

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/08/2018.



**CAMPUS DE ARARAQUARA**

**PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**



**Dissertação de Mestrado**

**Síntese e caracterização de sólidos de coordenação biocompatíveis  
para incorporação de fármacos**

**RENATA CAROLINA ALVES**

Araraquara  
2017

**RENATA CAROLINA ALVES**

Síntese e caracterização de sólidos de coordenação biocompatíveis  
para incorporação de fármacos

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Química, Universidade Estadual Paulista, como  
parte dos requisitos para obtenção do título de  
Mestra em Química.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Galvão Frem

Araraquara  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA

A474s      Alves, Renata Carolina  
             Síntese e caracterização de sólidos de coordenação  
             biocompatíveis para incorporação de fármacos / Renata  
             Carolina Alves. – Araraquara : [s.n.], 2017  
             89 f. : il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista,  
Instituto de Química

Orientador: Regina Célia Galvão Frem

1. Materiais porosos. 2. Ions complexos.  
3. Biocompatibilidade. 4. Adenina. 5. Tecnologia de  
liberação controlada. I. Título.

RENATA CAROLINA ALVES

Dissertação apresentada ao Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestra em Química.

Araraquara, 20 de fevereiro de 2017.

BANCA EXAMINADORA



Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regina Célia Galvão Frem (Orientadora)  
Instituto de Química / UNESP / Araraquara - SP



Prof. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto  
Instituto de Química / UNESP / Araraquara - SP



Prof. Dr. Marllus Chorilli  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas / UNESP / Araraquara - SP

## **DADOS CURRICULARES**

### **1. DADOS PESSOAIS**

Nome: Renata Carolina Alves

Data de Nascimento: 27 de maio de 1988

Naturalidade: São Carlos – SP

Nacionalidade: Brasileira

Filiação: Pai: Valdecir Alves Junior Mãe: Gislaine Cristina Nóbrega Alves

Nome em citações bibliográficas: Alves, R. C.

### **Endereço profissional**

Departamento de Química Geral e Inorgânica, Instituto de Química de Araraquara,  
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP. Rua Prof. Francisco  
Degni, 55, Bairro Quitandinha, CEP: 14800-060 – Araraquara, SP

### **2. FORMAÇÃO ACADÊMICA**

**2015-2017:** Mestrado em Química

Área de Concentração: Química Inorgânica.

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, IQ-UNESP, Araraquara.

Dissertação: Síntese e caracterização de BioMOFs (*Metal Organic Frameworks* Biocompatíveis) para incorporação de fármacos.

Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia Galvão Frem

Bolsa: CAPES.

**2009-2014:** Bacharelado em Química com ênfase tecnológica.

Universidade Federal de São Carlos, UFSCar

Monografia: Toxicidade de metais em brinquedos.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo Censi Faria.

### 3. PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA

#### Apresentações de trabalhos

ALVES, R.C.; FREM, R. C. G.; LUCENA, G. N. Drug delivery of diclofenac sodium by Zn(II)-based BioMOF. In: XVIII BMIC, Hotel Colina Verde – São Pedro, 2016.

ALVES, R.C.; FREM, R. C. G.; LUCENA, G. N. Cu(II) cluster based on mixed ligands for drug delivery of diclofenac sodium. In: XVIII BMIC, Hotel Colina Verde – São Pedro, 2016.

ALVES, R. C.; FREM, R. C. G.; LUCENA, G. N. Synthesis, characterization and luminescent properties of a Bio-Metal Organic Framework based on adenine ligand. In: Workshop Australia-Unesp: building a task force on materials for life, Araraquara, 2015.

ALVES, R. C.; SILVA, M. M.; BATISTA, A. A.; DINELLI, L. R. Eletrodo modificado com a supramolécula {Zn-TPyP[RuCl<sub>3</sub>(dppb)]<sub>4</sub>} aplicado na detecção de dopamina. In: 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, 2012.

ALVES, R. C.; SILVA, M. M.; BATISTA, A. A.; DINELLI, L. R. Eletrodo de pasta de carbono modificado com a supramolécula {Mn-TPyP[RuCl<sub>3</sub>(dppb)]<sub>4</sub>}CH<sub>3</sub>COO, aplicado na detecção do sildenafil (Viagra). In: 35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, 2012.

#### Participação em eventos científicos

VIII Semana da Química, realizado no período de 01 a 05 de agosto de 2011, Departamento de Química, UFSCar - São Carlos.

Workshop Austrália-Unesp: Materials for Life, realizado no dia 16 de julho de 2015, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

35ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, realizado no período de 28 a 31 de maio de 2012, Águas de Lindóia.

Workshop Internacional Year of Light, realizado no dia 5 de março de 2015, Instituto de Química, UNESP-Araraquara.

XVIII Brazilian Meeting in Inorganic Chemistry (BMIC), realizado no período de 25 a 30 de setembro de 2016, Hotel Colina Verde – São Pedro, 2016.

XVII Disciplina Intersemestral “Química Forense: Uma análise prática da Química que soluciona crimes”, realizado no período de 04 a 08 de fevereiro de 2013, Departamento de Química da FFCLRP/USP, Campus de Ribeirão Preto.

#### Patente

MANSUR, M. T. M. N.; SILVA, M. F. G. F.; ALVES, R. C.; GONÇALVES, D. M.; OLIVEIRA, K. R. P. Método de avaliação da atividade antimicrobiana de uma composição sobre fitopatógenos e composição antibacteriana. Situação: depositada.

### **Capítulo de livro**

FREM, R. C. G.; ALVES, R. C.; LUCENA, G. N.; ARROYOS, G.; FLOR, J. B. S.; FÁVARO, M. A.; COURA, M. F. **The Fascinating Chemistry of MOFs**. IN: Recent Advances in Complex Functional Materials. From Design to Application. Editors: Longo, Elson, La Porta, Felipe de Almeida (Eds.) Springer, 2017 (*in press*).

### **4. ESTÁGIOS E BOLSAS**

Bolsa no Programa de Educação Tutorial – PET concedida pelo MEC de janeiro de 2010 a novembro de 2013.

Estágio não obrigatório na empresa Dissoltex Indústria Química LTDA (São Carlos – SP), realizado no período de janeiro a fevereiro de 2011.

Estágio curricular obrigatório na empresa Faber – Castell (São Carlos – SP), realizado no período de dezembro de 2013 a junho de 2014.

### **5. EXPERIÊNCIA PROFISSIONAL**

Professora particular de Química na escola Maquifísica (São Carlos – SP), outubro de 2014 a dezembro de 2014.

Dedico este trabalho ao meu falecido avô José Jesuito Nobrega que foi desde muito cedo o grande incentivador de tudo isso.

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

**Charles Chaplin**

## AGRADECIMENTOS

*Meu muito obrigado....*

*Aos meus pais Valdecir e Gislaine e irmã Fernanda, por todo apoio, carinho, admiração, horas de conselhos e por me darem coragem de prosseguir e nunca desistir dos meus sonhos e objetivos. Aqui gostaria de deixar minha eterna gratidão à minha mãe, pois sem ela, eu não teria conseguido enfrentar todas as dificuldades vivenciadas não só nestes dois anos, mas em toda minha vida. Muito obrigada por tudo que você representa em minha vida e me desculpa pelas noites que não te deixava dormir quando meus experimentos davam errado, pelas horas que passávamos nos telefone pois queria contar todos os detalhes que acontecia no laboratório e você tinha suas coisas para fazer. Só tenho a agradecer por todo o apoio;*

*A Profa. Dra. Regina Frem pela orientação, confiança, paciência, amizade, por todos os ensinamentos que pude adquirir nesses dois anos, pois apesar de discordarmos às vezes, eu aprendi muito com você e hoje posso dizer que sei um pouquinho sobre os MOFs. Gostaria de agradecer também pelas horas de conversa e psicologia, pois muitas vezes quando estava cansada ou com problemas você me chamava em sua sala e parava tudo só para me dar atenção e muitas vezes me tratava como se fosse sua filha, então muito obrigada mesmo por me aguentar, pois sei que não é fácil e me desculpe por qualquer coisa. Mas quero que saiba que você foi e será uma pessoa muito importante tanto na minha vida profissional quanto pessoal;*

*Ao meu grande amigo Guilherme (Gibbs), por toda a paciência que teve comigo desde o momento que cheguei, aos dias que ligava a noite porque não estava conseguindo plotar um gráfico. Ao apoio e parceira nos dias de trabalho. Muito obrigada, pois mesmo quando tudo estava dando errado no laboratório era você que me pedia para ter paciência e continuar;*

*Ao técnico do laboratório Rafael que teve muita paciência, pois sempre pedia para fazer um infra com rapidez. Ou então porque não achava algo no laboratório e acabava virando piada pois estava bem perto de mim e mesmo assim eu nunca encontrava;*

*Ao José Augusto, do grupo LATIG (análise térmica) pelas medidas de TG-DTA que sempre vinham muito bem feitas e com rapidez. E também pela amizade e parceria em me ajudar a analisar os dados;*

*A Profa. Dra. Leila Aparecida Chiavacci e a sua aluna de doutorado Marina Paiva Abuçafy da Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Unesp Araraquara pelos ensaios de drug delivery;*

*A Profa. Dra. Ana Maria da Costa Ferreira do Instituto de Química – USP – São Paulo pelo auxílio nos experimentos de EPR;*

*A Danubia Gava pelos difratogramas de raios –X pelo método do pó e também por sempre dar um jeitinho de analisar minhas amostras quando estava com muita pressa;*

*Aos funcionários Serginho e Valéria pela atenção, auxílio e convívio no Departamento de Química Geral e Inorgânica;*

*Aos Profs. Dr. Adelino Vieira de Godoy Netto, Antônio Mauro e Vânia Martins Nogueira pelo convívio, incentivo e por sempre se preocuparem com meu trabalho e bem-estar;*

*Ao Prof. Dr. Fernando Pavan do Departamento de Ciências Biológicas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – Unesp pela parceria, amizade e disponibilidade de realizar os experimentos de citotoxicidade;*

*A aluna de pós-doutorado Patrícia Bento da Silva do Departamento de Fármacos e Medicamentos da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara – Unesp, por todo apoio, carinho, dedicação e atenção. Muito obrigada pela ajuda que me deu mesmo quando não nos conhecíamos, obrigada pelas sugestões no exame de qualificação, pois elas foram de fundamental importância para que este trabalho chegasse onde chegou. Obrigada também por todo o carinho e amizade que desenvolvemos neste curto período de tempo, mas que foi de fundamental importância para mim;*

*A minha amiga Juliana Souza que sempre me apoiou e quando estava estressada me ligava para me acalmar. E apesar de não estudarmos mais todos os dias juntas, sempre damos nosso jeitinho de se ver.*

*A minha grande amiga e quase irmã Andreia Monteiro, que tive a grande felicidade de conhecer no mestrado e que me ajuda em todos os momentos seja felizes ou tristes. Muito obrigada por*

*ser essa pessoa maravilhosa e sempre me apoiar em tudo e ser essa super amiga que você é. Te adoro muito!!!*

*Aos meus amigos de laboratório Gabriela (minha parte loira), Nathália (Naty), Marcelo (Morto), Elaine, Jader, Fillipe, Carol, Thales, Ronan, Débora, Renan, Gislaine (Gi) e Marcelo Fávaro pelo convívio, risadas e experiências compartilhadas. E de um modo muito especial, ao Renan Lira, sem a ajuda do qual não conseguiria ter desenhado a proposta estrutural do cluster CUBA;*

*Ao Richard, pelo companheirismo, amizade, compreensão e apoio ao longo do processo de construção deste trabalho. Obrigada por sempre me ajudar nos momentos mais difíceis e por não deixar que eu desistisse dos meus sonhos.*

*As funcionárias da Seção de Pós-graduação em Química do Instituto de Química, pela atenção e cordialidade;*

*Aos funcionários da Biblioteca do Instituto de Química de Araraquara pela atenção e cordialidade;*

*A todos que não estão aqui citados, mas, que de alguma forma fizeram parte desse trabalho, muito obrigada!*

*A Capes pela bolsa concedida;*

*Aos órgãos de fomento pelo apoio financeiro;*

*A Deus por me conceder a vida.*

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória, nem derrota. ”

**Theodore Roosevelt**

## RESUMO

Dentre os sólidos de coordenação, destacam-se os *Metal-Organic Frameworks* (MOFs), que são polímeros de coordenação com estrutura aberta contendo poros potencialmente vazios. Por serem cristalinos, porosos, leves e possuírem valores elevados de área superficial e considerável estabilidade térmica, essa nova classe de compostos vem sendo aplicada em diversas áreas como armazenamento e separação de gases, catálise heterogênea, *drug delivery*, sensores químicos, entre outras. A possibilidade de construção desses materiais porosos usando bioelementos e ligantes orgânicos biocompatíveis ou com atividade biológica deu origem aos BioMOFs (*Metal-Organic Frameworks* Biocompatíveis). Esses compostos, além das características já descritas anteriormente, possuem baixa ou nenhuma citotoxicidade frente a células humanas, sendo adequados então para serem investigados como sistemas de liberação de fármaco. Dentro dessa perspectiva, o objetivo principal deste trabalho consistiu na síntese, caracterização e avaliação do potencial de liberação do fármaco modelo diclofenaco de sódio de sólidos de coordenação baseados no ligante biológico adenina e íons cobre (II). Foram sintetizados dois compostos, **CUBA** e **BioMOF-Cu**, sendo o primeiro um cluster heptanuclear inédito e o segundo, um BioMOF já reportado na literatura. Experimentos de fisissorção de N<sub>2</sub> revelaram a natureza não porosa do cluster **CUBA** e baixa área superficial de 55,13 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. No entanto, há poros de superfície com diâmetro médio de 35,87 nm. No que se refere ao **BioMOF-Cu**, este apresenta natureza microporosa com área superficial de 505 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>. Ensaio de *drug delivery* mostraram que ambos os compostos têm alta capacidade de adsorção de diclofenaco de sódio (60,7% e 84,7% para **CUBA** e **BioMOF-Cu**, respectivamente), porém apresentam uma baixa taxa de liberação (~ 20%), provavelmente associada à coordenação do fármaco ao centro metálico nos dois materiais. Foi também determinada neste trabalho a citotoxicidade de ambos os compostos e da adenina e os resultados não mostraram toxicidade frente a linhagem celular MRC-5. Tendo em vista os resultados obtidos neste trabalho, podemos dizer que o objetivo principal foi alcançado, uma vez que foram obtidos sólidos de coordenação porosos, de baixa citotoxicidade e que apresentaram uma liberação sustentada frente ao fármaco diclofenaco de sódio.

**Palavras Chave:** BioMOFs. Blocos de construção biocompatíveis. Cluster metálico. Adenina. Sistemas de liberação de fármacos

## ABSTRACT

Among the coordination solids, we highlight the Metal-Organic Frameworks (MOFs), which are coordination polymers that have open structure containing potentially void pores. Because they are crystalline, porous, light and have high surface area values and considerable thermal stability, this new class of compounds has been applied in several areas such as gas separation, heterogeneous catalysis, drug delivery, chemical sensors, among others. The possibility of building porous materials using biocompatible or biologically active organic elements and binders gave rise to BioMOFs (Biocompatible Metal-Organic Frameworks). These compounds, in addition to the features already described above, do not require any cytotoxicity to human cells, being suitable for the drug delivery systems. In this perspective, the main objective of this work was to synthesize, characterize and evaluate the release potential of the diclofenac sodium model of coordination solids based on the biological binder adenine and copper (II) ions. Two compounds, **CUBA** and **BioMOF-Cu**, were synthesized, the first being an unpublished heptanuclear cluster and the second, a BioMOF already reported in the literature. Nitrogen adsorption experiments revealed a non-porous nature of the **CUBA** cluster and surface area of  $55.13 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ . However, there are surface pores with an average diameter of 35.87 nm. With regard to **BioMOF-Cu**, it has a microporous nature with a surface area of  $505 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ . (60.7% and 84.7% for **CUBA** and **BioMOF-Cu**, respectively). However, a low release rate ( $\sim 20\%$ ) was associated with the coordination of the drug in the metallic center of the two materials. The cytotoxicity of both compounds and adenine was also determined in the present study and the results showed no toxicity against the MRC-5 cell line. In view of the results obtained in this work, we can say that the main objective was achieved, since they were obtained a porous, low-cytotoxic, porous coordination solids and sustained release against the diclofenac sodium drug.

**Keywords:** BioMOFs. Biocompatible building blocks. Metallic cluster. Adenine. Drug delivery.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 01** - Topologias típicas de MOFs de primeira geração. Ligantes orgânicos (azul) conectam íons metálicos (vermelho) formando redes de coordenação com diferentes topologias. .... 20
- Figura 02** - Principais SBUs para construção de MOFs de segunda geração. a) cluster paddle-wheel quadrado de fórmula geral  $[M_2(O_2CR)_4L_2]$  (M= metal de transição, L= ligante axial); b) cluster trimetálico  $\mu_3$ -oxo do tipo  $[M_3O(O_2CR)_6L_3]$ , podendo atuar como um triângulo molecular ou um prisma triangular (d); c) cluster tetrametálico  $\mu_4$ -oxo hexacarboxilato,  $[M_4O(O_2CR)_6]$ , protótipo para um octaedro molecular..... 21
- Figura 03** - MOFs de terceira geração. Em cima: Nanobola metalorgânica com 24 trímeros tetrazóicos de  $Cu^{2+}$  (triângulos vermelhos no esquema) em torno na periferia. Em baixo: um único trímero conectado a três nanobolasSBBs..... 22
- Figura 04** - Potenciais sítios de coordenação da adenina. .... 27
- Figura 05** - Representação dos diferentes modos de coordenação da adenina..... 28
- Figura 06** - Os quatro tautômeros mais estáveis da adenina. O termo anti é referente à posição dos prótons nos nitrogênios N1 e N6. .... 29
- Figura 07** - Estrutura molecular do diclofenaco de sódio..... 30
- Figura 08** - Espectros vibracionais no infravermelho dos ligantes e do material obtido (CUBA). .... 40
- Figura 09** - Microscopia eletrônica de varredura do composto: a) 500x; b) 5.000x e c) 10.000x. .... 42
- Figura 10** - Padrão de difração de raios-X de pó para o CUBA, antes e após a ativação. .... 43
- Figura 11** - Curvas TG e DTA obtidas para o CUBA não ativado..... 44
- Figura 12** - Curvas TG e DTA obtidas para o CUBA-ativado. .... 45
- Figura 13** - Comparação entre o padrão de difração de raios-X do resíduo da TG do CUBA e os padrões obtidos pelo banco de dados ICSD de  $CuO$  e  $Cu_4O_3$ . .... 46
- Figura 14** - Isoterma de fissoção de  $N_2$  para o CUBA-ativado..... 47
- Figura 15** - Curva de distribuição do diâmetro de poro (BJH) para o CUBA-ativado..... 48
- Figura 16** - Espectro EPR do composto CUBA, no estado sólido a 77 K..... 49
- Figura 17** - Representação de uma possível estrutura para o cluster CUBA (o programa utilizado para otimização da estrutura 3D foi o Accelrys Discovery Studio 4.1, que

possui parametrização para o cobre). Nestes arquivos os hidrogênios estão omitidos para melhor visualização.....	51
<b>Figura 18</b> - Espectros vibracionais no infravermelho da adenina e do BioMOF-Cu. ....	52
<b>Figura 19</b> - Microscopia eletrônica de varredura do composto: a) 1.500x; b) 50.000x, c) 10.000x, d) bio-MOF [Cu(ade)(OAc)]·0,88H <sub>2</sub> O·0,50HOAc <sup>53</sup> . ....	54
<b>Figura 20</b> - Padrão de difração de raios-X de pó para o BioMOF-Cu: ICSD, sem ativar e ativado.....	55
<b>Figura 21</b> - Estrutura cristalina do bio-MOF [Cu(ade)(OAc)]·0,88H <sub>2</sub> O·0,50HOAc: a) SBU com geometria paddle-wheel ligados pelos nitrogênios N <sub>3</sub> e N <sub>9</sub> da adenina; b) SBU infinita do bio-MOF e c) Estrutura tridimensional da rede.....	56
<b>Figura 22</b> - Curvas TG e DTA obtidas para o BioMOF-Cu não ativado. ....	57
<b>Figura 23</b> - Curvas TG e DTA obtidas para o BioMOF-Cu-ativado.....	58
<b>Figura 24</b> - Isoterma de fisissorção de N <sub>2</sub> para o bio-MOF [Cu(ade) (OAc)]·0,88H <sub>2</sub> O·0,50 HOAc. ....	59
<b>Figura 25</b> - Padrão de difração de raios-X de pó para o CUBA-ativado, DS@CUBA2, DS@CUBA4 e DS@CUBA7. ....	61
<b>Figura 26</b> - Espectros no infravermelho do diclofenaco de sódio livre, CUBA-ativado, DS@CUBA2, DS@CUBA4 e DS@CUBA7. ....	62
<b>Figura 27</b> - Espectros no infravermelho do diclofenaco de sódio livre, CUBA-ativado, DS@CUBA2, DS@CUBA4 e DS@CUBA7. ....	63
<b>Figura 28</b> - Curvas TG e DTA dos compostos DS@CUBA2, DS@CUBA4 e DS@CUBA7. ....	66
<b>Figura 29</b> - Curvas TG e DTA do diclofenaco de sódio.....	67
<b>Figura 30</b> - Espectro de absorção eletrônica no ultravioleta do DS@CUBA2, DS@CUBA4 e DS@CUBA7.....	69
<b>Figura 31</b> - Curva de calibração do diclofenaco em solução aquosa. ....	69
<b>Figura 32</b> - Padrão de difração de raios-X de pó para o BioMOF-Cu-ativado e BioMOF-Cu-4D.....	71
<b>Figura 33</b> - Espectros no infravermelho do diclofenaco de sódio livre, BioMOF-Cu-ativado e DS@BioMOF-Cu-4D. ....	72
<b>Figura 34</b> - Curvas TG e DTA do composto DS@BioMOF-Cu-4D.....	73
<b>Figura 35</b> - Espectro de absorção eletrônica no ultravioleta do DS@BioMOF-Cu-4D.....	74
<b>Figura 36</b> - Curva de calibração do diclofenaco em tampão fosfato.....	77

**Figura 37** - Perfil de liberação do fármaco noDS@CUBA2, DS@CUBA4,  
DS@CUBA7eBioMOF-Cu-4D. ....78

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 01</b> - Compostos à base de íons cobre (II) contendo fármacos como ligantes ou aplicados em <i>drug delivery</i> .....	23
<b>Tabela 02</b> - Exemplos de sistemas de <i>drug delivery</i> aprovado pela FDA e disponíveis no mercado. ....	25
<b>Tabela 03</b> - Reagentes e solventes utilizados no trabalho. ....	32
<b>Tabela 04</b> - Principais frequências na região do infravermelho dos ligantes livres e do material obtido (CUBA). ....	41
<b>Tabela 05</b> - Dados referentes à análise térmica dos compostos CUBA- sem ativar e ativado.	45
<b>Tabela 06</b> - Resumo dos dados obtidos pela medida de fisissorção de N <sub>2</sub> para o CUBA-ativado. ....	48
<b>Tabela 07</b> - Análise elementar e teor metálico para o <b>CUBA</b> . ....	50
<b>Tabela 08</b> - Principais frequências na região do infravermelho do ligante adenina e do material obtido. ....	53
<b>Tabela 09</b> - Dados referentes à análise térmica dos compostos BioMOF-Cu-sem ativar e ativado. ....	58
<b>Tabela 10</b> - Resumo dos dados contidos na literatura <sup>61</sup> obtidos pela medida de fisissorção de N <sub>2</sub> . ....	60
<b>Tabela 11</b> - Dados referentes à análise térmica dos compostos CUBA-ativado, DS@CUBA2, DS@CUBA4 e DS@CUBA7.....	68
<b>Tabela 12</b> - Resumo dos dados do ensaio de encapsulação do diclofenaco após 2, 4 e 7 dias de experimento. ....	70
<b>Tabela 13</b> - Dados referentes à análise térmica dos compostos BioMOF-Cu-ativado e DS@BioMOF-Cu-4D.....	74
<b>Tabela 14</b> - Resumos dos dados do ensaio de encapsulação do diclofenaco para os compostos CUBA e BioMOF-Cu. ....	75
<b>Tabela 15</b> - Dados referentes ao encapsulamento do diclofenaco em diferentes matrizes. ....	76
<b>Tabela 16</b> - Resultados da citotoxicidade (IC <sub>50</sub> ) sobre a linhagem celular MRC-5 dos ligantes livres, diclofenaco de sódio e compostos de Cu(II) em THF. ....	79

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	19
1.1	<b><u>Design dos MOFs</u></b> .....	19
1.2	<b><u>Compostos de Cu (II) e suas propriedades biológicas</u></b> .....	22
1.3	<b><u>Sistemas para liberação de fármaco</u></b> .....	24
1.3.1	<b>MOFs como sistemas de liberação de fármaco</b> .....	26
1.4	<b><u>Bases nitrogenadas como ligantes para construção de BioMOFs</u></b> .....	27
1.5	<b><u>Diclofenaco de Sódio</u></b> .....	29
2	<b>OBJETIVOS</b> .....	31
2.1	<b><u>Objetivo geral</u></b> .....	31
2.2	<b><u>Objetivos específicos</u></b> .....	31
3	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b> .....	32
3.1	<b><u>Reagentes e solventes</u></b> .....	32
3.2	<b><u>Sínteses</u></b> .....	32
3.2.1	<b>CUBA</b> .....	32
3.2.2	<b>BioMOF-Cu</b> .....	32
3.3	<b><u>Caracterizações</u></b> .....	33
3.3.1	<b>Espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR)</b> .....	33
3.3.2	<b>Difração de raios-X de pó (DRX)</b> .....	33
3.3.3	<b>Análise térmica</b> .....	33
3.3.4	<b>Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução (MEV-FEG)</b> .....	33
3.3.5	<b>Análise elementar</b> .....	34
3.3.6	<b>Espectroscopia de absorção eletrônica no UV-Vis</b> .....	34
3.3.7	<b>Ressonância paramagnética eletrônica (EPR)</b> .....	34
3.4	<b><u>Avaliação textural do cluster CUBA: obtenção de isotermas de adsorção de N<sub>2</sub></u></b> ..	34
3.5	<b><u>Análise do teor de cobre por complexometria com EDTA</u></b> .....	35
3.6	<b><u>Metodologia Computacional para proposição estrutura do CUBA</u></b> .....	35
3.7	<b><u>Drug Delivery</u></b> .....	36
3.7.1	<b>Ensaio de encapsulação do fármaco diclofenaco de sódio</b> .....	36
3.7.2	<b>Ensaio de liberação do fármaco diclofenaco de sódio</b> .....	36
3.7.3	<b>Ensaio de citotoxicidade</b> .....	37
4	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	39
4.1	<b><u>Cluster heptanuclear de cobre(II) (CUBA)</u></b> .....	39
4.1.1	<b>Espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR)</b> .....	39
4.1.2	<b>Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução</b> .....	42

4.1.3	Difração de raios-X de pó .....	42
4.1.4	Análise térmica .....	43
4.1.5	Fisissorção de N <sub>2</sub> .....	47
4.1.6	Ressonância paramagnética eletrônica (EPR).....	49
4.1.7	Análise elementar e fórmula mínima .....	50
4.2	<u>BioMOF-Cu</u> .....	52
4.2.1	Espectroscopia vibracional no infravermelho (FTIR) .....	52
4.2.2	Microscopia eletrônica de varredura de alta resolução.....	54
4.2.3	Difração de raios-X de pó .....	55
4.2.4	Análise térmica .....	56
4.2.5	Fisissorção de N <sub>2</sub> .....	59
4.3	<u>Estudo em <i>Drug Delivery in vitro</i></u> .....	60
4.3.1	Ensaio de encapsulamento do fármaco Diclofenaco de Sódio.....	60
4.3.2	Ensaio de liberação do fármaco Diclofenaco de Sódio .....	77
4.3.3	Ensaio de citotoxicidade .....	79
5	CONCLUSÕES .....	80
6	PERSPECTIVAS .....	81
	REFERÊNCIAS .....	82

## 1 INTRODUÇÃO

*Metal Organic Frameworks* (MOFs) são polímeros ou redes de coordenação que possuem estrutura aberta, contendo poros que podem ser potencialmente vazios.<sup>1</sup> Possuindo alta cristalinidade, elevada área superficial e boa estabilidade térmica, essa classe de materiais porosos é uma das áreas da Química que está em pleno crescimento nos dias atuais. Por serem sólidos de coordenação, é possível também modular a estrutura interna dos poros e/ou a funcionalidade da superfície, dependendo do tipo de propriedade desejada.<sup>2</sup>

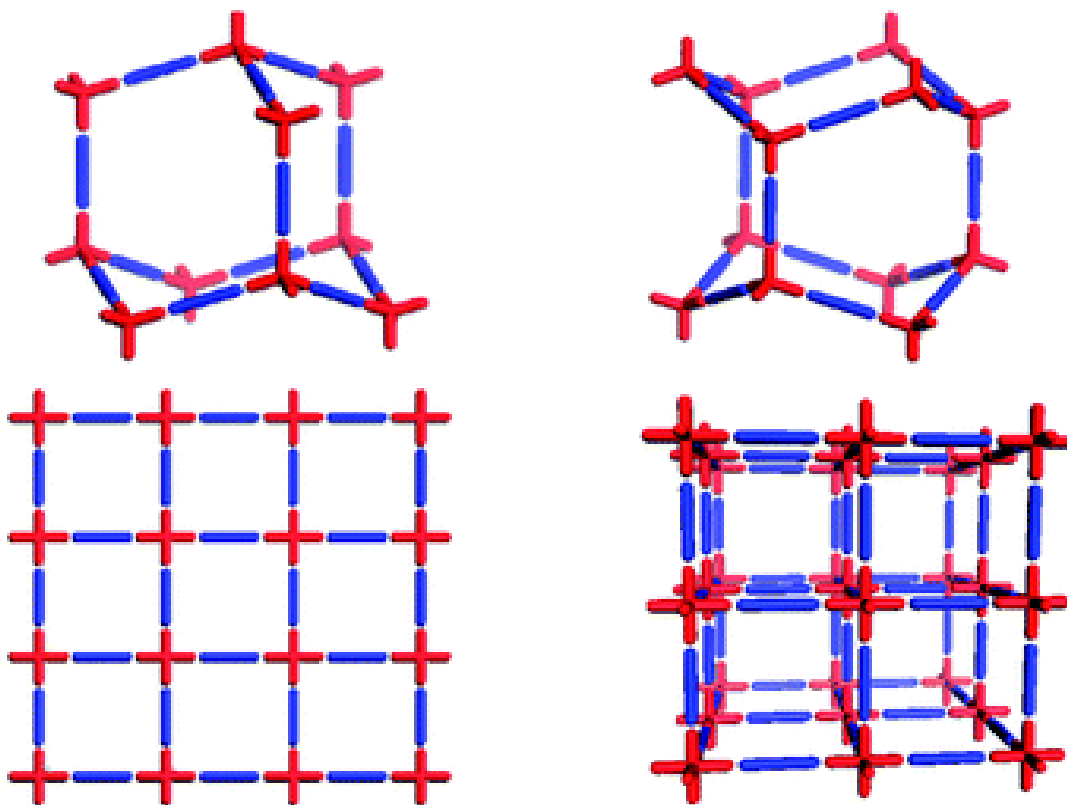
O grande interesse nesta classe de materiais se fundamenta em algumas características importantes, tais como: o número quase ilimitado de combinações entre os blocos de construção (cátions ou *clusters* metálicos) e ligantes multitópicos, a possibilidade de uso de diferentes métodos de síntese Química – convencional, solvotérmica, difusão, mecanossíntese, além daquelas assistidas por microondas e ultrassom- para a sua preparação,<sup>3</sup> além da gama de aplicações como armazenamento e separação de gases, catálise heterogênea, *drug delivery*, sensores químicos, dentre outras.

### 1.1 Design dos MOFs

Dependendo da natureza do centro metálico, das características eletrônicas e estruturais dos ligantes adicionados no meio reacional, dos parâmetros experimentais de síntese (razão molar metal:ligante, pH, solvente, temperatura, etc.), o processo de auto-montagem (*self-assembly*) pode levar à formação de MOFs que podem ser classificados como de primeira, segunda ou terceira geração.

Os MOFs de primeira geração consistem em compostos nos quais íons metálicos funcionam como vértices, interconectados por ligantes com mais de um sítio de coordenação disponível, formando uma rede de coordenação porosa tridimensional como mostrado na **Figura 1**.

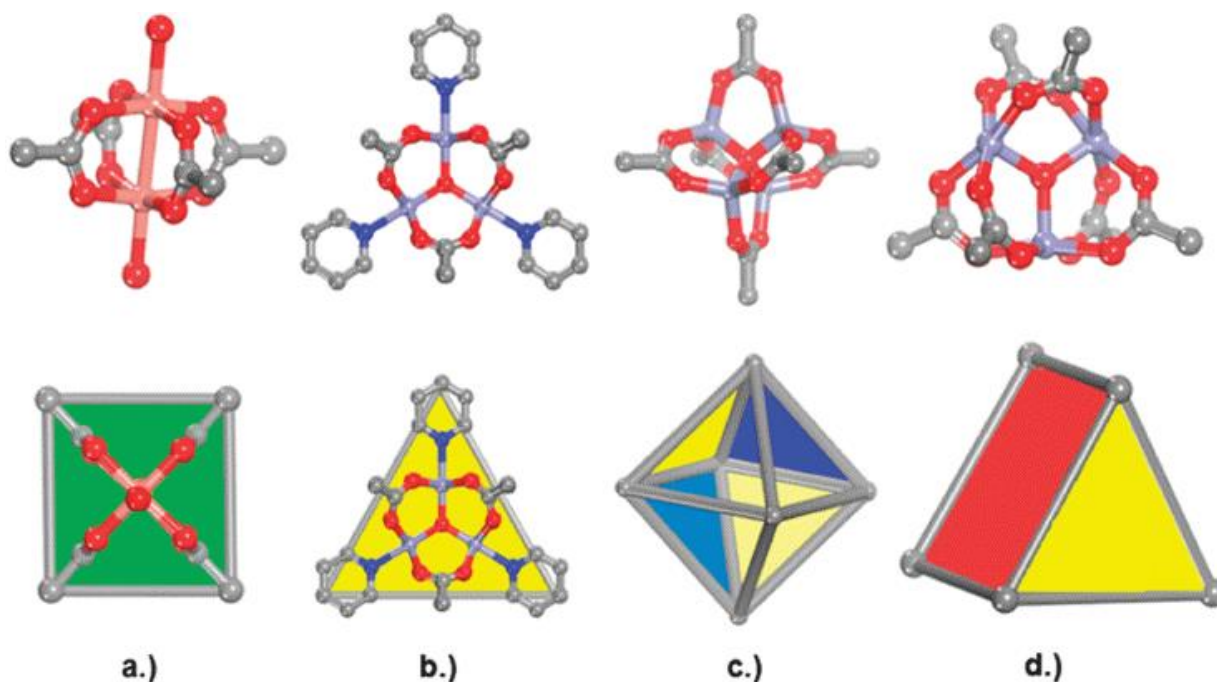
**Figura 1** - Topologias típicas de MOFs de primeira geração. Ligantes orgânicos (azul) conectam íons metálicos (vermelho) formando redes de coordenação com diferentes topologias.



Fonte: Perry et al., 2009.<sup>4</sup>

Nas estruturas de segunda geração, os vértices da rede de coordenação são formados por clusters de íons metálicos de diferentes geometrias, chamados *Secondary Building Units* – SBUs (ver alguns exemplos na **Figura 2**). Esses blocos de construção conferem uma maior estabilidade aos MOFs em comparação aos de primeira geração, devido a maior robustez alcançada pela presença dos clusters.<sup>5</sup>

**Figura 2** - Principais SBUs para construção de MOFs de segunda geração. a) cluster paddle-wheel quadrado de fórmula geral  $[M_2(O_2CR)_4L_2]$  (M= metal de transição, L= ligante axial); b) cluster trimetálico  $\mu_3$ -oxo do tipo  $[M_3O(O_2CR)_6L_3]$ , podendo atuar como um triângulo molecular ou um prisma triangular (d); c) cluster tetrametálico  $\mu_4$ -oxo hexacarboxilato,  $[M_4O(O_2CR)_6]$ , protótipo para um octaedro molecular.

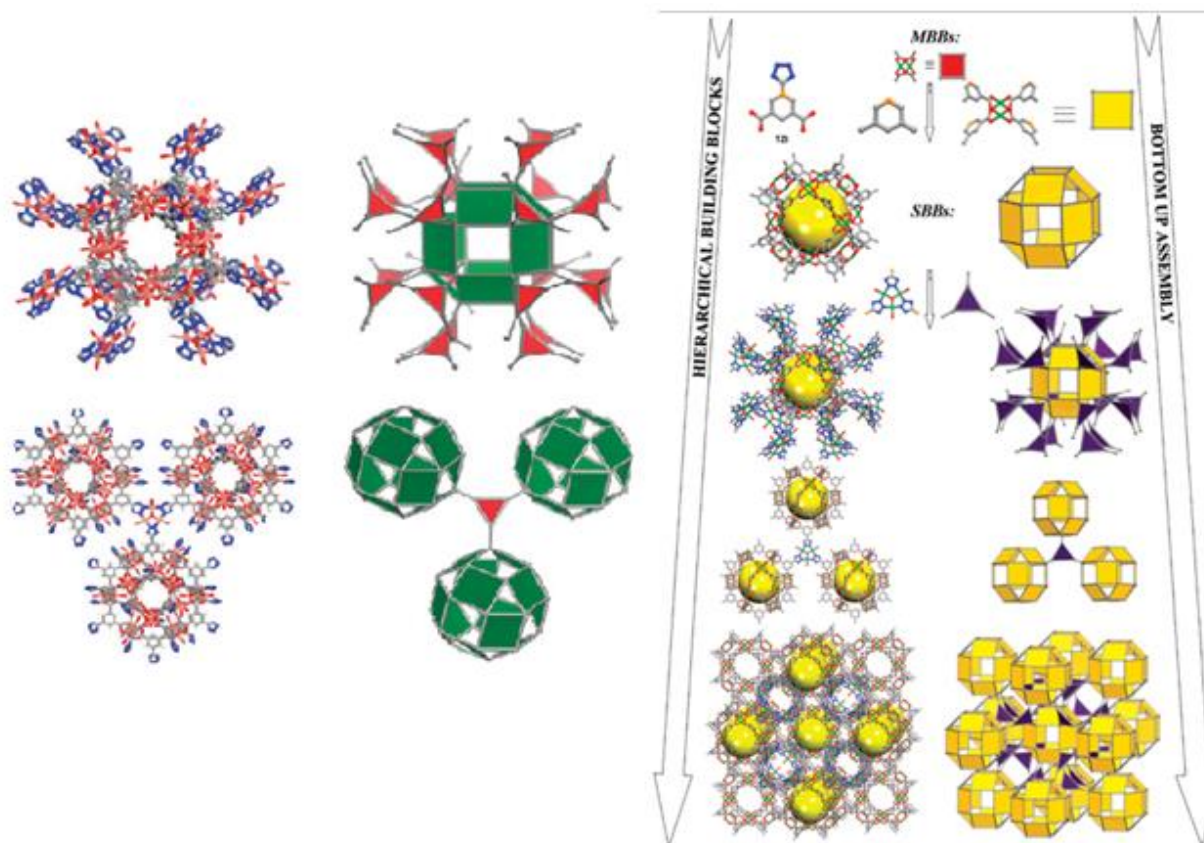


Fonte: Perry et al., 2009.<sup>4</sup>

Há pelo menos dois importantes requisitos que devem ser preenchidos para que um cluster metálico possa ser usado como SBU.<sup>6</sup> A estrutura do núcleo M-O-C tem que ser uma SBU cuja forma é definida por aqueles átomos que representam pontos de extensão para outras SBUs, que geralmente são separadas apenas por espaçadores. Ou seja, tais átomos definem a geometria básica da SBU e serão relevantes para prever a topologia da rede formada. Além disso, cada monocarboxilato no complexo, a princípio, ser substituído por um di-, tri- ou multicarboxilato a fim de polimerizar a SBU em uma rede estendida. Contudo, o modo de coordenação de cada ligante no complexo fornece informações (geométrica e conformacional) que são igualmente importantes para a previsão da topologia da rede resultante.

Nos MOFs de terceira geração, blocos de construção maiores e de alta simetria chamados *Metal Organic Polyhedra* (MOPs) são usados para a construção dessa classe de materiais porosos, como ilustrado na **Figura 3**. Essas unidades de construção têm sido chamadas por alguns autores de *Supramolecular Buildings Blocks* (SBBs). A intenção de adotá-los está ligada à possibilidade de um controle maior sobre a topologia, assim como a obtenção de um novo nível de escala para o sólido resultante.<sup>4</sup>

**Figura 3** - MOFs de terceira geração. Em cima: Nanobola metalorgânica com 24 trímeros tetrazóicos de  $\text{Cu}^{2+}$  (triângulos vermelhos no esquema) em torno na periferia. Em baixo: um único trímero conectado a três nanobolas SBBs.



Fonte: Perry et al., 2009.<sup>4</sup>

## **1.2 Compostos de Cu (II) e suas propriedades biológicas**

O cobre é o terceiro elemento de transição mais abundante no corpo humano (80 – 120 mg) depois do ferro (4,0 – 5,0 g) e do zinco (1,4 – 2,3 g).<sup>7</sup> A biodisponibilidade geral e o destino metabólico do cobre em dietas de humanos são bem compreendidos.<sup>8</sup> A ingestão diária de Cu em humanos é aproximadamente 1,5 – 3,0 mg. O corpo de um homem adulto saudável médio (70 Kg) contém aproximadamente 110 mg de cobre, do qual grande parte está no esqueleto (946 mg), músculo esquelético (26 mg), fígado (10 mg), cérebro (8,8 mg) e sangue (6 mg).<sup>9</sup>

O uso medicinal do cobre é de fato, milenar. Em cerca de 3000 a.C., os egípcios utilizavam o cobre como um antisséptico para esterilizar água de beber.<sup>10</sup> Em torno de 1500 a.C., há relatos do uso medicinal de unguentos à base de cobre. É conhecido há muito tempo, também, o uso de braceletes de cobre como um remédio popular para o tratamento de artrite.<sup>11</sup>

No entanto, o cobre foi reconhecido pela primeira vez como um elemento biológico essencial apenas em 1920, quando foi descoberto que dietas deficientes em cobre administradas

a animais causavam anemia e que, além disso, sais de cobre corrigiam a doença. O reconhecimento do cobre como um elemento necessário para o desempenho de certas funções biológicas aconteceu nesta mesma década. Assim sendo, este metal é um componente catalítico para muitas enzimas, que atua exibindo atividade redutase-oxidativa e hidroxilases, auxiliando no transporte de elétrons na citocromo oxidase, atuando como co-fator em processos metabólicos envolvendo tecido articular/conectivo, co-fator para melanogênese e o sistema imunológico (seu papel como anti-inflamatório), entre outros.<sup>12</sup>

Com base nisso tem havido na literatura um interesse crescente na investigação de compostos de cobre (II) que utilizam fármacos como ligantes ou para aplicação em *drug delivery*, uma vez que este metal é um bioelemento e pode acarretar na redução da toxicidade dos materiais, além das propriedades que este metal confere por ser um metal de transição, uma vez que na teoria dos compostos de coordenação é bem sabido que íons de Cu (II) possuem configuração eletrônica  $3d^9$ , com números de coordenação de 4 a 6, que incluem as geometrias quadrado planar, tetraédrica, bipirâmide trigonal, pirâmide de base quadrada e octaédrica.

A **Tabela 1** mostra alguns materiais a base de íons Cu (II) que utilizam fármacos como ligantes ou ainda são aplicados em *drug delivery*.

**Tabela 1** – Compostos à base de íons cobre (II) contendo fármacos como ligantes ou aplicados em *drug delivery*.

Compostos	Fármaco	Utilização do fármaco	Referência
<b>Complexos Metálicos</b>			
[Cu <sub>2</sub> (mef) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	Ácidomefenâmico	Ligante	13
[Cu <sub>2</sub> (ibf) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	Ibuprofên	Ligante	14
[Cu <sub>2</sub> (naprox) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	Naproxeno	Ligante	14
[Cu <sub>2</sub> (dicl) <sub>2</sub> (H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ]	Diclofenaco	Ligante	14
<b>MOFs</b>			
[Cu <sub>2</sub> (L <sub>2</sub> )(H <sub>2</sub> O) <sub>2</sub> ] <sub>n</sub>	5-Fluorouracil	<i>Drug Delivery</i>	15
[Cu(L'')(4,4'-bipy)(H <sub>2</sub> O)] <sub>n</sub>	5-Fluorouracil	<i>Drug Delivery</i>	16

L = 2,5-di(3',5'-dicarboxilfenil) piridina; L'' = ácido difenilmetano-4,4'-dicarboxílico.

**Fonte:** Autor

### **1.3 Sistemas para liberação de fármaco**

Sistemas para liberação de fármaco têm desempenhado importante papel no que se refere à modos alternativos de administração de fármacos, vacinas e agentes de diagnóstico. Apesar do grande avanço da indústria farmacêutica observado no último século, as formulações atuais são, via de regra, incapazes de se localizar em grande quantidade nos sítios específicos de ação. Quando um fármaco é administrado, via de regra, suas moléculas se difundem e se distribuem por todo o corpo, resultando em efeitos colaterais indesejáveis. Portanto, distribuição não específica e o acúmulo inadequado de agentes terapêuticos continuam sendo grandes desafios para o desenvolvimento de fármacos.<sup>17</sup>

Atualmente, abordagens que buscam a administração controlada e em sítios específicos de ação mostram-se mais favoráveis frente aos métodos tradicionais. A melhoria nos resultados terapêuticos centra-se principalmente em fatores como baixas dosagens, distribuição específica, redução na biodegradação, diminuição na frequência de administração, manutenção do nível terapêutico e, conseqüentemente, redução nos efeitos colaterais e melhor adesão do paciente ao tratamento.<sup>18,19</sup>

O *design* e a síntese de sistemas eficientes para aplicação em *drug delivery* são de vital importância para a medicina e saúde. Desde a aprovação dos primeiros sistemas para *drug delivery* pela FDA (*US Food and Drug Administration*) em 1989, a saber, Zoladex para câncer de próstata e mama, e Lupron Depot para câncer de próstata e endometriose, diversos sistemas estão agora disponíveis comercialmente para o tratamento de vários tipos de câncer, infecções e degeneração muscular.<sup>20</sup>

As inovações que vêm sendo observadas na área de Química de Materiais aliadas a Nanotecnologia vêm auxiliando no desenvolvimento de diversos sistemas para *drug delivery*, criando transportadores biodegradáveis, biocompatíveis, direcionáveis e que apresentam respostas a diversos estímulos. Entretanto, alguns fatores devem ser levados em consideração antes do desenvolvimento desses sistemas, entre eles, a difusão, a estrutura da matriz, capacidade de adsorção, cinética e estímulos para a liberação.<sup>21,22</sup>

A **Tabela 2** mostra um histórico da aprovação de alguns sistemas para *drug delivery* pela FDA. Na tabela consta também o nome comercial e o tipo de material, ano de aprovação, tecnologia e indicação.

**Tabela 2** - Exemplos de sistemas de *drug delivery* aprovado pela FDA e disponíveis no mercado.

Nome Comercial	Ano de Aprovação	Tecnologia	Indicação
<b>Lipossomas e Micelas</b>			
Daunoxoma	1996	DaunorrubicinaLipossomal	Sarcoma de Kaposi e HIV
Depocyt	1997	CitarabinaLipossomal	Meningite por linfoma
Visudyne	1999	VerteporfinaLipossomal	Degeneração muscular
DepoDur	2004	Sulfato de Morfina Lipossomal	Dor pós-operatória
<b>Materiais Biodegradáveis</b>			
Zoladex	1989	PLGA/Acetato de Gossirelina	Câncer de próstata e mama
LupronDepot	1989	PLGA/Acetato de Leuprolida	Câncer de próstata e endometriose
Gliadel	1996	Polifeprosan 20/Carmustina	Glioblastoma multiforme
Vivitrol	2006	PLGA/Naltrexona	Dependência de álcool e ópio
<b>Proteínas</b>			
Zevalin	2002	Anti-CD20/Ítrio-90	Linfoma não-Hodgkin
Bexxar	2003	Anti-CD20/iodo-131	Linfoma não-Hodgkin
Abraxane	2005	Albumina/Paclitaxel	Câncer de mama
<b>Polímeros</b>			
Oncaspar	1994	PEG/L-asparaginase	Leucemia linfoblástica aguda
PEG-intron	2001	PEG/Interferon alfa-2b	Hepatite crônica C
Krystexxa	2010	PEG/Urato Oxidase	Gota
Omontys	2012	PEG/Peginesatide	Anemia

**Fonte:** adaptado de Zang et al., 2009.<sup>20</sup>

Apesar desses avanços, nos últimos anos é crescente a busca por novos materiais com propriedades distintas que possam ser empregados em sistemas de *drug delivery*. Isto pode aumentar de forma significativa a eficiência de diversos fármacos e agentes terapêuticos já existentes. Além disso, pesquisas mostram a viabilidade econômica e temporal do desenvolvimento desses sistemas. Enquanto o desenvolvimento de um sistema de *drug delivery* tem um custo médio de US\$ 20-50 milhões com duração de 3-4 anos, um novo fármaco custa em média US\$ 500 milhões com o tempo médio de 10 anos.<sup>23</sup>

Entre tais materiais, os MOFs apresentam-se como um dos mais promissores. Entre as vantagens oferecidas estão a possibilidade de ajuste da estrutura e tamanho de poro pela mudança dos centros metálicos e/ou ligantes orgânicos, elevado volume de poro, porosidade regular, presença de sítios ativos de ligação dentro da estrutura o que permite uma fácil adsorção de moléculas hóspedes, oferecendo oportunidades únicas para seu uso em áreas como a medicina e a biomedicina.<sup>24,25</sup>

### 1.3.1 MOFs como sistemas de liberação de fármaco

A primeira família utilizada como sistemas de liberação de fármacos foi aquela denominada **MIL** (*Materials of Institut Lavoisier*), desenvolvida por Fèrey e colaboradores. O estudo consistia na liberação controlada do fármaco ibuprofeno incorporado nesta família de MOFs, mais especificamente o **MIL-53 (Fe)**, e o estudo evidenciou o grande potencial deste MOF não tóxico em *drug delivery*. Ibuprofeno foi incorporado numa proporção de 0,210 g.g<sup>-1</sup> de **MIL-53 (Fe)** e a sua cinética de liberação investigada em tampão SBF (*simulated body fluid*) a 37°C. A completa liberação do fármaco ocorreu após três semanas e o longo tempo de liberação foi atribuído à flexibilidade do MOF e as fortes interações não covalentes entre o fármaco e a matriz porosa.<sup>26</sup>

Desde então é crescente o desenvolvimento de MOFs para serem aplicados na liberação controlada dos mais diversos agentes terapêuticos como a doxorrubicina,<sup>27</sup> gencitabina,<sup>28</sup> 5-Fluoracil,<sup>29</sup> imatinib,<sup>30</sup> ibuprofeno,<sup>31</sup> óxido nítrico,<sup>32</sup> entre outros. Adicionalmente, vem sendo relatado que a cinética de liberação pode ser afetada por diversos estímulos, entre eles a luz,<sup>33</sup> o pH,<sup>34</sup> concentração exógena de cátions<sup>35</sup> e temperatura.<sup>36</sup>

No entanto, em aplicações biológicas como *drug delivery*, é recomendável o uso de materiais biocompatíveis. Para tal, busca-se o uso de blocos de construção que sejam biológica e ambientalmente compatíveis a fim de minimizar a toxicidade dos MOFs e aumentar a biocompatibilidade, sendo normalmente utilizados os BioMOFs.<sup>37</sup> Esses compostos envolvem o uso de metais biocompatíveis tais como cobre, zinco, magnésio, cálcio, ferro, dentre outros e bioligantes como aminoácidos, peptídeos, açúcares, vitamina B<sub>3</sub>, DNA, nucleotídeos, bases nitrogenadas, etc.<sup>38,39</sup>

Um dos primeiros MOFs dentro deste contexto foi o **BioMOF-1** utilizado para incorporação do fármaco procainamida. Este material é formado por gaiolas (*cages*) de adeninato de zinco [Zn<sub>8</sub>(adenina)<sub>4</sub>] interligadas pelo ácido 4-4'-bifenildicarboxílico. A procainamida foi incorporada numa proporção de 0,22 g.g<sup>-1</sup> de material e sua cinética de liberação avaliada em tampão fosfato (PBS-*phosphate buffered saline*). A liberação manteve-se constante até 20 horas, atingindo 100% a partir de 60 horas. A liberação da procainamida ocorre pelo processo de troca catiônica, evidenciando que este processo pode ser ativado pela concentração fisiológica de cátions como Na<sup>+</sup> e K<sup>+</sup>.<sup>40</sup>

Uma abordagem alternativa consiste no uso de fármacos como ligantes orgânicos na construção do MOF, o que pode evitar a necessidade de grande área superficial para a adsorção de uma elevada quantidade de fármaco.<sup>41</sup> Diversos BioMOFs vêm sendo com sucesso

construídos usando tal estratégia. Entre os mais notáveis está o MOF chamado **BioMIL-5**, baseado em íons  $Zn^{2+}$  e ácido azelaico, com interessantes propriedades antibacterianas contra *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*;<sup>42</sup> um MOF com propriedades antioxidantes sintetizado a partir de íons magnésio e ácido gálico;<sup>43</sup> e o **medi-MOF-1**, baseado em zinco e no bioligante curcumina que apresenta excelentes propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antineoplásicas e anti-HIV.<sup>44</sup>

#### 1.4 Bases nitrogenadas como ligantes para construção de BioMOFs

Bases nitrogenadas possuem átomos de nitrogênio e oxigênio com pares de elétrons isolados que permitem a essas biomoléculas agirem como ligantes multidentados. Assim, sua rica capacidade de ligar-se a metais, assim como de formar ligações de hidrogênio, aliada à rigidez de sua estrutura molecular, fazem delas ligantes ideais para a construção de diversos BioMOFs.<sup>45</sup> Neste contexto, a adenina por apresentar cinco potenciais sítios de coordenação, sendo dois imidazolatos, dois pirimidinatos e um grupo  $NH_2$ , cuja ordem de basicidade é dada por:  $N_9 > N_1 > N_7 > N_3 > N_{10}$ , como mostrado na **Figura 4**, tem sido a base nitrogenada mais extensivamente utilizada na construção de BioMOFs.<sup>46</sup>

**Figura 4** - Potenciais sítios de coordenação da adenina.

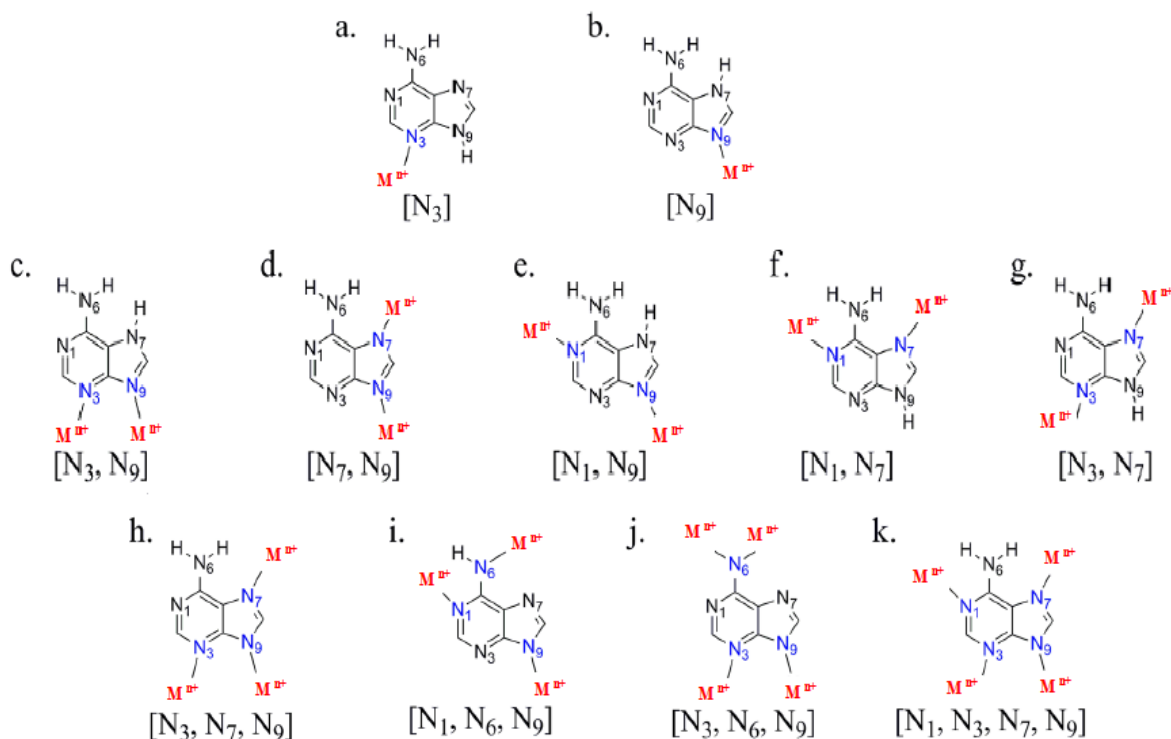


**Fonte:** Burneo et al., 2015.<sup>46</sup>

Como mostrado na **Figura 5**, a adenina pode apresentar vários modos de coordenação. Em **a** e **b**, a adenina atua como um ligante monodentado, principalmente através das posições N3 e N9. Esta base nitrogenada também pode atuar como um ligante bidentado, apresentando uma variedade de combinações, dependendo dos sítios de N que participam nas ligações com os metais. Em geral, as combinações possíveis estão mostradas em **c**, **d**, **e**, **f** e **g**. Além de atuar como um ligante bidentado, a adenina também pode se coordenar por meio de mais de dois sítios de nitrogênio. Para MOFs, o modo de coordenação mais comumente encontrado é

[N3,N7,N9], sendo mostrado pela letra **h** na **Figura 5**. Vale ressaltar que os modos menos usuais de coordenação da adenina são o **i** e o **j** e que ela ainda pode estar coordenada por quatro íons metálicos como mostrado em **k**.

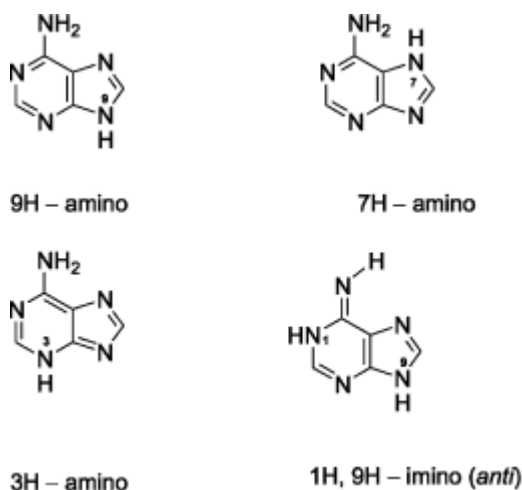
**Figura 5** - Representação dos diferentes modos de coordenação da adenina.



**Fonte:** Burneo et al., 2015.<sup>46</sup>

A adenina apresenta ainda 14 tautômeros não substituídos, dos quais o 9H-amino é a espécie mais estável em fase gasosa, em água e no estado sólido. O segundo tautômero mais estável em fase gasosa e aquosa é a espécie 7H-amino. De acordo com cálculos teóricos, o tautômero 3H-amino e 1H,9H-imino são os próximos nessa ordem de estabilidade (ver **Figura 6**).<sup>47</sup>

**Figura 6** - Os quatro tautômeros mais estáveis da adenina. O termo anti é referente à posição dos prótons nos nitrogênios N1 e N6.



Fonte: Lippert & Gupta, 2009.<sup>47</sup>

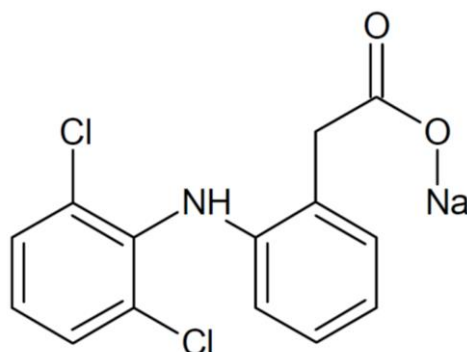
O equilíbrio entre esses quatro tautômeros da adenina pode ser afetado por fatores como temperatura, polaridade do solvente, pKa do próton “móvel” e modificações Químicas no esqueleto. Aliado a isso, a possibilidade de três diferentes modos de coordenação, faz da adenina um ligante ideal na obtenção de MOFs, uma vez que pequenas modificações em parâmetros de síntese como solvente, pH e temperatura podem conduzir à formação de compostos com topologias e propriedades distintas.

### 1.5 Diclofenaco de Sódio

O diclofenaco de sódio (**Figura 7**) é um anti-inflamatório não esteroideal (AINE) com tempo de meia-vida biológica de 1-2 horas e consequentemente requer doses múltiplas para manter o nível terapêutico do fármaco no sangue.<sup>48</sup>

Baseado no Sistema de Classificação Biofarmacêutica (BCS), o diclofenaco pode ser classificado como um fármaco de Classe II. Fármacos de Classe II são aqueles com alta permeabilidade, mas com solubilidade em meio aquoso insuficiente para dissolver a dose inteira no trato gastrointestinal. Para estes fármacos a dissolução é, portanto, o passo limitante na absorção.<sup>49</sup>

**Figura 7** - Estrutura molecular do diclofenaco de sódio.



**Fonte:** Autor

O diclofenaco de sódio é um AINE, da classe do ácido fenilacético, sendo largamente prescrito para o tratamento de doenças inflamatórias tais como artrite reumatoide e osteoartrite.<sup>50</sup> Porém seu uso é limitado pela alta incidência de efeitos indesejados, principalmente, sobre o trato gastrointestinal, que incluem irritação, sangramento, ulceração e, eventualmente, perfuração na parede gástrica. Além disso, esse fármaco é pouco solúvel em água e em pH ácido (< 3), mas é muito solúvel na faixa de pH entre 5 – 8.<sup>51</sup>

Desta forma, estratégias que possam diminuir a super dosagem do fármaco, por meio da liberação controlada, são de extrema importância para aumentar a sua absorção pelo paciente e diminuir os efeitos adversos.<sup>52</sup>

## 5 CONCLUSÕES

Neste trabalho utilizou-se duas metodologias de sínteses diferentes, a solvotérmica e a mecanoquímica, obtendo dois compostos diferentes de íons Cu (II), sendo um deles inédito (o cluster **CUBA**). Na síntese solvotérmica, foram utilizados dois ligantes diferentes, um N-doador (adenina) e o ácido 4,4'-bifenildicarboxilato (O-doador), e através dela foi possível obter um material de coloração cinza esverdeado, denominado **CUBA**, no qual há indícios de coordenação apenas do ligante biológico. Através das técnicas utilizadas para caracterizar o material obtido, sugere-se que tenha se formado um cluster heptanuclear (provavelmente uma unidade de construção secundária, SBU), uma vez que a isoterma de fisissorção de N<sub>2</sub> não caracteriza material poroso e há uma grande quantidade de metal presente no composto. Em contrapartida, o composto obtido apresenta poros de superfície em escala mesoporosa, o que culminou na sua aplicação em ensaios de *drug delivery*.

Em uma segunda etapa do trabalho e com a utilização da síntese mecanoquímica, obteve-se um BioMOF de cor verde escuro (**BioMOF-Cu**) contendo Cu(II) e adenina, já reportado na literatura. Este material possui características microporosas e elevada área superficial (505 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>).

Com base nas características de ambos os materiais obtidos, realizou-se experimentos de *drug delivery*. Tanto o **CUBA** quanto o **BioMOF-Cu** apresentaram resultados bastante satisfatórios no que diz respeito à encapsulação do fármaco diclofenaco de sódio, 60,7% e 84,7%, respectivamente. Porém, quando estes materiais foram submetidos aos ensaios de liberação, percebeu-se uma baixa taxa de liberação do agente terapêutico, indicando nos dois casos a coordenação do fármaco na matriz (como evidenciado nos experimentos de espectroscopia vibracional). Vale ressaltar que apesar da baixa taxa de liberação, o fármaco possuiu uma liberação sustentada quando utilizado nessas matrizes apresentando uma grande potencialidade para a aplicação em sistemas de liberação controlada.

Além disso, esses materiais não se mostraram tóxicos frente a linhagem celular MRC-5, atingindo, portanto, o objetivo inicial do trabalho que era desenvolver compostos que fossem ambiental- e biologicamente biocompatíveis na tentativa de diminuir a toxicidade dos mesmos, para sistemas de liberação controlada de fármacos.

## REFERÊNCIAS

- 1 BATTEN, S. R. et al. Terminology of metal-organic frameworks and coordination polymers (IUPAC Recommendations 2013). **Pure and Applied Chemistry**, v. 85, n. 8, p. 1715-1724, 2013.
- 2 DENG, H. et al. Multiple functional groups of varying ratios in metal-organic frameworks. **Science**, v. 327, n. 5967, p. 848-850, 2010.
- 3 DEY, C. et al. Crystalline metal-organic frameworks (MOFs): synthesis, structure and function. **Acta Crystallographica Section B**, v. 70, p. 3-10, 2014.
- 4 PERRY, J. J. IV; PERMAN, J. A.; ZAWOROTKO, M. J. Design and synthesis of metal-organic frameworks using metal organic polyhedra as supermolecular building blocks. **Chemical Society Reviews**, v. 38, p. 1400-1417, 2009.
- 5 YAGHI, O. M. et al. Synthetic strategies, structure patterns, and emerging properties in the chemistry of modular porous solids. **Accounts of Chemical Research**, v. 31, n. 8, p. 474-484, 1998.
- 6 ROSI, N. L. et al. Hydrogen storage in microporous metal-organic frameworks. **Science**, v. 300, n. 5622, p. 1127-1129, 2003.
- 7 HATHAWAY, B. J. **Comprehensive coordination chemistry: the synthesis, reaction, properties and applications of coordination compounds**. Oxford: Pergamon Press, 1987. v. 5, 634 p.
- 8 WAPNIR, R. Copper absorption and bioavailability. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 67, n. 5, p. S1054-S1060, 1998.
- 9 LINDER, M. C. et al. Copper transport. **American Journal of Clinical**, v. 67, n. 5, p. S965-S971, 1998.
- 10 SORENSON, J. Jr. Copper complexes offer a physiological approach to treatment of chronic diseases. **Progress in Medical Chemistry**, v. 26, p. 437-568, 1989.
- 11 WEDER, J. E. et al. Copper complexes of non-steroidal anti-inflammatory drugs: an opportunity yet to be realized. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 232, p. 95-126, 2002.
- 12 SILVA, P. B. **Síntese, caracterização e investigação das atividades biológicas de complexos de cobre (II) contendo moléculas bioativas e ligantes nitrogenados**. 2012. 217 f. Tese (Doutorado em Química) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.
- 13 DIMIZA, F. et al. Non-steroidal antiinflammatory drug-copper (II) complexes: structure and biological perspectives. **Dalton Transactions**, v. 40, p. 8555-8568, 2011.
- 14 TRINCHERO, A. et al. Spectroscopic behavior of copper complexes of nonsteroidal antiinflammatory drugs. **Biopolymers**, v. 74, p. 120-124, 2004.

- 15 LIU, J. Q. et al. A combined experimental and computational study of novel nanocage-based metal–organic frameworks for drug delivery. **Dalton Transactions**, v. 44, p. 19370-19382, 2015.
- 16 LIU, J. Q. et al. Two isorecticular metal–organic frameworks with CdSO<sub>4</sub>-like topology: selective gas sorption and drug delivery. **Dalton Transactions**, v. 43, p. 17265-17273, 2014.
- 17 BLANCO, E.; SHEN, H.; FERRARI, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. **Nature Biotechnology**, v. 33, n. 9, p. 941-951, 2015.
- 18 JOSHI, D. et al. Advanced drug delivery approaches against periodontitis. **Drug Delivery**, v. 23, n. 2, p. 363-377, 2016.
- 19 OGAWA, C. A.; PLEPIS, A. M. Liberação in vitro de cloridrato de ciprofloxacina em compósitos hidroxiapatita:colágeno. **Polímeros**, v. 12, n. 2, p. 115-122, 2002.
- 20 ZHANG, Y.; CHAN, H. F.; LEONG, K. W. Advanced materials and processing for drug delivery: the past and the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 104-120, 2013.
- 21 ITOKAZU, M. et al. Development of porous apatite ceramic for local delivery of chemotherapeutic agents. **Journal of Biomedical Materials Research, Part A**, v. 39, n. 4, p. 536-538, 1998.
- 22 DIARRA, M. et al. Elaboration and evaluation of an intraoral controlled release delivering system. **Biomaterials**, v. 19, n. 16, p. 1523-1527, 1998.
- 23 VERMA, R. K. G.; GARG, S. Current status of drug delivery technologies and future directions. **Pharmaceutical Technology**, v. 25, n. 2, p. 1-14, 2001.
- 24 LU, W. et al. Tuning the structure and function of metal-organic frameworks via linker design. **Chemical Society Reviews**, v. 43, n. 16, p. 5561-5593, 2014.
- 25 BAG, P. P. et al. Outstanding drug loading capacity by water stable microporous MOF: a potential drug carrier. **Chemical Communications**, v. 52, n. 18, p. 3669-3672, 2016.
- 26 HORCAJADA, P. et al. Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 21, p. 6774-6780, 2008.
- 27 KANDU, T. et al. Mechanical downsizing of a gadolinium(III)-based metal–organic framework for anticancer drug delivery. **Chemistry – A European Journal**, v. 20, n. 33, p. 10514-10518, 2014.
- 28 RODRIGUEZ-RUIZ, V. et al. Efficient “green” encapsulation of a highly hydrophilic anticancer drug in metal–organic framework nanoparticles. **Journal of Drug Targeting**, v. 23, n. 7/8, p. 759-767, 2015.
- 29 GU, C. et al. Rational synthesis of a porous polyhedral metal-organic framework carrier for controllable drug release. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 71, p. 26-29, 2016.

- 30 ABBASI, A. R. et al. Controlled uptake and release of imatinib from ultrasound nanoparticles Cu<sub>3</sub>(BTC)<sub>2</sub> metal–organic framework in comparison with bulk structure. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 471, p. 112-117, 2016.
- 31 LIAN-QIANG, W. et al. A porous metal–organic framework with a unique hendecahedron-shaped cage: structure and controlled drug release. **Dalton Transactions**, v. 45, n. 9, p. 3694-3697, 2016.
- 32 MILLER, R. S. et al. A rare example of a porous Ca-MOF for the controlled release of biologically active NO. **Chemical Communications**, v. 49, n. 71, p. 7773-7775, 2013.
- 33 NAZARI, M. et al. Metal-organic-framework-coated optical fibers as light-triggered drug delivery vehicles. **Advanced Functional Materials**, v. 26, n. 19, p. 3244-3249, 2016.
- 34 YANG, Y. et al. A large capacity cationic metal–organic framework nanocarrier for physiological pH responsive drug delivery. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 8, p. 2782-2786, 2016.
- 35 TAN, L. L. et al. Ca<sup>2+</sup>, pH and thermo triple-responsive mechanized Zr-based MOFs for on-command drug release in bone diseases. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 4, p. 135-140, 2016.
- 36 NAGATA, S.; KOKADO, K.; SADA, K. Metal–organic framework tethering PNIPAM for on–off controlled release in solution. **Chemical Communications**, v. 52, n. 41, p. 8614-8617, 2015.
- 37 ORIVE, G. et al. Drug delivery in biotechnology: present and future. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 14, n. 6, p. 659-664, 2003.
- 38 IMAZ, I. et al. Metal-biomolecule frameworks (MBioFs). **Chemical Communications**, v. 47, p. 7287-7302, 2011.
- 39 HORCAJADA, P. et al. Metal-organic frameworks in biomedicine. **Chemical Reviews**, v. 112, p. 1232-1268, 2012.
- 40 AN, J. et al. Cation-triggered drug release from a porous zinc-adeninate metal-organic framework. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 24, p. 8376-8377, 2009.
- 41 MILLER, S. R. et al. Biodegradable therapeutic MOFs for the delivery of bioactive molecules. **Chemical Communications**, v. 46, n. 25, p. 3634-3640, 2010.
- 42 TAMAMES-TABAR, C. et al. A Zn azelate MOF: combining antibacterial effect. **Crystal Engineering Community**, v. 17, n. 2, p. 456-462, 2015.
- 43 COOPER, L. et al. A biocompatible porous Mg-gallate metal-organic framework as an antioxidant carrier. **Chemical Communications**, v. 51, n. 27, p. 5848-5851, 2015.
- 44 SU, H. et al. A highly porous medical metal-organic framework constructed from bioactive curcumin. **Chemical Communications**, v. 51, n. 26, p. 5774-5777, 2015.
- 45 SIVAKOVA, S.; ROWAN, S. J. Nucleobases as supramolecular motifs. **Chemical Society Reviews**, v. 34, n. 1, p. 9-21, 2005.

- 46 BURNEO, I. et al. Two new adenine-based Co(II) coordination polymers: synthesis, crystal structure, coordination modes, and reversible hydrochromic behavior. **Crystal Growth & Design**, v. 15, n. 7, p. 3182-3189, 2015.
- 47 LIPPERT, B.; GUPTA, D. Promotion of rare nucleobase tautomers by metal binding. **Dalton Transitions**, v. 24, p. 4619-4634, 2009.
- 48 SALMANN, A. R. et al. The history of diclofenac. **American Journal of Biomedical Sciences**, v. 80, p. 29-33, 1986. Suppl. 4B.
- 49 U. S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system: guidance for industry**. Rockville, 2000. 13 p.
- 50 GIAGOUDAKIS, G.; MARKANTONIS, S. L. An alternative high-performance liquid-chromatographic method for the determination of diclofenac and flurbiprofen in plasma. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 1, p. 897-901, 1998.
- 51 MULLER, C. P. et al. Degradação e estabilização do diclofenaco em nanocápsulas poliméricas. **Química Nova**, v. 27, p. 555-560, 2004.
- 52 MANJUNATHA, K. M.; RAMANA, M.V.; SATYANARAYANA, D. Design and evaluation of diclofenac sodium controlled drug delivery systems. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 69, n. 3, p. 384-389, 2007.
- 53 JIA, C. et al. Efficient vapour-assisted aging and liquid-assisted grinding synthesis of a microporous copper-adeninate framework. **Crystal Engineering Community**, v. 16, p. 6552-6555, 2014.
- 54 OLIVEIRA, C. N.; IONASHIRO, M.; GRANER, C. A. F. Titulação complexométrica de zinco, cobre e cobalto. **Eclética Química**, v. 10, p. 7-10, 1985.
- 55 ACD/LABS. **ChemSketch**. Version 12. Toronto, 2009.
- 56 DASSAULT SYSTEMES BIOVIA. **Discovery studio modeling environment**. Release 2017. San Diego, 2016.
- 57 BROOKS, B. R. et al. A program for macromolecular energy, minimization and dynamics calculations. **Journal of Computer Chemistry**, v. 4, p. 187-217, 1983.
- 58 MATHLOUTHI, M.; SEUVRE, A.M.; KOENIG, J. L. FTIR and laser-Raman spectra of adenine and adenosine. **Carbohydrate Research**, v. 131, n.1, p. 1-15, 1984.
- 59 SIENKIEWICZ-GROMIUK, J. et al. Synthesis, structural, spectroscopic and thermal characteristics of disubstituted biphenyl derivative: biphenyl-4,4'-diacetic acid. **Journal of Molecular Structure**, v. 1070, p. 110-116, 2014.
- 60 SILVERSTEIN, R. M. et al. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 6. ed. Rio de Janeiro: LTC, c2000. 460 p.
- 61 LUPU, A. Thermogravimetry of copper and copper oxides (Cu<sub>2</sub>O-CuO). **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 2, p. 445-458, 1970.

- 62 ZHAO, L. et al. Facile solvothermal synthesis of phase-pure Cu<sub>4</sub>O<sub>3</sub> microspheres their lithium storage properties. **Chemistry of Materials**, v. 24, n. 6, p. 1136-1142, 2012.
- 63 MORGAN, P. E. D. et al. Synthesis of paramelaconite: Cu<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. **Journal of Solid State Chemistry**, v. 121, n. 1, p. 33-37, 1996.
- 64 PÉREZ-YÁÑEZ, S. et al. Open-framework copper adeninate compounds with three-dimensional microchannels tailored by aliphatic monocarboxylic acids. **Inorganic Chemistry**, v. 50, p. 5330-5332, 2011.
- 65 TEIXEIRA, V. G.; COUTINHO, F. M. B.; GOMES, A. S. Principais métodos de caracterização da porosidade de resinas à base de divinilbenzeno. **Química Nova**, v. 24, p. 808-818, 2001.
- 66 REEDIJK, J. et al. Pyrazolesandimidazoles as ligands. Part IX. Some adducts formed between Cu(II) salts and substituted pyrazoles. **Recueil**, v. 111, p. 234-251, 1971.
- 67 JAMESON, R. F: Coordination chemistry of copper with regard to biological systems. **Metal Ions in Biological Systems**, v. 12, p. 1-30, 1981.
- 68 PILBROW, J. R. **Transition ion electron paramagnetic resonance**. New York: Oxford, 1990. 717 p.
- 69 CHANDRA, S.; GUPTA, L. K. EPR and electronic spectral studies on Co(II), Ni(II) and Cu(II) complexes with a new tetradentate [N4] macrocyclic ligand and their biological activity. **Spectrochimica Acta, Part A**, v. 60, p. 1563-1571, 2004.
- 70 RYBAK-AKIMOVA, E. V. et al. Synthesis, characterization, redox properties, and representative X-ray structures of four- and five-coordinative copper(II) complexes with polydentate aminopyridine ligands. **Inorganica Chimica Acta**, v. 324, p. 1-15, 2001.
- 71 CHANDRA, S.; GUPTA, L. K.; SHARMA, S. Synthesis and spectral studies of transition metal complexes with 5,7,12,14-tetrametil-1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-4,7,11,14-tetraene, a fourteen membered tetradentate macrocyclic ligand. **Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry**, v. 31, p. 1205-1215, 2001.
- 72 BORBANE, S. A. et al. Design and fabrication of ordered mesoporous alumina scaffold for drug delivery of poorly water soluble drug. **Austin Therapeutics.**, v. 2, p. 1015-1019, 2015.
- 73 TONUCCI, M. C. **Adsorção de diclofenaco, estradiol e sulfametoxazol em carvões ativados e nanotubos de carbono**: estudos cinéticos e termodinâmicos. 2014. 109 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia Ambiental) - Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, 2014.
- 74 BRATU, I. et al. FTIR and X-ray spectroscopic investigations of Na-diclofenac-cyclodextrins interactions. **Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 54, p. 191-196, 1998.
- 75 KENAWI, I. M.; BARSOUM, B. N.; YOUSSEF, M. A. Cetirizine dihydrochloride interaction with some diclofenac complexes. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 26, p. 341-348, 2005.

- 76 TERPSTRA, P. A.; OTTO, C.; GREVE, J. Non-coincidence splitting of the 1505 cm<sup>-1</sup> adenine base vibration is due to coupling to water via hydrogen bonding. **The Journal of Chemical Physics**, v. 106, p. 846-848, 2015.
- 77 EL-NAGGAR, M. E. et al. Synthesis, characterization, release kinetics and toxicity profile of drug-loaded starch nanoparticles. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 81, p. 718-729, 2015.
- 78 LOELE, G. et al. Photostability and ex-vivo permeation studies on diclofenac in topical niosomal formulations. **International Journal of Applied Pharmaceutical**, v. 494, p. 490-497, 2015.
- 79 LIU, K. et al. Photoreactivity of metal–organic frameworks in aqueous solutions: metal dependence of reactive oxygen species production. **Environmental Science & Technology**, v. 50, p. 3634-3640, 2016.
- 80 JIANG, K. et al. Pressure controlled drug release in a Zr-cluster-based MOF. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 4, p. 6398-6401, 2016.
- 81 HORCAJADA, P. et al. Porous metal–organic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging. **Nature Materials**, v. 9, p. 172-178, 2010.
- 82 McKINLAY, A. C. et al. Exceptional behavior over the whole adsorption-storage-delivery cycle for NO in porous metal organic frameworks. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, p. 10440-10444, 2008.
- 83 HE, C. et al. Nanoscale metal–organic frameworks for the co-delivery of cisplatin and pooled siRNAs to enhance therapeutic efficacy in drug-resistant ovarian cancer cells. **Journal of the American Chemical Society**, v. 136, p. 5181-5184, 2014.
- 84 BERNINI, M. C. et al. Screening of bio-compatible metal–organic frameworks as potential drug carriers using Monte Carlo simulations. **Journal of Materials Chemistry B**, v. 2, p. 766-774, 2014.
- 85 ORELLANA-TRAVA, C. et al. Amorphous metal–organic frameworks for drug delivery. **Chemical Communications**, v. 51, p. 13878-13881, 2015.
- 86 MALEK, S. N. A. et al. Phytochemical and cytotoxic investigations of *Alpinia mutica* rhizomes. **Molecules**, v. 16, p. 583-589, 2011.