

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 04/10/2024.

CAROLINE MORAES DA SILVA

DESIGN DE PLATAFORMAS MULTIFUNCIONAIS BASEADAS NO SISTEMA NP@MOF (NP = NANOPARTÍCULAS FOTOATIVAS, MOF = METAL-ORGANIC FRAMEWORKS). AVALIAÇÃO DA POTENCIALIDADE DE USO EM HIPERTEMIA.

Tese apresentada ao Instituto de Química, universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Química.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina C. G. Frem

Araraquara/SP

2023

S586d

Silva, Caroline Moraes da

Design de plataformas multifuncionais baseadas no sistema NP@MOF (NP = nanopartículas fotoativas, MOF = metal-organic frameworks). Avaliação da potencialidade de uso em hipertemia / Caroline Moraes da Silva. -- Araraquara, 2023
154 p. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara

Orientadora: Regina Célia Galvão Frem

1. Materiais nanoestruturados. 2. Nanopartículas. 3. Compósitos. 4. Polímeros de coordenação. 5. Hipertemia. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: "Design de plataformas multifuncionais baseadas no sistema NP@MOF (NP = Nanopartículas fotoativas, MOF = Metal-Organic Frameworks). Avaliação da potencialidade de uso em Hipertemia"

AUTORA: CAROLINE MORAES DA SILVA

ORIENTADORA: REGINA CÉLIA GALVÃO FREM

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Química, pela Comissão Examinadora:

Prof.^a Dr.^a REGINA CÉLIA GALVÃO FREM (Participação Virtual)
Departamento de Química Analítica, Físico-Química e Inorgânica / Instituto de Química - UNESP - Araraquara

Prof. Dr. SEVERINO ALVES JUNIOR (Participação Virtual)
Departamento de Química Fundamental / Centro de Ciências Exatas e da Natureza - UFPE - Recife

Dr. RENAN LIRA DE FARIAS (Participação Virtual)
Departamento de Química / Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro - PUC - Rio de Janeiro

Prof. Dr. LIPPY FARIA MARQUES (Participação Virtual)
Departamento de Química Geral e Inorgânica / Instituto de Química - UERJ - Rio de Janeiro

Profa. Dra. ANA MARIA PIRES (Participação Virtual)
Departamento de Química e Bioquímica / Faculdade de Ciências e Tecnologia - UNESP - Presidente Prudente

Araraquara, 04 de outubro de 2023

Documento assinado digitalmente
 **REGINA CELIA GALVAO FREM**
Data: 17/10/2023 19:56:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Impacto esperado com a pesquisa

Com a pesquisa em design de plataformas multifuncionais espera-se um impacto significativo na sociedade, principalmente na área da terapia combinada, com foco em hipertermia induzida. A hipertermia é um tratamento promissor para o câncer, onde o aumento da temperatura é direcionado para matar as células cancerígenas. O uso da nanoplateforma proposta neste trabalho, pode aprimorar essa terapia. A propriedade fototérmica das nanopartículas podem ser ativas por radiação de infravermelho e com base em parâmetros específicos contribuir para uma terapia eficiente. As plataformas multifuncionais baseadas em redes metalorgânicas (MOFs) podem ser carregadas com moléculas bioativas anticancerígenas para atuação de quimioterapia associada a hipertermia: um teranóstico. Essa plataforma teranóstica pode reduzir os efeitos colaterais da terapia combinada, por meio da liberação lenta e controlada do fármaco no local específico do tumor. Através da engenharia de superfície, pode-se introduzir à plataforma multifuncional propriedades características de bioentidades contribuindo para uma maior eficácia da terapia combinada. Em resumo, a presente pesquisa tem o potencial de revolucionar a terapia combinada, com foco em hipertermia, oferecendo tratamentos mais eficazes, com menos efeitos colaterais e um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.

Expected impact of the research

With research into the design of multifunctional platforms, a significant impact on society is expected, especially in the area of combined therapy, with a focus on induced hyperthermia. Hyperthermia is a promising treatment for cancer, where the increase in temperature is targeted to kill cancer cells. The use of the nanopatform proposed in this work can improve this therapy. The photothermal property of nanoparticles can be activated by infrared radiation and based on specific parameters contribute to efficient therapy. Multifunctional platforms based on metal-organic networks (MOFs) can be loaded with bioactive anticancer molecules to act as chemotherapy associated with hyperthermia: a theranostic. This theranostic platform can reduce the side effects of combined therapy, through the slow and controlled release of the drug at the specific tumor site. Through surface engineering, properties characteristic of bioentities can be introduced to the multifunctional platform, contributing to greater effectiveness of the combined therapy. In summary, this research has the potential to revolutionize combined therapy, focusing on hyperthermia, offering more effective treatments, with fewer side effects and a positive impact on patients' quality of life.

DADOS CURRICULARES
CAROLINE MORAES DA SILVA

DADOS PESSOAIS

Nome: Caroline Moraes da Silva
Data de Nascimento: 11 de Agosto de 1993
Nacionalidade: Brasileira
Naturalidade: São João de Meriti/RJ
Filiação: Margarida Maria Moraes da Silva
Wanderlei Domingos da Silva
Email: caroline_moraesilva@outlook.com

FORMAÇÃO ACADÊMICA

- 2019 – 2023 Doutorado em Química**
Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – IQ/UNESP – Campus de Araraquara.
Tese: Design de plataformas multifuncionais baseadas no sistema NP@MOF (NP = nanopartículas fotoativas, MOF = Metal-Organic Frameworks). Avaliação da potencialidade de uso em Hipertemia.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Célia Galvão Frem.
- 2017 – 2019 Mestrado em Química**
Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – IQ/UNESP – Campus de Araraquara.
Dissertação: Investigação do uso de Metal-Organic Framework (MOFs) de európio e ligantes mistos como Sensores Químicos.
Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Célia Galvão Frem
- 2012 – 2016 Bacharelado em Química**
Universidade Federal Fluminense – UFF – Campus de Volta Redonda
Monografia: Fotofísica Teórica de Fluoróforos BODIPY's
Orientador: Leandro Ferreira Pedrosa

ATUAÇÃO PROFISSIONAL

Universidade Estadual Paulista “Julio de Mesquita Filho” – IQ/UNESP

- 2022 – 2023 Doutoranda:** Discente ativa no Programa de Pós-Graduação em Química, sem bolsa CAPES, com vínculo empregatício.
- 2019 – 2022 Doutoranda:** Bolsista de Doutorado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES.

- 2022 – 2022 Representante da Pós-Graduação:** Curso de Pós-Graduação em Química.
- 2022 – 2022 Estágio Supervisionado em Docência:** Departamento de Química Geral e Inorgânica.
- 2021 – 2021 Docente colaborador:** Disciplina de a “Redes Metalorgânicas” do Programa de Pós-Graduação em Química. Docente responsável: Prof^a. Dr^a. Regina Célia Galvão Frem, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - Unesp, Instituto de Química de Araraquara.
- 2020 – 2021 Docente Auxiliar:** Programa de Aperfeiçoamento e Apoio à Docência no Ensino Superior – PAADES (A).
- 2019 – 2020 Avaliadora de Painéis:** Congresso de Iniciação Científica (CIC) – Instituto de Química de Araraquara, IQAr.
- 2019 – 2020 Supervisora Científica:** Departamento de Química Geral e Inorgânica, projeto FAPESP 2019/06229-6.
- 2017 – 2017 Estágio de Docência:** Departamento de Química Geral e Inorgânica.
- Serviço Autônomo de Serviço de Água e Esgoto de Volta Redonda/RJ – SAAE**
- 2015 – 2016 Estagiária:** Laboratório de Tratamento de Efluentes.

PRÊMIOS E TÍTULOS

- 2020 – 2020 Best Poster:** Poster selected as one of the best evaluated posters presented in LatinXChem conference.
- 2019 – 2019 Oral Presentation:** Synthesis, Structure and Luminescence studies of 2D Europium Metal-Organic Frameworks in 20th International Symposium on Intercalation Compounds (ISIC), 2019, Campinas.

ATIVIDADES ACADÊMICAS RELEVANTES

Artigos completos publicados em periódicos

- ARROYOS, GUILHERME; **DA SILVA, CAROLINE MORAES**; CAMPANELLA, JONATAS ERICK MAIMONI; FREM, REGINA CÉLIA GALVÃO. Detection of anthrax biomarker and metallic ions in aqueous media using spherical-shaped lanthanide infinite coordination polymers. SPECTROCHIMICA ACTA PART A: MOLECULAR AND BIOMOLECULAR SPECTROSCOPY, v. 286, 2023.

- ARROYOS, GUILHERME; **DA SILVA, CAROLINE MORAES**; THEODOROVIEZ, LUCAS BITENCOURT; CAMPANELLA, JONATAS ERICK MAIMONI; FREM, REGINA CÉLIA GALVÃO. Insights on Luminescent Micro- and Nanospheres of Infinite Coordination Polymers. CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL, v. 27, p. 1-20, 2022.
- QUIJIA, C. R.; LIMA, C. J.; **SILVA, C. M.**; ALVES, R. C.; FREM, R. C. G.; CHORILLI, M. Application of MIL-100(Fe) in drug delivery and biomedicine. JOURNAL OF DRUG DELIVERY SCIENCE AND TECHNOLOGY, v. 61, p. 102217, 2020.
- **DA SILVA, CAROLINE M.**; ELLENA, JAVIER; FREM, REGINA C. G. Chemical transformation of a luminescent two-dimensional Eu(III) coordination polymer under aqueous phase. NEW JOURNAL OF CHEMISTRY, v.44, p. 10146–10152, 2020.
- MACHADO, L. A.; SOUZA, M. C.; **SILVA, C. M.**; HUGUENIN, J. Y.; REZENDE, L. C. D.; EMERY, F. S.; SIMONE, C. A.; JÚNIOR, E. N.; PEDROSA, L. F. On the synthesis, optical and computational studies of novel bodipy-based phosphoramidate fluorescent dyes. JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, v. 220, p. 9-15, 2019.
- FREM, R. C. G.; ARROYOS, G.; FLOR, J. B. S.; ALVES, R. C.; LUCENA, G. N.; **SILVA, C. M.**; COURA, M. MOFs (Metal-Organic Frameworks): Uma Fascinante Classe De Materiais Inorgânicos Porosos. QUIMICA NOVA, v. 41, p. 1178-1191, 2018.

Capítulos de livros publicados

- BOLDRIN, M. V. ; IRIKURA, K. ; SILVA, B. C. E. ; CARDOSO, J. C. ; STULP, S. ; **DA SILVA, CAROLINE** ; FREM, R. C. G. ; CANDIA-ONFRAY, C. ; ROJAS, S. ; SALAZAR, R. . Electrochemical Applications of Metal–Organic Frameworks: Overview, Challenges, and Perspectives. Electrochemical Applications of Metal–Organic Frameworks: Overview, Challenges, and Perspectives. 15ed.: , 2021, v. 1393 , p. 395-453.
- ARROYOS, G.; **DA SILVA, CAROLINE M.**; FREM, REGINA C. G. Design and Applications of Spherical Infinite Coordination Polymers (ICPS). In: Felipe de Almeida La Porta; Carlton A. Taft. (Org.). Engineering Materials. 1ed.: Springer International Publishing, 2020, v. 15, p. 391-411.

Apresentações de trabalho

- **SILVA, C. M.**; FREM, R. C. G. SYNTHESIS, STRUCTURE AND LUMINESCENCE STUDIES OF 2D EUROPIUM METAL-ORGANIC FRAMEWORKS (Apresentação Oral). In: **20th International Symposium on Intercalation Compounds (ISIC), 2019, Campinas.**

Apresentação de posters em eventos científicos

- THEODOROVIEZ, LUCAS B.; ARROYOS, GUILHERME; **SILVA, CAROLINE M.**; DOTTI, LAIS A.; FREM, REGINA C. G. FUNCTIONALIZATION OF MOFS (METAL-

ORGANIC FRAMEWORKS) TO EXTRACT HEAVY METALS FROM WATER). In: **LatinXChem Twitter Conference 2021, online.**

- ARROYOS, GUILHERME; THEODOROVIEZ, LUCAS B.; **SILVA, CAROLINE M.**; FREM, REGINA C. G. Fe^{3+} LUMINESCENT SENSING IN AQUEOUS MEDIA USING TERBIUM(III)-BASED INFINITE COORDINATION POLYMER. In: **LatinXChem Twitter Conference 2021, online**
- **SILVA, C. M.**; ARROYOS, G.; FREM, R. C. G. Two-dimensional Metal-Organic Frameworks applied to fast-response luminescent sensing for nitro compounds in solution. In: **LatinXChem, 2020, online.** Pôster entre os 500 mais bem colocados, destacado no Scimeetings (ACS). <https://doi.org/10.26226/morressier.5f6c5f439b74b699bf390b0e>
- FREM, R. C. G.; ARROYOS, G.; **SILVA, C. M.**; VERRUMA, O. F. Rare Earth-Based Coordination Polymers. In: **II Workshop of Photonics National Institute for Science and Technology (INFO)**, 2020, Araraquara. Rare Earth-Based Coordination Polymers, 2020.
- **SILVA, C. M.**; FREM, R. C. G. Synthesis, structure and luminescence studies of 2D europium metal-organic frameworks. In: **20th International Symposium on Intercalation Compounds (ISIC)**, 2019, Campinas.
- THEODOROVIEZ, L. B.; FREM, R. C. G.; ARROYOS, G.; **SILVA, C. M.** MOFs (Metal-organic frameworks) para a extração de íon térbio(III) de soluções aquosas. In: **XXXI Congresso de Iniciação Científica da UNESP**, 2019, Araraquara.

Comissão organizadora

- FREM, R. C. G.; FLOR, J. B. S.; ARROYOS, G.; **SILVA, C. M.** Comissão organizadora do curso “Metal-Organic Frameworks (MOFs): uma nova classe de materiais inorgânicos porosos” realizado durante a 1ª Escola de Verão em Química – IQ UNESP no período de 26 de fevereiro a 02 de março de 2018.

Avaliadora de Painéis

- 1ª fase do XXXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP realizado virtualmente no período de 20 a 22 de outubro de 2020.
- 1ª fase do XXXI Congresso de Iniciação Científica da UNESP realizado em Araraquara - SP nos dias 17 e 18 de setembro de 2019.

Supervisão Científica

- Supervisão científica do projeto de iniciação científica “MOFs (Metal-organic frameworks) para extração de íons lantanídeos (III) e metais pesados.” Desenvolvido pelo discente Lucas Bitencourt Theodoroviez (Bolsa FAPESP Processo nº 2019/06229-6) no período de 01/09/2019 – 01/09/2020.

Dedico esta Tese de Doutorado

Á Margarida Maria Moraes da Silva (in memoriam), meu primeiro incentivo na vida pessoal, social e profissional. E toda conquista, todo sonho e principalmente, toda esperança que eu ousar ter, será dedicado a ela, minha mãe e agora minha eterna flor margarida.

Aos Programas de Incentivo e Fomento à Pesquisa Científica Brasileira, por meio deles, sou a primeira doutora da família Silva e Moraes e ousar dizer, a primeira de muitas (os) que virão.

Á minha família, que conviveram com a minha ausência e me deram incentivo em todos os momentos, mesmo desconhecendo a rotina e o dia a dia de um pós-graduando.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me sustentar nessa jornada de quatro anos que foi o Doutorado. Uma caminhada longa, exaustiva, que valeu cada esforço... até aqui me guiou e sustentou o Senhor! Cada desafio é uma forma de aprender a caminhar na rota da vida. Gratidão por cada ensinamento, por cada momento... Foi tudo mais do que imaginei.

Agradeço a minha família Silva e Moraes pelo exemplo de vida. Eles são minha referência de sucesso, me inspiram a ser e viver meus sonhos. Mesmo a alguns quilômetros de distância deles, sempre lembraram de mim, mesmo não estando presente. Essa conquista é nossa, a primeira (de outros(as) que virão) doutora, negra, da família Silva e Moraes!

Às políticas públicas, que quando bem aplicadas, ajudam a formar pessoas qualificadas, mudar estatísticas e alavancar o desenvolvimento do país. Ao sistema público de ensino e todos os professores que formaram a minha base... Sem eles, essa tese não estaria sendo escrita por mim.

À minha orientadora Prof.^a Dr.^a Regina Frem por me apresentar as redes metalorgânicas (MOFs), pelos ensinamentos, encorajamentos, confiança depositada na minha pessoa/projetos e por todas as oportunidades concedidas. Sempre lembrarei com muito carinho nossas comemorações em sua casa com cachorro-quente (em especial a mim que adoro rs), música, dança e jogatinas.

A todos que eu tive o prazer de conhecer e conviver nessa jornada de 06 anos em Araraquara/SP. Conheci pessoas, culturas, lugares, compartilhei histórias, fui até campeã com o time de basquete da Unesp... fiz amigos para a vida! Talvez eu esqueça do resultado escrito nesta tese, mas não esquecerei dos momentos vividos até aqui a qual fizeram a jornada mais prazerosa.

Aos meus colegas de trabalho Lucas, Olavo, Augusto, Isabela, Laís, Jader, Renata, Gilmar, Renan Marson, Christian e todos do grupo dos Organometálicos: Ronan, Renan Zanetti, Naira, Manuela, Bárbara, Renan Lira (e Mônica), Mariete, Ana Polez, Ana, Débora, Wladimir e Thales. Obrigada pela partilha do conhecimento, das experiências e dia a dia no laboratório.

Em especial aos colegas que se tornaram meus grandes amigos: Camila Lima, Jécika Maciel e Guilherme Arroyos. Obrigada pelos inúmeros cafês, almoços e shows no Cacarejo. Muito feliz em ver vocês realizados, muito orgulho de vocês!

Ao Instituto de Química da Unesp de Araraquara, pela infraestrutura disponibilizada para a elaboração e execução do trabalho. Pelos pesquisadores, grupos renomados de pesquisa e equipamentos ali instalados.

Aos técnicos do departamento de Química analítica, Físico-química e Inorgânica, em especial ao Rafael Domenegueti (Rafa), pela ajuda e suporte com os equipamentos e fluxo do laboratório, espectros no infravermelho e UV. Em especial, a Neide pelos difratogramas de raios-X e ao Diego pelas microscopias eletrônicas de varredura.

Ao Roberto Viana, que acompanhou esta jornada me incentivando e me fazendo lembrar do meu propósito. Obrigada meu bem!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Resumo

As Redes Metalorgânicas (*Metal-Organic Frameworks*, abreviado pelo acrônimo MOFs) são uma classe de polímeros de coordenação porosos formados pela coordenação entre moléculas orgânicas e íons/clusters metálicos. Nesta tese, uma série de MOFs baseados no ligante (i) 2-metilimidazol e íons Zn(II), (ii) 1,3,5-benzenotricarboxílico e íons Fe(III) e (iii) 2-butenodióico e íons Fe(III) foram obtidos, a saber: sistema **ZIF-8** (i), **MIL-100** (ii) e **MIL-88A** (iii), respectivamente. Dentro desse contexto, o objetivo central do trabalho foi investigar o uso de diferentes metodologias para a construção de nanoplateformas multifuncionais baseadas no sistema NP@MOF (NP = nanopartículas fotoativas) para serem utilizadas no tratamento de células cancerígenas pelo método de Hipertermia. Sendo assim, dois materiais baseados na partícula azul da Prússia funcionalizados com polivinilpirrolidona (**PB-PVP**) e citrato (**PBcitrato**) foram sintetizadas e a propriedade do efeito fototérmico foi investigada sob irradiação de laser no comprimento de 808 nm, variando os parâmetros tempo de irradiação (0 – 600 s) e potência do laser (1,0; 1,5 e 2,0 W cm⁻²). O trabalho prosseguiu então, no desenvolvimento de uma rota de preparação de três compósitos do tipo *core-shell*, nos quais o caroço (*core*) foi constituído pelas partículas fotoativas e a casca (*shell*), pelas redes metalorgânicas (i) ZIF-8, (ii) MIL-100, (iii) MIL-88A. A partir das técnicas de difração de raios X, imagem de microscopia de transmissão e varredura, espectroscopia por dispersão de elétrons, espalhamento de luz dinâmico e potencial zeta foi possível estabelecer a condição *core-shell* dos sistemas, o tamanho das partículas e a espessura do *shell* na superfície das partículas. O fármaco 6-mercaptopurina (6MP), um imunossupressor, foi incorporado no sistema compósito **PB-PVP@ZIF-8@6MP** pelo método *in-situ* com uma eficiência de encapsulação de 98,02%. Estudos de liberação controlado do fármaco em meio de solução tampão PBS (pH 5,0 e pH 7,0) indicam uma liberação de 14% em meio ácido (pH 5,0). Além da síntese, caracterização e estudo fototérmico e de liberação de fármaco, foi realizado o revestimento do compósito com membranas celulares de macrófagos (MM), dando origem à plataforma multifuncional **PB-PVP@ZIF8@6MP@MM**. Além disso, foi possível como esse mesmo material, a formação de bioadesivos a base de polpa de cebola (*allium cepa* L.) com a produção do material **PB-PVP@ZIF8@6MP@FBC** como proposta para uso tópico acrescentando propriedades medicinais (características antioxidantes, anticarcinogênicas e antimicrobianas das fibras de cebola) à nanoplateforma. Os materiais **PBcitrato@MIL-100(Fe)** e **PB-PVP@MIL-100(Fe)** foram obtidos com sucesso a partir de duas rotas sintéticas distintas: auto-montagem assistida por microondas e auto-montagem do tipo LBL (layer-by-layer). Alguns estudos adicionais ainda foram realizados, mas em sua fase preliminar como a formação do sistema **PB-PVP@MIL-88A** e a tentativa de obtenção de uma MOF inédita contendo íons Zn(II) e o fármaco 6-mercaptopurina como ligante, denominado de **1(Zn/6MP)** e posteriormente **PB-PVP@1(Zn/6MP)**.

Palavras-chave: Materiais nanoestruturados, Nanopartículas, Compósitos, Polímeros de coordenação, Hipertermia.

Abstract

Metal-Organic Frameworks (abbreviated by the acronym MOFs) are a class of porous coordination polymers formed by coordination between organic molecules and metal ions/clusters. In this thesis, a series of MOFs based on the ligand (i) 2-methylimidazole and Zn(II) ions, (ii) 1,3,5-benzenetricarboxylic acid and Fe(III) ions and (iii) 2-butenedioic acid and Fe(III) were obtained, namely: **ZIF-8** system (i), **MIL-100** (ii) and **MIL-88A** (iii), respectively. Within this context, the central objective of the work was to investigate the use of different methodologies for the construction of multifunctional nanoplatforms based on the NP@MOF system (NP = photoactive nanoparticles) to be used in the treatment of cancer cells using the Hyperthermia method. Within this context, the central objective of the work was to investigate the use of different methodologies for the construction of multifunctional nanoplatforms based on the NP@MOF system (NP = photoactive nanoparticles) to be used in the treatment of cancer cells using the Hyperthermia method. Therefore, two materials based on the Prussian blue particle functionalized with polyvinylpyrrolidone (**PB-PVP**) and citrate (**PBcitrate**) were synthesized and the property of the photothermal effect was investigated under laser irradiation at a length of 808 nm, varying the irradiation time parameters. (0 – 600 s) and laser power (1.0, 1.5 and 2.0 W cm⁻²). The work then continued, developing a route for preparing three core-shell composites, in which the core was made up of photoactive particles and the shell was made up of metal-organic networks (i) **ZIF-8**, (ii) **MIL-100**, (iii) **MIL-88A**. Using X-ray diffraction techniques, transmission and scanning microscopy imaging, electron scattering spectroscopy, dynamic light scattering and zeta potential, it was possible to establish the core-shell condition of the systems, the size of the particles and the thickness of the shell on the surface of the particles. The drug 6-mercaptopurine (6MP), an immunosuppressant, was incorporated into the **PB-PVP@ZIF-8@6MP** composite system by the in-situ method with an encapsulation efficiency of 98.02%. Controlled release studies of the drug in PBS buffer solution (pH 5.0 and pH 7.0) indicate a release of 14% in acidic medium (pH 5.0). In addition to the synthesis, characterization and photothermal and drug release studies, the composite was coated with macrophage cell membranes (MM), giving rise to the multifunctional platform **PB-PVP@ZIF8@6MP@MM**. Furthermore, it was possible, using this same material, to form bioadhesives based on onion pulp (*allium cepa* L.) with the production of the material **PB-PVP@ZIF8@6MP@FBC** as a proposal for topical use, adding medicinal properties (characteristics antioxidants, anticarcinogenic and antimicrobial properties of onion fibers) to the nanoplatform. The materials **PBcitrate@MIL-100(Fe)** and **PB-PVP@MIL-100(Fe)** were successfully obtained from two distinct synthetic routes: microwave-assisted self-assembly and layer-by-layer self-assembly. Some additional studies were still carried out, but in their preliminary phase, such as the formation of the **PB-PVP@MIL-88A** system and the attempt to obtain an unprecedented MOF containing Zn(II) ions and the drug 6-mercaptopurine as a ligand, called **1(Zn/6MP)** and later **PB-PVP@1(Zn/6MP)**.

Keywords: Nanostructured materials, Nanoparticles, Composites, Coordination Polymers, Hyperthermia.

Lista de Figuras

- Figura 1.** Representação dos blocos de construção das redes metalorgânicas (MOFs). As redes são formadas pela coordenação da molécula orgânica (círculo amarelo) ao íon metálico ou cluster (círculo verde). O espaço vazio é ilustrado pelo círculo azul. A propagação da rede no espaço 2D ou 3D é representado pela linha pontilhada e a área superficial do poro é representado pela forma geométrica quadrada e hexagonal. Fonte: Adaptado da referência [9]..... 26
- Figura 2.** Representação dos domínios de um material MOF - Química de metais, Química de ligantes e Grupos funcionais - presente nos blocos de construção das MOFs. Fonte: Adaptado da referência [10]. 27
- Figura 3.** Representação esquemática da nucleação e crescimento de nanopartícula MOF de acordo com o modelo de LaMer. Em azul, síntese de nanopartículas MOF pequenas e uniformes consiste na formação rápida de núcleos abundantes. Em vermelho, síntese de nanopartículas MOF grandes e uniformes consiste na formação lenta de núcleos. Fonte: Adaptado da referência 30
- Figura 4.** Curva dose resposta da tolerância de elementos essenciais (a) e não-essenciais (b) no organismo. Região I – Sobrevivência, II – Dose ideal, III – Toxicidade, IV – Letalidade e V – Tolerável. Fonte: Adaptado da referência [67]. 32
- Figura 5.** Relação do tamanho de partícula versus via de administração para bioaplicações. À esquerda: representação das vias de administração. À direita: representação dos diferentes processos dependentes do tamanho. Fonte: Adaptado da referência [86]. 35
- Figura 6.** Representação das interações de partículas na presença de biomoléculas, incluindo interação eletrostática, ligação de hidrogênio, interação hidrofóbica, interação ligante-receptor, interação estereosseletiva, coordenação e efeitos de curvatura da membrana. Fonte: Reproduzida da referência [62]. 38
- Figura 7.** Métodos de modificação pós sintética (PSM) via ligação coordenada (em vermelho) ou covalente (em azul). Fonte: Adaptado da referência [95]. 39
- Figura 8.** Representação esquemática do método promissor para a formação de MOFs biomiméticos a partir do revestimento das partículas por membranas celulares. Fonte: Reproduzida da referência [96]. 39
- Figura 9.** Representação esquemática de biocompósitos baseados em MOF obtidos pela estratégia de encapsulamento de acordo com a bioentidade encapsulada. Adaptado de Velásquez-Hernández, 2021. Fonte: Adaptada da referência [86]. 41
- Figura 10.** Ilustração representativa da hipertermia convencional e localizada. A hipertermia convencional cria um gradiente de calor da região da superfície do corpo para o interior. As abordagens de hipertermia localizada promovem o aquecimento específico do tecido tumoral, evitando danos nas células próximas. Fonte: Reproduzida da referência [102]. 42

Figura 11. Ilustração esquemática da profundidade de penetração da luz dependente do comprimento de onda. Fonte: Reproduzido da referência [104].	43
Figura 12. Ilustração esquemática do design de plataformas multifuncionais baseadas no sistema NP@MOF . Fonte: Autoria Própria.	46
Figura 13. Mecanismo proposto para a formação de nanopartículas de azul da Prússia funcionalizadas por citrato.	63
Figura 14. Mecanismo proposto para a formação de nanopartículas azul da Prússia revestidas de polivinilpirrolidona.	66
Figura 15. Espectros FTIR das amostras PBcitrato , PB-PVP e seus precursores ácido cítrico e polivinilpirrolidona (PVP).	68
Figura 16. Difrátogramas de raios X das amostras PBcitrato , PB-PVP e o respectivo padrão simulado (CCDC Number: 708099).	69
Figura 17. Microscopia de difração de elétrons da área selecionada (SAED) da amostra PB-PVP .	71
Figura 18. Diâmetro hidrodinâmico médio das partículas PBcitrato e PB-PVP em dispersão aquosa.	73
Figura 19. Imagens MEV-FEG das partículas PBcitrato (A) e PB-PVP (B). Histogramas da contagem de 100 a 150 partículas da amostra PBcitrato (C) e PB-PVP (D).	76
Figura 20. Imagens MEV-FEG das partículas PBcitrato (A) e PB-PVP (B) com ampliação de 100.000x	77
Figura 21. Imagens de microscopia de transmissão das partículas (A) PBcitrato e (B) PB-PVP .	78
Figura 22. Imagens MET da partícula PB-PVP isolada (A), imagem de alta resolução da interface PB e PVP (B).	78
Figura 23. Diferença entre o tamanho de partícula e o tamanho hidrodinâmico.	79
Figura 24. Histogramas da contagem de 50 partículas da amostra PB-PVP obtidas por microscopia eletrônica de transmissão.	80
Figura 25. Curvas TGA (em azul) e DTG (em vermelho) das partículas PB-PVP .	81
Figura 26. Espectros de absorção na região UV-Vis-NIR da dispersão aquosa das partículas PBcitrato (A) e PB-PVP (B) e suas respectivas soluções aquosas precursoras.	83
Figura 27. Espectros eletrônicos na região do Vis-NIR das partículas PBcitrato e PB-PVP dispersas em fase aquosa.	85

Figura 28. Estudos de transdução fototérmica de dispersões aquosas das amostras (1 mg mL ⁻¹): (A) PBcitrato , (B) PB-PVP e a dependência da potência do laser.....	87
Figura 29. Espectros de absorção na região do infravermelho das amostras ZIF-8 , 6-MP e os compósitos PB-PVP@ZIF-8 e PB-PVP@ZIF-8@6MP nas regiões de (A) 4000 – 400 cm ⁻¹ , (B) 1800 – 400 cm ⁻¹	90
Figura 30. Difrátogramas de raios-X das amostras PB-PVP@ZIF-8 , 6MP , PB-PVP@ZIF-8@6MP e das nanopartículas PB (CCDC Number: 708099) e ZIF-8 (CCDC Number: 864309) simulados.....	91
Figura 31. Microscopia de difração de elétrons de área selecionada (SAED) dos materiais PB-PVP@ZIF-8 (A) e PB-PVP@ZIF-8@6MP (B).....	92
Figura 32. (A) Imagens MEV-FEG e (B) Histograma de tamanho das partículas PB-PVP@ZIF-8	93
Figura 33. (A) Imagens MEV-FEG e (B) Histograma de tamanho das partículas do material PB-PVP@ZIF-8@6MP	93
Figura 34. Espectros EDS dos materiais PB-PVP@ZIF-8 e PB-PVP@ZIF-8@6MP	95
Figura 35. Imagens de microscopia de transmissão das partículas dos materiais (A) PB-PVP@ZIF-8 e (B) PB-PVP@ZIF-8@6MP	95
Figura 36. Potencial zeta das partículas ZIF-8 , PB-PVP e das partículas dos compósitos PB-PVP@ZIF-8 (<i>representado pela abreviação NPs@ZIF-8</i>) e PB-PVP@ZIF-8@6-MP (<i>representado pela abreviação NPs@MOF@6MP</i>).	96
Figura 37. Curvas TGA dos compostos PB-PVP (linha azul escuro), MOF ZIF-8 (linha cinza) e PB-PVP@ZIF-8 (linha azul claro).	98
Figura 38. Curvas TGA das amostras PB-PVP (linha azul), ZIF-8 (linha cinza), do fármaco 6-MP (linha amarela) e do compósito PB-PVP@ZIF-8@6MP (linha verde).. ..	99
Figura 39. Diâmetros hidrodinâmicos médios das partículas de PB-PVP , PB-PVP@ZIF-8 e PB-PVP@ZIF-8@6MP em dispersão aquosa.	102
Figura 40. Espectros UV-Vis-NIR das amostras PB-PVP , ZIF-8 , 6-MP , PB-PVP@ZIF-8 e PB-PVP@ZIF-8@6MP	103
Figura 41. Curva de calibração da 6-mercaptopurina (6MP) em solução aquosa ($\lambda = 323$ nm).	105
Figura 42. Representação esquemática das estruturas da rede metalorgânica ZIF-8 e do 6-mercaptopurina (6-MP).	105
Figura 43. Curvas de calibração da 6-mercaptopurina (6MP) em solução tampão fosfato, em dois diferentes valores de pH.	106

Figura 44. Curvas de liberação do fármaco 6MP a partir da matriz PB-PVP@ZIF-8@6MP em diferentes valores de pH (5,0 e 7,0) e temperatura de 37 °C.....	107
Figura 45. Espectros Vis-NIR das amostras PB-PVP@ZIF8 e PB-PVP@ZIF8@6MP	108
Figura 46. Efeito fototérmico do compósito PB-PVP@ZIF-8@6MP sob irradiação laser (808 nm) de três diferentes potências.....	109
Figura 47. Imagens termográficas de camundongos portadores de tumor injetado com (B) - (E) nanopartículas e (F) - (I) solução salina em diferentes tempos de irradiação. Fonte: Reproduzida da referência [111].	110
Figura 48. Efeito fototérmico da partícula PB-PVP (1 mg mL ⁻¹) e do compósito PB-PVP@ZIF-8@6MP (0,1 mg mL ⁻¹).	111
Figura 49. Imagens dos filmes obtidos. (A) FBC-6,4% , (B) PB@ZIF-8@6MP@FBC-4,4% e (C) FBC-2,6%	113
Figura 50. Imagens de microscopia eletrônica de varredura do material PB-PVP@ZIF-8@6MP@FBC . (A) 5000x (B) 10.000x (C) 25.000x (D) 50.000x	114
Figura 51. Representação do feixe do laser sob os filmes compósitos, a partir de uma perspectiva de vista superior. Fonte: Autora.	114
Figura 52. Espectro EDS das partículas do compósito PB-PVP@ZIF-8@6MP@FBC-4,4% . Inset: microscopia eletrônica de varredura da partícula utilizada na análise pontual via EDS.	115
Figura 53. Padrões de raios-X da plataforma nanoestruturada PB@ZIF-8@6MP@FBC-4,4% e seus componentes.....	116
Figura 54. Curvas TG e DTG do do compósito PB-PVP@ZIF8@6MP (inferior), biofilme de polpa de cebola (FBC 2,6%) (no meio) e do compósito incorporado no biofilme (PB-PVP@ZIF8@6MP@FBC-4,4% (superior).....	117
Figura 55. Imagens de microscopia MEV-FEG da amostra PB-PVP@ZIF-8@6MP@MM (A) 10.000x (B) 50.000x.....	118
Figura 56. Espectros EDS das partículas PB-PVP@ZIF-8@6MP não-revestidas (em azul) e revestidas com membranas de macrófagos PB-PVP@ZIF-8@6MP@MM (em vermelho).....	119
Figura 57. Valores de potencial zeta das amostras PB-PVP@ZIF-8@6MP , MM e PB-PVP@ZIF-8@6MP@MM	120
Figura 58. Espectros FTIR das amostras MIL-100(Fe) , PBcitrato e PBcitrato@MIL-100(Fe) MW	122
Figura 59. Imagens das partículas do compósito PBcitrato@MIL-100 obtido pelo método assistido por microondas. (A) Imagens de MEV-FEG e o histograma da	

contagem de partículas. (B) Imagens de MET e o histograma da contagem de partículas.	123
Figura 60. (A) Comparação da coloração da dispersão aquosa 0,1 mg mL ⁻¹ das amostras PBcitrato (a esquerda) e PBcitrato@MIL100 (a direita). (B) Amostras PBcitrato@MIL100 MW e suas respectivas concentrações.	124
Figura 61. Espectros de absorção Vis-NIR (a) e efeito fototérmico (b) da dispersão aquosa de PBcitrato@MIL-100 (MW) 1 mg mL ⁻¹	125
Figura 62. Espectros FTIR das amostras MIL-100(Fe) , PBcitrato e PBcitrato@MIL-100(Fe)LBL	126
Figura 63. Imagens de microscopia eletrônica de (A) varredura e (B) transmissão do compósito PBcitrato@MIL-100 obtido pelo método <i>layer-by-layer</i>	127
Figura 64. Espectros FTIR das amostras MIL-100(Fe) , PB-PVP@MIL-100(Fe) 1 ciclo e PB-PVP@MIL-100(Fe)LBL 6 ciclos	128
Figura 65. Imagens de microscopia eletrônica (A) de varredura (MEV) e (B) de transmissão (MET) do compósito PB-PVP@MIL-100(Fe)LBL 6 ciclos	129
Figura 66. Espectros no infravermelho dos compostos PB-PVP@MIL-88A 6 ciclos LBL , PB-PVP@MIL-88A MW e seus precursores ácido fumárico e nanopartículas PB-PVP NPs	131
Figura 67. Imagens de microscopia eletrônica de varredura do material PB-PVP@MIL-88A MW (A e B) e PB-PVP@MIL-88A 6 ciclos LBL (C e D). (A) 20.000x (B) 100.000x (C) 20.000x (D) 100.000x.....	132
Figura 68. Espectros vibracionais na região do infravermelho do ligante 6-mercaptopurina (6-MP) e da estrutura 1 (Zn/6MP)	133
Figura 69. Imagem MEV do material 1(Zn/6MP)	134
Figura 70. Espectro EDS das partículas do material 1(Zn/6MP)	134
Figura 71. Espectros vibracionais na região do infravermelho dos compósitos PB@1(Zn/6-MP) (A) e PB@ZIF8@6MP (B).....	136
Figura 72. Representação esquemática da coordenação via N-doador do ligante 6-mercaptopurina no composto 1(Zn/6MP) e 2-metilimidazol no composto PB-PVP@ZIF-8@6MP	137
Figura 73. Microscopia eletrônica de varredura das partículas do compósito PB@1(Zn/6MP) e o histograma correspondente a contagem de 100 partículas.	138
Figura 74. Curvas de calibração do fármaco 6-mercaptopurina em metanol (à esquerda) e solução aquosa (à direita).	139

Figura 75. Espectros de absorção eletrônica na região do ultravioleta, visível e infravermelho próximo dos compostos **ZIF-8**, **6-MP**, **PB@ZIF-8@6-MP**, **PB@1(Zn/6MP)** e **1(Zn/6MP)**. 140

Figura 76. Espectros no UV-Vis-NIR de dispersões aquosas da amostra **PB-PVP@1(Zn/6MP)**. 141

Lista de Tabelas

Tabela 1. Exemplos de metais bioativos usados na medicina, Dose letal oral Composição dos metais em humanos e dose oral 50 letal em rato (LD ₅₀).....	33
Tabela 2. Tamanho de cristalito para as partículas PB-citrato e PB-PVP calculados pela equação de Scherrer com base nos difratogramas.	70
Tabela 3. Distâncias interplanares do azul da Prússia obtidas a partir de dados experimentais e dos dados do padrão de cristal simulado.....	71
Tabela 4. Valores de raio diâmetro hidrodinâmico das partículas PBcitrato e PB-PVP	73
Tabela 5. Valores de potencial zeta das partículas PBcitrato e PB-PVP	74
Tabela 6. Tamanho médio das partículas PBcitrato e PB-PVP	76
Tabela 7. Valores comparativos entre o tamanho médio obtido pela análise MET e o diâmetro hidrodinâmico obtido pela técnica DLS das partículas PB-PVP	80
Tabela 8. Valores de perda de massa atribuídos aos eventos térmicos para as partículas de PB-PVP	81
Tabela 9. Distâncias interplanares do composto PB-PVP@ZIF-8 a partir de dados experimentais e dados do padrão de cristal simulado para as partículas PB-PVP e ZIF-8	92
Tabela 10. Valores comparativos entre o tamanho médio (largura) obtido pela análise MEV das partículas PB-PVP	94
Tabela 11. Dados experimentais de perdas de massa das amostras PB-PVP , ZIF-8 e PB-PVP@ZIF-8 com base nas análises térmicas.....	98
Tabela 12. Dados experimentais de perdas de massa das amostras PB-PVP , ZIF-8 , 6MP e PB-PVP@ZIF-8@6MP com base nas curvas TGA.....	99
Tabela 13. Valores de raio hidrodinâmico das partículas PB-PVP@ZIF-8 e PB- PVP@ZIF-8@6MP	101
Tabela 14. Dados referentes ao cálculo de peso seco da polpa de cebola.	112
Tabela 15. Comparação entre a variação de temperatura e o tempo de irradiação para as partículas PBcitrato e composto.	125
Tabela 16. Valores de potencial zeta das partículas PBcitrato , PBcitrato@MIL-100 2 ciclos e PBcitrato@MIL-100 5 ciclos	127
Tabela 17. Valores de potencial zeta dos componentes PB-PVP , MIL-100(Fe) e compósito PB-PVP@MIL-100(Fe)LBL	130

Tabela 18. Principais atribuições da energia vibracional nas amostras PB-PVP@ZIF-8@6MP e PB-PVP@1(Zn/6MP)	135
Tabela 19. Valores de potencial zeta do compósito PB@1(Zn/6MP) e seus componentes.....	137
Tabela 20. Resultados do ensaio de encapsulação do fármaco 6-MP no sistema 1(Zn/6MP)	139

Sumário

1. Introdução	25
1.1. Metal-Organic Frameworks (MOFs).....	25
1.2. MOFs em aplicações biológicas	31
1.3. Toxicidade de MOFs	34
1.4. Biocompatibilidade.....	37
1.5. MOFs como sistemas de liberação controlada de fármacos	40
1.6. Terapia Fototérmica usando sistemas baseados em MOFs	41
1.7. Sistemas de indução de mecanismos citotóxicos em células tumorais.....	44
1.8. Nanoplateformas multifuncionais.....	45
1.9. Motivação	46
2. Objetivos.....	47
2.1. Objetivos específicos.....	47
3. Metodologia	48
3.1. Métodos Instrumentais	48
3.1.1. Reator micro-ondas	48
3.1.2. Estufa Solvotérmica/Hidrotérmica.....	48
3.1.3. Difração de raios X de pó.....	48
3.1.4. Microscopia eletrônica de varredura (MEV) e espectroscopia de energia dispersiva (EDS).....	48
3.1.5. Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução (MET) e Microscopia de difração de elétrons da área selecionada (SAED).....	49
3.1.6. Análise Termogravimétrica.....	49
3.1.7. Potencial Zeta.....	49
3.1.8. Espectroscopia Vibracional na Região do Infravermelho	49
3.1.9. Espectroscopia eletrônica de absorção na região do UV-Vis-NIR....	50
3.1.10. Efeito Fototérmico.....	50
3.2. Métodos Experimentais	50
3.2.1. Síntese de nanopartículas	50
3.2.1.1. Azul da Prússia, $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, funcionalizadas por ânions citrato (PBcitrato)	50
3.2.1.2. Partículas de azul da Prússia, $\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, revestidas pelo polímero polivinilpirrolidona (PB-PVP)	51
3.2.1.3. Processo <i>scale-up</i> de nanopartículas de Azul da Prússia revestidas com polivinilpirrolidona (PVP)	53

3.2.2.	Síntese dos compósitos do tipo núcleo-casca NPs@MOFs	53
3.2.2.1.	Compósito PB-PVP@ZIF-8.....	53
3.2.2.2.	Automontagem assistida por agente de cobertura e incorporação <i>in-situ</i> do fármaco 6-mercaptopurina (6-MP).....	54
3.2.2.3.	Compósito PBcitrato@MIL-100(Fe) pelo método <i>in situ</i> assistido por microondas.....	54
3.2.2.4.	Compósito PBcitrato@MIL-100(Fe) pelo método layer-by-layer (LBL)	55
3.2.2.5.	Compósito PB-PVP@MIL-100(Fe) pelo método layer-by-layer ..	55
3.2.2.6.	Compósito PB-PVP@MIL-88A(Fe) pelo método assistido por microondas (MW)	56
3.2.2.7.	Compósito PB-PVP@MIL-88A(Fe) pelo método <i>layer-by-layer</i> ..	56
3.2.2.8.	Compósito 1(Zn/6MP) usando 6-mercaptopurina (6-MP) como ligante	57
3.2.2.9.	Compósito PB-PVP@1(Zn/6-MP).....	57
3.2.2.10.	Preparação de biofilmes a base de cebola (FBC).....	58
3.2.2.10.1.	Preparação de nanoplateformas revestidas do tipo NPs@MOFs@FBC a partir da incorporação dos compósitos NPs@MOFs no biofilme FBC	59
3.2.2.11.	Revestimento das estruturas <i>core-shell</i> com membranas de macrófagos (MM).....	59
3.2.2.11.1.	Preparação das vesículas de macrófagos (MM).....	60
3.2.2.11.2.	Revestimento do material PB-PVP@ZIF-8@6-MP com membrana de macrófago (MM).....	60
3.2.2.12.	Estudos de encapsulamento e liberação do fármaco 6-mercaptopurina.....	60
3.2.2.12.1.	Curvas de calibração.....	60
3.2.2.12.2.	Estudo de encapsulação do fármaco 6-MP no material PB-PVP@ZIF-8	61
3.2.2.12.3.	Ensaio de liberação do fármaco 6-mercaptopurina (6-MP) da matriz PB-PVP@ZIF-8@6-MP	61
4.	Resultados e Discussão	62
4.1	Nanopartículas de Azul da Prússia (PB)	62
4.1.1	Sínteses	62
4.1.1.1	Nanopartículas PB funcionalizadas por citrato (PBcitrato)	62
4.1.1.2	Nanopartículas de PB revestidas de polivinilpirrolidona (PB-PVP)	63
4.1.2	Caracterização das Nanopartículas de Azul da Prússia (PB)	66

4.1.2.1	Espectroscopia na região do infravermelho (IV) para as nanopartículas PBcitrato e PB-PVP	66
4.1.2.2	Difração de raios X de pó	67
4.1.2.3	Difração de elétrons em área selecionada	70
4.1.2.4	Espalhamento dinâmico de Luz (DLS) e Potencial Zeta	71
4.1.2.5	Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução	74
4.1.2.6	Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução	77
4.1.2.7	Análise Térmica	80
4.1.2.8	Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível e infravermelho próximo (UV-Vis-NIR)	82
4.1.2.9	Investigação do efeito fototérmico de nanopartículas de azul da Prússia	85
4.2	Compósitos PB-PVP@MOFs	87
4.2.1	Compósito PB-PVP@ZIF-8	88
4.2.1.1	<i>Encapsulamento do fármaco 6-mercaptopurina (6-MP)</i>	88
4.2.1.2	<i>Espectroscopia na região do infravermelho (IV)</i>	89
4.2.1.3	<i>Difração de raios-X de pó</i>	90
4.2.1.4	<i>Difração de elétrons em área selecionada</i>	91
4.2.1.5	<i>Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução</i>	93
4.2.1.6	<i>Espectroscopia de energia dispersiva</i>	94
4.2.1.7	<i>Microscopia eletrônica de transmissão de alta resolução</i>	95
4.2.1.8	<i>Determinação do Potencial Zeta</i>	96
4.2.1.9	<i>Análise Térmica</i>	97
4.2.1.10	<i>Espalhamento dinâmico de Luz (DLS)</i>	101
4.2.1.11	<i>Espectroscopia eletrônica na região do ultravioleta-visível e infravermelho próximo (UV-Vis-NIR)</i>	102
4.2.1.12	Encapsulação do fármaco 6-mercaptopurina (6MP) na matriz PB-PVP@ZIF8	104
4.2.1.13	Ensaio de liberação do fármaco 6-mercaptopurina da matriz PB-PVP@ZIF-8@6MP	106
4.2.1.14	Efeito fototérmico dos materiais PB-PVP@ZIF8 e PB-PVP@ZIF-8@6MP	108
4.2.1.15	Incorporação do compósito PB-PVP@ZIF-8@6MP em filmes biopoliméricos de cebola (FBC)	111
4.2.6.1	Estruturas <i>core-shell</i> do tipo PB-PVP@ZIF-8@6-MP revestidas com membranas de macrófagos (MM)	117
4.2.2	Compósitos PB-PVP@MIL-100(Fe) e PBcitrato@MIL-100(Fe)	120

4.2.2.1	PBcitrato@MIL-100(Fe): automontagem assistida por microondas (MW).....	120
4.2.6.1	Efeito fototérmico do compósito PBcitrato@MIL-100(Fe)MW..	124
4.2.3	PBcitrato@MIL-100(Fe): automontagem <i>layer by layer</i> (LBL)	125
4.2.4	PB-PVP@MIL-100(Fe): automontagem <i>layer by layer</i> (LBL)	128
4.2.5	Compósito PB-PVP@MIL-88A(Fe)	130
4.2.6	Sistema PB-PVP@1(Zn/6MP).....	132
4.2.6.1	Estrutura 1(Zn/6MP)	132
4.2.6.2	Sistema PB-PVP@1(Zn/6MP).....	135
5	Considerações Finais.....	142
6	Referências	146

1. Introdução

1.1. Metal-Organic Frameworks (MOFs)

As Redes Metalorgânicas (*Metal-Organic Frameworks* no inglês, abreviado pelo acrônimo MOFs) são uma classe de polímeros de coordenação porosos com potenciais aplicações industriais e de consumo na sociedade moderna.¹⁻³ As redes metalorgânicas (a partir de agora mencionadas como MOFs) são materiais formados por repetições periódicas de unidades de íons metálicos únicos ou entidades maiores formadas por vários íons metálicos (polinucleares ou *clusters*) e moléculas orgânicas (ligantes) por meio de fortes ligações de coordenação formando uma rede bidimensional (2D) ou tridimensional (3D) contendo espaços vazios (cavidades).⁴⁻⁶ Se pensarmos nas inúmeras opções de íons metálicos e moléculas orgânicas, o céu é o limite para esses materiais; ainda ousamos dizer que esses limites são definidos apenas pela imaginação. As unidades de coordenação ou blocos de construção na formação das MOFs são mostradas na Figura 1 e ilustram os quatros principais conceitos dessa classe de material: (i) íon metálico ou cluster metálico (ii) molécula orgânica (ligante), (iii) a rede formada pela coordenação do ligante ao íon metálico e (iv) o espaço interno da estrutura formada.

A natureza da ligação química metal-ligante na formação das estruturas MOFs são predominantemente covalentes do tipo ácido/base de Lewis.^{7,8} Os ligantes orgânicos necessitam conter grupos com pares de elétrons livres acessíveis (ser base de Lewis) para a coordenação do íon ou aglomerado metálico (ácido de Lewis) e serem capazes de organizar a estrutura em uma geometria 2D ou 3D ao invés de uma estrutura discreta. As inúmeras combinações entre íon ou aglomerados metálicos e ligantes orgânicos permitem diversas possibilidades de topologias (forma de conexão das redes).⁹ Essa adaptabilidade estrutural envolve a química de metais, química de ligantes e grupos funcionais (ver Figura 2) e fazem das MOFs, materiais altamente promissores.



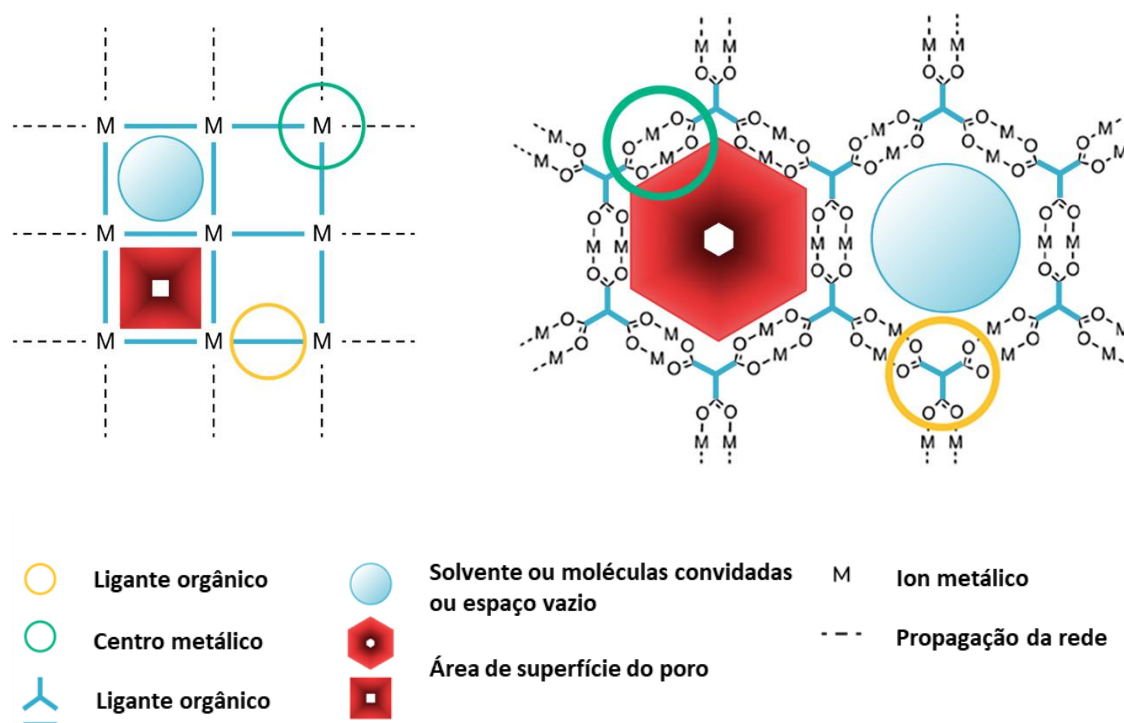


Figura 1. Representação dos blocos de construção das redes metalorgânicas (MOFs). As redes são formadas pela coordenação da molécula orgânica (círculo amarelo) ao íon metálico ou cluster (círculo verde). O espaço vazio é ilustrado pelo círculo azul. A propagação da rede no espaço 2D ou 3D é representado pela linha pontilhada e a área superficial do poro é representado pela forma geométrica quadrada e hexagonal. Fonte: Adaptado da referência [9].

As MOFs expressam uma diversidade de características que podem ser relacionadas à química usada na formação desses materiais. As moléculas orgânicas (lineares, polidentados, sistema conjugado, entre outros) contribuem na variedade de arquiteturas MOFs e no tamanho do espaço vazio, dos poros. As funcionalidades específicas da porção orgânica (ácido-base, redox, grupos polares e não-polares) caracterizam a propriedade final da MOF. Os íons metálicos ou aglomerados metálicos (clusters) acrescentam propriedades físicas às estruturas metalorgânicas como por exemplo, luminescência, catálise, biocompatibilidade, entre outros.¹⁰



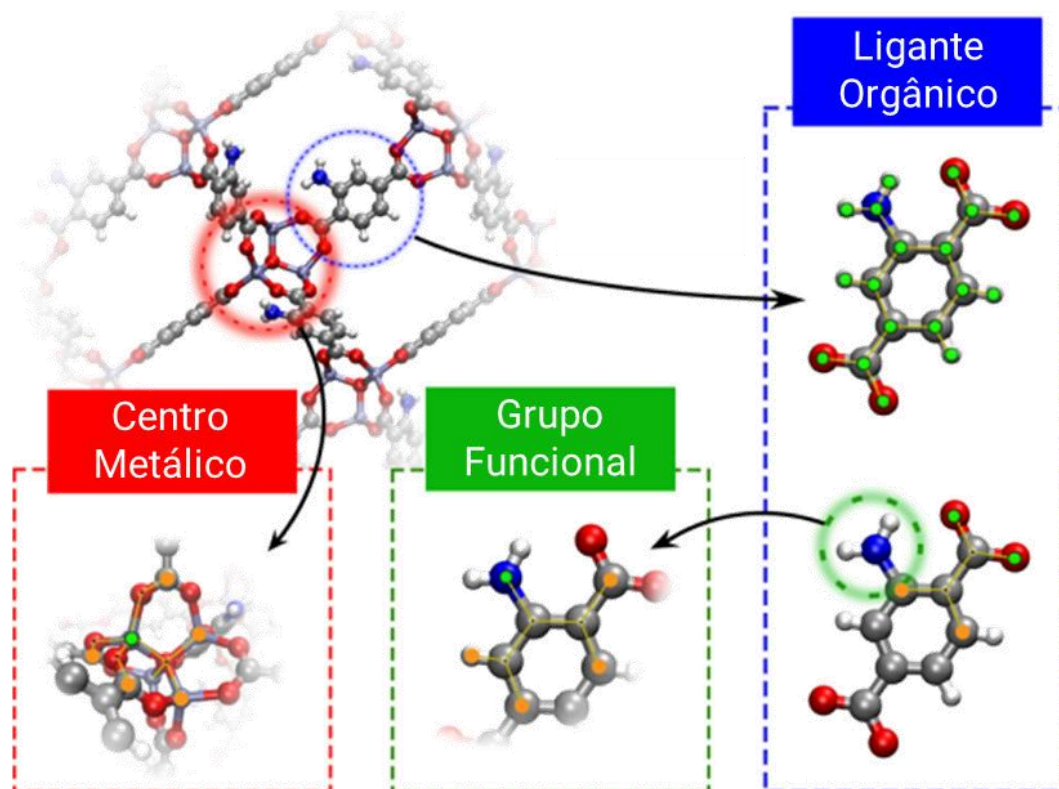


Figura 2. Representação dos domínios de um material MOF - Química de metais, Química de ligantes e Grupos funcionais - presente nos blocos de construção das MOFs. Fonte: Adaptado da referência [10].

As MOFs têm propriedades notáveis como elevada área específica, cristalinidade, estabilidade térmica, possibilidade de funcionalização e modificação pós-sintética¹¹ e vantagens, como métodos simples de síntese¹², ajuste de tamanho de partícula¹³, poro¹⁴ e biocompatibilidade¹⁵. Sua estrutura versátil, tem resultado no interesse crescente no que diz respeito à estrutura e composição, como também em esforços de otimização e funcionalidades para necessidades futuras.¹⁶

A diversidade estrutural e a possibilidade de modificação (a partir dos grupos funcionais) tornam as MOFs materiais altamente promissores com potencial impacto em aplicações como armazenamento de gás¹⁷, catálise heterogênea¹⁸, sistemas de liberação de fármacos¹⁹, sistema de detecção de compostos orgânicos²⁰, materiais biomédicos²¹, dispositivos emissores de luz²²,



entre outras. Desde a descoberta das MOFs 3D com o trabalho do Prof. Omar Yaghi em 1999, cerca de 107 mil estruturas cristalinas têm sido reportadas e estudadas até então.²³

As MOFs são construídas a partir da automontagem de íons ou clusters metálicos inorgânicos e ligantes orgânicos através de ligações coordenadas.^{7,8} O Prof. Omar Yaghi introduziu o conceito de química modular para o design racional de estruturas-alvo MOFs através da Síntese Reticular.²

As rotas de síntese na obtenção das MOFs já são bem conhecidas e discutidas em alguns artigos de revisão.^{24,25,26,12,27,28} Cada método pode levar a compostos com diferentes tamanhos de partículas, distribuições de tamanhos e morfologias que internamente levam a diferentes aplicações. Entre muitas, algumas abordagens sintéticas importantes são evaporação lenta^{21,22,23} Hidro/solvotérmica^{29,30,31,32}, assistida por microondas^{33,34,35}, sonoquímica^{36,37,38}, mecanoquímica^{39,40,41}, eletroquímica^{42,43,44}, spray-drying^{45,46,47}, ionotérmica^{48,49} entre outras sínteses, as quais têm sido empregadas e discutidas na literatura.

Em geral, a síntese em fase aquosa a partir do método convencional (aquecimento elétrico) oferece alta solubilidade dos precursores e cristais grandes de boa qualidade adequados para caracterização estrutural. No entanto, requer temperaturas (~130 °C) e longos tempos de reação. Além disso, a formação de fases impuras (precursores não-reagidos ou recristalizado) influencia no baixo rendimento do produto. Normalmente, nas sínteses solvotérmicas, solventes com alto ponto de ebulição (DMF, DMSO, DEF, acetonitrila) são usados em autoclaves revestidas com teflon.

Do ponto de vista ambiental, as abordagens sintéticas de estado sólido ou em água sob temperatura ambiente são ambientalmente amigáveis. A síntese mecanoquímica (moinho de bolas) é isenta de solvente, de alto rendimento, rápida e em temperatura ambiente. Atualmente, esse é um dos métodos de síntese em larga escala de materiais MOFs com menor custo, fácil operação e taxa de reação eficiente em comparação ao método convencional de síntese. Às vezes, para a aceleração da reação, a moagem assistida por líquido é usada.



Outra via de preparação verde são sínteses em fase aquosa. Além de ser livre de solventes perigosos, apresentam vantagens como estabilidade, alta taxa de produção, baixo custo, como também permite a produção contínua de MOFs.^{50,27,31} Além do mais, em comparação com solventes orgânicos oclusos nos canais dos poros, as moléculas de água são mais facilmente removidos no processo de ativação.^{51,52} Comparado ao método convencional, a síntese assistida por microondas é um método simples e rápido. No geral, são comumente aplicados para obter MOFs em escala nanométrica com alta pureza, distribuição uniforme e morfologia idêntica das partículas. Outro método para obtenção de nanopartículas é a síntese sonoquímica.⁵³ Este também é um método eficiente para encurtar o tempo de cristalização gerando centros de nucleação homogêneos.

A respeito da produção de MOFs em escala industrial, os métodos devem atender parâmetros importantes como custo dos reagentes, tempo de reação, concentração, quantidade de solvente, condições amenas, entre outros.^{54,55} Além do mais, em reatores industriais na maioria das vezes é necessária uma etapa de modelagem a fim de compactar o pó em dimensões milimétricas (pellets, extrudados, grânulos, monólitos, etc) mantendo a porosidade inicial das partículas.⁵⁶

As metodologias sintéticas exploradas para a preparação de materiais em nanoescala com partículas uniformes e monodispersas (conhecidos como nanoMOFs 0-D) apesar de serem conhecidas, ainda configuram um desafio significativo. Com base no mecanismo de cristalização clássico, a chave para sintetizar nanocristais uniformes é a separação da nucleação e do crescimento⁵⁷ como por exemplo, o modelo de LaMer⁵⁸ (ver Figura 3).

O mecanismo de formação típico de MOFs envolve a automontagem coordenativa entre os centros de íons ou cluster metálicos e o ligante orgânico. Essa formação pode ser compreendida pelos fundamentos da cristalização clássica, a qual envolve a transformação de fase das partículas de um arranjo desordenado a um arranjo periódico, denominado cristal.^{59,60}



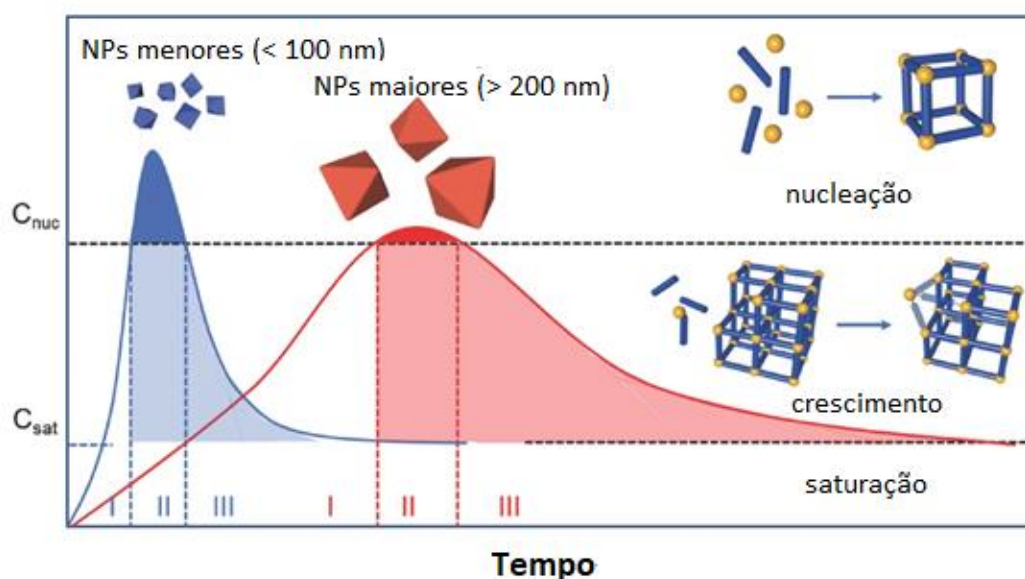


Figura 3. Representação esquemática da nucleação e crescimento de nanopartícula MOF de acordo com o modelo de LaMer. Em azul, síntese de nanopartículas MOF pequenas e uniformes consiste na formação rápida de núcleos abundantes. Em vermelho, síntese de nanopartículas MOF grandes e uniformes consiste na formação lenta de núcleos. Fonte: Adaptado da referência [61].

A formação do cristal consiste em quatro etapas (i) aumento rápido da concentração de monômeros precursores - estágio I, (ii) nucleação homogênea expressiva à medida que a concentração de monômeros reativos excede a concentração crítica de nucleação ($C_{nucleação}$), (iii) rápida nucleação na concentração de monômeros em solução (a qual inibe nucleações futuras) – estágio II e (iv) crescimento do cristal até atingir a concentração de saturação ($C_{saturação}$) – estágio III. Como pode ser observado, o período é o fator crítico para a formação de nanopartículas uniformes. Desta forma, é crucial a geração expressiva de núcleos e uma rápida nucleação, consequentemente, eliminando os precursores da solução e diminuindo o tempo de crescimento do cristal.⁶¹



1.2. MOFs em aplicações biológicas

Para bioaplicações, é essencial desenvolver uma nanoestrutura biossegura e biofuncional. A biocompatibilidade é um dos principais requisitos e está associada a natureza das interações entre o material e as entidades / estruturas vivas, e seu efeito resultante em ambientes biológicos.⁶² A segurança desses materiais MOFs incluem sua composição química, estrutura (rígida ou flexível), tamanho da partícula, morfologia e propriedades de superfície. Esses fatores são fundamentais para direcionar o transporte dessas nanoestruturas no sistema biológico de modo a evitar riscos potenciais à saúde.⁶³ Em particular, as MOFs têm várias características que as tornam excelentes candidatas em aplicações biomédicas, tais como⁶⁴:

- (i) grandes superfícies de poros e volumes associados a altas capacidades de adsorção de fármaco (carga útil e eficiência);
- (ii) superfície interna (poros) e externa funcionalizáveis, onde podem ocorrer interações específicas hospedeiro-hóspede, permitindo o processo reversível de adsorção / dessorção do fármaco e / ou a modificação de sua superfície externa para melhorar sua estabilidade in vivo e / ou biodistribuição;
- (iii) liberação controlada do fármaco evitando o conhecido "efeito de explosão" (liberação rápida da carga ativa nas primeiras horas);
- (iv) a possibilidade de usar agentes de contraste saudáveis e constituintes bioativos (cátions ou ligantes orgânicos) em suas estruturas (materiais de estrutura bioativos, também chamados de bioMOFs); e
- (v) biodegradabilidade, mantendo-se estável o suficiente para cumprir sua função, e então, sendo bioeliminada do organismo, evitando o acúmulo endógeno e efeitos de toxicidade associados.

Além disso, se tratando de mecanismos de passagem celular, partículas em escala nanométrica (0-D) com morfologias esféricas têm uma natureza invasiva.⁶⁵ De modo geral, os desafios críticos das MOFs em aplicações biomédicas não são apenas o controle preciso do tamanho das partículas e da



porosidade, mas também o efeito da afinidade de superfície em seus comportamentos metabólicos *in vivo*.⁶²

Composição química. Os efeitos tóxicos das MOFs, se correlacionam aos seus cátions metálicos, grupos funcionais nos ligantes orgânicos, contra-íons e solventes constituintes da estrutura.⁶⁴ A partir de ligantes orgânicos bioativos/moléculas endógenas e centros metálicos bioativos/biocompatíveis, as estruturas MOFs biológicas (BioMOFs)⁶⁶ podem ser construídas e a toxicidade pode ser superada. Qualquer composto ou elemento está sujeito às limitações associada à relação entre deficiência, resposta fisiológica ótima e toxicidade para uma determinada espécie em questão, de acordo com a dose conforme a curva representada na **Figura 4**. As substâncias não-tóxicas (**Figura 4A**) em baixas concentrações contribuem benéficamente no desenvolvimento do organismo, que passa de deficiente (região I) para ótimo (região II), e garante o funcionamento normal. Na região de dose ideal têm-se o balanço e o equilíbrio dos elementos essenciais, a qual, acima desta concentração uma ação tóxica atua no sistema biológico (região III). E, em uma concentração limite, a resposta fisiológica é letal ao organismo. Para as substâncias tóxicas (**Figura 4B**), há uma faixa de concentração tolerável pelo organismo (região V), seguido de uma ação tóxica acima de uma concentração limite e letal.^{67,68}

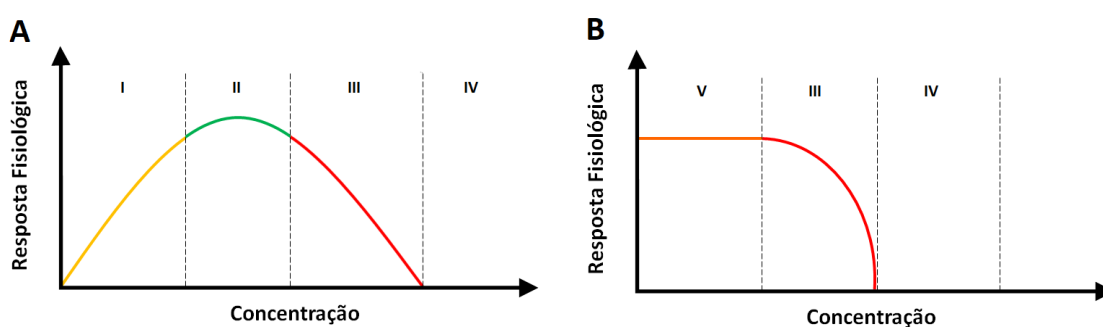


Figura 4. Curva dose resposta da tolerância de elementos essenciais (a) e não-essenciais (b) no organismo. Região I – Sobrevivência, II – Dose ideal, III – Toxicidade, IV – Letalidade e V – Tolerável. Fonte: Adaptado da referência [67].

Nesse contexto, compostos ou elementos tóxicos em baixas concentrações podem ser benéficos para o organismo, enquanto, elementos



essenciais (não-tóxicos) podem ser perigosos em altas doses. Além do mais, a toxicidade depende de outros fatores, como via de administração, tempo de exposição e acúmulo / eliminação do corpo.⁶⁸

A respeito de toxicidade, a concentração de uma substância tem como base a dose letal mediana (DL_{50}) a qual expressa a quantidade capaz de matar 50% dos indivíduos de uma população em teste após um determinado período. Levando em consideração as MOFs em testes *in vivo*, a dose oral letal em ratos (DL_{50} , mg Kg^{-1}) e a composição de metais em humanos, os metais mais apropriados para bioMOFs são apresentados na **Tabela 1**.^{68,64}

Tabela 1. Exemplos de metais bioativos usados na medicina, Dose letal oral Composição dos metais em humanos e dose oral 50 letal em rato (LD_{50}).

	Elemento	DL_{50} oral em ratos (mg Kg^{-1})	Necessidade diária em humanos (mg dia^{-1})
Essenciais	Mg^{2+} (sulfato)	5000	350
	Ca^{2+} (cloreto)	1940	1200
	Fe^{3+} (cloreto)	450	15
	Zn^{2+} (acetato)	100-680	11
Inertes	Zr^{4+} (acetato)	4100	3,5
	Ti^{4+} (dióxido)	12000	0,5
Não essenciais	Cu^{2+} (sulfato)	30	2
	Al^{3+} (nitrato)	261-286	7,2
	Bi^{3+} (nitrato)	2000	0,005-0,02
	V^{5+} (óxido)	10	0,5-1
	Gd^{3+} (cloreto)	80	-
	Ru^{4+} (óxido)	4580	0,004
	Mn^{2+} (acetato)	3730	4,5-8,2

^a Média para um humano adulto de 70 kg. As quantidades relativas de cada elemento variam de indivíduo para indivíduo, principalmente devido às diferenças na proporção de gordura, músculo e osso em seu corpo.

De acordo com a **Tabela 1**, as concentrações elevadas dos metais Zn, Fe, Ca e Mg em humanos possibilitam a administração de MOFs em elevadas



concentrações sem causar, a priori, toxicidade. Outros metais potencialmente interessantes para a síntese de MOFs biocompatíveis são cátions biologicamente inertes, como Au, Ag, Zr e Ti.^{69,70,71,72}

Os ligantes orgânicos podem ser moléculas endógenas que participam do sistema metabólico e tem função fisiológica como aminoácidos, peptídeos, proteínas, nucleobases, carboidratos e porfirinas, ou moléculas exógenas biologicamente ativas como moléculas terapêuticas com grupos poli-complexantes (fármacos) na construção das estruturas MOFs biológicas.^{73,74} A desvantagem do uso das moléculas biológicas são os defeitos de simetria no produto MOF final. A flexibilidade de muitas biomoléculas leva às geometrias desfavoráveis e à interpenetração, resultando em estruturas não-porosas.⁷⁵ A toxicidade de MOFs não é bem investigada, porém mediante a decomposição estrutural, a exposição dos ligantes orgânicos pode ter risco ao sistema biológico. Quanto aos ligantes exógenos bioativos usados para síntese de MOFs como ácido tereftálico ($DL_{50} = 5 \text{ g kg}^{-1}$) na MOF-5⁷⁶ *in vitro* e UiO-66⁶⁹, ácido fumárico ($DL_{50} = 10,7 \text{ g kg}^{-1}$) na MIL-88⁷⁷, ácido láctico ($DL_{50} = 4,8 \text{ g kg}^{-1}$) na MOF-1201 e MOF-1203⁷⁸ estão envolvidos no ciclo de Krebs (ou ciclo do ácido cítrico), e são oxidados para a produção de energia (ATP).^{74,79} Além deles, 2-metilimidazol ($LD_{50} = 1,4 \text{ g kg}^{-1}$), ácido trimésico ($DL_{50} = 8,4 \text{ g kg}^{-1}$) e adenina estão disponíveis para bioaplicações das estruturas ZIF-8⁸⁰, MIL-100⁸¹ e bioMOF-1⁸², respectivamente. Algumas estruturas MOFs a partir de moléculas orgânicas endógenas foram obtidos.⁷⁵

1.3. Toxicidade de MOFs

As MOFs, a partir das ciências multidisciplinares, apresentam uma capacidade promissora no desenvolvimento de materiais para a área biomédica combinando características eficientes e aplicáveis das diversas áreas por meio de sinergismos das propriedades.⁸³ Essas estruturas apresentam a capacidade de coexistência (no mesmo material) de ligantes orgânicos bioativos e centros metálicos biologicamente relevantes, por vezes com redes muito estáveis em meio aquoso e sob condições fisiológicas.⁸⁴



Em aplicações biológicas, a rota de administração e a toxicidade do material dependem de parâmetros físico-químicos, como por exemplo, tamanho de partícula, morfologia, carga superficial e estabilidade das partículas que, em escala nanométrica, são capazes de incorporar as células.^{85,86} A combinação entre o tamanho de partícula homogêneo com morfologias bem definidas e uniformes na projeção de estruturas MOFs (nanoMOFs) para bioaplicações (ver **Figura 5**) representam um desafio para os pesquisadores.^{87,88}

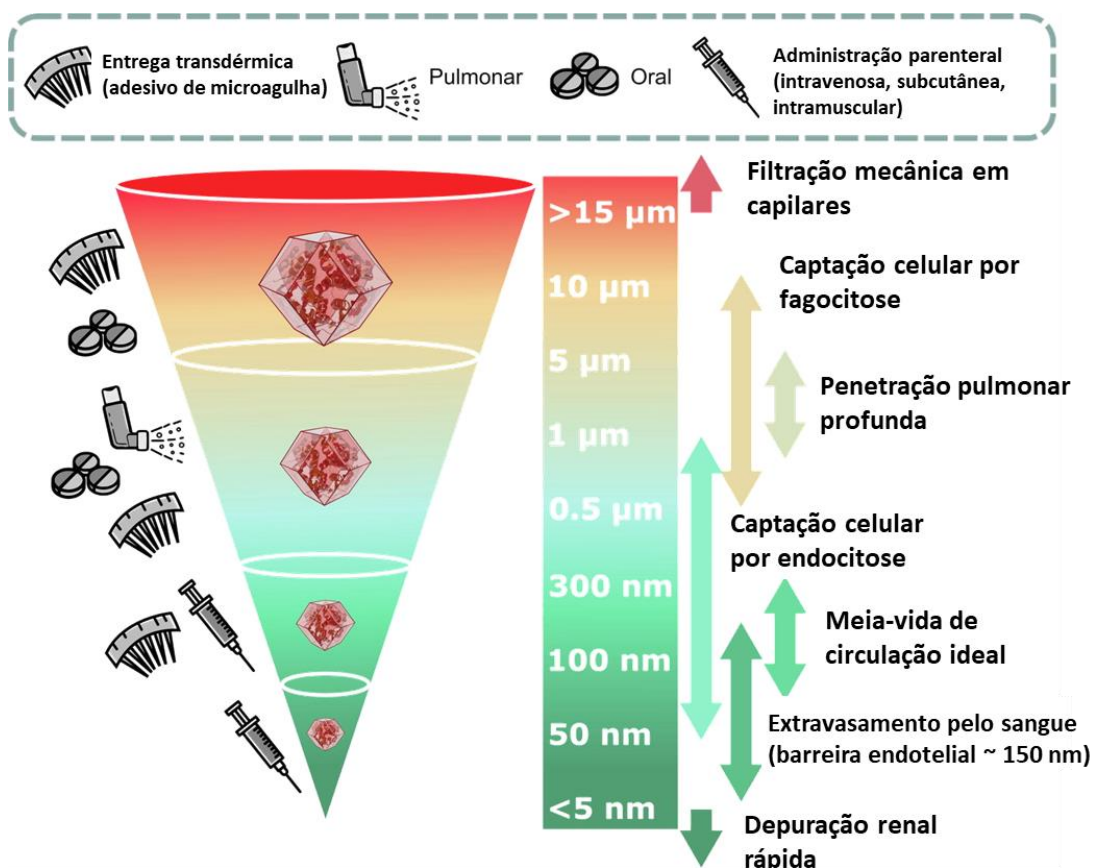


Figura 5. Relação do tamanho de partícula versus via de administração para bioaplicações. À esquerda: representação das vias de administração. À direita: representação dos diferentes processos dependentes do tamanho. Fonte: Adaptado da referência [86].

Em decorrência da miniaturização, as nanoMOFs exibem a capacidade de dispersão em meios aquosos e outros solventes sendo investigadas como um



promissor veículo de entrega de agentes terapêuticos e/ou de diagnóstico, com potencialidades de impacto na área biomédica.^{89,90} Apesar dos avanços em sistemas diagnósticos e terapêuticos associado ao uso de MOFs, dados validados sobre os riscos potenciais à saúde ainda estão sendo estabelecido.⁹¹

Por se tratar de um material (i) insolúvel em praticamente qualquer solvente, (ii) contendo centros metálicos em concentrações não toleráveis por humanos e (iii) com baixa estabilidade sob diferentes condições, esses materiais apresentam riscos toxicológicos graves. Uma vez administrado biologicamente, a MOF ou seus constituintes, podem se acumular nas células no decorrer da absorção, distribuição e excreção biológica.⁹²

A necessidade de compreender o comportamento das MOFs em sistemas biológicos é de extrema importância, mas nem todos os estudos *in vivo* apresentam o potencial efeito toxicológico. Em 2008, por exemplo, Taylor *et al.* reportaram o uso de uma nanoMOFs a base de Mn(II) como agente de diagnóstico em imageamento por ressonância magnética e apresentaram resultados *in vitro* e *in vivo* sem estudos de viabilidade celular.^{77 94} A estrutura **Mn₃(BTC)₂(H₂O)₆ (2)** consiste do ligante ácido trimésico coordenado a Mn(II) com partículas razoavelmente uniformes, morfologia do tipo haste espiral com 1-2 µm de comprimento, 50-100 nm de diâmetro e estabilidade em fase aquosa. As nanopartículas foram revestidas com sílica e funcionalizadas com peptídeo e fluoróforo. No entanto, nada consta acerca da partícula revestida e funcionalizada, muito menos, dados de citotoxicidade.

Em estudos atuais, a estabilidade das partículas MOFs no meio de cultura e os estudos de citotoxicidade *in vitro* e *in vivo* estão sendo investigados em modelos animais, como *zebra fish* ou ratos. Um dos estudos mais avançados e completos de estrutura MOFs correspondem às estruturas do Instituto de Lavosier (MIL), particularmente, com o trabalho da Horcajada e colaboradores a qual além da toxicidade *in vivo*, investigaram a biodistribuição, metabolismo e excreção das partículas MIL-100(Fe), MIL-88A(Fe) e MIL-88B-4CH₃(Fe). Horcajada e colaboradores relataram que as estruturas apresentam elevada



degradação após 7 dias de incubação, com perda de cristalinidade e decomposição dos ligantes sob condições fisiológicas (PBS, 37°C) e injeção de doses de 220 mg Kg⁻¹.

Os produtos de degradação da MIL-88A, Fe(III) e ácido fumárico (*ácido (E) - butenodióico*) são endógenos, ou seja, seus constituintes podem ser oxidados para produção de energia, sendo reutilizado no ciclo de Krebs, por exemplo. Ambas as estruturas apresentam baixos valores de doses letais como LD₅₀(Fe) = 30 g kg⁻¹, LD₅₀(ácido fumárico) = 10,7 g kg⁻¹, LD₅₀(ácido trimésico) = 8,4 g kg⁻¹. Além do mais, MOFs a base de ferro apresentam a capacidade de modificar os tempos de relaxamento dos prótons da água no meio circundante sob campo magnético, com relaxividades transversais (r_2) da ordem de 50 e 70 s⁻¹ mM⁻¹ para MIL-88A e MIL-100, respectivamente, ou seja, detectável por imagens de ressonância magnética.⁹³

1.4. Biocompatibilidade

As plataformas multifuncionais enfrentam uma série complexa de barreiras biológicas que limitam severamente a biodisponibilidade específica do local, impedindo a obtenção de resultados terapêuticos adequados. Esses obstáculos incluem opsonização e subsequente sequestro pelo sistema fagocitário mononuclear (MPS), distribuição inespecífica, limitações do fluxo nos vasos sanguíneos, gradientes de pressão, internalização celular, escape dos compartimentos endossomal e lisossomal e bombas de efluxo de fármacos.⁹⁴

As estruturas baseadas em MOFs permitem o planejamento racional das interações nanomaterial – bioespécies por meio do direcionamento através das propriedades de superfícies com funções biológicas desejadas (ver **Figura 6**).⁶² Os métodos de modificação pós sintética de MOFs, tanto covalentemente quanto coordenadamente, fornecem uma tecnologia capacitadora para avançar a função desses materiais porosos, conforme ilustrado na **Figura 7**.



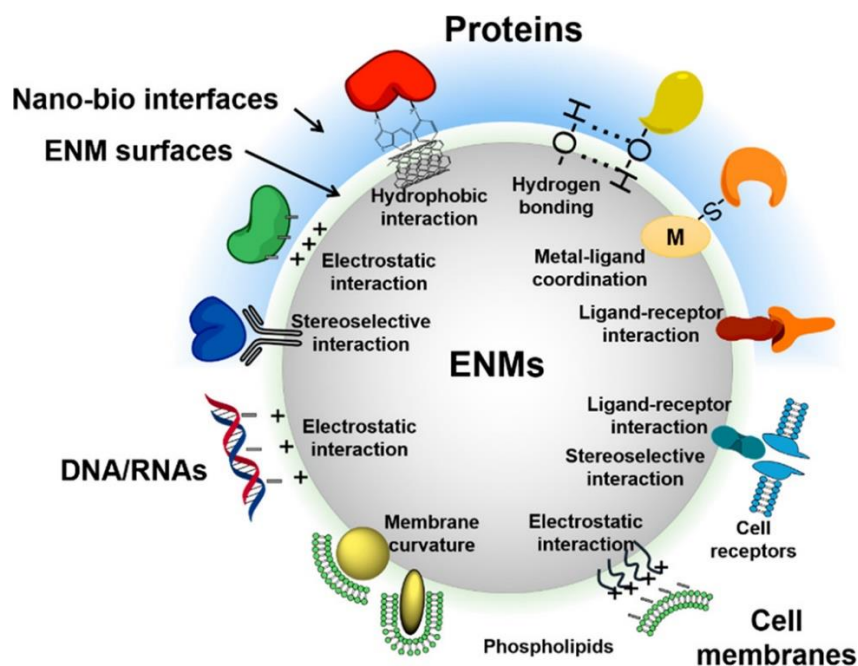


Figura 6. Representação das interações de partículas na presença de biomoléculas, incluindo interação eletrostática, ligação de hidrogênio, interação hidrofóbica, interação ligante-receptor, interação estereosseletiva, coordenação e efeitos de curvatura da membrana. Fonte: Reproduzida da referência [62].

A modificação de superfície (ver **Figura 6**) permite a inclusão de grupos reativos no ligante MOF (esferas azuis representando grupos amina) para modificação por um reagente orgânico (reagente de cloreto de ácido azul) – método denominado de modificação pós sintética covalente; como também, permite a inclusão de elementos coordenativos usando uma molécula orgânica de coordenação (reagente de ácido vermelho) para se ligar a estrutura MOF – método denominado de modificação pós sintética coordenada. Esta possibilidade de ajuste de propriedades a partir do grupo funcional na superfície permite (i) melhorar a estabilidade química e coloidal em meios fisiológicos e/ou em formulações mais complexas; (ii) introduzir funcionalidades biológicas adicionais, como imagem ou detecção e (iii) controlar o destino in vivo fornecendo aos NPs propriedades furtivas, bioadesivas ou de direcionamento, entre outras.



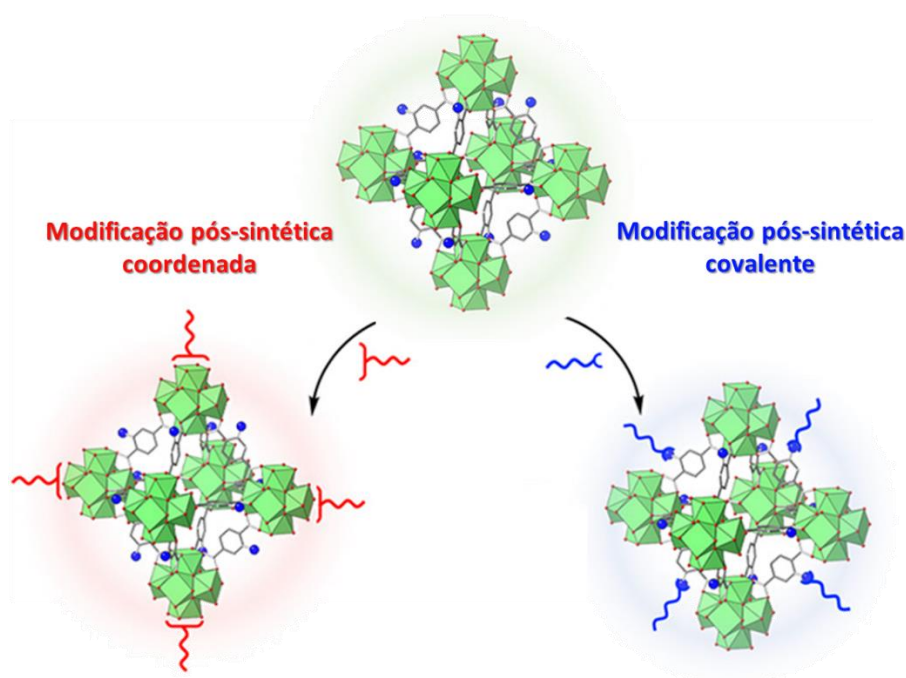


Figura 7. Métodos de modificação pós sintética (PSM) via ligação coordenada (em vermelho) ou covalente (em azul). Fonte: Adaptado da referência [95].

As estratégias de modificação pós-sintética (ver **Figura 7**) permitem o direcionamento das estruturas metalorgânicas (MOFs) em meios biológicos *in vivo*. Entretanto, ainda assim, existem vários desafios que limitam o desenvolvimento e as bioaplicações das MOFs. Para transpor essas limitações, inúmeros métodos de modificação direcionadas foram propostas. Estudos recentes, abordam um método promissor de revestimento de partículas MOFs com membrana celular para a formação de MOFs biomiméticos (reproduzindo o processo natural) como mostrado na **Figura 8**.

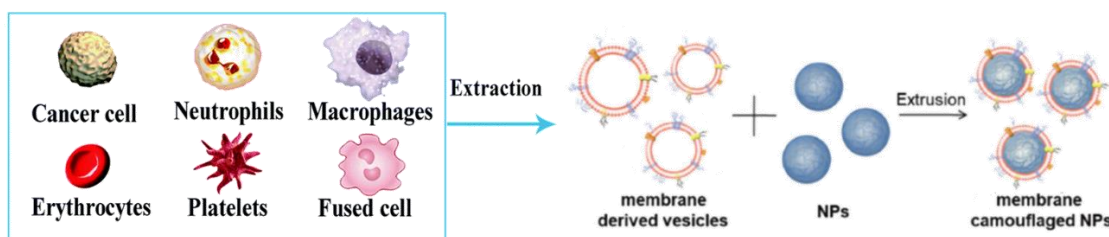


Figura 8. Representação esquemática do método promissor para a formação de MOFs biomiméticos a partir do revestimento das partículas por membranas celulares. Fonte: Reproduzida da referência [96].



As membranas celulares como glóbulos vermelhos, células imunes, células cancerígenas, plaquetas por exemplo, com suas propriedades biológicas contribuem no tempo de circulação sanguínea, no escape imunológico e na capacidade de direcionamento das partículas camufladas.

1.5. MOFs como sistemas de liberação controlada de fármacos

As MOFs são um dos nanocarreadores mais fascinantes em sistemas de liberação de fármacos e se apresentam como uma grande promessa para aplicações em biomedicina e nanomedicina devido a suas propriedades únicas: alta porosidade, poro ajustáveis (que são favoráveis ao encapsulamento de grandes quantidades de moléculas-hóspedes), cavidades hidrofílicas-hidrofóbicas para hospedar diferentes tipos de bioentidades (ver **Figura 9**) e em alguns casos, biodegradabilidade intrínseca. Além disso, a sua composição pode ter agentes terapêuticos (o próprio fármaco, por exemplo) como ligante estrutural, um metal bioativo como íons metálicos centrais e suas combinações de fármacos incorporados em MOFs.^{97,98} Em geral, nanocarreadores devem ser capazes de (1) aprisionar o *guest* com grande carga útil, (2) controlar a liberação, (3) degradar a matriz (o *host*), (4) permitir a funcionalização da superfície de modo a controlar o destino *in vivo* e (5) ser detectável por técnicas de imagem.⁹⁹ As MOFs são potenciais candidatas a nanocarregadores satisfazendo, de modo geral, aos requisitos de (1) a (4). Além disso, algumas MOFs podem também preencher a quinta condição, se ela for construída, por exemplo, usando um centro metálico luminescente (ou incorporar algum marcador luminescente em seus poros). Várias aplicações de MOFs para fins biomédicos têm sido reportadas por pesquisadores.¹⁰⁰ Devido à alta funcionalidade do grande conjunto de ligantes que podem ser usados na criação de MOFs, eles são um dos materiais mais promissores que podem em breve ser usados em vários campos, incluindo aplicações biomédicas. Estudos mostram que a integração de entidades biológicas em matrizes de MOF resulta em biocompósitos (ver **Figura 9**) com características funcionais que não podem ser observadas nos



componentes individuais, como maior estabilidade química e térmica, resistência a proteases, seletividade conferida pela MOF e liberação controlada.⁸⁶



Figura 9. Representação esquemática de biocompósitos baseados em MOF obtidos pela estratégia de encapsulamento de acordo com a bioentidade encapsulada. Adaptado de Velásquez-Hernández, 2021. Fonte: Adaptada da referência [86].

1.6. Terapia Fototérmica usando sistemas baseados em MOFs

Os processos compreendidos no mecanismo de fototerapia envolvem a irradiação dos tecidos-alvo com luz e sob condições superficiais é relativamente seguro e minimamente invasivo, além de oferecer benefícios terapêuticos que podem melhorar a adesão do tratamento pelo paciente. Dentre as inúmeras estratégias para o tratamento, a terapia fototérmica (TFT) têm se destacado por ser seletiva e pouco invasiva.¹⁰¹ O efeito fototérmico é um fenômeno associado a radiação eletromagnética gerado a partir da fotoexcitação do material, a qual resulta na produção de energia térmica. Os tratamentos baseados em hipertermia exploram a exposição do tecido alvo a altas temperaturas que podem induzir a morte de células cancerígenas (ou seja, ablação térmica, induzida por temperaturas superiores a 45°C) ou aumentar a sensibilidade das células cancerígenas a outras modalidades terapêuticas (hipertermia leve, temperaturas entre 40 e 45°C) como ilustrado na **Figura 10**. Acima de 45°C, o



superaquecimento celular pode ocasionar danos aos tecidos normais ao redor do local de tratamento.

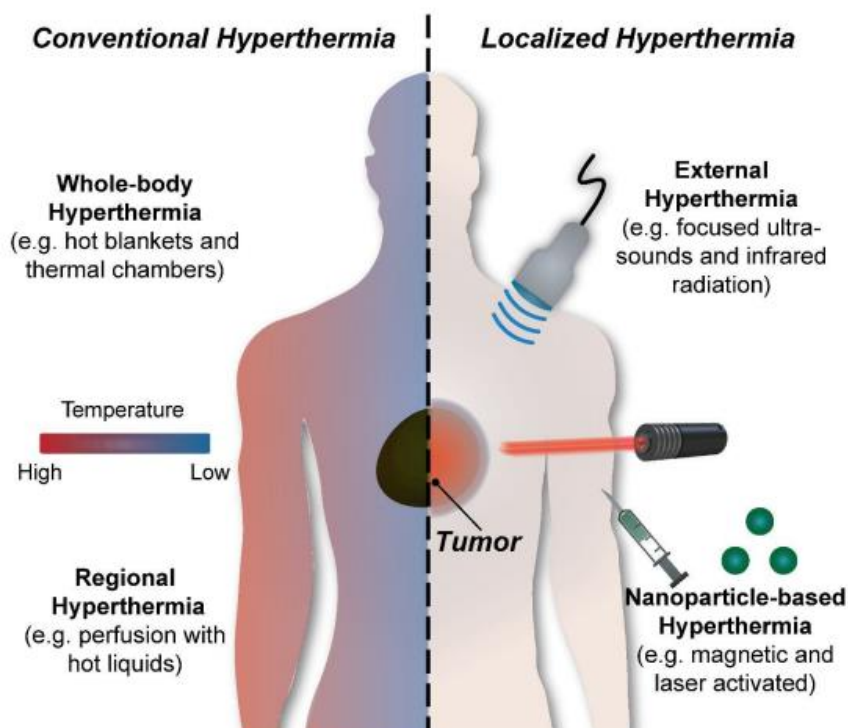


Figura 10. Ilustração representativa da hipertermia convencional e localizada. A hipertermia convencional cria um gradiente de calor da região da superfície do corpo para o interior. As abordagens de hipertermia localizada promovem o aquecimento específico do tecido tumoral, evitando danos nas células próximas. Fonte: Reproduzida da referência [102].

Na terapia fototérmica, os fótons irradiados são absorvidos e dispersos pelas células e proteínas; a profundidade de penetração depende do comprimento de onda da radiação incidente.¹⁰¹ Os tecidos biológicos exibem baixa absorção na região da janela de diagnóstico biológico (650 – 1450 nm) (ver **Figura 11**), região a qual apresenta um mínimo de interferência dos cromóforos endógenos, a penetração ideal de fótons através do tecido e a redução da dispersão de luz.¹⁰³ A radiação dentro da região de diagnóstico biológico ativa materiais foto-responsivos e tecidos biológicos, induzindo reações fotoquímicas e biológicas ou geração de calor.



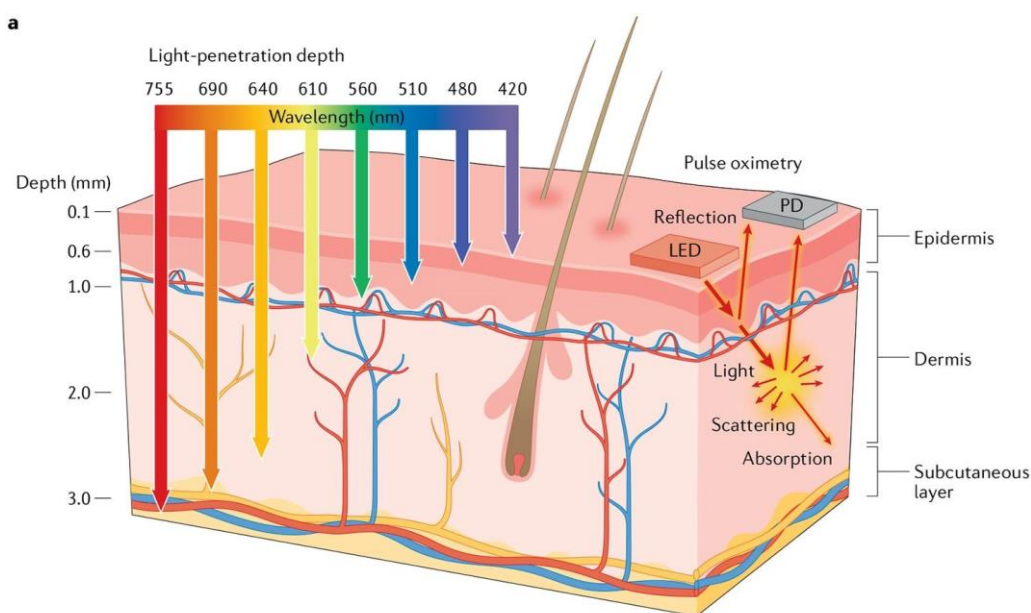


Figura 11. Ilustração esquemática da profundidade de penetração da luz dependente do comprimento de onda. Fonte: Reproduzido da referência [104].

Alguns fotossensibilizadores estão entre os materiais mais utilizados na biomedicina, particularmente em terapia fototérmica para o tratamento do câncer, induzindo a emissão de calor.¹⁰⁵ Depois de ser excitado pela luz de um comprimento de onda dentro da faixa do infravermelho próximo (NIR), o agente fotoativo sofre uma conversão interna e retorna ao estado fundamental via perdas de energia vibracional. Esse processo de relaxamento não-radiativo converte rapidamente a luz em calor local e a hipertermia resultante pode regredir tumores. Nos níveis celular e molecular, os aumentos de temperatura levam a destruição das células tumorais dentro do intervalo de 40–44 °C, o que causa danos ao DNA, desnaturação de proteínas e ruptura da membrana celular, resultando na possível erradicação dos tecidos tumorais.¹⁰⁶ Acima dessa temperatura, de acordo com a extensão do dano induzido pelo aumento da energia térmica, o superaquecimento celular pode ocasionar apoptose (55-58 °C), necrose (60-68 °C) e morte imediata (≥ 72 °C) aos tecidos normais vizinhos à região sob tratamento.¹⁰⁷



No entanto, a terapia fototérmica requer altas temperaturas no centro do tumor para uma morte celular rápida e completa. Sendo assim, tumores pequenos têm maior probabilidade de serem completamente destruídos com terapia fototérmica; em contraste, grandes tumores são propensos a recidiva tumoral causada por células cancerígenas residuais e, portanto, são frequentemente resistentes à terapia fototérmica.⁸⁹ O uso de fármacos anticancerígenos pode auxiliar na destruição das células recidivas potencializando, dessa forma, a eficiência da terapia. Essa área de pesquisa é muito recente e trabalhos interessantes estão sendo reportados sobre o uso de MOFs em plataformas teranósticas inteligentes para diagnóstico e tratamento do câncer.^{84,89}

1.7. Sistemas de indução de mecanismos citotóxicos em células tumorais

- **Fármaco anticancerígeno.** O composto 6-mercaptopurina (6-MP) é um imunossupressor farmacológico comumente usados para tratamento de leucemia, colite ulcerativa, doença de Crohn e artrite. Recentemente, foi demonstrado por Snyder *et al.* a eficácia desse fármaco na inibição tumoral em células de melanoma A-375 e câncer de mama MCF-7.¹⁰⁸ O potencial desse agente anticancerígeno combinado em estruturas metalorgânicas (MOFs) para alcançar a liberação controlada pode ser uma alternativa viável de tratamento frente a possibilidade de recidiva tumoral. Do que seja do nosso conhecimento, o único trabalho envolvendo MOFs e a 6-mercaptopurina foi reportado por Kaur *et al.* usando o composto de zinco(II) com o ligante 2-metilimidazol conhecido como ZIF-8.¹⁰⁹
- **Agentes fototérmicos.** Fotossensibilizadores podem ser moléculas orgânicas¹¹⁰, mas nanopartículas (NPs) inorgânicas¹¹¹ têm sido usadas como uma alternativa importante para aumentar o potencial do efeito fototérmico.¹¹² Dentro dessa perspectiva, nanobastões de ouro (AuNRs) têm sido utilizados devido, principalmente, a facilidade de funcionalização da superfície com moléculas que melhorem a sua biocompatibilidade (Au-tiol, por exemplo), a



intensa absorção no NIR ($\lambda_{\text{abs}} = 650\text{-}1350\text{ nm}$), além do ajuste da propriedade óptica pelo dimensionamento do comprimento do bastão.¹¹³ O efeito ressonante, conhecido como ressonância plasmônica de superfície localizada, baseado nas oscilações sincronizadas de plasmons de superfície resultam na absorção e dispersão da luz aplicada. Os AuNRs apresentam duas bandas de absorção relacionados à ressonância plasmônica de superfície: transversal (500-550 nm) e longitudinal (650-850 nm). Outro nanomaterial escolhido para esse trabalho trata-se de nanopartículas de azul da Prússia (PBNPs). O azul da Prússia é um pigmento azul escuro, modelo protótipo de compostos do tipo hexacianoferratos de metais de transição de valência mista ($\text{Fe}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) e é definido como um polímero de coordenação contendo cátions Fe^{3+} e o complexo hexacianoferrato(II), $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$. Os íons Fe^{2+} são coordenados aos átomos de carbono do ligante cianeto (CN^-) que atua como ponte para a coordenação dos íons Fe^{3+} aos átomos de nitrogênio.¹¹⁴ Esses materiais apresentam biocompatibilidade, biodegradabilidade, forma e tamanho controláveis, baixo custo de produção e facilidade de síntese e têm sido utilizados em aplicações biomédicas. A absorção desse material no infravermelho próximo (500 - 900 nm) está associada à transição de transferência de carga entre $\text{Fe}(\text{II})$ e $\text{Fe}(\text{III})$, resultando no efeito fototérmico via decaimento não-radiativo.^{115,116}

1.8. Nanoplateformas multifuncionais

Comparada com a terapia convencional de liberação de fármaco único, a proposta de construir sistemas contendo mais do que um componente (nesse caso associando com um agente fototérmico)¹¹⁷ deve possibilitar efeitos terapêuticos sinérgicos além de oferecer bifuncionalidade para o tratamento do câncer, como mostrado na **Figura 12**. E nesse sentido, as MOFs são de fato excelentes estruturas para imobilizar nanopartículas nos poros de modo a evitar a sua agregação que pode limitar a performance do material,¹¹⁸ realizar modificação da superfície que, no geral, fornece uma funcionalidade específica



ou bioconjugar moléculas de DNA, proteínas e enzimas na superfície da estrutura.⁸⁸

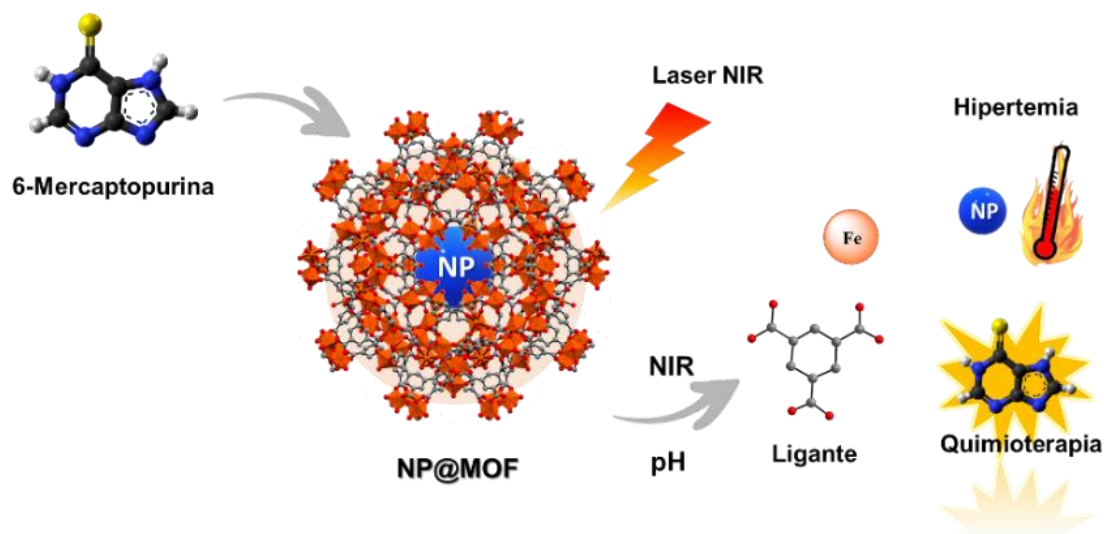


Figura 12. Ilustração esquemática do design de plataformas multifuncionais baseadas no sistema **NP@MOF**. Fonte: Autoria Própria.

1.9. Motivação

No contexto das MOFs, a nível de design estrutural e aplicação, o céu é o limite. Com o avanço do conhecimento das propriedades das MOFs, uma nova possibilidade de uso deste material ganha projeção. Dentro dessa visão, muitos esforços têm sido feitos a fim de obter sistemas multifuncionais para o tratamento, diagnóstico ou aplicações teranósticas. Nesse sentido, as estruturas metalorgânicas (*Metal Organic Frameworks* – MOFs, no inglês) como uma plataforma multifuncional, têm sido extensivamente investigadas como excelentes candidatas a nanocarreadores para aplicações biomédicas.



5 Considerações Finais

Nessa Tese de Doutorado foram planejados, sintetizados e avaliados quatro sistemas compósitos do tipo *core-shell* baseados em duas nanopartículas funcionalizadas (de citrato e polivinilpirrolidona) de azul da Prússia como núcleo e quatro diferentes MOFs como casca. Foram escolhidas redes metalorgânicas biocompatíveis, a saber, MOF MIL-88A de Fe(III), MIL-100 de Fe(III), ZIF-8 de Zn(II) e um sistema inédito de Zn(II) e 6-mercaptopurina (6MP). Os materiais compósitos e partículas de azul da Prússia foram avaliados pelas técnicas de microscopia eletrônica de transmissão a qual contribuiu para a determinação da característica núcleo-casca. A espectroscopia de absorção na região do UV-vis-NIR identificou as bandas características da transição Fe(II)-CN-Fe(III) presente no azul da Prússia, as bandas do fármaco 6-mercaptopurina e contribuiu na quantificação do fármaco presente e/ou incorporado no sistema **1(Zn/6MP)** e **PB-PVP@ZIF-8**, respectivamente. As técnicas de DLS e Potencial Zeta foram apropriadas para a identificação da magnitude e carga superficial das partículas, contribuindo desta forma, para o estudo da dispersão da amostra. A difração de raios X permitiu a identificação das fases do sistema, contribuindo para a determinação do grau de pureza de fase dos componentes e do compósito. As análises térmicas indicaram alta estabilidade térmica (~300°C) para as partículas funcionalizadas de polivinilpirrolidona e com base em um sistema de equações associado aos eventos de decomposição dos materiais compósitos **PB-PVP@ZIF-8** e **PB-PVP@ZIF-8@6MP** foi possível estimar a razão de 6,32/93,66 para o sistema **PB-PVP@ZIF-8** e a razão de 1:0,4083:0,136 para o sistema **PB-PVP@ZIF8@6MP**.

As partículas funcionalizadas **PBcitrato** e **PB-PVP** apresentaram absorção na região do Vis-NIR e capacidade de transdução térmica sob irradiação de laser no comprimento de 808 nm. A partir do estudo de investigação fototérmica, foi possível determinar a potência e faixa de tempo de irradiação associada a elevação de temperatura, dentro do *range* de temperatura zona segura (40-45°C) para processos de hipertemia. A propriedade do efeito



fototérmico se mantêm nos compósitos formados como **PVP@ZIF8**, **PB-PVP@ZIF-8@6MP** e **PBcitrato@MIL100(Fe)**.

Ensaio de incorporação do fármaco 6-mercaptopurina (6MP) no sistema **PB-PVP@ZIF-8@6MP** evidenciaram uma eficiência de encapsulação de 98,02% associado a interação coordenada da porção N-doador do fármaco aos íons Zn(II) da rede ZIF-8 e interações *stacking* dos anéis aromáticos. Os ensaios de liberação do fármaco mostram liberação responsiva ao pH e evidenciam a liberação de 14% em solução tampão PBS pH 5,0 e 9% em solução tampão PBS pH 7,4 em um intervalo de 60 h, respectivamente.

Os estudos de revestimento da nanoplateforma bifuncional **PB-PVP@ZIF-8@6-MP** com biofilme de cebola e membranas de macrófagos, **PB-PVP@ZIF-8@6-MP@FBC** e **PB-PVP@ZIF-8@6-MP@MM** respectivamente, revelam o resultado satisfatório da proposta. As imagens de microscopia eletrônica evidenciam a vesícula de macrófago aglomerando as partículas em seu interior no sistema **PB-PVP@ZIF-8@6-MP@MM** e as partículas envolvidas nas fibras do biofilme de cebola no sistema **PB-PVP@ZIF-8@6-MP@FBC**. Os espectros de energia dispersiva corroboram o revestimento **@MM** pela ausência do feixe associado aos elementos Zn e S indicando a baixa profundidade do feixe sob a amostra e o revestimento **@FBC** pela presença dos feixes associados aos elementos Ca e P provenientes do filme de cebola.

Duas rotas sintéticas foram investigadas para a formação do compósito **PBcitrato@MIL-100(Fe)**, auto-montagem assistida por microondas e auto-montagem layer-by-layer. O compósito obtido pela rota assistida por microondas mostra partículas esféricas na microscopia eletrônica de varredura e mistura de fases na microscopia eletrônica de transmissão. A auto-montagem layer-by-layer evidencia o controle da espessura da casca do *core-shell*. Entretanto, ambas as rotas resultam em compósitos com propriedades de efeito fototérmico a partir da irradiação do laser de comprimento 808 nm.



As rotas de auto-montagem assistida por microondas e layer-by-layer foram avaliadas para o compósito **PB-PVP@MIL-88A(Fe)**. As imagens de microscopia eletrônica de varredura para os compósitos obtidos pela rota assistida por microondas **PB-PVP@MIL-88AMW** evidenciam partículas cúbicas com arestas arredondadas indicando a MOF MIL-88A na superfície. As microscopias para o compósito **PB-PVP@MIL-88ALBL** evidencia a formação de partículas **MIL-88A** isoladas no sistema, entretanto, as imagens mostram a interação das partículas na superfície da partícula **PB-PVP**.

Para o sistema inédito **1(Zn/6MP)** proposto neste trabalho, o resultado de microscopia eletrônica de varredura mostra partículas com morfologia de paralelepípedo (semelhantes a “tijolos”) com tamanho na faixa de 1 – 5 μm . Os espectros de FTIR evidenciam o modo de coordenação pela porção S-doador do fármaco 6MP ao íon Zn(II) pela banda em 1054, 864 e 663 cm^{-1} . A porcentagem de incorporação do fármaco na rede **1(Zn/6MP)**, realizada pela análise UV-Vis do sobrenadante do meio reacional, revela uma eficiência de 99,11% de encapsulação do fármaco na rede.

Neste trabalho, os estudos nos itens a seguir não foram realizados a tempo de fechamento desta tese. A saber: (i) estudo completo do comportamento fototérmico para os sistemas **PB-PVP@ZIF-8@6MP@FBC** e **PB-PVP@ZIF-8@6MP@MM**; (ii) estudo de liberação estimulada pelo laser de comprimento de 808 nm sob condições de tampão PBS; (iii) estudo completo e sistemático do sistema **PB-PVP@ZIF-8@6-MP@MM** e a investigação do efeito fototérmico e liberação do fármaco a partir do estímulo óptico (laser 808 nm) no sistema **PB-PVP@ZIF-8@6-MP@FBC**; (iv) estudo de liberação do fármaco 6MP a partir do estímulo pelo pH e estímulo óptico (laser 808 nm) no sistema **1(Zn/6MP)**.

Como perspectivas para o trabalho, o primeiro ponto a ser destacado é que o uso de MOFs no meio biológico ainda é um grande desafio. Há a necessidade do estudo de parâmetros (a qual não puderam ser avaliados neste estudo) como toxicidade, viabilidade celular, influência das condições do meio biológico, via de administração, concentração ideal da amostra, potência do laser



808 nm, tempo de irradiação, entre outros. Com isso, espera-se que estes estudos possam ser realizados para o avanço do trabalho.



6 Referências

- 1 S. R. Batten, N. R. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O’Keeffe, M. Paik Suh and J. Reedijk, *Pure Appl. Chem.*, 2013, **85**, 1715–1724.
- 2 O. M. Yaghi, M. O’Keeffe, N. W. Ockwig, H. K. Chae, M. Eddaoudi and J. Kim, *Nature*, 2003, **423**, 705–714.
- 3 C. Gropp, S. Canossa, S. Wuttke, F. Gándara, Q. Li, L. Gagliardi and O. M. Yaghi, *ACS Cent. Sci.*, 2020, **6**, 1255–1273.
- 4 S. R. Batten, N. R. Champness, X.-M. Chen, J. Garcia-Martinez, S. Kitagawa, L. Öhrström, M. O’Keeffe, M. P. Suh and J. Reedijk, *CrystEngComm*, 2012, **14**, 3001.
- 5 M. O. & O. M. Y. Hailian Li, Mohamed Eddaoudi, *Nature*, 1999, **402**, 276–279.
- 6 R. Frem, G. Arroyos, J. Flor, R. Alves, G. Lucena, C. Silva and M. Coura, *Quim. Nova*, 2018, **41**, 1178–1191.
- 7 C. S. Diercks, M. J. Kalmutzki, N. J. Diercks and O. M. Yaghi, *ACS Cent. Sci.*, 2018, **4**, 1457–1464.
- 8 R. G. Pearson, *Coord. Chem. Rev.*, 1990, **100**, 403–425.
- 9 L. Öhrström and F. M. Amombo Noa, *Metal-Organic Frameworks*, American Chemical Society, Washington, DC, USA, 2021.
- 10 S. M. Moosavi, A. Nandy, K. M. Jablonka, D. Ongari, J. P. Janet, P. G. Boyd, Y. Lee, B. Smit and H. J. Kulik, *Nat. Commun.*, 2020, **11**, 4068.
- 11 K. K. Tanabe and S. M. Cohen, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 498–519.
- 12 Y.-R. Lee, J. Kim and W.-S. Ahn, *Korean J. Chem. Eng.*, 2013, **30**, 1667–1680.
- 13 A. Carné, C. Carbonell, I. Imaz and D. Maspoch, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 291–305.
- 14 D. Bradshaw, S. El-Hankari and L. Lupica-Spagnolo, *Chem. Soc. Rev.*, 2014, **43**, 5431–5443.
- 15 S. Keskin and K. Seda, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2011, **50**, 1799–1812.
- 16 Y. Cui, B. Li, H. He, W. Zhou, B. Chen and G. Qian, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 483–493.
- 17 J. Liu, G. P. Yang, Y. Wu, Y. Deng, Q. Tan, W. Y. Zhang and Y. Y. Wang, *Cryst. Growth Des.*, 2017, **17**, 2059–2065.
- 18 L. Zeng, X. Guo, C. He and C. Duan, *ACS Catal.*, 2016, **6**, 7935–7947.
- 19 R. C. Huxford, J. Della Rocca and W. Lin, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2010,



- 14**, 262–268.
- 20 J. Tao, X. Wang, T. Sun, H. Cai, Y. Wang, T. Lin, D. Fu, L. L. Y. Ting, Y. Gu and D. Zhao, *Sci. Rep.*, 2017, **7**, 1–8.
- 21 A. J. Amoroso and S. J. A. Pope, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 4723–4742.
- 22 X. Wang, P. Yan, Y. Li, G. An, X. Yao and G. Li, *Cryst. Growth Des.*, 2017, **17**, 2178–2185.
- 23 The Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC)., <https://www.ccdc.cam.ac.uk/News/List/CCDC-MOF-CIF-collection/>.
- 24 M. Rubio-Martinez, C. Avci-Camur, A. W. Thornton, I. Imaz, D. Maspoch and M. R. Hill, *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**, 3453–3480.
- 25 N. Stock and S. Biswas, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 933–969.
- 26 Y. Sun and H. C. Zhou, *Sci. Technol. Adv. Mater.*, 2015, **16**, 54202.
- 27 C. Duan, Y. Yu, J. Xiao, X. Zhang, L. Li, P. Yang, J. Wu and H. Xi, *Sci. China Mater.*, 2020, **63**, 667–685.
- 28 D. Sud and G. Kaur, *Polyhedron*, 2021, **193**, 114897.
- 29 W. Fan, S. Yuan, W. Wang, L. Feng, X. Liu, X. Zhang, X. Wang, Z. Kang, F. Dai, D. Yuan, D. Sun and H.-C. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 8728–8737.
- 30 Y. Pan, J. Wang, X. Guo, X. Liu, X. Tang and H. Zhang, *J. Colloid Interface Sci.*, 2018, **513**, 418–426.
- 31 J. Huo, M. Brightwell, S. El Hankari, A. Garai and D. Bradshaw, *J. Mater. Chem. A*, 2013, **1**, 15220.
- 32 N. Reimer, H. Reinsch, A. K. Inge and N. Stock, *Inorg. Chem.*, 2015, **54**, 492–501.
- 33 J. Klinowski, F. A. Almeida Paz, P. Silva and J. Rocha, *Dalt. Trans.*, 2011, **40**, 321–330.
- 34 J. Cui, T. Liu, Q. Zhang, T. Wang and X. Hou, *Chem. Eng. J.*, 2021, **404**, 126453.
- 35 V. A. Polyakov, V. V. Butova, E. A. Erofeeva, A. A. Tereshchenko and A. V. Soldatov, *Energies*, 2020, **13**, 6306.
- 36 S. Bagheri, F. Pazoki and A. Heydari, *ACS Omega*, 2020, **5**, 21412–21419.
- 37 R. G. Deghadi, A. S. Eliwa, A. E. Ali, W. M. Hosny and G. G. Mohamed, *Comments Inorg. Chem.*, 2021, 1–24.
- 38 Z. Q. Li, L. G. Qiu, T. Xu, Y. Wu, W. Wang, Z. Y. Wu and X. Jiang, *Mater. Lett.*, 2009, **63**, 78–80.



- 39 D. Lv, Y. Chen, Y. Li, R. Shi, H. Wu, X. Sun, J. Xiao, H. Xi, Q. Xia and Z. Li, *J. Chem. Eng. Data*, 2017, **62**, 2030–2036.
- 40 P. A. Julien, K. Užarević, A. D. Katsenis, S. A. J. Kimber, T. Wang, O. K. Farha, Y. Zhang, J. Casaban, L. S. Germann, M. Etter, R. E. Dinnebier, S. L. James, I. Halasz and T. Friščić, *J. Am. Chem. Soc.*, 2016, **138**, 2929–2932.
- 41 Z. Wang, Z. Li, M. Ng and P. J. Milner, *Dalt. Trans.*, 2020, **49**, 16238–16244.
- 42 A. M. Joaristi, J. Juan-alcan, P. Serra-crespo, F. Kapteijn and J. Gascon, *Cryst. Growth Des.*, 2012, **12**, 3489–3498.
- 43 W. Cao, Y. Liu, F. Xu, J. Li, D. Li, G. Du and N. Chen, *J. Electrochem. Soc.*, 2020, **167**, 050503.
- 44 N. Campagnol, T. Van Assche, T. Boudewijns, J. Denayer, K. Binnemans, D. De Vos and J. Fransaer, *J. Mater. Chem. A*, 2013, **1**, 5827–5830.
- 45 J. Troyano, C. Çamur, L. Garzón-Tovar, A. Carné-Sánchez, I. Imaz, D. MasPOCH and D. MasPOCH, *Acc. Chem. Res.*, 2020, **53**, 1206–1217.
- 46 A. Carné-Sánchez, I. Imaz, M. Cano-Sarabia and D. MasPOCH, *Nat. Chem.*, 2013, **5**, 203–211.
- 47 A. Carné-Sánchez, K. C. Stylianou, C. Carbonell, M. Naderi, I. Imaz and D. MasPOCH, *Adv. Mater.*, 2015, **27**, 869–873.
- 48 S.-H. Kim, S.-T. Yang, J. Kim and W.-S. Ahn, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 2011, **32**, 2783–2786.
- 49 L. Xu, E.-Y. Choi and Y.-U. Kwon, *Inorg. Chem. Commun.*, 2008, **11**, 1190–1193.
- 50 M. Sánchez-Sánchez, N. Getachew, K. Díaz, M. Díaz-García, Y. Chebude and I. Díaz, *Green Chem.*, 2015, **17**, 1500–1509.
- 51 J. E. Mondloch, O. Karagiari, O. K. Farha and J. T. Hupp, *CrystEngComm*, 2013, **15**, 9258–9264.
- 52 X. Zhang, Z. Chen, X. Liu, S. L. Hanna, X. Wang, R. Taheri-Ledari, A. Maleki, P. Li and O. K. Farha, *Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**, 7406–7427.
- 53 S. Głowniak, B. Szczęśniak, J. Choma and M. Jaroniec, *Molecules*, 2023, **28**, 2639.
- 54 G. Zhan and H. C. Zeng, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 72–81.
- 55 A. D. G. Firmino, R. F. Mendes, J. P. C. Tomé and F. A. Almeida Paz, *Met. Fram.*, 2018, 57–80.
- 56 B. Valizadeh, T. N. Nguyen and K. C. Stylianou, *Polyhedron*, 2018, **145**, 1–15.



- 57 X. Cai, Z. Xie, D. Li, M. Kassymova, S.-Q. Zang and H.-L. Jiang, *Coord. Chem. Rev.*, 2020, **417**, 213366.
- 58 V. K. LaMer and R. H. Dinegar, *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, **72**, 4847–4854.
- 59 M. J. Van Vleet, T. Weng, X. Li and J. R. Schmidt, *Chem. Rev.*, 2018, **118**, 3681–3721.
- 60 B. Seoane, S. Castellanos, A. Dikhtiarenko, F. Kapteijn and J. Gascon, *Coord. Chem. Rev.*, 2016, **307**, 147–187.
- 61 S. Wang, C. M. McGuirk, A. d'Aquino, J. A. Mason and C. A. Mirkin, *Adv. Mater.*, 2018, **30**, 1–14.
- 62 Y. Wang, R. Cai and C. Chen, *Acc. Chem. Res.*, 2019, **52**, 1507–1518.
- 63 R. Liu, T. Yu, Z. Shi and Z. Wang, *Int. J. Nanomedicine*, 2016, **11**, 1187–1200.
- 64 S. Rojas, A. Arenas-vivo and P. Horcajada, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **388**, 202–226.
- 65 J. Yang and Y. Yang, *Small*, 2020, **16**, 1906846.
- 66 H. Cai, Y. Huang and D. Li, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **378**, 207–221.
- 67 F. LIMA, Veronica Ferreira; MERÇON, *Química Nov. na Esc.*, 2011, 199–205.
- 68 S. Rojas, T. Devic and P. Horcajada, *J. Mater. Chem. B*, 2017, **5**, 2560–2573.
- 69 I. Abánades Lázaro and R. S. Forgan, *Coord. Chem. Rev.*, 2019, **380**, 230–259.
- 70 S. Rojas, N. Guillou and P. Horcajada, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2019, **11**, 22188–22193.
- 71 G. Lan, K. Ni, S. S. Veroneau, X. Feng, G. T. Nash, T. Luo, Z. Xu and W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 4204–4208.
- 72 B.-T. Qu, J.-C. Lai, S. Liu, F. Liu, Y.-D. Gao and X.-Z. You, *Cryst. Growth Des.*, 2015, **15**, 1707–1713.
- 73 S. R. Miller, D. Heurtaux, T. Baati, P. Horcajada, J.-M. Grenèche and C. Serre, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 4526.
- 74 I. Tibbetts and G. Kostakis, *Molecules*, 2020, **25**, 1291.
- 75 I. Imaz, M. Rubio-Martínez, J. An, I. Solé-Font, N. L. Rosi and D. MasPOCH, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 7287–7302.
- 76 G. Chen, J. Luo, M. Cai, L. Qin, Y. Wang, L. Gao, P. Huang, Y. Yu, Y. Ding, X. Dong, X. Yin and J. Ni, *Molecules*, 2019, **24**, 3369.
- 77 P. Horcajada, T. Chalati, C. Serre, B. Gillet, C. Sebrie, T. Baati, J. F.



- Eubank, D. Heurtaux, P. Clayette, C. Kreuz, J. S. Chang, Y. K. Hwang, V. Marsaud, P. N. Bories, L. Cynober, S. Gil, G. Férey, P. Couvreur and R. Gref, *Nat. Mater.*, 2010, **9**, 172–178.
- 78 J. Yang, C. A. Trickett, S. B. Alahmadi, A. S. Alshammari and O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 8118–8121.
- 79 M.-X. Wu and Y.-W. Yang, *Adv. Mater.*, 2017, **29**, 1606134.
- 80 Y.-B. Pan, S. Wang, X. He, W. Tang, J. Wang, A. Shao and J. Zhang, *J. Mater. Chem. B*, 2019, **7**, 7683–7689.
- 81 T. Simon-Yarza, T. Baati, F. Neffati, L. Njim, P. Couvreur, C. Serre, R. Gref, M. F. Najjar, A. Zakhama and P. Horcajada, *Int. J. Pharm.*, 2016, **511**, 1042–1047.
- 82 R. A. Marson Armando, M. P. Abuçafy, A. E. Graminha, R. S. da Silva and R. C. G. Frem, *J. Solid State Chem.*, 2021, **297**, 122081.
- 83 P. Wiśniewska, J. Haponiuk, M. R. Saeb, N. Rabiee and S. A. Bencherif, *Chem. Eng. J.*, 2023, **471**, 144400.
- 84 J. Liu, J. Huang, L. Zhang and J. Lei, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 1188–1218.
- 85 C. R. Marshall, S. A. Staudhammer and C. K. Brozek, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 9396–9408.
- 86 M. de J. Velásquez-Hernández, M. Linares-Moreau, E. Astria, F. Carraro, M. Z. Alyami, N. M. Khashab, C. J. Sumby, C. J. Doonan and P. Falcaro, *Coord. Chem. Rev.*, 2021, **429**, 213651.
- 87 E. Baa, G. M. Watkins, R. W. Krause and D. N. Tantoh, *Chinese J. Chem.*, 2019, **37**, 378–404.
- 88 Y. Liu, Y. Zhao and X. Chen, *Theranostics*, 2019, **9**, 3122–3133.
- 89 J. Yang and Y. Yang, *View*, 2020, **1**, 1–26.
- 90 R. Ettlinger, U. Lächelt, R. Gref, P. Horcajada, T. Lammers, C. Serre, P. Couvreur, R. E. Morris and S. Wuttke, *Chem. Soc. Rev.*, 2022, **51**, 464–484.
- 91 R. F. Mendes, F. Figueira, J. P. Leite, L. Gales and F. A. Almeida Paz, *Chem. Soc. Rev.*, 2020, **49**, 9121–9153.
- 92 K. M. L. Taylor, W. J. Rieter and W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 14358–14359.
- 93 M. Shokouhimehr, E. S. Soehnlén, J. Hao, M. Griswold, C. Flask, X. Fan, J. P. Basilion, S. Basu and S. D. Huang, *J. Mater. Chem.*, 2010, **20**, 5251–5259.
- 94 E. Blanco, H. Shen and M. Ferrari, *Nat. Biotechnol.*, 2015, **33**, 941–951.



- 95 M. Kalaj and S. M. Cohen, *ACS Cent. Sci.*, 2020, **6**, 1046–1057.
- 96 R. H. Fang, A. V. Kroll, W. Gao and L. Zhang, *Adv. Mater.*, 2018, **30**, 1–34.
- 97 H. D. Lawson, S. P. Walton and C. Chan, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2021, **13**, 7004–7020.
- 98 Z. Sun, T. Li, T. Mei, Y. Liu, K. Wu, W. Le and Y. Hu, *J. Mater. Chem. B*, 2023, **11**, 3273–3294.
- 99 W. Shang, L. Peng, P. Guo, H. Hui, X. Yang and J. Tian, *ACS Biomater. Sci. Eng.*, 2020, **6**, 1008–1016.
- 100 A. A. Vodyashkin, A. V. Sergorodceva, P. Kezimana and Y. M. Stanishevskiy, *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**, 7819.
- 101 S. H. Yun and S. J. J. Kwok, *Nat. Biomed. Eng.*, 2017, **1**, 0008.
- 102 N. Fernandes, C. F. Rodrigues, A. F. Moreira and I. J. Correia, *Biomater. Sci.*, 2020, **8**, 2990–3020.
- 103 G. H. Lee, H. Moon, H. Kim, G. H. Lee, W. Kwon, S. Yoo, D. Myung, S. H. Yun, Z. Bao and S. K. Hahn, *Nat. Rev. Mater.*, 2020, **5**, 149–165.
- 104 G.-H. Lee, H. Moon, H. Kim, G. H. Lee, W. Kwon, S. Yoo, D. Myung, S. H. Yun, Z. Bao and S. K. Hahn, *Nat. Rev. Mater.*, 2020, **5**, 149–165.
- 105 P. Zarrintaj, Z. Ahmadi, M. Hosseinneshad, M. R. Saeb, P. Laheurte and M. Mozafari, *Mater. Today Proc.*, 2018, **5**, 15836–15844.
- 106 J. Nam, S. Son, K. S. Park, W. Zou, L. D. Shea and J. J. Moon, *Nat. Rev. Mater.*, 2019, **4**, 398–414.
- 107 P. N. Youssef, N. Sheibani and D. M. Albert, *Eye*, 2011, **25**, 1–14.
- 108 B. L. Snyder, H. S. Mohammed, D. S. K. Samways and D. A. Shipp, *Macromol. Biosci.*, 2020, **20**, 1–9.
- 109 H. Kaur, G. C. Mohanta, V. Gupta, D. Kukkar and S. Tyagi, *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, 2017, **41**, 106–112.
- 110 H. S. Jung, P. Verwilt, A. Sharma, J. Shin, J. L. Sessler and J. S. Kim, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 2280–2297.
- 111 D. Jaque, L. Martínez Maestro, B. Del Rosal, P. Haro-Gonzalez, A. Benayas, J. L. Plaza, E. Martín Rodríguez and J. García Solé, *Nanoscale*, 2014, **6**, 9494–9530.
- 112 S. Li, Q. Deng, Y. Zhang, X. Li, G. Wen, X. Cui, Y. Wan, Y. Huang, J. Chen, Z. Liu, L. Wang and C. Lee, *Adv. Mater.*, 2020, **32**, 2001146.
- 113 X. Huang and M. A. El-Sayed, *J. Adv. Res.*, 2010, **1**, 13–28.
- 114 G. Dacarro, A. Taglietti and P. Pallavicini, *Molecules*, 2018, **23**, 1–20.



- 115 D. Wang, J. Zhou, R. Shi, H. Wu, R. Chen, B. Duan, G. Xia, P. Xu, H. Wang, S. Zhou, C. Wang, H. Wang, Z. Guo and Q. Chen, *Theranostics*, 2017, **7**, 4605–4617.
- 116 D. Wang, J. Zhou, R. Chen, R. Shi, G. Zhao, G. Xia, R. Li, Z. Liu, J. Tian, H. Wang, Z. Guo, H. Wang and Q. Chen, *Biomaterials*, 2016, **100**, 27–40.
- 117 K. Szigeti, N. Hegedűs, K. Rácz, I. Horváth, D. S. Veres, D. Szöllősi, I. Futó, K. Módos, T. Bozó, K. Karlinger, N. Kovács, Z. Varga, M. Babos, F. Budán, P. Padmanabhan, B. Gulyás and D. Máthé, *Contrast Media Mol. Imaging*, 2018, **2018**, 1–10.
- 118 P. Railey, Y. Song, T. Liu and Y. Li, *Mater. Res. Bull.*, 2017, **96**, 385–394.
- 119 M. Shokouhimehr, E. S. Soehnlen, J. Hao, M. Griswold, C. Flask, X. Fan, J. P. Basilion, S. Basu and S. D. Huang, *J. Mater. Chem.*, 2010, **20**, 5251.
- 120 M. Hu, S. Furukawa, R. Ohtani, H. Sukegawa, Y. Nemoto, J. Reboul, S. Kitagawa and Y. Yamauchi, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2012, **51**, 984–988.
- 121 Y. Xu, Y. Zhang, X. Cai, W. Gao, X. Tang, Y. Chen, J. Chen, L. Chen, Q. Tian, S. Yang, Y. Zheng and B. Hu, *Int. J. Nanomedicine*, 2019, **14**, 271–288.
- 122 B. Illes, P. Hirschle, S. Barnert, V. Cauda, S. Wuttke and H. Engelke, *Chem. Mater.*, 2017, **29**, 8042–8046.
- 123 T. Chalati, P. Horcajada, R. Gref, P. Couvreur and C. Serre, *J. Mater. Chem.*, 2011, **21**, 2220–2227.
- 124 D. dos S. Dias, C. G. Otoni, R. R. da Silva, A. B. Meneguim, L. H. C. Mattoso, H. da S. Barud and C. A. Ribeiro, *Ind. Crops Prod.*, 2020, **145**, 111847.
- 125 C. Gao, Z. Lin, B. Jurado-Sánchez, X. Lin, Z. Wu and Q. He, *Small*, 2016, **12**, 4056–4062.
- 126 L. Rao, Z. He, Q. Meng, Z. Zhou, L. Bu, S. Guo, W. Liu and X. Zhao, *J. Biomed. Mater. Res. Part A*, 2017, **105**, 521–530.
- 127 R. Javed, M. Zia, S. Naz, S. O. Aisida, N. ul Ain and Q. Ao, *J. Nanobiotechnology*, 2020, **18**, 172.
- 128 G. Lu, S. Li, Z. Guo, O. K. Farha, B. G. Hauser, X. Qi, Y. Wang, X. Wang, S. Han, X. Liu, J. S. DuChene, H. Zhang, Q. Zhang, X. Chen, J. Ma, S. C. J. Loo, W. D. Wei, Y. Yang, J. T. Hupp and F. Huo, *Nat. Chem.*, 2012, **4**, 310–316.
- 129 G. . MIESSLER, P. J. . FISCHER and D. A. . TARR, *Química Inorgânica*, Pearson Education, São Paulo, 5ª ed., 2014.
- 130 S. Kjeldgaard, I. Dugulan, A. Mamakhel, M. Wagemaker, B. B. Iversen and A. Bentien, *R. Soc. Open Sci.*, 2021, **8**, 201779.



- 131 M. Hu, J. Sen Jiang, R. P. Ji and Y. Zeng, *CrystEngComm*, 2009, **11**, 2257–2259.
- 132 R. E. Wilde, S. N. Ghosh and B. J. Marshall, *Inorg. Chem.*, 1970, **9**, 2512–2516.
- 133 H. A. Hoffman, L. Chakrabarti, M. F. Dumont, A. D. Sandler and R. Fernandes, *RSC Adv.*, 2014, **4**, 29729–29734.
- 134 S. A. Brandán, L. C. Bichara, H. E. Lans, E. G. Ferrer and M. B. Gramajo, *Adv. Phys. Chem.*, , DOI:10.1155/2011/347072.
- 135 P. R. Bueno, F. F. Ferreira, D. Giménez-Romero, G. Oliveira Setti, R. C. Faria, C. Gabrielli, H. Perrot, J. J. Garcia-Jareño and F. Vicente, *J. Phys. Chem. C*, 2008, **112**, 13264–13271.
- 136 The influence of particles on suspension rheology, <https://wiki.anton-paar.com/en/the-influence-of-particles-on-suspension-rheology/>.
- 137 M. Danaei, M. Dehghankhold, S. Ataei, F. Hasanzadeh Davarani, R. Javanmard, A. Dokhani, S. Khorasani and M. R. Mozafari, *Pharmaceutics*, 2018, **10**, 1–17.
- 138 Horiba, Dynamic Light Scattering (DLS) Particle Size Distribution Analysis, <https://www.horiba.com/bra/en-en/technology/measurement-and-control-techniques/material-characterization/dynamic-light-scattering/>.
- 139 Malvern Panalytical, Zetasizer Nano ZS, <https://www.malvernpanalytical.com/br/support/product-support/zetasizer-range/zetasizer-nano-range/zetasizer-nano-zs>.
- 140 S. Bhattacharjee, *J. Control. Release*, 2016, **235**, 337–351.
- 141 W. Rasband, Image J, <http://imagej.nih.gov/ij>.
- 142 Z. J. W. A. Leijten, A. D. A. Keizer, G. De With and H. Friedrich, *J. Phys. Chem. C*, 2017, **121**, 10552–10561.
- 143 S. Bhattacharjee, *J. Control. Release*, 2016, **235**, 337–351.
- 144 Fritsch, FRITSCH website, <https://www.fritsch.pt/medicao-de-particulas/conhecimento-fritsch/hydrodynamic-diameter/>, (accessed 25 May 2022).
- 145 J. Li, L. He, J. Jiang, Z. Xu, M. Liu, X. Liu, H. Tong, Z. Liu and D. Qian, *Electrochim. Acta*, 2020, **353**, 136579.
- 146 D. Wang, J. Zhou, R. Chen, R. Shi, G. Zhao, G. Xia, R. Li, Z. Liu, J. Tian, H. Wang, Z. Guo, H. Wang and Q. Chen, *Biomaterials*, 2016, **100**, 27–40.
- 147 D. M. Rogers and J. O. Johansson, *Mater. Sci. Eng. B Solid-State Mater. Adv. Technol.*, 2018, **227**, 28–38.



- 148 Y. Liu, P. Bhattarai, Z. Dai and X. Chen, *Chem. Soc. Rev.*, 2019, **48**, 2053–2108.
- 149 N. Fernandes, C. F. Rodrigues, A. F. Moreira and I. J. Correia, *Biomater. Sci.*, 2020, **8**, 2990–3020.
- 150 C. F. Macrae, P. R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G. P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. Van De Streek, *J. Appl. Crystallogr.*, 2006, **39**, 453–457.
- 151 J. C. Cardoso, S. Stulp, J. F. de Brito, J. B. S. Flor, R. C. G. Frem and M. V. B. Zanoni, *Appl. Catal. B Environ.*, 2018, **225**, 563–573.
- 152 H. Zhang, W. Chen, K. Gong and J. Chen, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2017, **9**, 31519–31525.
- 153 S. Chirra, L.-F. Wang, H. Aggarwal, M.-F. Tsai, S. S. Soorian, S. Siliveri, S. Goskula, S. R. Gujjula and V. Narayanan, *Mater. Today Commun.*, 2021, **26**, 101993.
- 154 A. Cuin, A. C. Massabni, G. A. Pereira, C. Q. F. Leite, F. R. Pavan, R. Sesti-Costa, T. A. Heinrich and C. M. Costa-Neto, *Biomed. Pharmacother.*, 2011, **65**, 334–338.
- 155 V. Agrawal, M. K. Paul and A. K. Mukhopadhyay, *J. Liposome Res.*, 2005, **15**, 141–155.
- 156 X. Cai, X. Jia, W. Gao, K. Zhang, M. Ma, S. Wang, Y. Zheng, J. Shi and H. Chen, *Adv. Funct. Mater.*, 2015, **25**, 2520–2529.
- 157 B. Olaniyan and B. Saha, *Energies*, 2020, **13**, 521.
- 158 A. R. Chowdhuri, D. Laha, S. Pal, P. Karmakar and S. K. Sahu, *Dalt. Trans.*, 2016, **45**, 18120–18132.
- 159 F. V. Borbolla-Jiménez, S. I. Peña-Corona, S. J. Farah, M. T. Jiménez-Valdés, E. Pineda-Pérez, A. Romero-Montero, M. L. Del Prado-Audelo, S. A. Bernal-Chávez, J. J. Magaña and G. Leyva-Gómez, *Pharmaceutics*, 2023, **15**, 1914.
- 160 M. Jurgiel-Malecka, G., Gibczynska, M., & Nawrocka-Pezik, *Comp. Chem. Compos. Sel. Cultiv. white, yellow red onions.*, 2015, **21**, 736–741.
- 161 L.-N. Liu, J.-G. Dai, T.-J. Zhao, S.-Y. Guo, D.-S. Hou, P. Zhang, J. Shang, S. Wang and S. Han, *RSC Adv.*, 2017, **7**, 35075–35085.

