

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DO

CÂMPUS DE ARARAQUARA - UNESP

**ESTUDO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO* DO CIPROFLOXACINO
INCORPORADO À NANOPARTÍCULAS DE MOF MIL-100 EM ASSOCIAÇÃO ÀS
MEMBRANAS HÍBRIDAS UREASIL-POLIÉTER**

Júlio Golinelli Budin

Araraquara

2023

Júlio Golinelli Budin

ESTUDO DO PERFIL DE LIBERAÇÃO *IN VITRO* DO CIPROFLOXACINO
INCORPORADO À NANOPARTÍCULAS DE MOF MIL-100 EM ASSOCIAÇÃO ÀS
MEMBRANAS HÍBRIDAS UREASIL-POLIÉTER

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

Orientadora: Profa. Dra. Leila Aparecida
Chiavacci Favorin

Coorientadora: Dra. Marina Paiva Abuçafi

Araraquara

2023

B927e

Budin, Júlio Golinelli.

Estudo do perfil de liberação *in vitro* do ciprofloxacino incorporado a nanopartículas de MOF MIL-100 em associação às membranas híbridas ureasil-poliéter / Júlio Golinelli Budin. – Araraquara: [s.n.], 2023.
43 f. : il.

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

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

1. Redes metalorgânicas. 2. MOF MIL-100. 3. Membrana ureasil-poliéter. 4. Liberação modificada de fármacos. I. Favorin, Leila Aparecida Chiavacci, orient. II. Abuçafi, Marina Paiva, coorient. III. Título.

Diretoria do Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação – Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP Campus de Araraquara

Esta ficha não pode ser modificada

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha mãe, farmacêutica, Denize, pelo incentivo desde cedo pela busca do conhecimento científico através da leitura; aos meus avós, Giuseppe e Maria, que participaram de minha criação e propiciaram sempre um ambiente privilegiado para o aprendizado; e, também, ao meu pai Lucio, que já se foi, mas deixou um legado com seu nome e toda fonte de recursos necessários para que eu tivesse uma excelente educação.

Meu agradecimento se estende à orientadora Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci Favorin pela oportunidade de todo aprendizado obtido e por permitir que eu exercesse e ampliasse meu conhecimento técnico-científico; à Dra. Marina Paiva Abuçafi, à Me. Camila Garcia da Silva, ao João Rodrigues Monteiro, Bruna Lallo Silva e Thulio Lemos pela trajetória no Laboratório de Ciência dos Materiais Aplicada à Farmácia (CMAF).

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas e ao Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, *campus* de Araraquara, por toda estrutura oferecida ao longo de minha trajetória na graduação e à CNPQ, PIBIC e CAPES por todo apoio financeiro fornecido para o projeto.

*“Não no conhecimento está a felicidade, mas na
aquisição do conhecimento! Sabendo para sempre,
somos abençoados para sempre (...).”*

Edgar Allan Poe

RESUMO

Os sistemas de liberação modificada de fármacos apresentam um avanço em relação aos tratamentos medicamentosos convencionais, uma vez que reduzem a toxicidade, efeitos adversos e favorecem a adesão terapêutica.

Baseado em características intrínsecas de materiais híbridos, isto é, a rede cristalina altamente porosa das redes metalorgânicas (MOFs) e maleabilidade das membranas do tipo ureasil-poliéter (U-POE) baseadas no polímero POE 1900, pode-se culminar em uma forma farmacêutica como um adesivo transdérmico, lentes ou potenciais associações com materiais e superfícies. Esse estudo uniu e explorou as características desses materiais para obter um sistema de carregamento do fármaco ciprofloxacino.

As MOFs MIL-100 foram sintetizadas a partir dos precursores Nitrato de Ferro III e ácido trimésico, obteve-se um rendimento de 78% dessa síntese e houve a caracterização do material através de difração de raios x. Já a membrana híbrida do tipo U-POE foi sintetizada baseada na técnica “sol-gel”.

A incorporação do fármaco na MIL-100 foi realizada através do contato direto das MOFs com uma solução saturada de ciprofloxacino durante 5 horas. A eficiência de encapsulação do fármaco nas MOFs foi de 75,5%.

A associação das MOFs às membranas foi realizada *in situ* antes da adição do catalisador HCl na etapa de hidrólise e condensação utilizada na síntese das membranas pelo processo sol-gel, em que se formaram membranas híbridas homogêneas e translúcidas.

Houve uma liberação modificada do fármaco quando esse estava agregado apenas a MOF: 20% do total de fármaco foi liberado na primeira hora; 60% na quarta hora e 91% após 8 horas. Já quando essas nanopartículas foram incorporadas na membrana híbrida, houve diferença notável no perfil de liberação, tornou a difusão do fármaco mais lenta: 4% do fármaco total foi liberado na primeira hora; teve sua liberação progressiva de 1 a 2% por hora até atingir um patamar na oitava hora, com apenas 17% do fármaco liberado após 12 horas.

A partir dessas análises *in vitro*, comprovou-se que há uma modificação no perfil de liberação do fármaco com as MOFs, também se infere que haja diferentes perfis de liberação de acordo com a associação ou não à membrana híbrida; assim, o sistema de liberação pode ser individualmente preparado de acordo com a aplicação desejada.

Palavras-chave: redes metalorgânicas. MOF MIL-100. Membrana ureasil-poliéter. Liberação modificada de fármacos.

ABSTRACT

Modified drug delivery systems present an advance in relation to pharmacological treatments, since they reduce toxicity, adverse effects and favor therapeutic adherence.

Based on intrinsic characteristics of hybrid materials: the highly porous crystal lattice of metal-organic networks (MOFs) and malleability of ureasil-polyether membranes based on POE 1900 polymer, it can culminate in a pharmaceutical form such as a transdermal patch, lenses or potentials associations with materials and surfaces. This study joined and explored the characteristics of these materials to obtain a drug delivery system for ciprofloxacin.

The MIL-100 MOFs were synthesized from the precursors iron III nitrate and trimesic acid, with a yield of 78% of this synthesis, they were characterized by x-ray diffraction. The ureasil-polyether hybrid membrane was synthesized based on the "sol-gel" technique.

The incorporation of the drug into MIL-100 was performed by direct contact of the MOFs with a saturated solution of ciprofloxacin for 5 hours. The drug encapsulation efficiency in MOFs was 75.5%.

The association of MOFs to the membranes was made "in situ" before the addition of the HCl catalyst in the hydrolysis and condensation step used in the synthesis of membranes by the sol-gel process, which formed homogeneous and translucent hybrid membranes.

There was a modified release of the drug when it was only added to MOF: 20% of the total drug was released in the first hour; 60% in the fourth hour and 91% after 8 hours. When these nanoparticles were incorporated into the hybrid membrane, there was a notable difference in the release profile, making drug diffusion slower: 4% of the total drug was released in the first hour; with its release progressing with a range between 1-2% per hour until reaching a established level in the eighth hour, with only 17% of the drug released after 12 hours.

From these "in vitro" analyses, it was proved that there is a modification in the drug release profile with MOFs, which may have different release profiles according to the association or not with the hybrid membrane; thus, the delivery system can be individually prepared according to the desired application.

Keywords: metal-organics frameworks. MOF MIL-100. Ureasil-polyether hybrid membranes. Modified drug delivery system.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estutura básica de uma MOF.....	13
Figura 2 Ilustração da síntese e porosidade da MOF MIL-100(Fe).....	14
Figura 3 Representação dos 3 grupos principais do precursor híbrido	15
Figura 4 Estrutura química do fármaco ciprofloxacino.....	17
Figura 5 Diagrama da síntese do precursor da membrana	20
Figura 6 Processo de síntese da MOF MIL-100(Fe).....	21
Figura 7 Diagrama da incorporação do fármaco nas nanopartículas de MOF e posterior agregação com a membrana.....	25
Figura 8 Membrana híbrida ativada com nanopartículas de MOF incorporadas, submersa em meio PBS	26
Figura 9 Etapa da síntese das MOFs MIL-100(Fe)	27
Figura 10 Difratoograma de raios x da MOF MIL-100(Fe)	29
Figura 11 Curva de calibração do fármaco ciprofloxacino em meio aquoso	30
Figura 12 Gráfico das diferentes porcentagens de incorporação do CIP na MOF frente às diferentes saturações do CIP, em meio aquoso	31
Figura 13 Gráfico das diferentes massas incorporadas de CIP na MOF em meios com diferentes concentrações de saturação do fármaco.....	31
Figura 14 Curva analítica de calibração do CIP em meio PBS com pH 6,8	33
Figura 15 Curva analítica de calibração do CIP em meio PBS com pH 7,4	34
Figura 16 Exemplo de membrana translúcida (A) e membrana opaca (B).....	35
Figura 17 Gráfico de liberação do CIP incorporado na MOF, sem a presença de membrana híbrida.....	35
Figura 18 Gráfico de liberação do CIP incorporado na MOF envolta de membrana híbrida em meio receptor PBS com pH 7,4	36
Figura 19 Gráfico de liberação do CIP incorporado na MOF envolta de membrana híbrida em meio receptor PBS com pH 6,8.	37
Figura 20 Comparação entre perfis de liberação do ciprofloxacino incorporado na MOF e agregado à membrana híbrida frente a diferentes pH.	38
Figura 21 Comparação de todos os perfis de liberação <i>in vitro</i> do CIP obtidos.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Rendimento da síntese da MOF MIL-100(Fe)	28
Tabela 2	Compilação dos dados de incorporação do CIP na MOF	32

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 Cálculo da quantidade de CIP que fora incorporada.....	30
Equação 2 Taxa de incorporação (T_i) do fármaco a cada 1g de MOF	32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CIP - Ciprofloxacino

MIL-100 - *Materials from Institut Lavoisier*

MOF - *Metal-organic framework* (redes metalorgânicas)

PBS – *Phosphate Buffer Saline*

POE 1900 - Polióxido etileno de massa molecular 1900 g/mol

U-POE - Precursores híbridos de óxido de etileno (da classe ureasil-poliéter)

SUMÁRIO

1. Introdução	12
1.1 Sistema de liberação modificada de fármacos e Redes metalorgânicas	12
1.2 Membranas híbridas	14
1.3 Fármaco de interesse	16
2. Objetivo	18
3. Materiais e métodos	18
3.1.1 Reagentes	18
3.1.2 Equipamentos	19
3.2 Síntese da membrana	19
3.2.1 Síntese do precursor das membranas híbridas do tipo ureasil-polieter....	19
3.2.2 Ativação da membrana híbrida	20
3.3 Síntese da MOF MIL-100(Fe)	21
3.4 Caracterização da MOF MIL-100(Fe)	22
3.5 Incorporação do fármaco na MOF	22
3.5.1 Incorporação do ciprofloxacino na MOF MIL-100(Fe)	22
3.6 Incorporação das MOFs na membrana híbrida	23
3.7 Preparo das soluções tamponadas (meio receptor)	25
3.8 Obtenção do perfil de liberação do CIP	26
4. Resultados e discussão	27
4.1 Síntese e caracterização da MOF MIL-100(Fe)	27
4.1.1 Eficiência na síntese da MOF MIL-100(Fe)	27
4.1.2 Difração de raios x da MOF MIL-100	28
4.2 Eficiência de incorporação do ciprofloxacino na MOF MIL-100(Fe)	29
4.3 Incorporação das nanopartículas de MOF e ciprofloxacino na membrana híbrida POE 1900	33
4.4 Perfil de liberação <i>in vitro</i> do ciprofloxacino encapsulado em MOF MIL-100(Fe) sem a presença de membrana híbrida	35
4.5 Perfil de liberação <i>in vitro</i> do ciprofloxacino incorporado nas nanopartículas de MOFs envoltas pela membrana híbrida	36
5. Conclusão	38
REFERÊNCIAS	41

1. Introdução

1.1 Sistema de liberação modificada de fármacos e Redes metalorgânicas

A liberação modificada contorna obstáculos que podem tornar a administração do fármaco inviável e/ou prejudicial ao paciente. Em comparação com a controlada sabe-se que na formulação tradicional a administração de uma dose com concentração mais elevada do princípio ativo ocorre em uma única vez e, assim, em menor escala de tempo o pico sérico do fármaco é atingido, o que potencializa as possíveis reações adversas ao medicamento (RAM) e favorece que a toxicidade por sobredosagem de um fármaco seja atingida com maior facilidade.

Por sua vez, a formulação de liberação modificada pode aumentar a biocompatibilidade do organismo com um fármaco ao passo que reduz a sua toxicidade devido a liberação mais lenta e consistente, em que mais tempo é necessário para atingir certos níveis séricos (EVANGELISTA, 2000). Isso melhora a eficácia terapêutica e reduz a frequência de administração do medicamento, deixa o tratamento mais conveniente para o paciente e pode melhorar a sua adesão.

Há diversos modelos de sistemas de liberação modificado e controlado utilizados na indústria farmacêutica e dentre os materiais mais inovadores existentes destacam-se os sistemas nanoestruturados, em especial as redes metalorgânicas (MOFs) fazem parte de uma nova classe de polímero de coordenação que apresentam versatilidade em diversas aplicações científicas, inclusive no setor farmacêutico em que viabilizam a formação de um sistema modificado de liberação de fármacos uma vez que podem se tornar carreadoras de fármacos, o que resolve alguns problemas intrínsecos aos sistemas de liberação mais tradicionais.

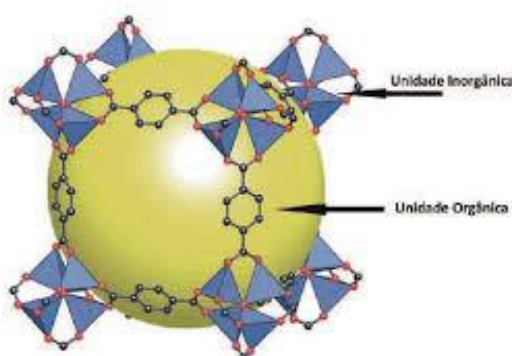
A MOF possui uma estrutura de coordenação composta por unidades inorgânicas (nó/metálico) com unidades orgânicas (haste/espaçador) intercaladas entre si. Isso proporciona um arranjo tridimensional que forma redes altamente porosas. Isso gera um material com alto potencial para que seja feita a incorporação de gases e demais substâncias, incluso os fármacos.

Sua estrutura pode ser formada por diversos metais e/ou ligantes, o que permite inúmeras possibilidades de combinação (KITAGAWA, 2004) e, por

consequência, a existência de diferentes MOFs, com diversos rearranjos estruturais (DHAKSHINAMOORTHY, 2014). Sua estrutura cristalina rígida em gaiolas mesoporosas varia de tamanho de acordo com a metodologia de síntese utilizada (NIVETHA, 2020).

As suas propriedades culminam em diferentes perfis e características de incorporação ou liberação de substâncias que são ali incorporadas (ABUÇAFI et al., 2022), devido à distinção entre os tamanhos dos poros e as interações entre a nanoestrutura e a substância incorporada. A Figura 1 demonstra a estrutura de uma unidade básica de MOF.

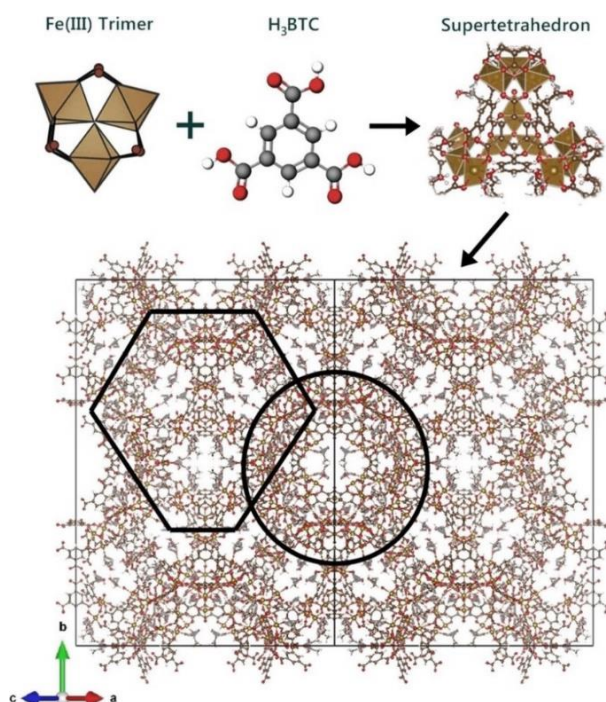
Figura 1 Estrutura básica de uma MOF



Fonte: Rodrigues, 2013.

A MOF MIL-100(Fe) é um exemplo de MOF muito utilizada com potencial para a incorporação de fármacos, uma vez que já se demonstrou biocompatível (LUCENA, 2017) e apresenta baixa toxicidade (HORCAJADA, 2022). Essa MOF foi primordialmente sintetizada pelo Instituto Lavoisier, é nomeada “MIL” em homenagem ao grupo. É constituída por trímeros oxo-centrados de octaedros de ferro interligados por grupos de ácido trimésico (BTC), componentes que estão atrelados à sua boa compatibilidade biológica. A Figura 2 ilustra a estrutura porosa da MIL-100(Fe) e um diagrama de sua síntese.

Figura 2 Ilustração da síntese e porosidade da MOF MIL-100(Fe)



Fonte: ANGEINE, 2019.

Dessa maneira, as nanopartículas de MOF MIL-100(Fe) foram selecionadas para esse trabalho. Uma vez que uma formulação que utiliza de uma nanopartícula como meio carreador se torna mais estável e menos reativa aos sítios de interação no organismo, o que tende a reduzir ainda mais a propensão aos efeitos colaterais; também se justifica sua escolha com base na revisão da literatura, em que ela se demonstra um material promissor na incorporação de inúmeros fármacos; também, é sabido que possui elevada biocompatibilidade. Isso alia-se à sua síntese ser relativamente simples e por todo processo ser economicamente viável.

1.2 Membranas híbridas

Membranas híbridas (orgânica-inorgânica) a base de ureasil-poliéter (cadeia baseada em nós de reticulação Si-O-Si) são biocompatíveis, possuem flexibilidade, resistência térmica e mecânica, capacidade de controle de liberação de diversas substâncias, assim é tida como uma boa candidata para atuar como sistema de liberação modificada de fármacos e outros princípios biologicamente ativos (MOLINA C., 2005; OSHIRO JR., 2017; TRUFFAULT, 2015; ZALDIVAR, 2017).

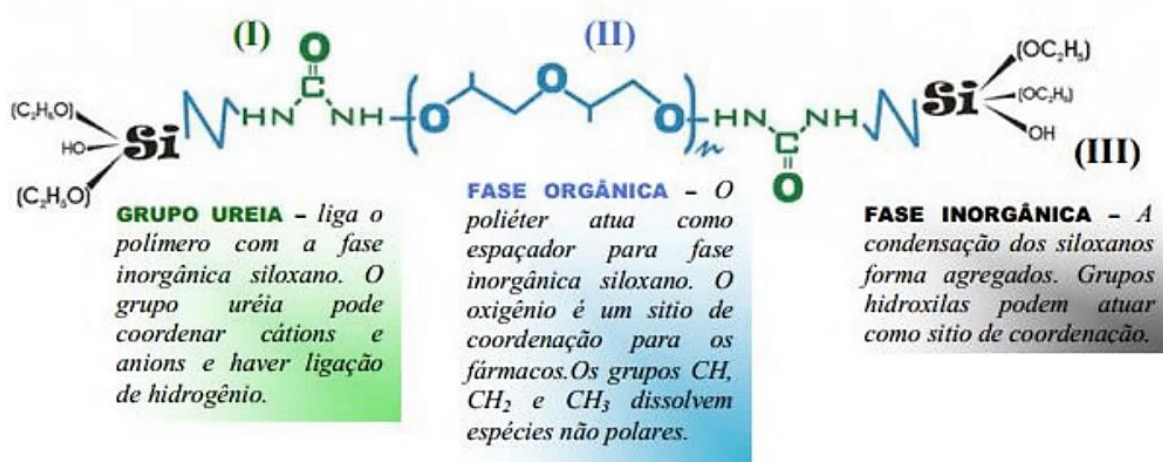
As membranas híbridas diferem entre si na massa molecular da cadeia do polímero, assim, o que acarreta diferentes solubilidades e interações entre a membrana e a substância incorporada. Observa-se que diferentes perfis de liberação podem ser obtidos ao se utilizar membranas com diferentes polímeros. Na literatura diversos estudos comprovam a característica da membrana híbrida de controlar a liberação de substâncias, também fármacos (MOLINA E., 2010; OSHIRO JR., 2014; SANTILLI, 2009), tal como ocorre nas MOFs.

Assim, sugere-se uma associação dos dois materiais híbridos: as MOFs e as membranas híbridas ureasil-poliéter, para formar um novo sistema reservatório de liberação modificada, biocompatível e com características únicas, visando-se a obtenção de um perfil final de liberação *in vitro* controlada, modificada frente a outros perfis já existentes como do ciprofloxacino em nanopartículas lipídicas (MEYAGUSKU, 2014) e da própria forma farmacêutica convencional.

Para esse estudo escolheu-se uma membrana baseada em um precursor de cadeia longa, o óxido de polietileno 1900 (POE 1900), que apresenta caráter hidrofílico (SOUZA, 2013), alta capacidade de intumescimento (TONHOQUE, 2013) e uma certa maleabilidade de manuseio haja vista futuras aplicações: sobre a pele em forma de adesivo transdérmico; em lentes; ou união com superfícies e outros materiais.

Na figura 3 abaixo nota-se os principais grupos que compõem o precursor híbrido da membrana.

Figura 3 Representação dos 3 grupos principais do precursor híbrido



Fonte: MOLINA E., 2010

1.3 Fármaco de interesse

Os antimicrobianos são um exemplo de classe medicamentosa que tem grande potencial para deixar de ser aliado e tornar-se “vilão” de um único paciente em tratamento ou até mesmo afetar um grupo mais abrangente da população que pode ficar exposto a bactérias resistentes (CHATTAWAY, 2016). É elevado o risco biológico atrelado aos potenciais microrganismos resistentes que podem surgir graças a uma distribuição irresponsável de um antimicrobiano; já se tem restrições em função dessa comercialização, mas outros fatores também contam, como a não adesão ao tratamento por completo pelo paciente devido aos efeitos adversos provocados. Assim, é interessante que haja diminuição no número de tomadas de doses no decorrer de um tratamento a fim de que a adesão seja favorecida e isso pode ser propiciado na formulação de um antimicrobiano em um sistema de liberação modificada.

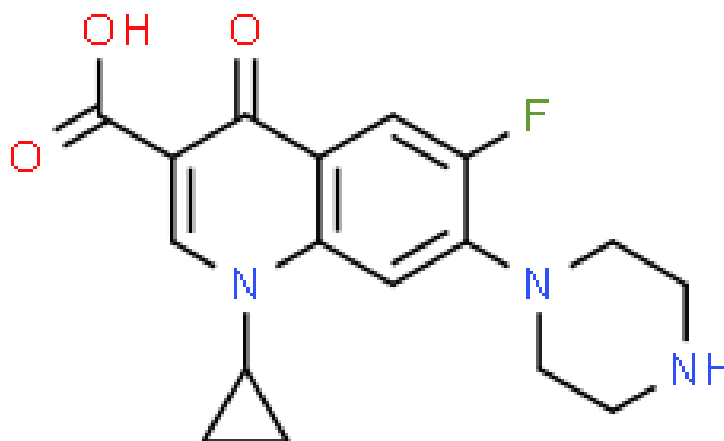
Essa menor taxa de tomada ao longo do período de tratamento aliada aos efeitos adversos diminutos graças a ausência de picos séricos do fármaco pode levar pacientes que desistiriam do tratamento a completá-lo e consequentemente pode favorecer a não proliferação de novas cepas bacterianas resistentes. Logo infere-se que desenvolver um novo sistema de liberação modificada de um antimicrobiano é de interesse em termos comerciais e de tratamento dos pacientes.

Na escolha do fármaco, optou-se pelo antimicrobiano de amplo espectro da segunda geração da classe das fluorquinolonas, o ciprofloxacino (ácido 1-ciclopropil-6-flúor-1,4-diidro-4-oxo-7-(1-piperazinil-3-quinolona carboxílico). A substância química de referência para os testes foi o ciprofloxacino comercializado pela empresa *Sigma-Aldrich*.

É amplamente utilizado para tratamento de infecções bacterianas de GRAM negativas (REHMAN, 2019); é o mais potente disponível, até o momento, para combater a *P. aeruginosa* e amplamente utilizado em tratamentos de infecções oculares. A classe das fluorquinolonas destaca-se frente às quinolonas por serem mais novas e promoverem um pico sérico maior, área sob a curva aumentada e maior tempo de meia vida. Abaixo a figura 4 representa a estrutura molecular do fármaco ciprofloxacino, em que é possível notar o anel carboxilado que possibilita a interação com o DNA bacteriano.

O ciprofloxacino contém dois grupos ácidos que podem se dissociar em solução aquosa: o ácido carboxílico (-COOH) e o ácido piperazínico (-NH-CO-CH₂-CH₂-NH₂). Os valores de pKa relevantes se dão entre aproximadamente 6,2 para o grupo ácido carboxílico e 8,8 para o grupo ácido piperazínico (VALDÉS, 2017).

Figura 4 Estrutura química do fármaco ciprofloxacino



Fonte: *Royal Society of Chemistry*

Na posição 6 do grupo pirrol, há inserido um átomo de flúor que aumenta a entrada nas membranas e assim é propiciado melhor inibição das girases alvos, uma vez que se trata de uma classe de antimicrobiano que atua no bloqueio das topoisomerasas bacterianas do tipo II (topoisomerase II e topoisomerase IV). Mesmo com baixa toxicidade, tem como reações adversas ao medicamento mais relatadas náuseas, vômitos, diarreia, cefaleia, tontura, artralgia, erupções cutâneas, desregulação da glicemia e fotossensibilidade.

O CIP possui biodisponibilidade de 70% a 80% quando administrado via oral e seu nível sérico máximo é alcançado entre 1 e 3 horas após a administração. Sua distribuição plasmática na forma farmacêutica convencional varia de 10% a 40% e é principalmente excretado pelos rins, portanto deve-se atentar a dose perante administração em pacientes com disfunção renal. A ligação do ciprofloxacino a proteínas plasmáticas é alta, cerca de 30%, o que limita sua distribuição nos tecidos. Sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente 3 a 5 horas em indivíduos saudáveis.

Com a união dos benefícios da liberação controlada e dos materiais híbridos em oposição às características da liberação tradicional, infere-se que é interessante a associação do CIP com um sistema que permite um controle maior sobre sua

dosagem sérica e que, ao menos em potencial, reduza possíveis danos em termos de eventos adversos ao medicamento. Considera-se também os potenciais aplicações do sistema híbrido final em associações ou formas farmacêuticas com uma ação mais local e que não passariam pelo metabolismo de primeira passagem e/ou auxiliariam a contornar, por exemplo, a interação medicamentosa entre o ciprofloxacino com alimentos. Isso amplia-se a partir do momento que se considera que não há até então na literatura associações que englobem esse fármaco puro sem excipientes com essa combinação de materiais híbridos.

2. Objetivo

O objetivo desse trabalho foi sintetizar um sistema híbrido de carreamento de fármacos, baseado em MOFs MIL-100(Fe) com ciprofloxacino incorporado; e, então, incorporar essas em membranas híbridas tipo ureasil-poliéter; assim, determinar o perfil de liberação *in vitro* do fármaco nesse sistema híbrido.

3. Materiais e métodos

3.1.1 Reagentes

Os seguintes reagentes foram utilizados no decorrer desse estudo:

- Ácido Clorídrico (HCl), Sigma-Aldrich;
- Ácido trimésico, Sigma-Aldrich;
- Água purificada, Mili-Q;
- Ciprofloxacino, Sigma Aldrich;
- Cloreto de Potássio, Sigma-Aldrich;
- Cloreto de Sódio, Sigma-Aldrich;
- Diclorometano, Neon;
- Dimetilformamida, Êxodo Científica;
- Etanol, Synth;
- Fosfato de Potássio Monobásico, Êxodo Científica;
- Fosfato de Sódio Monobásico, Êxodo Científica;

- Nitrato de ferro III, Sigma-Aldrich;
- O,O'-bis(2-aminopropil)-poli(óxido polietileno) de massa molar 1900 g/mol, Sigma-Aldrich
- Trietoxisilano (isotreos)

3.1.2 Equipamentos

Os seguintes equipamentos foram utilizados:

- Agitador Magnético, IKA – C-MAG HS7
- Balança Digital, UniBloc – ATX224;
- Banho Ultratermostático, Solab – SL152/10
- Bomba a vácuo, Tecnal;
- Centrífuga, Solab – SL-700
- Espectrofotômetro, Agilent Technologies – Cary 60 UV-Vis
- Rotaevaporador, IKA – HB-10
- Sistema de purificação de água Millipore, Milli-Q Plus
- Vortex Mixer, Kasvi – K45-2820;

3.2 Síntese da membrana

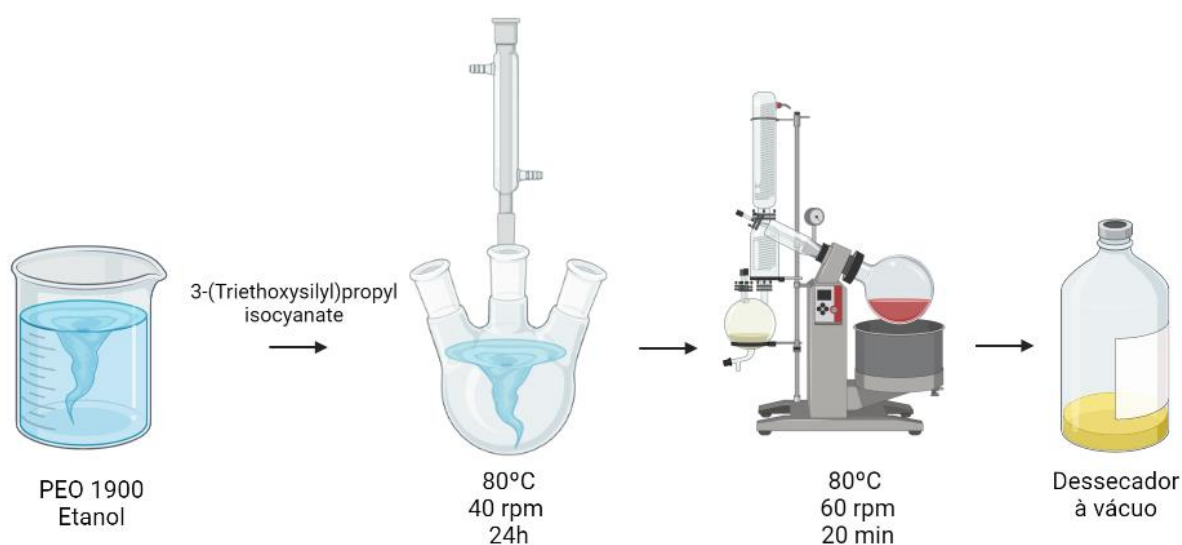
3.2.1 Síntese do precursor das membranas híbridas do tipo ureasil-poliéter

Para a síntese do precursor da membrana híbrida baseada no polímero de massa molecular 1900 g. mol⁻¹ pesou-se o poliéter modificado “O,O'-bis(2-aminopropil)-poli(óxido polietileno)” - POE de massa molecular 1900 g. mol⁻¹ - o qual foi dissolvido em etanol (99,8% v/v) com auxílio de agitador magnético; então, foi acrescentado o agente *cross-link* alcóxido modificado (3-isocianatopropiltriethoxisilano - IsoTrEOS), com proporção molar de 1: 2 (polímero/alcóxido). A proporção de polímero com IsoTrEOS deve ser de 1: 2 devido a caracterização final esperada do polímero (proporção baseada na relação existente na ligação Si-O-Si durante toda a cadeia polimérica da membrana).

Essa mistura permaneceu sob aquecimento por 24h em sistema de refluxo sob agitação magnética (40 rpm).

Após as 24h do início da síntese, colocou-se o precursor ainda líquido no rotaevaporador por 20 minutos, em banho (80 °C) e velocidade de 60 rpm, a fim de eliminar o solvente e obter o precursor híbrido. O precursor foi acondicionado em frasco hermético com tampa rosqueada semiaberta em dessecador à vácuo

Figura 5 Diagrama da síntese do precursor da membrana



Fonte: autoria própria, criado em *BioRender.com*

3.2.2 Ativação da membrana híbrida

Para a ativação das Membranas híbridas do tipo ureasil-poliéster fez-se uma adaptação do processo sol-gel (DAHMOUCHE,1999; OSHIRO JR., 2017).

Utilizou-se 1900 µL de etanol, 750 µL de água e 750 mg do precursor da membrana, os quais permaneceram sob agitação por 5 minutos. O catalisador da reação siloxano é o HCl (50 mL, 2 mol. L⁻¹), que foi posteriormente adicionado (etapa de hidrólise) e permaneceu em contato sob agitação por 30 segundos.

As membranas recém preparadas ficam líquidas devido a temperatura da síntese e solidificam-se conforme essa decai, assim acabam por tomar a forma física do recipiente a qual é acondicionada, portanto os frascos foram escolhidos de antemão com o fundo circular e foram submetidos ao dessecador com a tampa semiaberta. Sua massa foi monitorada por um período de 72 horas, até que se

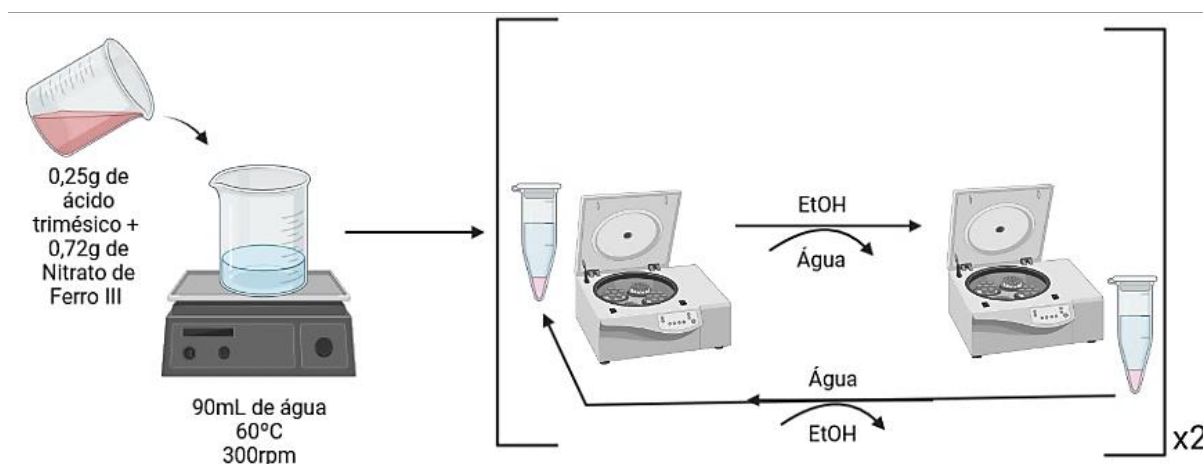
estabilizasse, o que demonstrava que a membrana estaria livre de solventes, seca. Outro aspecto observado foi o seu aspecto macroscópico, em que se esperava sempre que a membrana formada ficasse translúcida.

3.3 Síntese da MOF MIL-100(Fe)

Existem várias metodologias de síntese da MOF MIL-100(Fe) descritas na literatura. A metodologia estudada e posta em prática nesse estudo baseia-se na síntese em temperaturas brandas (SHI, 2013) e será descrita a seguir.

Em 90 mL de água foi dissolvido 0,25g de ácido trimésico $1,19 \text{ mmol. L}^{-1}$ e 0,72 g de Nitrato de Ferro III $1,79 \text{ mmol. L}^{-1}$. Essa mistura foi mantida por diferentes tempos (4 e 24 horas) sob a temperatura de 60°C e agitação de 300 rpm (SHI, 2013). Em seguida o material formado foi lavado com água e etanol de maneira intercalada, todo esse procedimento está representado ilustrativamente na figura 6 abaixo.

Figura 6 Processo de síntese da MOF MIL-100(Fe)



Fonte: autoria própria, criado em *BioRender.com*

A fim de se evaporar o solvente etanol e obter-se a MOF MIL-100(Fe) na forma de pó, deixou-se o precipitado formado para secar na estufa por 2 dias e, após esse período, em uma estufa a vácuo a 100°C por 24 horas.

Em seguida, a MOF foi ativada para desobstruir os poros que podem conter resquícios de solvente. Para isso, foi utilizada a técnica de troca de solvente, em que as MOFs são submetidas em contato direto com o solvente orgânico diclorometano

pelo período de 24h e, posteriormente, permanecem por 24h na estufa à vácuo até sua secagem.

3.4 Caracterização da MOF MIL-100(Fe)

Foi realizada análise por difração de raio x, no difratômetro de raios x de marca comercial SIEMENS, modelo D5000 do Laboratório de Físico-Química de Materiais do departamento Físico-química do Instituto de Química da UNESP-Araraquara (2θ , passo de $0,5/1s$, 2 a 60) para determinar os picos cristalográficos a fim de se comparar com os já descritos na literatura (TANG, 2017; HORCAJADA, 2011; NIVETHA, 2020; SHI, 2013).

3.5 Incorporação do fármaco na MOF

O ciprofloxacino foi incorporado na MOF e, também, direto na membrana híbrida para que fosse determinado se sua incorporação era viável em ambos os materiais.

Foram preparadas diferentes soluções de ciprofloxacino a $0,10 \text{ mg. mL}^{-1}$; $0,20 \text{ mg. mL}^{-1}$ e $0,25 \text{ mg. mL}^{-1}$ para que permanecessem em contato direto com a MOF ou membrana sob agitação constante por 24 horas e quantificou-se a quantidade de fármaco incorporada com base em curvas de calibração baseadas em UV-VIS.

3.5.1 Incorporação do ciprofloxacino na MOF MIL-100(Fe)

Para que houvesse incorporação do fármaco na MOF fez-se uso da técnica que promove o contato das nanopartículas com meio aquoso saturado com o fármaco, nesse caso o ciprofloxacino.

Utilizou-se a proporção 1CIP: 3MOF (massa: massa), uma vez que as concentrações de CIP aquoso foram diminuídas devido a sua difícil solubilização em meio aquoso. Segue exemplo da proporção utilizada abaixo:

- 33 mL de solução $0,1 \text{ mg. mL}^{-1}$ de cipro (3,3 mg)
- 9,9 mg de MOF

Também foram realizados tempos distintos para a incorporação, de 5 até 30 horas, com leituras baseadas em UV-VIS intercaladas no período, a fim de mensurar a interferência da quantidade de fármaco incorporado em função do tempo de contato. Todos os testes de incorporação foram realizados com restrição da luz ambiente, a fim de se prevenir a degradação do fármaco que é fotossensível.

Para obter-se uma solução aquosa estável do fármaco, frente a sua baixa solubilidade em água e a fim de se definir o limiar de incorporação propiciado pelas MOFs, fora definido para os testes de incorporação 3 diferentes concentrações de CIP no meio aquoso:

1. 0,10 mg. mL⁻¹
2. 0,20 mg. mL⁻¹
3. 0,25 mg. mL⁻¹

Uma vez montado o sistema com as devidas proporções (massa: massa), esse permanecia sob agitação constante por pelo menos 5 e no máximo 30 horas, sempre protegidos da luz.

Posteriormente fez-se uma centrifugação a 5000 rpm por 10 minutos a fim de separar as MOFs com fármaco incorporado do sistema aquoso com o excesso de fármaco que não fora encapsulado. Com esse sobrenadante foi realizada uma leitura do espectro de absorção na região do ultravioleta no espectrofotômetro UV-VIS (~270 nm) a fim de se mensurar, indiretamente, a quantidade de fármaco que foi incorporada nas MOFs; essas, depois de retiradas do sistema, foram devidamente reservadas na estufa a fim de secarem por 72 horas.

Os cálculos para quantificar o residual de CIP basearam-se na curva de calibração do fármaco em meio aquoso, construída sob análises UV-VIS de concentrações diluídas seriadamente do fármaco, repetidas em triplicata.

3.6 Incorporação das MOFs na membrana híbrida

A partir do momento que se obteve um resultado desejado em termos percentuais (~ 80%) de incorporação do fármaco na MOF MIL-100(Fe), realizou-se o procedimento de incorporação dessas nanopartículas na membrana híbrida POE 1900.

A incorporação das MOFs e a ativação da membrana híbrida baseada no processo sol-gel coincidem na etapa de hidrólise e condensação da síntese das

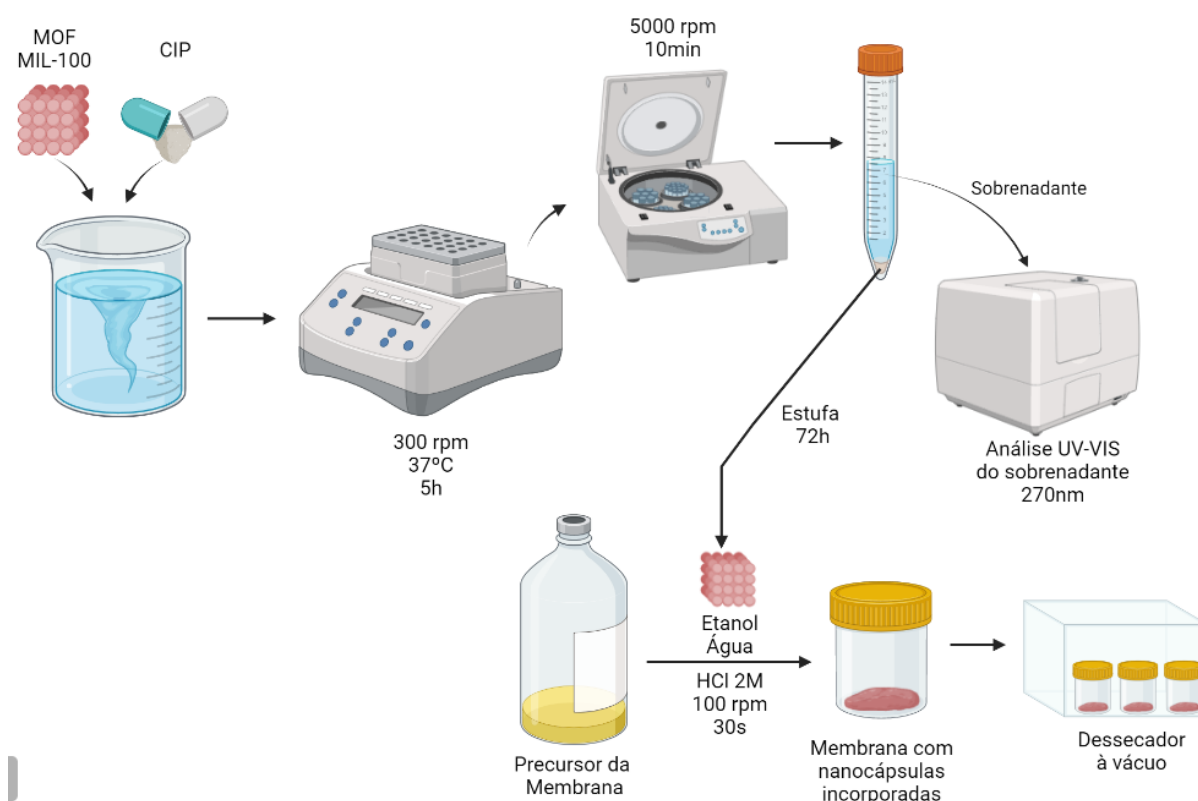
membranas. Assim, sob agitação e aquecimento brando adicionou-se as nanopartículas de MOF com os precursores da síntese da membrana (1900 µl de etanol e 750 µl de água) sob agitação. Após a homogeneização do sistema tal modo que atingisse certa translucidez, ainda sob agitação constante, adicionou-se 50 µl do catalisador HCl (2 mol. L⁻¹) que permaneceu em contato por 30 segundos, até que se notasse determinado aumento da viscosidade/solidificação do sistema.

Esse procedimento foi repetido com a finalidade de se determinar o grau de homogeneidade da membrana frente à diferentes dissoluções e componentes, para isso foram produzidas membranas com:

- 1) A MOF ativada e o CIP livre no meio;
- 2) A MOF ativada com o CIP devidamente incorporado nela;
- 3) O CIP somente, sem a presença da MOF.

Após a síntese, as membranas com as MOFs incorporadas ainda líquidas acabam por tomar para si o formato do recipiente o qual são acondicionadas, esse permaneceu semiaberto dentro de um dessecador à vácuo por 72h, até que a membrana secasse. Abaixo na figura 7 um diagrama que resume o procedimento de incorporação do CIP nas MOFs até a etapa de hidrólise e condensação na formação da membrana híbrida com o devido acondicionamento posterior em dessecador à vácuo.

Figura 7 Diagrama da incorporação do fármaco nas nanopartículas de MOF e posterior agregação com a membrana



Fonte: autoria própria, criado em *BioRender.com*

3.7 Preparo das soluções tamponadas (meio receptor)

Os perfis de liberação *in vitro* dos sistemas híbridos montados basearam-se na liberação em meio receptor PBS (*Phosphate Buffer Solution*), meio aquoso tamponado. O preparo seguiu procedimentos técnicos levantados da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2017) e foram feitas aferições dos pH das soluções finais em duplicata.

O preparo da solução tampão com pH 6,8 baseou-se nas seguintes proporções:

1. 250 mL de fosfato monobásico
2. 112 mL de hidróxido de sódio (NaOH, sólido)
3. q.s.p. 1 L de água

Já para o preparo do tampão com pH 7,4:

1. 250 mL de fosfato monobásico
2. 173,5 mL de hidróxido de sódio
3. q.s.p. 1 L de água

O pH foi ajustado com solução de HCl 1M e pastilhas de NaOH. Durante a execução dos experimentos quando necessário foi utilizado banho de ultrassom pelo período máximo de 1 hora.

3.8 Obtenção do perfil de liberação do CIP

Para que a liberação iniciasse, submergiu-se as membranas híbridas já homogeneizadas com as nanopartículas (com CIP incorporado) em 125 mL de meio receptor de fluxo estático tamponado PBS (divididos em 2 béqueres, um com pH 6,8 e outro com pH 7,4), esses sistemas permaneceram sob agitação constante a 300 rpm, sob temperatura de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ por 12 horas.

Alíquotas foram retiradas de hora em hora por um período de 8 horas, sempre com reposição do meio para manter a condição *sink* (ANVISA, 2021) e mais uma alíquota foi recolhida na 12^a hora de contato. Na figura 8 vê-se a membrana translúcida com nanopartículas de MOF incorporadas submersas no meio PBS.

Figura 8 Membrana híbrida ativada com nanopartículas de MOF incorporadas, submersa em meio PBS



Fonte: autoria própria

Esse procedimento foi realizado em triplicata com os diferentes pH (6,8 e 7,4) e com diferentes sistemas montados:

1. CIP incorporado na MOF em contato com o meio receptor PBS sem a presença da membrana híbrida (CIP + MOFs livres);
2. CIP previamente incorporado na MOF agregada na membrana.

As alíquotas retiradas a cada hora foram submetidas à análise de seu espectro de absorção ($\sim 270\text{ nm}$) na região da luz ultravioleta e para calcular a eficiência de liberação foram construídas curvas de calibração para o fármaco, baseada em

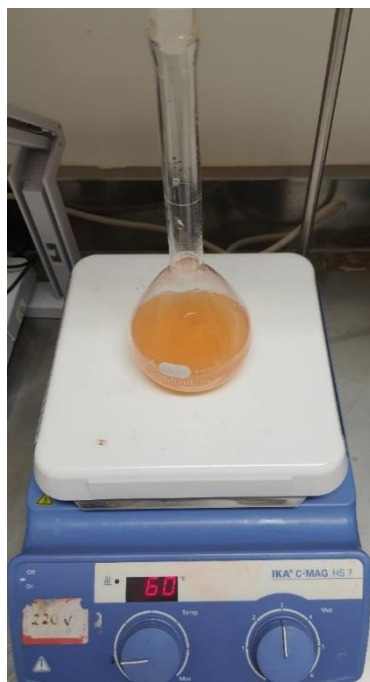
diluições seriadas, nos diferentes meios PBS utilizados. Levou-se em consideração a linearidade da curva (R^2) para os cálculos.

4. Resultados e discussão

4.1 Síntese e caracterização da MOF MIL-100(Fe)

Abaixo na figura 9, nota-se uma etapa da síntese sob temperatura de $60\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ e agitação magnética constante.

Figura 9 Etapa da síntese das MOFs MIL-100(Fe)



Fonte: autoria própria

Uma vez sintetizadas, passavam para a secagem e análises constantes da massa seca final obtida, as que proporcionavam o cálculo de porcentual do rendimento da síntese. Uma amostra da MOF sintetizada e seca foi separada para que fosse realizada a sua caracterização por difração de raios x.

4.1.1 Eficiência na síntese da MOF MIL-100(Fe)

Existem várias metodologias para a síntese da MOF MIL-100(Fe), a síntese promovida para esses experimentos visou uma rota de síntese mais verde (NIVETHA, 2020; HAN, 2017) e resultou em um bom rendimento associado a praticidade e bom tempo de preparo. Na tabela 1 abaixo pode-se observar o rendimento obtido frente aos diferentes tempos de preparo da MOF.

Tabela 1 Rendimento da síntese da MOF MIL-100(Fe)

Tempo de contato na síntese	Rendimento obtido
24h	83%
4h	78%

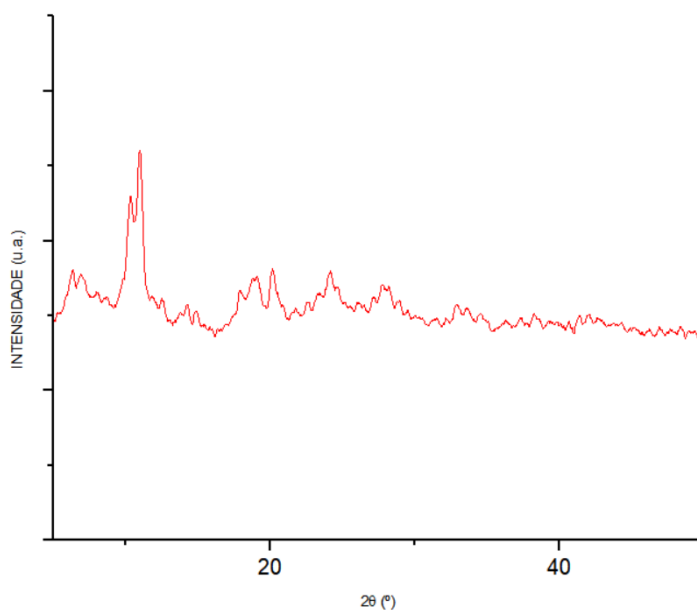
Fonte: autoria própria

Devido a diferença pequena entre os rendimentos, quando necessário refazer a síntese foi utilizado o tempo de 4 horas.

4.1.2 Difração de raios x da MOF MIL-100

Abaixo na figura 10, a caracterização de MOFs sintetizadas ao longo dos experimentos em difratograma de raio x. Essa caracterização com picos cristalinos bem definidos infere a característica cristalina do material e os planos cristalinos convergem com os já relatados na literatura (TANG, 2017; HORCAJADA, 2011; NIVETHA, 2020; SHI, 2013). Ressalta-se alguns picos nas seguintes regiões do difratograma: 6,3°; 10,3°; 11,0°; 11,2°; 12,5°; 14,3°; 20,1°; 24,2° e 28,9°.

Figura 10 Difratoograma de raios x da MOF MIL-100(Fe)

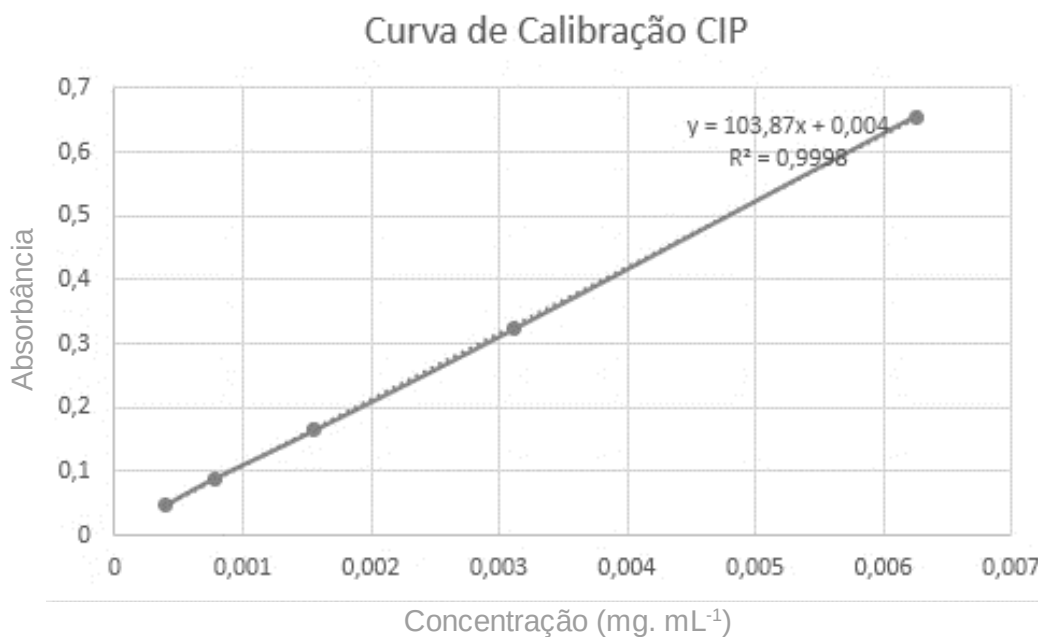


Fonte: autoria própria, confeccionado no *software Origin® 2022b*

4.2 Eficiência de incorporação do ciprofloxacino na MOF MIL-100(Fe)

Primeiro foi confeccionada a curva de calibração do fármaco ciprofloxacino em meio aquoso, baseada em diluição seriada. A Figura 11 demonstra que a curva de calibração apresenta um coeficiente de determinação (R^2) de 0,9998.

Figura 11 Curva de calibração do fármaco ciprofloxacino em meio aquoso



Fonte: autoria própria

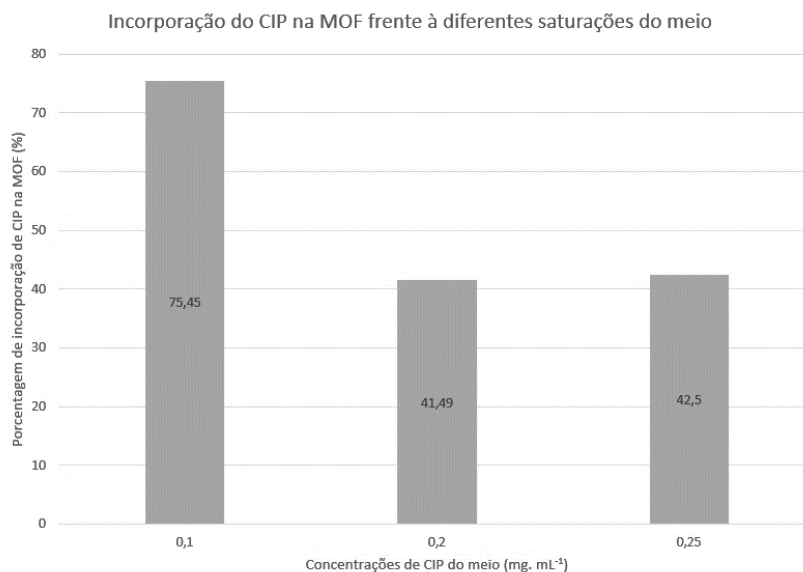
Para que fosse determinada a eficiência de encapsulação de fármacos nas MOFs foi utilizada a seguinte equação:

Equação 1 Cálculo da quantidade de CIP que fora incorporada

$$EE\% = \left[\frac{\text{massa do fármaco encapsulado}}{\text{massa total de fármaco adicionado}} \right] \times 100$$

A figura 12 demonstra as porcentagens de encapsulação obtidas nos 3 diferentes sistemas montados cada um com uma diferente concentração do fármaco no meio aquoso, sempre com a proporção CIP: MOF (massa: massa).

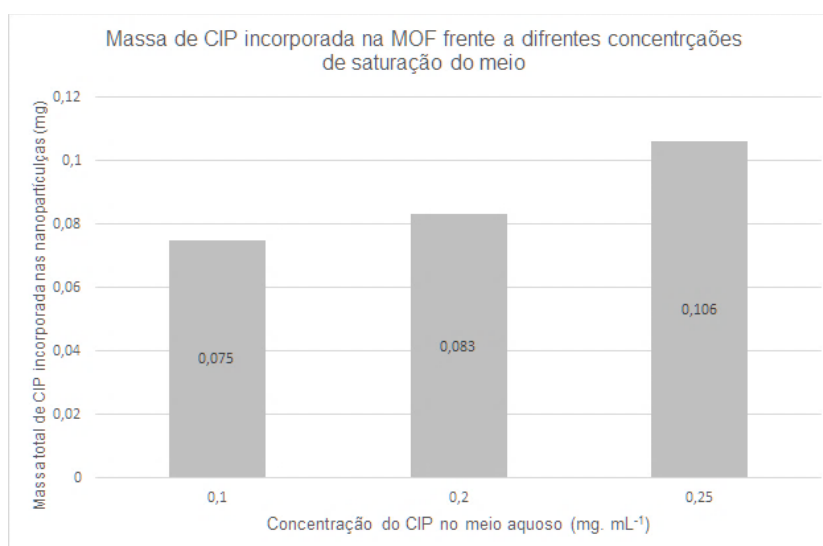
Figura 12 Gráfico das diferentes porcentagens de incorporação do CIP na MOF frente às diferentes saturações do CIP, em meio aquoso



Fonte: autoria própria

Isso demonstra que a concentração de fármaco menor levou a uma melhor encapsulação do fármaco nas MOFs. Em termos de massa total incorporada (figura 13) pode-se observar a maior quantidade de ciprofloxacino incorporado quando maior a concentração do meio, mas considerada a proporção de MOF maior no meio a relação matemática de encapsulação não se demonstrou diretamente proporcional.

Figura 13 Gráfico das diferentes massas incorporadas de CIP na MOF em meios com diferentes concentrações de saturação do fármaco



Fonte: autoria própria

Assim, fez-se uma análise que correlaciona a quantidade em massa (g) incorporada de fármaco a cada 1g de MOF presente no meio (equação 2; adaptada de MORADI, 2016) que gerou a tabela 2 abaixo.

Equação 2 Taxa de incorporação (Ti) do fármaco a cada 1g de MOF

$$Ti = \left[\frac{(Co - Ce) V}{M} \right]$$

Legenda: *Ti*: a taxa de encapsulação de fármaco na MOF (mg de CIP/ g de MOF); *Co*: a concentração inicial de CIP; *Ce*: a concentração de CIP no equilíbrio (ambas em mg. L⁻¹); *V*: volume da solução (L); *M*: a massa total de MOF (g).

Tabela 2 Compilação dos dados de incorporação do CIP na MOF

Concentração do CIP no meio	Massa de MOF total	Massa de CIP total	Massa de CIP incorporado	Porcentagem de fármaco incorporado	Relação massa de fármaco por massa de MOF (Ti)
0,100 mg. mL ⁻¹	3,0 mg	1,0 mg	0,075 mg	7,5%	25,00 mg de CIP a cada 1 g de MOF
0,200 mg. mL ⁻¹	6,0 mg	2,0 mg	0,083 mg	4,2%	13,83 mg de CIP a cada 1 g de MOF
0,250 mg. mL ⁻¹	7,5 mg	2,5 mg	0,106 mg	4,2%	14,13 mg de CIP a cada 1 g de MOF

Fonte: autoria própria

Averiguou-se, também, diante dos experimentos de incorporação do fármaco uma dificuldade de solubilizar o ciprofloxacino em concentrações mais elevadas em meio aquoso. Portanto, sumarizando os resultados e condições descritos, para a execução dos testes de liberação *in vitro* optou-se por utilizar a concentração de 0,10 mg. mL⁻¹ de ciprofloxacino.

Em relação ao tempo de contato entre o meio saturado de fármaco com as MOFs, notou-se que um período de 5 horas de contato direto entre o meio aquoso saturado com o fármaco ciprofloxacino com as MOFs foi suficiente para atingir um

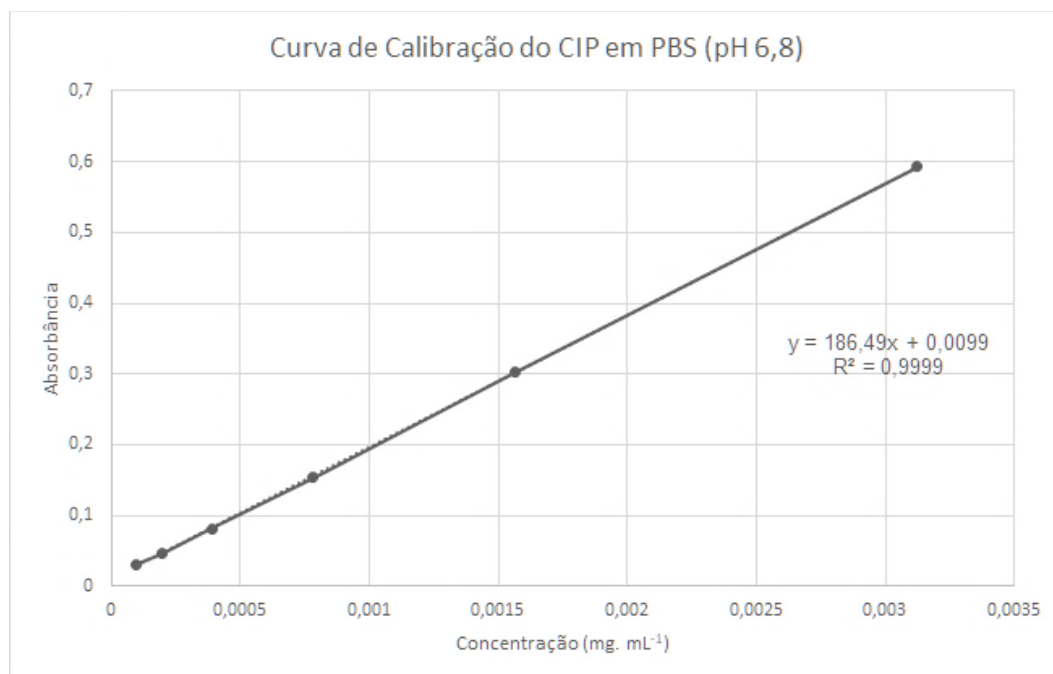
limiar de incorporação, a partir desse tempo estabilizava-se a concentração do fármaco no meio.

Foram testados diferentes tempos de incorporação, de 5 até 30 horas de contato. Em alguns testes a diferença na *EE%* corresponderam a um aumento de 15%, mas períodos mais longos algumas vezes corresponderam a uma *EE%* menor, provável que pela erosão das MOFs e consequente difusão/redistribuição do fármaco para o meio. Uma vez isso considerado e aliado a proporção proposta para realização dos experimentos, tornou-se padrão a exposição da MOF em meio saturado de fármaco por 5 horas.

4.3 Incorporação das nanopartículas de MOF e ciprofloxacino na membrana híbrida POE 1900

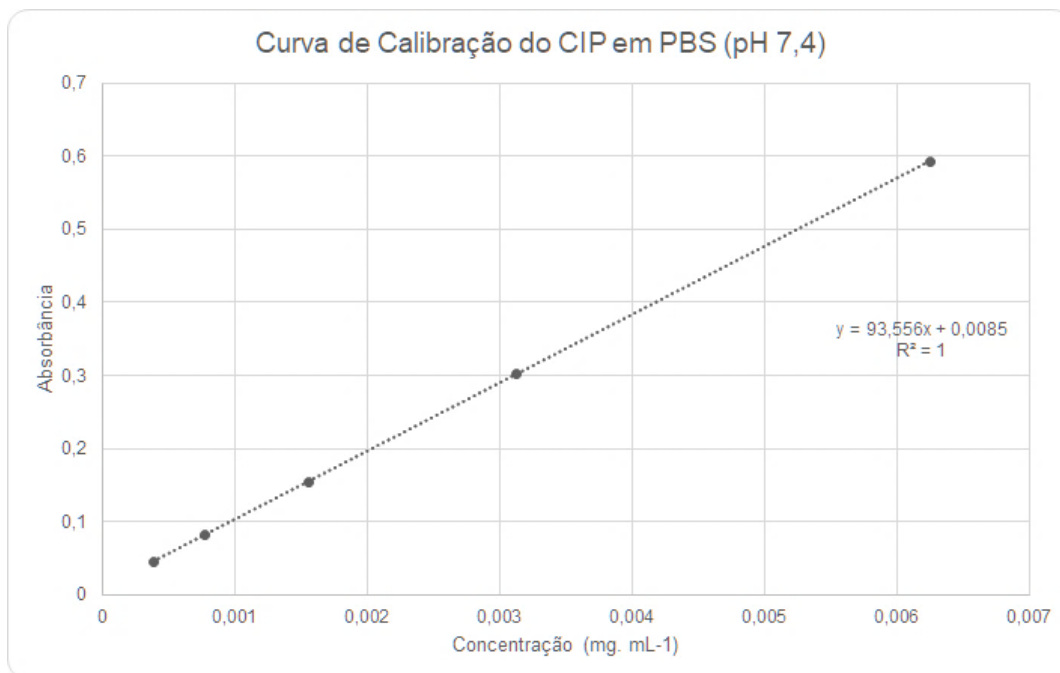
Para os cálculos de incorporação do fármaco na MOF foi utilizada a curva de incorporação em diferentes pH descritas nas figuras 14 e 15 abaixo.

Figura 14 Curva analítica de calibração do CIP em meio PBS com pH 6,8



Fonte: autoria própria

Figura 15 Curva analítica de calibração do CIP em meio PBS com pH 7,4



Fonte: autoria própria

A homogeneidade das membranas foi avaliada visualmente a partir da incorporação do CIP livre somente e com o CIP incorporado nas nanopartículas de MOF, em que se observou a formação de membranas translúcidas e homogêneas (Figura 16 – A). Por outro lado, com a incorporação do CIP direto na membrana e da MOF e CIP livres ao mesmo tempo durante a formação da membrana, em que desejava-se notar a solubilidade individual de cada componente, não se obteve as mesmas características, nesses casos a membrana se apresentou opaca com cor amarelada (Figura 16 - B) ou esbranquiçada. Todas as membranas opacas ou heterogêneas, como por exemplo as com visível presença de partículas do fármaco não solubilizadas, foram suspensas do estudo de liberação haja vista que essas possuem a tendência de liberação rápida, uma vez que não houve uma devida incorporação no material e as MOFs ou fármaco livre permaneceram em camadas superficiais.

Figura 16 Exemplo de membrana translúcida (A) e membrana opaca (B).

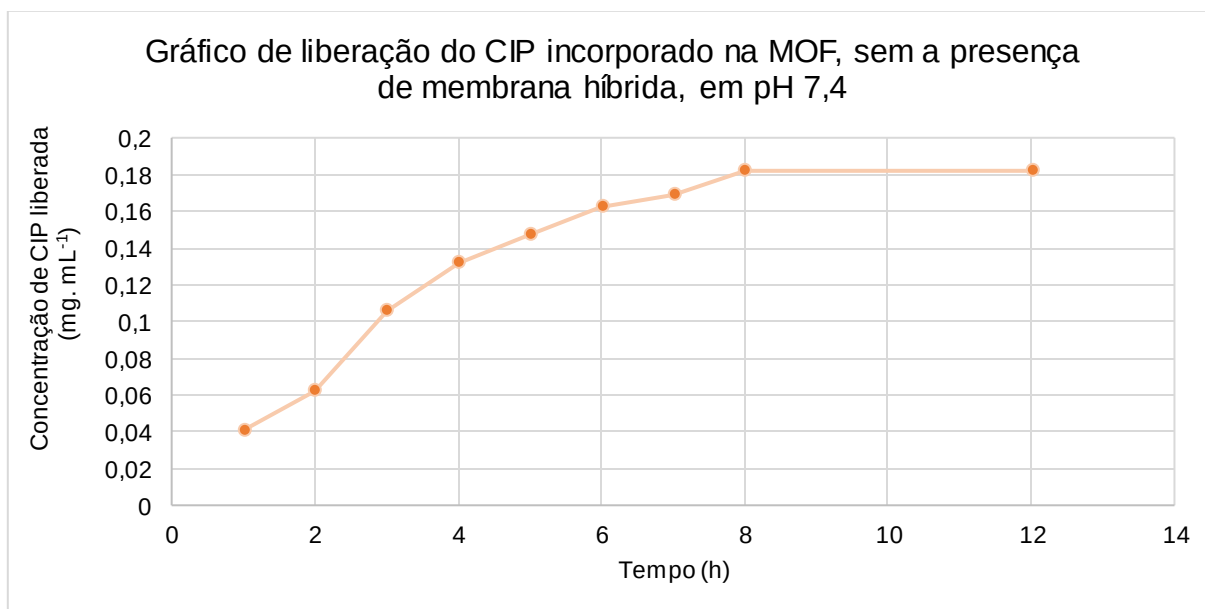


Fonte: autoria própria

4.4 Perfil de liberação *in vitro* do ciprofloxacino encapsulado em MOF MIL-100(Fe) sem a presença de membrana híbrida

Uma vez o CIP incorporado na MOF e submerso, sob agitação constante, em meio receptor PBS com pH 7,4; a liberação média na primeira hora foi de 20%; isso triplicou na quarta hora e atingiu o pico médio de 91% na oitava hora, em que atingiu um patamar, como mostra a figura 17.

Figura 17 Gráfico de liberação do CIP incorporado na MOF, sem a presença de membrana híbrida



Fonte: autoria própria

A liberação inicialmente rápida sugere que não há um controle considerável das nanopartículas de MOF sob o princípio ativo a ponto de modificar a liberação e se obter um perfil de liberação controlado com uma liberação retardada; mas, uma vez

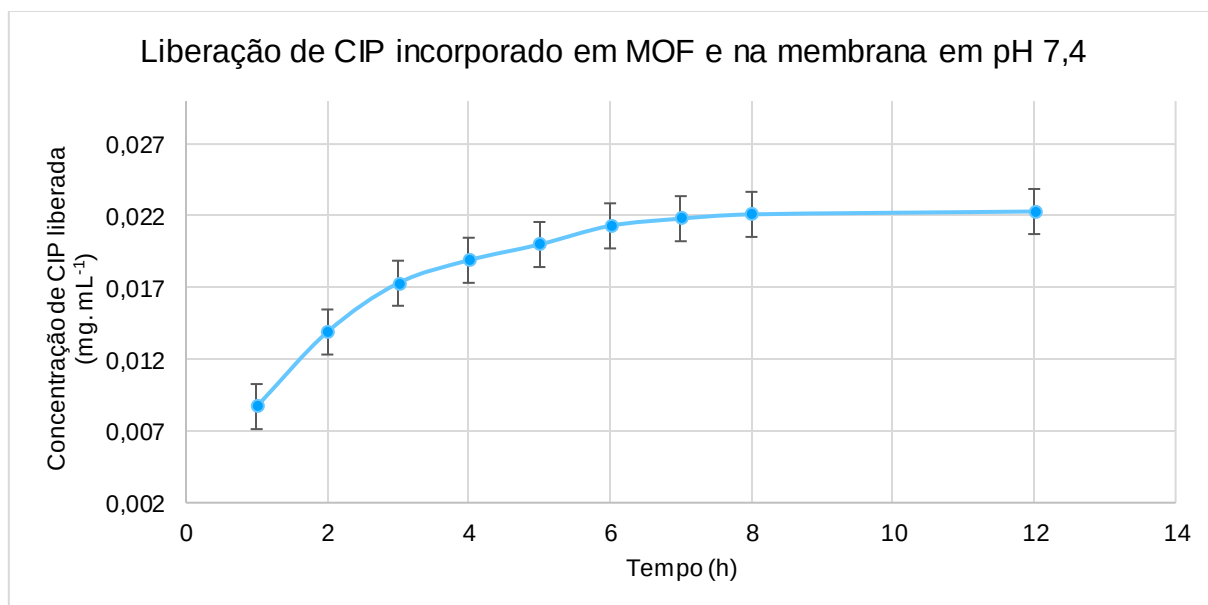
que o fármaco manteve-se íntegro dentro das nanopartículas mesmo que não seja para reduzir RAMs devido ao efeito *burst* presente (HUANG, 2001), pode haver determinada aplicabilidade desse sistema quando se desejar explorar alguma característica própria da MOF, como o fato de se ter o metal ferro em sua composição ou em alguma outra potencial associação.

4.5 Perfil de liberação in vitro do ciprofloxacino incorporado nas nanopartículas de MOFs envoltas pela membrana híbrida

Para todos os testes de liberação *in vitro* foi utilizado a concentração de $0,10 \text{ mg. mL}^{-1}$ do fármaco ciprofloxacino, pelas características descritas no tópico 4.2 e porque observou-se que as membranas produzidas com maiores concentrações ficavam heterogêneas, isto é, não havia devida incorporação.

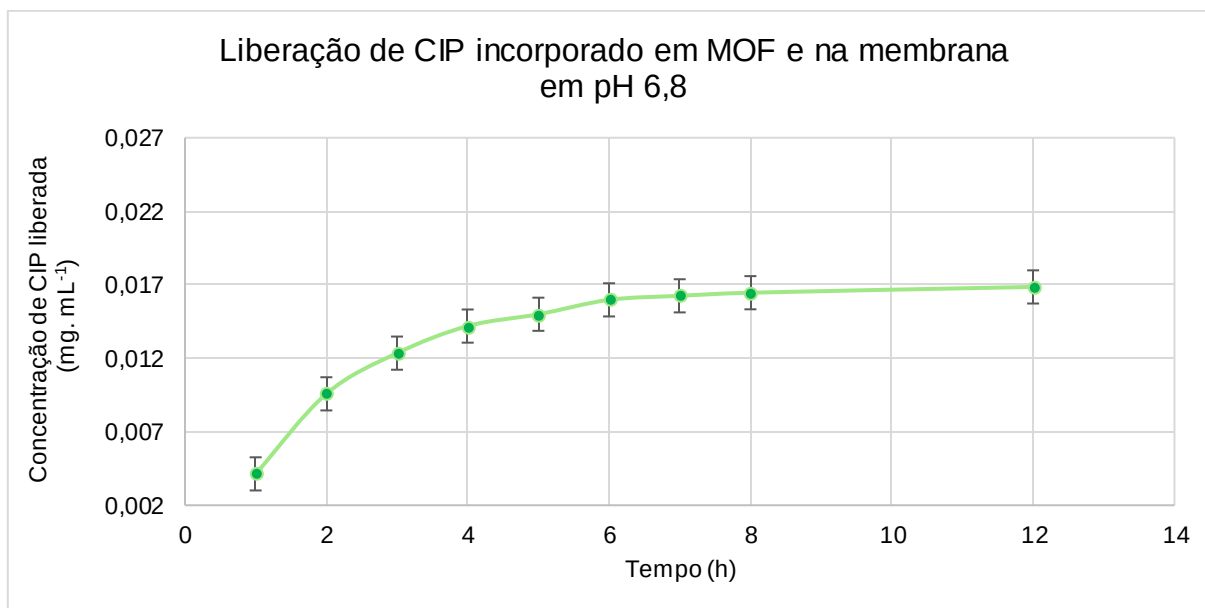
A liberação ocorreu em meio receptor PBS com pH 6,8 e pH 7,4. Na figura 18 e 19 descreve-se o perfil de liberação obtido frente ao pH 7,4 e 6,8, respectivamente.

Figura 18 Gráfico de liberação do CIP incorporado na MOF envolta de membrana híbrida em meio receptor PBS com pH 7,4



Fonte: autoria própria

Figura 19 Gráfico de liberação do CIP incorporado na MOF envolta de membrana híbrida em meio receptor PBS com pH 6,8.



Fonte: autoria própria

Em ambos pH, o perfil de liberação seguiu o mesmo comportamento, sendo que em pH ácido a liberação foi mais prolongada do que em pH neutro; isso pode ser justificada pelas características da MOF utilizada nesse trabalho: estudos anteriores mostraram que a MIL-100(Fe) é mais estável em meios ácidos, ou seja, em pH neutro pode haver maior degradação das nanopartículas, que facilitam a liberação do fármaco quando comparado com o pH ácido (BELLIDO, 2014).

Nas primeiras 3 horas notou-se uma liberação mais acelerada, de modo que em pH 7,4 na primeira hora cerca de 4% do total de fármaco encapsulado fora liberado, na segunda hora essa porcentagem praticamente dobra (9,6%) e a partir da terceira hora observou-se uma redução na velocidade de liberação, de tal modo que houve uma estabilização da liberação em torno de 1% a 2% por hora, até atingir 14 a 17% de fármaco liberado das nanopartículas na décima segunda hora.

A seguir, a figura 20 demonstra em um mesmo gráfico a diferença de liberação do fármaco frente aos diferentes pH 7,4 e 6,8 e na figura 21 nota-se as diferenças entre todos os perfis de liberação in vitro obtidos em relação à liberação do ciprofloxacino: em pH 6,8 e 7,4 com a membrana híbrida envolvendo as nanopartículas de MOF e somente incorporado na MOF sem a membrana (pH 7,4).

Figura 20 Comparação entre perfis de liberação do ciprofloxacino incorporado na MOF e agregado à membrana híbrida frente a diferentes pH.

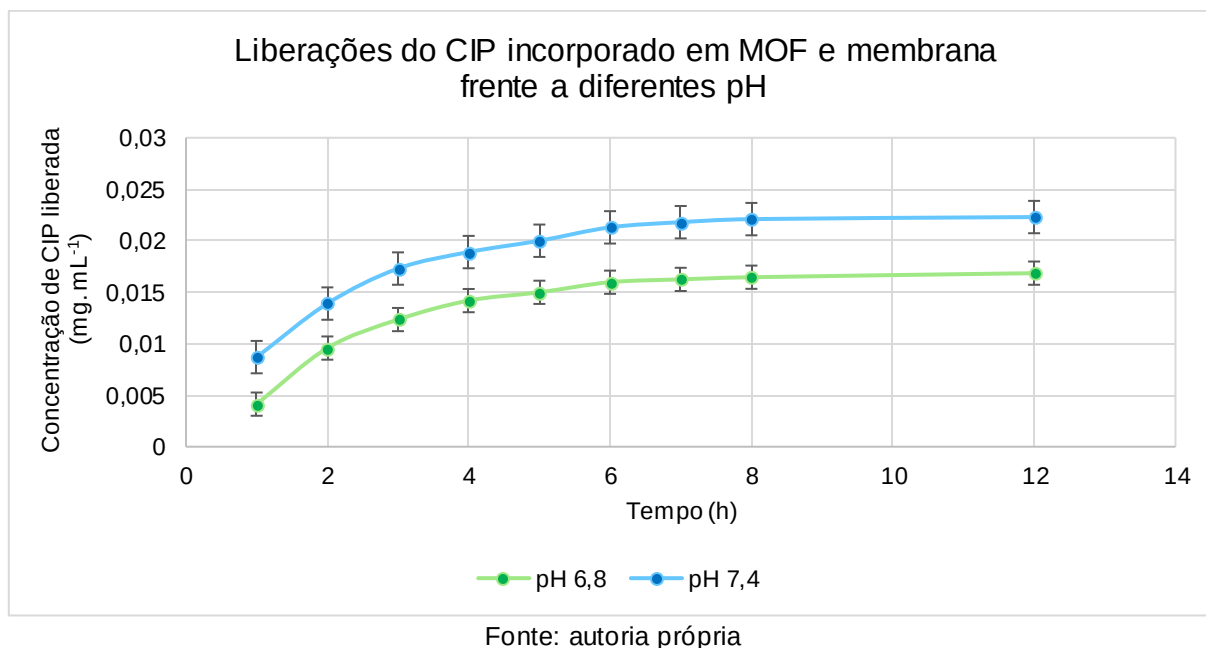
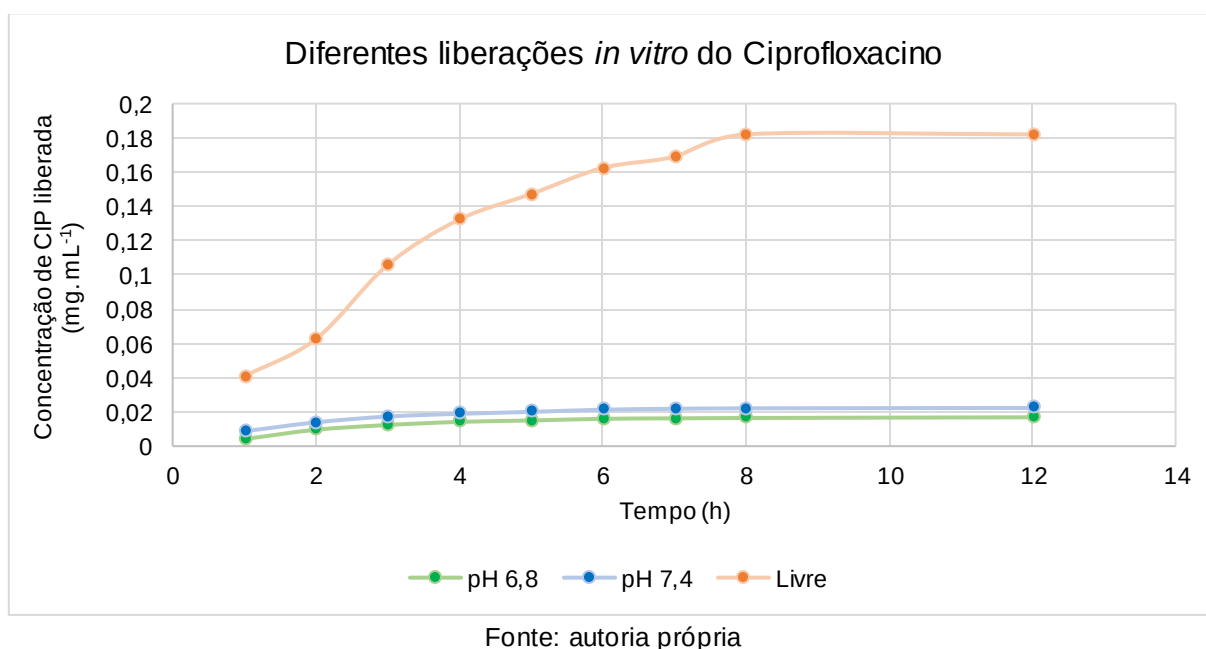


Figura 21 Comparação de todos os perfis de liberação *in vitro* do CIP obtidos



É notável a redução do efeito *burst* provocada pela presença da membrana U-POE, assim como a diferença do perfil de liberação frente à mudança do pH, em que a erosão das MOFs ocorre de maneira distinta por serem mais estáveis em pH ácido.

5. Conclusão

O sistema de liberação controlado criado pela associação dos materiais híbridos gerou aspectos físico-químicos requeridos a um sistema de carregamento de fármacos uma vez que o fármaco manteve suas propriedades quando fora disperso no meio e houve, também, possibilidade de se explorar demais dosagens e perfis de liberação nesse sistema (EVANGELISTA, 2000).

Notou-se que a presença da membrana híbrida promove uma mudança significativa no perfil de liberação do fármaco ciprofloxacino incorporado na MOF MIL-100(Fe), uma vez que somente com a MOF no meio fora liberado 91% do total em 12h enquanto na membrana a liberação nesse mesmo período ficou em torno de 17%. Essa liberação controlada era esperada e foi alcançada com sucesso com o sistema híbrido final montado. Esse perfil obtido é interessante frente aos efeitos adversos mais relatados do ciprofloxacino em suas bulas, uma vez que as RAMs tendem a ser reduzidas ao passo que o pico sérico é mais lento, estabilizado e progressivo. Em contrapartida às vantagens descritas, maiores concentrações do CIP não puderam ser incorporadas no sistema uma vez que não se homogeneizou frente à maiores concentrações.

As propriedades hidrofílicas do POE 1900 que conferem melhor difusão dos fármacos pela membrana devido ao seu maior intumescimento, em conjunto com a maior maleabilidade física da membrana formada devido a sua longa cadeia, culminam em potenciais modulações: associações com tecidos ou lentes, como alternativa à tratamentos que necessitam de uma ação mais localizada. Denota-se que outras membranas baseadas em outros polímeros de diferentes tamanhos podem propiciar um perfil de liberação distinto, uma cadeia menor poderia conferir um perfil de liberação mais rápido, por exemplo.

Sobre a MOF MIL-100 baseada em ferro, algumas aplicações que envolvem propriedades desse metal podem ser exploradas para um tratamento direcional e para aprimorar a absorção e aceitação do fármaco pelo sistema fisiológico, devido à sua elevada biocompatibilidade. É possível que haja diferentes perfis tanto de liberação quanto de incorporação do fármaco quando utilizadas versões modificadas da própria MOF MIL-100, outras MOFs e membranas; também pode-se denotar a possibilidade de utilização de tensoativos ou outros solventes associados à água para melhorar a solubilidade do ciprofloxacino saturado no meio de contato com as partículas de MOF. Assim, é interessante que novos estudos sejam realizados para identificar demais perfis de liberação e encapsulação do fármaco.

Notam-se as características individuais de cada componente no material híbrido final sintetizado, ressalta-se a sua biocompatibilidade, síntese fácil e a viabilidade econômica do procedimento. Com a visualização dos resultados como esperados, conclui-se que essa associação híbrida tem muito potencial a ser explorado para novas formulações e novos tratamentos.

REFERÊNCIAS

- ABUÇAFI, M.P. et al. **MIL-100(Fe) Sub-Micrometric Capsules as a Dual Drug Delivery System**. International Journal of Molecular Sciences. DOI: 10.3390/ijms23147670, 2022.
- ANGEINE, M. et al. **Hydrothermal Synthesize of HF-Free MIL-100(Fe) for Isoniazid-Drug Delivery**. Scientific Reports, 2019.
- ANVISA. **Farmacopeia Brasileira**. 5. ed. Brasília, DF: ANVISA, 2017. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br>. Acesso: 10/05/2022.
- ANVISA. **Guia de Dissolução Aplicável a Medicamentos Genéricos, Novos e Similares**. Guia nº 14/2018 - versão 2. Brasília, DF, 2021.
- BELLIDO, E. et al. **Understanding the colloidal stability of the mesoporous MIL-100(Fe) nanoparticles in physiological media**. Langmuir. DOI: 10.1021/la5012555. Epub, 2014.
- CHATTAWAY, M.A. et al. **Fluoroquinolone-resistant enteric bacteria in sub-Saharan Africa: clones, implications and research needs**. Frontiers in microbiology, v. 7, p. 558, 2016.
- CHEMISTRY, R.S. **Estrutura química do fármaco ciprofloxacino**. Disponível em: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.2662.html>. Acesso: 10/01/2023.
- DAHMOUCHE, K. et al. **Small-angle x-ray scattering study of sol–gel-derived siloxane–PEG and siloxane–PPG hybrid materials**. The Journal of Physical Chemistry B, v. 103, n. 24, p. 4937-4942, 1999.
- DHAKSHINAMOORTHY, A.; Garcia, H. **Metal-organic frameworks as solid catalysts for the synthesis of nitrogen-containing heterocycles**. Chem Soc Rev. Aug 21;43(16):5750-65, 2014.
- EVANGELISTA, R.C. **Formas farmacêuticas sólidas de liberação controlada (prolongada)**. Fármacos e medicamentos. São Paulo. p. 14-21. v. 2, 2000.
- HAN, L.; Qi, H.; Zhang, D.; Ye, G.; Zhou, W.; Hou, C.; Xu, W.; Sun, Y. **A facile and green synthesis of MIL-100(Fe) with high-yield and its catalytic performance**. New J. Chem. 41, 13504–13509, 2017.
- 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.
- HUANG, X.; Brazel, C.S. **On the importance and mechanisms of burst release in matrix-controlled drug delivery systems**. J Control Release, 2001.

KITAGAWA, S. et al. **Functional Porous Coordination Polymers**. Angewandte Chemie International Edition, 43: 2334- 2375, 2004.

LUCENA, M. et al. **Application of the metal–organic framework [Eu (BTC)] as a luminescent marker for gunshot residues: a synthesis, characterization, and toxicity study**. ACS applied materials & interfaces, v. 9, n. 5, p. 4684-4691, 2017.

MEYAGUSKU, V.M. **Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas lipídicas sólidas contendo ciprofloxacino**. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", 2014.

MOLINA, C. et al. **Planar and UV written channel optical waveguides prepared with siloxane–poly(oxyethylene)–zirconia organic–inorganic hybrids. Structure and optical properties**. J. Mater. Chem., v. 15, n. 35-36, p. 3937-3945, 2005.

MOLINA, E. et al. **Matrizes híbridas siloxano-poliéter para liberação controlada de fármacos**. 2010. 148 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Instituto de Química, 2010.

MORADI, S.E., Shabani A.M.H.; Dadfarnia S.; Emami S. **Effective removal of ciprofloxacin from aqueous solutions using magnetic metal–organic framework sorbents: mechanisms, isotherms and kinetics**. Iranian Chemical Society, 2016.

NIVETHA, R. et al. **Highly Porous MIL-100(Fe) for the Hydrogen Evolution Reaction (HER) in Acidic and Basic Media**. ACS Omega, 2020.

OSHIRO JUNIOR, J.A.; SHIOTA, L.; CHIAVACCI, L. **Desenvolvimento de formadores de filmes poliméricos orgânico-inorgânico para liberação controlada de fármacos e tratamento de feridas**. Matéria (Rio de Janeiro), v. 19, p. 24-32, 2014.

OSHIRO JUNIOR, J.A., et al. **Bioactive molecule-loaded drug delivery systems to optimize bone tissue repair**. Current Protein and Peptide Science, v. 18, n. 8, p. 850-863, 2017.

OSHIRO JUNIOR, J.A., et al. **Membranas híbridas do tipo ureasil-poliéter contendo peptídeo de crescimento ósseo para técnica de regeneração óssea guiada**, 2017.

REHMAN, A.; PATRICK, W.M.; LAMONT, I.L. **Mechanisms of ciprofloxacin resistance in Pseudomonas aeruginosa: new approaches to an old problem**. Journal of Medical Microbiology, v. 68, n. 1, p. 1-10, 2019.

RODRIGUES, N.M. **Uso de Métodos Semiempíricos para o Estudo da Aplicação de Redes Híbridas de Coordenação como Carreadores de Fármacos a Dispositivos Luminescentes**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, SE, 2013.

SANTILLI, C.V.; CHIAVACCI, L.A.; LOPES, L.; PULCINELLI, S.H.; OLIVEIRA, A.G. **Controlled drug release from ureasil-polyether hybrid materials**. Chem. Mater., v. 21, p 463-467, 2009.

SHI, J. et al. **Synthesis of MIL-100(Fe) at Low Temperature and Atmospheric Pressure**. Journal of Chemistry, 2013.

SOUZA, L.K.; BRUNO, C.H.; LOPES L.; PULCINELLI, S.H.; SANTILLI, C.V.; CHIAVACCI, L.A. **Ureasil-polyether hybrid film-forming materials**. Colóides Surf B Biointerfaces. P. 156-161, 2013.

TANG, J. et al. **Fe-based metal organic framework/graphene oxide composite as an efficient catalyst for Fenton-like degradation of methyl orange**. RSC Advances, 2017.

TONHOQUE, D.H.A. **Síntese de membranas à base de híbridos orgânico-inorgânicos para implantes odontológicos**. 49 f., 2013.

TRUFFAULT, L. et al. **Structural and optical features of ureasiloxane-polyethylene oxide hybrids containing CeO₂ nanoparticles**. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, v. 471, p. 73–80, 2015.

VALDÉS, L. et al. **A simple way for targeted delivery of an antibiotic: In vitro evaluation of a nanoclay-based composite**. PLOS ONE, 2017.

ZALDIVAR, M.P. et al. **Thermal properties, nanoscopic structure and swelling behavior of chitosan/ (ureasil-polyethylene oxide hybrid) blends**. Journal of Thermal Analysis and Calorimetry, v. 130, n. 2, p. 791–798, 2017.